# Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Zusammenfassende Dokumentation**

# über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

# Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach $\S$ 35a SGB V

## Regorafenib

Vom 20. März 2014

## Inhalt

Α.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekosten	12
4.	Verfahrensablauf	12
5.	Beschluss	15
6.	Anhang	21
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	21
B.	Bewertungsverfahren	26
1.	Bewertungsgrundlagen	26
2.	Bewertungsentscheidung	26
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	26
2.2	Nutzenbewertung	26
2.2.	.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	26
2.2.	.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	26
2.2.	.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	26
2.2.	.4 Therapiekosten	26
	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	27
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	27
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	32
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	33
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung	33
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	34

5.1	Stellungnahme: Bayer Vital GmbH	34
5.2	Stellungnahme: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	128
5.3	Stellungnahme: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	139
5.4	Stellungnahme: medac GmbH	154
5.5	Stellungnahme: Merck Serono GmbH, Darmstadt	157
5.6	Stellungnahme: Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	166
5.7	Stellungnahme: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V	176
D.	Anlagen	188
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	188
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	215
3.	Ergänzende Stellungnahmen	236
4.	Addendum des IQWiG	244

## 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

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 (<a href="www.g-ba.de">www.g-ba.de</a>) 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 festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> 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<sup>®</sup> 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, Patientenindividuell 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.

4

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 4.1 vom 28.11.2013. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

- 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 nichtmedikamentöse 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<sup>®</sup>) ist in Kombination mit einer Chemotherapie bestehend aus Irinotecan/ 5-Fluorouracil/Folinsäure (FOLFIRI) zugelassen zur Behandlung erwachsender 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-basierten 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. BGBI I S. 3108 ff.), wird das sog. Wirtschaftlichkeitskriterium in Kapitel 5 § 6 Nr. 5 VerfO ("Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vor-

zugsweise 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 therapierelevanten 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.<sup>2</sup> 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 Eva-

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Gesundheit in Deutschland. Juli 2006

luierung (8 Wochen) war es bereits bei mehr als 50 % der Patienten in beiden Behandlungsgruppen zu einem Progress gekommen.<sup>3</sup>

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 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 Tumoransprechrate (ORR) und assoziierte Endpunkte

Die Endpunkte "Objektive Tumoransprechrate (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 Endpunkts 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.

\_

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> European Medicines Agency (EMA). Assessment Report Stivarga (Regorafenib). 27. Juni 2013

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  $\geq$  3) waren die mit Regorafenib behandelten Patienten statistisch signifikant häufiger von schweren unerwünschten Ereignissen mit einem CTCAE-Grad  $\geq$  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  $\geq$  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 Schwergrades 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 Schweregerade (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 therapierelevanten 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 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 Bundessozialgerichts (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 nachprüfbare 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 vorgelegten Nachweise sowohl im Umfang als auch in der Aussagesicherheit 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 <u>Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden</u> 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 Dossiers 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 Dossiers 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 Stellung- nahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhö- rung
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

## 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 – Regorafenib

Vom 20. März 2014

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 20. März 2014 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. März 2014 (BAnz AT 14.04.2014 B1), wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Regorafenib wie folgt ergänzt:

## Regorafenib

Beschluss vom: 20. März 2014 In Kraft getreten am: 20. März 2014

BAnz AT 25.04.2014 B4

## **Zugelassenes Anwendungsgebiet:**

Stivarga<sup>®</sup> 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, Patientenindividuell 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:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Studienergebnisse nach Endpunkten:1

Mortalität		<u>-</u>			
Endpunkt	Regorafenib + BSC	BSC	v	nib + BSC s.	
	N = 505	N = 255	BS	BSC	
	Med Überleb [95 %	enszeit	Absolute Differrenz <sup>2</sup> Effektsch renz <sup>2</sup> [95 %-k		
Gesamtüberleben	samtüberleben 2. Datenschnitt vom 2		011:		
	196 Tage [178; 222]	151 Tage [134; 177]	+ 45 Tage	HR: 0,77 [0,64; 0,94] p-Wert = 0,011	
	3. Datenschnit	t vom 13. Novei	mber 2011:		
	194 Tage [177; 214]	152 Tage [134; 178]	+ 42 Tage	HR: 0,79 [0,66; 0,94] p-Wert = 0,008	
Morbidität					
Keine verwertbaren Da	ten vorhanden.				
Progressionsfreies 59 Ta Überleben³ [57; 6		52 Tage [51; 53]	+ 7 Tage	HR: 0,49 [0,42; 0,58] p-Wert < 0,0001	
Gesundheitsbezogen	e Lebensqualitä	t			
Keine verwertbaren Da	ten vorhanden.				
Nebenwirkungen					
Endpunkt	Regorafenib + BSC	BSC	Regorafenib + BSC vs.		
	N = 500 N = 253		50		
		ten mit Ereig- is	Absolute Diffe- renz <sup>2</sup>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	
UE gesamt <sup>4</sup>	100 %	97,0 %			
Schwerwiegende UE	43,8 %	39,5 %	_	RR: 1,11 [0,92; 1,33] p-Wert = 0,269	
Schwere UE CTCAE-Grad ≥ 3	78,0 %	49,0 %	+ 29,0 %	RR: 1,59 <sup>5</sup> [1,39; 1,82] p-Wert < 0,001	
Schwere UE CTCAE-Grad 3	56,0 %	26,5 %	+ 29,5 %	RR: 2,11 [1,70; 2,63] p-Wert < 0,001	
Schwere UE CTCAE-Grad 4	8,6 %	7,9 %	_	RR: 1,09 [0,65; 1,81] p-Wert = 0,766	

Schwere UE CTCAE-Grad 5	13,4 %	14,6 %	-	RR: 0,92 [0,63; 1,33] p-Wert = 0,661
Therapieabbrüche aufgrund von UE	17,6 %	12,6 %	_	RR: 1,39 [0,96; 2,03] p-Wert = 0,081

Verwendete Abkürzungen: BSC = Best-Supportive-Care; 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; vs. = versus

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

Anzahl: 6600 bis 14 000 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 Regorafenib (Stivarga<sup>®</sup>) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 11. Februar 2014):

http://www.ema.europa.eu/docs/de\_DE/document\_library/EPAR\_-Product\_Information/human/002573/WC500149164.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Regorafenib soll 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.

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A13-37).

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Angabe nur bei signifikanten Unterschieden.

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup> Aufgrund des sehr hohen Anteils in beiden Gruppen keine Angabe zu vergleichenden Effektmaßen.

<sup>&</sup>lt;sup>5</sup> Daten aus dem Addendum des IQWiG.

# 4. Therapiekosten

# Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungs- modus	Anzahl Be- handlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungs- dauer je Be- handlung (Ta- ge)	Behandlungs- tage pro Pati- ent pro Jahr				
Zu bewertendes	Zu bewertendes Arzneimittel							
Regorafenib	In Zyklen: 1 Zyklus = 28 Tage Tag 1 bis 21: 1 x täglich	13 Zyklen <sup>6</sup>	21 pro Zyklus	273				
Best- Supportive- Care	kontinuierlich, pati- entenindividuell unterschiedlich	kontinuierlich	365	365				
Zweckmäßige Vergleichstherapie								
Best- Supportive- Care	kontinuierlich, pati- entenindividuell unterschiedlich	kontinuierlich	365	365				

<sup>&</sup>lt;sup>6</sup> Rechnerisch auf ein Jahr standardisiert.

## Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke [mg]	Dosis pro Patient pro Behand- lungstag	Verbrauch nach Wirk- stärke pro Behand- lungstag	Behand- lungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurch- schnittsverbrauch nach Wirkstärke		
Zu bewertendes Arzneimittel							
Regorafenib	40	160 mg	4 x 40 mg	273	1092 x 40 mg		
Best- Supportive- Care	Supportive-						
Zweckmäßige Vergleichstherapie							
Best- Supportive- Care	patientenindividuell unterschiedlich						

# Kosten:

## Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Arzneimittel, Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Regorafenib	5572,97 € STIVARGA 40 mg Filmtabletten Filmtabletten; 84 Stück	5301,17 € [1,80 € <sup>7</sup> ; 270,0 € <sup>8</sup> ]
Best-Supportive- Care	patientenindividuell unterschiedlich	

<sup>&</sup>lt;sup>7</sup> Rabatt nach § 130 SGB V.

Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2014

## Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

## Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient			
Zu bewertendes Arzneimittel				
Regorafenib	68 915,21 €			
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			

## II. Inkrafttreten

- 1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 20. März 2014 in Kraft.
- 2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. Oktober 2015 befristet.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter <a href="https://www.g-ba.de">www.g-ba.de</a> veröffentlicht.

Berlin, den 20. März 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss gemäß § 91 SGB V Der Vorsitzende

Hecken

<sup>&</sup>lt;sup>8</sup> Rabatt nach § 130a SGB V.

- 6. Anhang
- 6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Veröffentlicht am Freitag, 25. April 2014 BAnz AT 25.04.2014 B4 Seite 1 von 4

## 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)
Regorafenib

Vom 20. März 2014

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 20. März 2014 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. März 2014 (BAnz AT 14.04.2014 B1), wie folgt zu ändern:

١.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Regorafenib wie folgt ergänzt:

#### Regorafenib

Zugelassenes Anwendungsgebiet:

Stivarga<sup>®</sup> 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, patientenindividuell 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:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

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



Veröffentlicht am Freitag, 25. April 2014 BAnz AT 25.04.2014 B4 Seite 2 von 4

Mortalität					
Endpunkt			Regorafer	nib + BSC	
	Regorafenib + BSC N = 505	BSC N = 255	vs. BSC		
	Mediane Üb	erlebenszeit	Absolute Differenz <sup>2</sup>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert	
Gesamtüberleben	2. Datenschnitt vom 2	1. Juli 2011:			
	196 Tage [178; 222]	151 Tage [134; 177]	+ 45 Tage	HR: 0,77 [0,64; 0,94] p-Wert = 0,011	
	3. Datenschnitt vom 13	3. November 2011:			
	194 Tage [177; 214]	152 Tage [134; 178]	+ 42 Tage	HR: 0,79 [0,66; 0,94] p-Wert = 0,008	
Morbidität					
Keine verwertbaren Dat	en vorhanden.				
Progressionsfreies Überleben <sup>3</sup>	59 Tage [57; 65]	52 Tage [51; 53]	+ 7 Tage	HR: 0,49 [0,42; 0,58] p-Wert < 0,000	
Gesundheitsbezogene	Lebensqualität				
Keine verwertbaren Dat	en vorhanden.				
Nebenwirkungen					
Endpunkt	TO IS NO PROTESTS	POSTOS A		nib + BSC	
	Regorafenib + BSC N = 500	BSC N = 253	vs. BSC		
	14 = 500	IN = 255		Effektschätzer	
	Anteil Patiente	n mit Ereignis	Absolute Differenz <sup>2</sup>	[95 %-KI] p-Wert	
UE gesamt <sup>4</sup>	100 %	97,0 %			
Schwerwiegende UE	43,8 %	39,5 %	-	RR: 1,11 [0,92; 1,33] p-Wert = 0,269	
Schwere UE CTCAE-Grad ≥ 3	78,0 %	49,0 %	+ 29,0 %	RR: 1,59 <sup>5</sup> [1,39; 1,82] p-Wert < 0,001	
Schwere UE CTCAE-Grad 3	56,0 %	26,5 %	+ 29,5 %	RR: 2,11 [1,70; 2,63] p-Wert < 0,001	
Schwere UE CTCAE-Grad 4	8,6 %	7,9 %	-	RR: 1,09 [0,65; 1,81] p-Wert = 0,766	
Schwere UE CTCAE-Grad 5	13,4 %	14,6 %	-	RR: 0,92 [0,63; 1,33] p-Wert = 0,661	
Therapieabbrüche auf- grund von UE	17,6 %	12,6 %	-	RR: 1,39 [0,96; 2,03]	

<sup>Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A13-37).

Angabe nur bei signifikanten Unterschieden.

Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.

Aufgrund des sehr hohen Anteils in beiden Gruppen keine Angabe zu vergleichenden Effektmaßen.

baten aus dem Addendum des IQWiG.</sup> 



Veröffentlicht am Freitag, 25. April 2014 BAnz AT 25.04.2014 B4 Seite 3 von 4

Verwendete Abkürzungen: BSC = Best-Supportive-Care; 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; vs. = versus

- 2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen Anzahl: 6 600 bis 14 000 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 Regorafenib (Stivarga®) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 11. Februar 2014):

http://www.ema.europa.eu/docs/de\_DE/document\_library/EPAR\_-\_Product\_Information/human/002573/ WC500149164.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Regorafenib soll 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.

#### 4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der The	erapie	Behar	ndlungsmodu		ahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimi	•				,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,	(0-/	<b>P</b>
1 T:		In Zyklen: 1 Zyklus = 28 Tage Tag 1 bis 21: 1 x täglich			Zyklen <sup>6</sup>	21 pro Zyklus	273
Best-Supportive-Care		kontinuierlich, patientenindividuell unterschiedlich			tinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichst	herapie						
Best-Supportive-Care		patien	tinuierlich, entenindividuell erschiedlich		tinuierlich	365	365
Verbrauch:							
Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke	[mg]	Dosis pro Patie pro Behand tag		Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungs tag		Jahresdurch- schnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimi	ttel					,	
Regorafenib	40		160 m	9	4 x 40 mg	273	1 092 x 40 mg
Best-Supportive-Care			р	patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichst	herapie						
Best-Supportive-Care			р	atiente	enindividuell unte	rschiedlich	
Kosten: Kosten der Arzneimittel:							
Bezeichnung der Therapie			(Ar	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Arzneimittel, Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße)		Kosten	nach Abzug schriebener Rabatte
Regorafenib		F	5 572,97 € STIVARGA 40 mg Filmtabletten Filmtabletten; 84 Stück			01,17 € '; 270,0 € <sup>8</sup> ]	

Rechnerisch auf ein Jahr standardisiert.

Rabatt nach § 130 SGB V. Rabatt nach § 130a SGB V.



Veröffentlicht am Freitag, 25. April 2014 BAnz AT 25.04.2014 B4 Seite 4 von 4

Bezeichnung der Therapie	(Apothekenabgabepreis nach Arzneimittel, Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Best-Supportive-Care	patientenindivi	duell unterschiedlich

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestheraniekosten:

balliestiferapiekosteri.		
Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient	
Zu bewertendes Arzneimittel		
Regorafenib	68 915,21 €	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich	
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich	

II.

- 1. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 20. März 2014 in Kraft.
- 2. Die Geltungsdauer des Beschlusses ist bis zum 1. Oktober 2015 befristet.

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

Berlin, den 20. März 2014

Gemeinsamer Bundesausschuss gemäß § 91 SGB V Der Vorsitzende Hecken

## B. Bewertungsverfahren

## 1. Bewertungsgrundlagen

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

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 2. Januar 2014 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 Ärztegesellschaften 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 I
- (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /
- Regorafenib



Nutzenbewertung

zur Übersicht

## Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Regorafenib

#### Steckbrief

- · Wirkstoff: Regorafenib
- Handelsname: Stivarga®
- · Therapeutisches Gebiet: kolorektales Karzinom
- · Pharmazeutischer Unternehmer: Bayer Vital GmbH

## Fristen

- Beginn des Verfahrens: 01.10.2013
- Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens: 02.01.2014
- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.01.2014
- Beschlussfassung: Mitte März 2014

## Bemerkungen

Für die Nutzenbewertung werden die nach der Verfahrensordnung des G-BA 5. Kapitel § 17 Abs. 1 Satz 5 VerfO als erforderlich bezeichneten angeforderten Angaben vom pharmazeutischen Unternehmer berücksichtigt. Über die angeforderten Angaben hinausgehende Informationen werden nicht zur Nutzenbewertung berücksichtigt.

## Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2013-10-01-D-077)

http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/82/

- Modul 1 (509.8 kB, PDF)
   (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-382/2013-09-30\_Modul1\_Regorafenib\_mCRC.pdf)
- Modul 2 (581.5 kB, PDF)
   (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-383/2013-09-30\_Modul2\_Regorafenib\_mCRC.pdf)
- Modul 3 (1.8 MB, PDF)
   (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-384/2013-09-30\_Modul3\_Regorafenib\_mCRC.pdf)
- Modul 4 (2.6 MB, PDF)
   (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-385/2013-09-30\_Modul4\_Regorafenib\_mCRC.pdf)
- Ergänzung fehlender Unterlagen/Angaben zu dem Modulen 1-4 (437.7 kB, PDF)
   (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-387/2013-10-17\_Modul1-4\_Ergaenzungen\_Regorafenib\_mCRC.pdf)

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (345.1 kB, PDF) (http://www.g-ba.de/downloads/91-1033-82/Information%20zur%20zVT\_Regorafenib.pdf)

# Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Regorafenib (Stivarga®):

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, Patientenindividuell 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.

Stand der Information: August 2012

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen

http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/82/

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 02.01.2014 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG (726.4 kB, PDF)
 (http://www.g-ba.de/downloads/92-975-386/2013-12-19\_A13-37\_Regorafenib\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf)

## Stellungnahmeverfahren

#### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.01.2014
- · Mündliche Anhörung: 10.02.2014

#### Stellungnahme abgeben

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 - Regorafenib - 2013-10-01-D-077

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)

### 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 Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztegesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **23.01.2014** elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de

(mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile Stellungnahme - Regorafenib - 2013-10-01-D-077) zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene

http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/82/

Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literaturbzw. 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 10.02.2014 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 03.02.2014 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 März 2014). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/82/

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung

## Gemeinsamer Bundesausschuss



nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 10.02.2014 um 11:30 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Stand: 04.02.2014

## <u>Ablauf</u>

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

# 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Bayer Vital GmbH	23.01.2014
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	23.01.2014
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische	
Onkologie	23.01.2014
medac GmbH	22.01.2014
Merck Serono GmbH, Darmstadt	23.01.2014
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	22.01.2014
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	23.01.2014

# 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
	Hr. Meinhardt
	Hr. Dr. Scheuring
	Hr. Dr. Schwenke
Bayer Vital GmbH	Hr. Tamoschus
	Hr. PD Dr. Fetscher
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	Hr. Prof. Dr. Ludwig
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	Hr. Prof. Dr. Wörmann
	Hr. Bahr
medac GmbH	Hr. Dr. Erdmann
Merck Serono GmbH, Darmstadt	Fr. Dr. Osowski
	Fr. Dr. Krühn
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH	Fr. Dr. Rosenfeld
	Hr. Dr. Dintsios
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	Hr. Dr. Rasch

## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

## 5.1 Stellungnahme: Bayer Vital GmbH

Datum	23.01.2014
Stellungnahme zu	Regorafenib/Stivarga®
Stellungnahme von	Bayer Vital GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

## 1. Einleitung

## 2. Ergebnissicherheit

- I. Zum Ausschluss von Anti-Tumortherapien im Rahmen der BSC
- II. Zum Ausschluss von Patienten mit ECOG PS ≥ 2 im Rahmen der CORRECT Studie
- III. Einschätzung hinsichtlich der Evidenzstufe und des Verzerrungspotentials der COR-RECT Studie entsprechend der EMA Richtlinien
- IV. Zur fehlenden Angabe der Behandlungsdauer und Beobachtungsdauer der Patienten
- V. Zur Bewertung des Verzerrungspotentials für den Endpunkt Morbidität für die in die Nutzenbewertung eingeschlossene Operationalisierung

## 3. In die Nutzenbewertung eingeschlossene Endpunkte der CORRECT Studie

- I. Zum Ausschluss der Endpunkte UE Grad 1 und 2 auf Schadenseite
- II. Zu den Ausführungen zu schweren Nebenwirkungen und deren Therapierbarkeit
- III. Zum Ausschluss von PFS und ORR sowie assoziierten Endpunkten der DCR und Dauer der Tumorstabilisierung
- IV. Zu den Endpunkten im Rahmen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

## 4. Subgruppen und Effektmodifikatoren

- I. Zu den fehlenden Subgruppenanalysen der Schadenendpunkte schwere UE der CTCAE-Grade 3, 4 und 5
- II. Zu den Trennpunkten bei den in die Studie eingeschlossenen Effektmodifikatoren

## 5. Kosten der Therapie

- I. Zu den abweichenden Kosten der Tagestherapie mit Fresubin
- II. Zu den Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen
- III. Zu den Jahrestherapiekosten für BSC
- IV. Zu den Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

## 6. Gesamtbetrachtung der Nutzenbewertung

## 7. Fazit

## Anhänge

Literaturverzeichnis

# Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1. Einleitung  Am 26. August 2013 erhielt das Arzneimittel Regorafenib (Handelsname: Stivarga®) die Zulassung in der Indikation für Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom (mCRC) innerhalb der Europäische Union. Dazu wurde von der Bayer Vital GmbH am 01. Oktober 2013 das Nutzendossier vorgelegt . Am 02. Januar 2014 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vorgenommene Bewertung dieses Nutzendossiers auf seiner Webseite veröffentlicht. Die vorliegende Stellungnahme der Bayer Vital GmbH bezieht sich auf diese	
In der Gesamtschau der IQWiG-Bewertung werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Regorafenib + Best Supportive Care (BSC) im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC beurteilt. Auf Basis der im Nutzendossier verwendeten Daten aus der randomisiert kontrollierten Phase-III-Studie CORRECT ergeben sich für das IQWiG "positive und negative Effekte gleicher Ergebnissicherheit (Anhaltspunkt)" (S. 6). Während in der Kategorie Mortalität auf der positiven Seite ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß "beträchtlich" festgestellt wird, konstatiert die IQWiG-Bewertung in der Kategorie schwere Nebenwirkungen einen größeren Schaden mit Ausmaß "erheblich" (S. 6) und kommt schließlich zu einem Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Regorafenib + BSC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.	

# Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Bayer Vital GmbH folgt dieser Bewertung nicht und legt im Folgenden die Gültigkeit der im Nutzendossier gestellten Forderung eines <b>Beleges für einen beträchtlichen Zusatznutzen</b> von Regorafenib + BSC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar. Dabei werden insbesondere die Aspekte der "Ergebnissicherheit" sowie des Einschlusses und der Bewertung der "Studienendpunkte" ausführlich kommentiert.	

#### 2. Ergebnissicherheit

(Absatz 2.1 Kurzfassung sowie 2.3 Fragestellung; Insbesondere Absatz 2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und 2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens)

Das IQWiG bewertet die Ergebnissicherheit der Aussagen zum Zusatznutzen von Regorafenib bei Patienten mit metastasiertem Darmkrebs (mCRC) mit einem "Anhaltspunkt". Das IQWiG begründet diese Einschätzung im Wesentlichen damit, dass für die randomisiert kontrollierte Studie CORRECT mehrere Gründe zu einer Unsicherheit und damit zu einer Abschwächung der Ergebnisse der Aussagekraft führten.

### I. Zum Ausschluss von Anti-Tumortherapien im Rahmen der BSC

Als maßgeblicher Grund für die Herabsetzung der Ergebnissicherheit wird angeführt, dass unklar bleibt, "ob die im Rahmen der BSC ausgeschlossenen Anti-Tumortherapien zur Linderung von Symptomen Bestandteil der BSC hätten sein können" (S. 4).

Die Bayer Vital GmbH erörtert im Folgenden die Validität der vorliegenden CORRECT Studie für die Nutzenbewertung und nimmt dabei insbesondere Bezug auf die Ausführungen des G-BA im Rahmen des Beratungsgespräches [1].

Zunächst ist festzustellen, dass die ESMO-Guidelines nach Ausschöpfung der bisherigen wissenschaftlich fundierten Standardtherapien Regorafenib als medizinisch-wissenschaftlichen Standard in der dritten bzw. vierten Therapielinie benennen. Maßgeblich hierfür sind die COR-RECT-Studiendaten. Für nachfolgende Therapielinien nach Regorafenib empfehlen die ESMO-Guidelines eine Antitumortherapie nicht mehr als Standard (siehe Abbildung 1) [2].

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 (Referenz: Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Gesundheit in Deutschland. Juli 2006). 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.

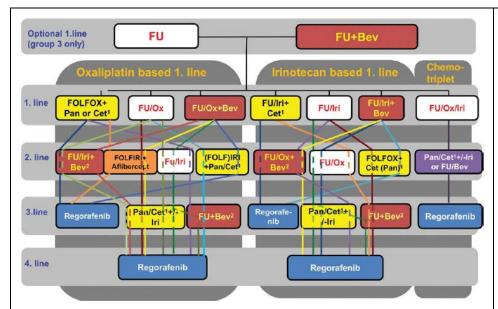


Abbildung 1: ESMO-Empfehlungen für die sequentielle palliative Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms [2]

Der G-BA unterstreicht die Empfehlung der ESMO Guideline, indem er im Rahmen des Beratungsgespräches zu Regorafenib [1] in der Indikation mCRC bestätigt, dass Regorafenib in einem "weit fortgeschrittenen Behandlungsstadium" (S. 3) eingesetzt wird, "in dem die empfohlenen Therapieregime bereits durchlaufen worden sind." (S. 3) Weiterhin bestätigt der G-BA im selben Gespräch, dass zu diesem Zeitpunkt die "derzeit empfohlenen und zugelassenen Standardtherapien für die Behandlung bereits ausgeschöpft sind sowie weitere anti-neoplastische Therapien nicht regelhaft infrage kommen." (S. 2) Daraus ergibt sich die Schlussfolgerung, dass Anti-Tumortherapien für einen erneuten Einsatz im Rahmen von BSC als Standard der Evidenzbasierten Medizin (EbM) nicht in Frage kommen. Dieser Argumentation folgt die Bayer Vital GmbH:

- Es gibt nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin keine ausreichenden Daten, die einen Zusatznutzen von Anti-

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

Tumortherapien in diesem Krankheitsstadium, in dem alle etablierten, wissenschaftlich begründeten Standardtherapien laut Zulassungsindikation von Regorafenib und laut Auswahlkriterien der CORRECT-Studie bereits ausgeschöpft sind, nachweisen können (siehe dazu den ausführlichen Schriftsatz an den GBA zur Beantragung eines Beratungsgesprächs zur Festlegung der zweckmässigen Vergleichstherapie [1]). Damit gibt es keine konkrete antineoplastische Therapie, die eine ausreichende Evidenz besitzt, um als Therapiestandard im Rahmen der BSC eingesetzt zu werden. Dies gilt sowohl für das Therapieziel Gesamtüberleben als auch für das Therapieziel Symptomkontrolle.

- Darüber hinaus hätte der Einsatz von Anti-Tumortherapien im Rahmen der CORRECT Studie allenfalls zu starken Nebenwirkungen und damit zu einer extremen Belastung für den Patienten geführt. Da Anti-Tumortherapien im Sinne der evidenzbasierten Medizin keinen Nutzen für die Patienten erbracht hätten. wäre ausschließlich der zu erwartende Schaden durch die unabdingbare Toxizität für die Patienten entstanden. Der Einschluss von Anti-Tumortherapien innerhalb von BSC hätte eine erhebliche Erweiterung des Spektrums, der Häufigkeit und der Intensität von Nebenwirkungen für die Patienten in Form von Übelkeit / Erbrechen (trotz Antiemetika), Knochenmarkstoxizität mit Blutarmut (Anämie), Abwehrschwäche (Leukozytopenie), eventuell febrilen Infektionen, erhöhter Blutungsneigung (Thrombozytopenie), Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Fatigue, Leistungsverlust, Einschränkung der ohnehin limitierten Lebensqualität und anderen Beschwerden geführt. Ein derartiges Studiendesign wäre ethisch nicht vertretbar gewesen.
- Der kombinierte Einsatz im Studienarm mit Regorafenib Behandlung wäre ebenfalls sehr fraglich gewesen. Es gibt keine Daten, die die Unbedenklichkeit der Kombination jeglicher Anti-Tumortherapien mit Regorafenib in diesem Therapiesetting demonstrieren. Eine unkontrollierte breite Kombinierbarkeit von Regorafenib mit Anti-Tumortherapien wie z.B. Capecitabin und

Mitomycin C, den beiden am häufigsten verwendeten Arzneimitteln in diesem Stadium der Therapie. hätte die Patienten potentiellen pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Interaktionen und Additionen ausgesetzt und damit unnötig gefährdet. Auch eine einseitige Zulassung von Anti-Tumortherapien im Kontrollarm allein wäre wegen des gravierenden Bias nicht sinnvoll gewesen. Das Design einer einseitigen Anti-Tumortherapie im Kontrollarm der CORRECT-Studie hätte den Vergleich mit einer spezifischen, definierten Standard-Antitumortherapie erfordert, die aber in dieser Therapiesituation nicht mehr zur Verfügung stand, weil alle evidenzbasierten Standardtherapien bereits ausgeschöpft waren.

Es liegt insgesamt keine ausreichende Evidenz vor, dass eine antineoplastische Therapie als BSC-Therapie mit dem Ziel der "unterstützenden Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität" ([1]: S. 2) infrage kommt. Der G-BA bescheinigt, dass "sich nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse kein Therapiestandard eindeutig bestimmen lässt." ([1]: S. 3) Der G-BA forderte somit in seiner Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und im Beratungsgespräch nicht den obligaten Einschluss von Anti-Tumortherapien in BSC und bestätigte die Anwendbarkeit und Validität der CORRECT-Studiendaten für die Nutzenbewertung [1].

Dass nach Beendigung der Studientherapie zwischen 25% und 30% der Patienten mit weiteren Anti-Tumortherapien behandelt wurden, ist maßgeblich auf einen starken Wunsch entweder seitens der Patienten oder der Therapeuten zurückzuführen, die in dieser, oftmals präterminalen Phase des Lebens, "nach dem letzten Strohhalm" greifen, obwohl klar ist, dass Daten für eine weitere Verlängerung des Gesamt-, des progressionsfreien Überlebens und der Symptomkontrolle sowie anderer patientenrelevanter Parameter durch Anti-Tumortherapien nicht vorliegen.

Nach diesen allgemeinen, gewichtigen Erwägungen sollen auch die spezifischen Bedenken zur internen Validität der CORRECT-Studie, die gegen die Zulässigkeit von Anti-Tumortherapien zur Symptomkontrolle

### als BSC sprachen und sprechen, genannt werden:

- Eine Zulassung von Antitumortherapien innerhalb von BSC in beiden Studienarmen wäre für den primären Endpunkt Gesamtüberleben ein erheblicher Confounder gewesen, weil man die Studienarme aufgrund der unterschiedlichen möglichen Anti-Tumortherapien (das IQWiG spezifiziert diese nicht) nicht hätte balancieren können. Dies hätte auch durch Stratifizierung nicht vermieden werden können, weil die Bildung einer Vielzahl von Strata (für jeden individuellen Anti-Tumortherapie-Typ zur Symptomkontrolle) praktisch undurchführbar gewesen wäre. Die Anti-Tumortherapien hätten nicht nur durch einen Wirksamkeitsunterschied sondern auch durch einen graduellen Unterschied in ihren Toxizitäten mit Todesfolgen (Grad 5) ein erhebliches Confounding im primären Endpunkt Gesamtüberleben hervorrufen können.
- Auch wenn es in dem der CORRECT-Studie entsprechenden Therapiesetting keine anderen anti-tumorös wirkenden Arzneimittel mit nachgewiesener Lebenszeitverlängerung gibt, so haben einige Arzneimittel doch in den verfügbaren Studien Einfluss auf das Tumorwachstum (gemessen anhand des Tumoransprechens) sowie das progressionsfreie Überleben auf niedrigem Evidenzniveau explorativ ergeben (siehe dazu den ausführlichen Schriftsatz an den GBA zur Beantragung eines Beratungsgesprächs zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, [1]). Eine Zulassung von anderen Anti-Tumortherapien als Bestandteil der BSC in der CORRECT-Zulassungsstudie hätte somit zur Folge gehabt, dass auch die sekundären Wirksamkeitsparameter PFS, Objektive Tumoransprechrate (ORR), Krankheitskontrollrate und Dauer der Tumorstabilisierung verfälscht worden wären. Da auch das Ausmaß einzelner anti-tumorös wirkender Arzneimittel auf das Tumorwachstum nicht vorhersehbar und von dem durch Regorafenib bewirkten nicht diskriminierbar ist, wäre solch ein Studiendesign unsauber und höchstwahrscheinlich von den Zulassungsbehörden nicht aner-

kannt worden. Auf der anderen Seite wäre die Toxizität insbesondere im Placebo + BSC-Arm erhöht worden, denn dort hätten wahrscheinlich mehr Patienten solche Anti-Tumortherapien bekommen. Dies hätte dazu geführt, dass das substanzspezifische Nebenwirkungsprofil von Regorafenib aufgrund überlappender Toxizitäten nicht hätte herauskristallisiert werden können.

Des Weiteren ist das Argument des Ausschlusses von Antitumortherapien in anderen Nutzenbewertungen von Präparaten, deren ZVT Best Supportive Care war nicht angeführt worden, obwohl in den jeweiligen Studien andere antitumorös wirkende Arzneimittel, genau wie in der CORRECT-Studie, weder Bestandteil der BSC waren noch im Studienprotokoll erlaubt gewesen sind und obwohl auch in diesen Studien nach Beendigung der Studientherapie andere antitumorös wirkende Therapien appliziert wurden. Beispiele hierfür sind die Nutzenbewertungsverfahren zu Enzalutamid, Vandetanib und Ipilimumab. Dass auch in deren Zulassungsstudien, die Grundlage für die Zusatznutzenbewertung waren, nach Beendigung der Studientherapie noch andere Antitumortherapien zum Einsatz kamen, zeigt z.B. die Zulassungsstudie von Enzalutamid (AFFIRM) [3]. Hier wurden in 42% im Verum- bzw. in 61% im Placeboarm antitumoröse Therapien nach Beendigung der Studientherapie angewendet, was um den Faktor 2 höher lag als in der CORRECT-Studie. Auch auf dem Gebiet des kolorektalen Karzinoms kann man eine weitere der zielgerichteten Substanzen anführen, nämlich den EGFR-Antikörper Cetuximab, der zwar vor dem Beginn der Zusatznutzenbewertung zugelassen wurde, jedoch in einem sehr ähnlichen Patientenklientel wie der CORRECT-Studie in der Zulassungsstudie geprüft wurde [4]. Auch in dieser Phase III-Studie wurde bei bisher therapierefraktären Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom gegen Best Supportive Care geprüft. Auch hier waren andere Anti-Tumortherapien ausgeschlossen und auch hier wurden nach Beendigung der Studientherapie in beiden Armen antitumorös wirkende Arzneimittel eingesetzt (im Cetuximab-Arm in 27,5% und im BSC-Arm in 23,2%). Eine Recherche von onkologischen Phase III-Studien, in denen BSC als Vergleichstherapie eingesetzt wurde, ergab, dass keine dieser

Studien andere antitumorös wirkende Substanzen neben BSC oder als Bestandteil von BSC zuließ. Es scheint also abwegig, in einer Zulassungsstudie im Kontrollarm, der aus Best Supportive Care besteht, die Zulassung von anderen antitumorös wirkenden Substanzen zu fordern.

### II. Zum Ausschluss von Patienten mit ECOG PS ≥ 2 im Rahmen der CORRECT Studie

Das IQWiG verweist darauf, dass in die CORRECT-Studie ausschließlich Patienten mit einem ECOG PS von 0 oder 1 eingeschlossen wurden, während der Zulassung nach Patienten mit einem höheren ECOG PS nicht *per se* von der Behandlung ausgeschlossen seien und Patienten mit einem ECOG PS ≥ 2 im klinischen Versorgungsalltag nicht ungewöhnlich sind (S. 34). Dies soll ebenfalls die Ergebnissicherheit negativ beeinflussen.

Jedoch ist es bei Phase-III-Studien üblich, das Patientenkollektiv relativ homogen zu halten, um die Fragestellung der Studie mit einer noch vertretbaren Anzahl von Studienpatienten valide beantworten zu können. Andererseits wird bei der Formulierung der Einschlusskriterien auch darauf geachtet, dass das Studienkollektiv repräsentativ für die Patientenpopulation der angestrebten Zulassungsindikation bleibt. Der Einschluss von Patienten mit höheren ECOG-PS-Werten hätte die Heterogenität des CORRECT-Studienkollektivs und damit das Confounding deutlich erhöht. Dieses Confounding birgt unter anderem das Risiko, dass die Studie falsch positive Ergebnisse generiert. Gerade für den Endpunkt Gesamtüberleben hätte der Einschluss von Patienten mit sehr schlechtem Allgemeinzustand (hohem ECOG-PS-Wert) und dementsprechend kurzer Lebenserwartung ein hohes Risiko für eine Überlagerung und Verfälschung des Ergebnisses (Confounding) gehabt. Die CORRECT-Studie ist bei weitem auch nicht die einzige Phase III-Studie auf dem Gebiet des metastasierten kolorektalen Karzinoms, die ihr Patientenkollektiv auf den ECOG-Status 0 und 1 beschränkt [5-12].

Alle Patienten der CORRECT-Studie hatten einen anfänglichen ECOG

Leistungsstatus (performance status: PS) von 0 oder 1. Ein ECOG-PS ≥2 wurde während der Behandlung mit Regorafenib bei 11,4% der Patienten festgestellt. Die mediane Behandlungsdauer und Tagesdosis sowie Dosismodifikations- und Dosisreduktionsraten waren mit den Placebo-Patienten mit PS ≥2 vergleichbar (8,3%). Die Mehrheit der Patienten mit PS ≥2 beendete die Therapie aufgrund einer Krankheitsprogression [13].

Es ist insbesondere anzumerken, dass die CORRECT-Studie von der European Medicines Agency (EMA) als Fundament für die erteilte Zulassung in der Indikation mCRC erachtet wurde. Demzufolge sind die Ergebnisse der CORRECT-Studie als den wissenschaftlich üblichen Standards entsprechend repräsentativ für das Zulassungskollektiv. Es wurden sowohl von Bayer als auch von der Zulassungsbehörde intensive, detaillierte Analysen von allen potentiell relevanten Subgruppen durchgeführt und keine relevanten wesentlichen Unterschiede ermittelt, die die Repräsentativität in Frage stellen würden.

# III. Einschätzung hinsichtlich der Evidenzstufe und des Verzerrungspotentials der CORRECT Studie entsprechend der EMA Richtlinien

Die IQWiG-Bewertung weist darauf hin, dass der pU bei der Einschätzung hinsichtlich der Evidenzstufe und des Verzerrungspotentials der CORRECT Studie zwar den Richtlinien der EMA folgt, jedoch nicht hinreichend begründet, warum diese Kriterien als erfüllt angesehen werden (S. 40).

Im Modul 4 (Regorafenib Dossier-Nr. 2013-10-01-D-077) auf den Seiten 146-148 wurde bereits von der Bayer Vital GmbH begründet, warum die Kategorie "Beleg" bezüglich der Aussagekraft der Nachweise als adäquat angesehen wird. Die einzelnen Kriterien wurden aufgeführt und es wurde konstatiert, dass die zu erfüllenden Kriterien von der CORRECT-Studie erfüllt, bzw. die nicht zu erfüllenden von der CORRECT-Studie nicht erfüllt werden. Da dem IQWiG diese Darstellung unzureichend

erscheint, erfolgt hier eine weitere, genauere Begründung:

Folgende Kriterien sollten vorliegen, wenn die Zulassung auf der Basis nur einer Phase III-Studie erfolgen soll.

- Interne Validität: Es sollte keinen Hinweis auf einen potentiellen Bias geben. Durch die doppelte Verblindung und Randomisierung sowie das multizentrische Design der CORRECT-Studie besteht kein Hinweis auf einen Bias.
- Externe Validität: Die Studienpopulation sollte so sein, dass man von ihr auf die zu behandelnde Patientenpopulation extrapolieren kann. Die Studienpopulation der CORRECT-Studie entspricht zu großen Teilen der in der täglichen Praxis zu behandelnden Patienten. Dies zeigte sich z.B. an der schnellen Rekrutierung, bei der es keine Schwierigkeiten gab, geeignete Patienten, trotz der geforderten Erfüllung von Ein- und Ausschlusskriterien zu finden.
- Klinische Relevanz: Die Größe des Therapieeffektes sollte so bedeutsam sein, dass sie klinisch relevant ist. Eine 23%ige Reduktion des Mortalitätsrisikos, wie sie in der CORRECT-Studie nachgewiesen wurde, ist klinisch relevant.
- Grad der statistischen Signifikanz: Die statistische Evidenz sollte grösser als das gewöhnliche Signifikanzniveau von p<0,05 sein, zusammen mit einer präzisen Schätzung des Therapieeffektes, d. h. ein enges Konfidenzintervall. Das geforderte Signifikanzniveau ist abhängig von Faktoren wie der therapeutischen Indikation, dem primären Endpunkt, der Menge unterstützender Daten und ob die zusätzlichen Analysen, die eine Konsistenz zum geplant Hauptergebnis zeigen. vorab waren. Das Signifikanzniveau liegt für den primären Endpunkt Gesamtüberleben deutlich unter dem Niveau von p<0,05, nämlich bei 0,0052 mit einem relativ engen Konfidenzintervall (0,636; 0,942). Der sekundäre Endpunkt progressionsfreies Überleben unterstützt gleichgerichtet die Wirksamkeit mit einer HR von 0,494 (95% KI 0,419; 0,582) und einem p<0,0001. Auch weitere se-

kundäre Wirksamkeitsparameter und vorab geplante Subgruppenanalysen unterstreichen die Konsistenz der Daten.

- Datenqualität. Ein engmaschiges Monitoring sowie Datenmanagement nach State-of-the-Art belegen die gute Datenqualität.
- Interne Konsistenz: Alle wichtigen Endpunkte zeigen ähnliche und damit konsistente Behandlungseffekte. Die vorgeplanten Subgruppenanalysen zeigen in der überwiegenden Mehrzahl der untersuchten Subgruppen gleichlaufende Effekte im Gesamt- sowie progressionsfreien Überleben zugunsten von Regorafenib und sind konsistent zur Gesamtpopulation.
- Zentreneffekte: Keines der Studienzentren sollte das Gesamtergebnis dominieren, weder in Bezug auf die Anzahl der Patienten noch auf die Größe des Behandlungseffektes. Keines der beteiligten Studienzentren dominiert das Gesamtergebnis, weder in Bezug auf die Anzahl der Patienten noch auf die Größe des Behandlungseffektes.
- Die Plausibilität der getesteten Hypothese. Es ist plausibel, dass die Substanz Regorafenib, die antitumoröse, antiangiogenetische und antistromatogene Wirkungen entfaltet, bei Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom, die mit mehreren Therapien vorbehandelt waren, im Gegensatz zum Placebo das Gesamtüberleben verlängert.

Folgende Kriterien sollten **nicht** vorliegen, wenn die Zulassung auf Basis nur einer Phase-III-Studie erfolgen soll.

- Fehlen einer pharmakologischen Rationale (unbekannter Wirkmechanismus). Der Wirkmechanismus von Regorafenib ist bekannt. Die Substanz hemmt Kinasen, die bei der Tumorproliferation, der Angiogenese sowie in der Tumorumgebung eine Rolle spielen.
- Neues pharmakologisches Prinzip. Bei Regorafenib handelt es sich nicht um ein neues Wirkprinzip. Die Hemmung von Kinasen ist das Wesensmerkmal z.B. der Wirkstoffgruppe der Tyrosin-

kinasehemmer, aus der bereits ca. 30 Substanzen zugelassen sind.

- Die Daten aus Phase I- und II-Studien sind limitiert oder wenig überzeugend. Die Ergebnisse mit Regorafenib aus frühen klinischen Studien bei Patienten mit soliden Tumoren im allgemeinen sowie Patienten mit kolorektalem Karzinom im Besonderen haben bereits Hinweise auf eine Wirksamkeit der Substanz gegeben.
- Therapiegebiet, auf dem es in der Vergangenheit negative Studien oder Studien gab, die vorherige anscheinend überzeugende Daten nicht bestätigen konnten. Bei Betrachtung von vorhergehenden Studien mit den antiangiogenen Substanzen Bevacizumab und Aflibercept gibt es beim Kolorektalkarzinom keine widersprüchlichen Ergebnisse zu den Daten mit der antiangiogenen Substanz Regorafenib.
- Notwendigkeit, die Wirksamkeit und/oder Verträglichkeit bei verschiedenen Subpopulationen, mit verschiedenen Komedikationen oder anderen Interventionen, oder mit verschiedenen Vergleichstherapien nachzuweisen. Bei der Therapie mit Regorafenib besteht keine Notwendigkeit, die Wirksamkeit und/oder Verträglichkeit bei verschiedenen Subpopulationen, mit verschiedenen Komedikationen oder anderen Interventionen, oder mit verschiedenen Vergleichstherapien nachzuweisen. Das Zulassungskollektiv entspricht dem der CORRECT-Studie.
- Andere Fragen, die in verschiedenen Phase-III-Studien untersucht werden müssten. Für die Zulassung von Regorafenib bei vorbehandelten Patienten mit einem metastasierten kolorektalen Karzinom ist die CORRECT-Studie ausreichend. Für dieses Kollektiv sind keine weiteren Phase III-Studien notwendig.

Im Ergebnis dieser Analyse wird die Ergebnissicherheit "Beleg" für den festgestellten Zusatznutzen beansprucht.

### IV. Zur fehlenden Angabe der Behandlungsdauer und Beobachtungsdauer der Patienten

Die Angabe der medianen und mittleren Behandlungsdauer findet sich zwar nicht im Modul 4, jedoch im ebenfalls eingereichten Studienbericht zur CORRECT-Studie und wurde vom IQWiG selbst in sein Gutachten übernommen. Die jeweiligen Beobachtungsdauern für die Betrachtung einzelner Endpunkte kann aus den Kaplan-Meier-Kurven ersehen werden (s. z.B. Nutzendossier Regorafenib Dossier-Nr 2013-10-01-D-077 Modul 4, z.B. S. 29; 76; 82).

### V. Zur Bewertung des Verzerrungspotentials für den Endpunkt Morbidität für die in die Nutzenbewertung eingeschlossene Operationalisierung

Das hier im Rahmen der Bewertung durch das IQWiG vorgebrachte Argument, das Verzerrungspotential für den Endpunkt Morbidität sei nicht für die in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossene Operationalisierung bewertet worden, erscheint nicht plausibel. Der pU stellt als Morbiditätsendpunkte die objektive Tumoransprechrate (ORR), die Krankheitskontrollrate (DCR) sowie die Dauer der Tumorstabilisierung dar. Diese sind im Modul 4 adäguat operationalisiert und entsprechend dieser Operationalisierung bezüglich des Verzerrungspotenzials bewertet. Im Bericht des IQWiG werden die im QLQ-C30 erhobenen Symptome zusätzlich als Morbiditätsendpunkte bewertet. Diese wurden im Modul 4 unter dem Endpunkt "gesundheitsbezogene Lebensqualität" operationalisiert und bezüglich des Verzerrungspotentials bewertet. Daher sei für die Bewertung des Verzerrungspotenzials der Symptomatik als Morbiditätsendpunkt auf Tabelle 4-39 und dem erklärenden Text auf Seite 95 des Moduls 4 verwiesen. Jedoch werden in dieser Stellungnahme Rücklaufquoten angeführt, die sich aus dem Patientenkollektiv ergeben, dass auch noch in der Studie behandelt und betreut wurde und nicht anhand der zu Studienbeginn randomisierten Patienten. Legt man dies zugrunde, sind die Rücklaufquoten für die beiden Lebensqualitätsinstrumente EORTC QLQ-C30 bzw. EQ-5D viel höher und liegen im Bereich von 85-95% (siehe Abschnitt 3. IV. sowie Anhang 1).

### 3. In die Nutzenbewertung eingeschlossene Endpunkte der CORRECT Studie

(Absatz 2.1; Absatz 2.4 Subgruppenanalysen; Absatz 2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene; insbesondere Absatz 2.7.2.4.3 Ergebnisse Berücksichtigte Endpunkte sowie 2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß [...] und 2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten)

In die Bewertung des Zusatznutzens wurden vom IQWiG folgende Endpunkte eingeschlossen: Gesamtüberleben, Morbidität (Symptomatik gemessen mittels der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30), gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen mittels der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und mittels EQ-5D), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (UE), Therapieabbrüche aufgrund von UE, schwere UE (CTCAE-Grade 3, 4 und 5). Damit weicht die Beurteilung des IQWiG hinsichtlich der Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte signifikant von den Darstellungen der Bayer Vital GmbH im vorgelegten Nutzendossier zu Regorafenib ab. Im Folgenden wird die Bayer Vital GmbH Stellung zu den o.g. Kritikpunkten hinsichtlich der Studienendpunkte und deren Bewertung beziehen.

# I. Zum Ausschluss der Endpunkte UE Grad 1 und 2 auf Schadenseite

Die IQWiG-Bewertung schließt die Unterschiede in den UE vom Grad 1 und 2 zugunsten von Regorafenib völlig aus, was auch zum Ausschluss der Betrachtung der Gesamtrate UE führt (S. 38). Begründet wird dieses damit, dass UEs vom Grad 1 und 2 generell nicht patientenrelevant seien.

Dier Bayer Vital GmbH kann dieser Ausführung aus folgenden Gründen nicht folgen:

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 interpre-

- Die UE der Grade 1 und 2 zeigen im bewerteten Nutzendossier für Regorafenib bei Patienten mit metastasiertem Darmkrebs einen Vorteil zugunsten von Regorafenib + BSC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. UE Grad 1 demonstrieren einen geringeren Schaden mit Ausmaß "beträchtlich" während auch die UE Grad 2 einen geringeren Schaden mit dem Ausmaß "gering" aufweisen. Es ist evident, dass UE vom Grad 1 und 2 patientenrelevant sind, da sie vom Patienten an den Studienarzt als Beschwerden berichtet werden. Der Patient leidet unter ihnen und teilt sie deshalb seinem Arzt mit, um von ihm Rat und Hilfe zu erhalten, wie diese UE zum Abklingen gebracht oder zumindest durch symptomatische Maßnahmen gelindert werden können. Das CTCAE-System mit Gradeinteilung ist durch viele Studien validiert worden und gilt als Standard. Es gibt keine evidenzbasierten Daten, die belegen würden, das in einer binären dichotomen Aufteilung nur UE vom Grad 3-5 patientenrelevant wären und alle UE vom Grad 1-2 nicht. Weder aus der Verfahrensordnung des G-BA zur frühen Nutzenbewertung noch im Methodenpapier des IQWiG [15] geht hervor, dass UE der CTCAE-Grad 1 und 2 bei der frühen Nutzenbewertung nicht berücksichtigt werden. Im Gegenteil werden ja im IQWiG Methodenpapier 4.1 in Tabelle 4 genau für diese "nicht schwerwiegenden (bzw. nicht schweren) Symptome (bzw. Folgekomplikationen) und Nebenwirkungen" die Schwellenwerte zur Feststellung des Ausmaßes eines Effektes angegeben. Dabei wird klar geschrieben, dass eine gewisse Verbesserung noch keinen Zusatznutzen darstellen, wenn die obere Grenze des 95% Konfidenzinteralls für das Relative Risiko oberhalb von 0,90 liegt, allerdings ist ein Zusatznutzen herleitbar, wenn die obere Grenze diesen Wert unterschreitet. Die nicht schweren UE sind aber gerade dieienigen mit CTCAE Grad 1 und 2 (IQWiG - Methoden -Version 4.1.pdf).
- Darüber hinaus steht die Ablehnung der UE der CTCAE Grade 1 und 2 im Widerspruch zu anderen IQWiG Bewertungen wie z.B.

tierbar, 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 Schwergrades 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 Schweregerade (CTCAE-Grade 4 und 5) in beiden Behandlungsgruppen gleichermaßen auftraten.

für Crizotinib [16] und Ipilimumab [17], bei denen die Gesamtzahl der Patienten mit UE aller Grade in die Bewertung einfloss.

Insgesamt erscheint die Ablehnung der UE Grad 1 und 2 bei der Nutzenbewertung von Regorafenib nicht gerechtfertigt. Die Bayer Vital GmbH kann daher den Ausführungen des IQWiG nicht folgen und reklamiert den Einschluss der UE Grad 1 und 2 in die Gesamtbetrachtung der Nutzenbewertung, die für Regorafenib einen geringeren Schaden in beträchtlichem bzw. geringem Ausmaß konstatieren.

# II. Zu den Ausführungen zu schweren Nebenwirkungen und deren Therapierbarkeit

Die IQWiG-Bewertung betrachtet die UE vom Grad 3-5 relativ undifferenziert zusammenfassend als "schwere Nebenwirkungen" (S. 6). Zwischen Grad 3 und Grad 4 existieren jedoch erhebliche qualitative und quantitative Unterschiede und erst recht zwischen Grad 3 und Grad 5, der angibt, dass das UE den Tod zur Folge hatte. Im Fall der COR-RECT-Daten zu Regorafenib gibt es jedoch keine Unterschiede zwischen Regorafenib + BSC und Placebo + BSC hinsichtlich der UE vom Grad 4 und vom Grad 5. Lediglich bei bestimmten bekannten Regorafenib-Nebenwirkungen wurde eine höhere Inzidenz der UE vom Grad 3 im Regorafenib + BSC-Arm gegenüber dem Placebo + BSC-Arm festgestellt (s. Modul 4, S. 102).

Die für einen Anhaltspunkt für einen größeren Schaden von Regorafenib + BSC herangezogenen UE Grad 3 Einzelereignisse Hypertonie, Fatigue, Diarrhoe, Hand-Fuß-Syndrom und Exanthem

- lassen sich zum großen Teil gut therapieren (Nur Fatigue ist schwerer zu beeinflussen, ist aber oftmals Symptom der Tumorerkrankung per se) und
- nehmen über den Therapieverlauf hin ab (siehe Abbildung 2-7) [18].

Hinsichtlich der in der Studie beobachteten schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad  $\geq$  3) waren die mit Regorafenib behandelten Patienten statistisch signifikant häufiger von schweren unerwünschten Ereignissen mit einem CTCAE-Grad  $\geq$  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  $\geq$  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.

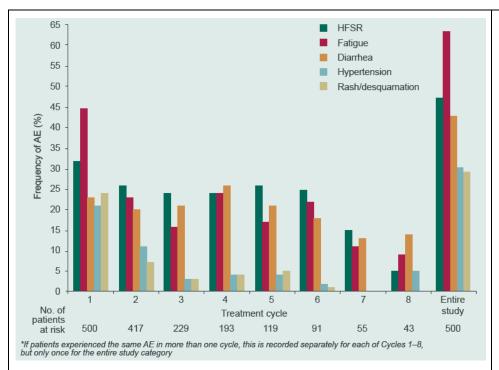


Abbildung 2: Frequenz der häufigsten unerwünschten Ereignisse (alle Grade) über die Zeit [18]

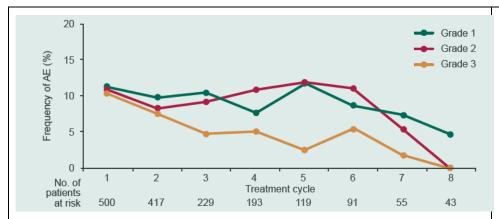


Abbildung 3: Frequenz einer HFHR über die Zeit nach Schweregrad bei mit Regorafenib behandelten Patienten [18]

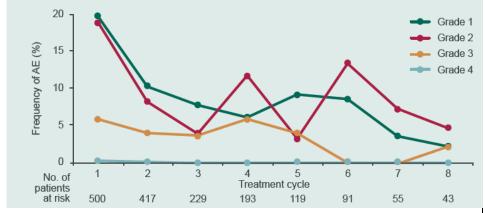


Abbildung 4: Frequenz von Fatigue über die Zeit nach Schweregrad bei mit Regorafenib behandelten Patienten [18]

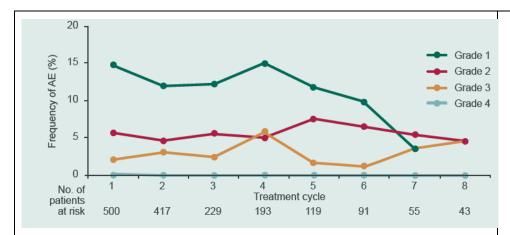


Abbildung 5: Frequenz von Diarrhoe über die Zeit nach Schweregrad bei mit Regorafenib behandelten Patienten [18]

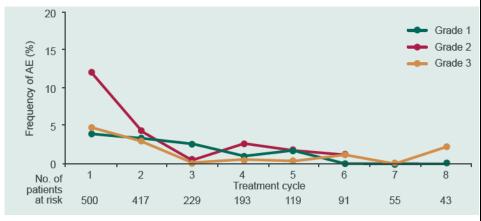


Abbildung 6: Frequenz einer Hypertonie über die Zeit nach Schweregrad bei mit Regorafenib behandelten Patienten [18]

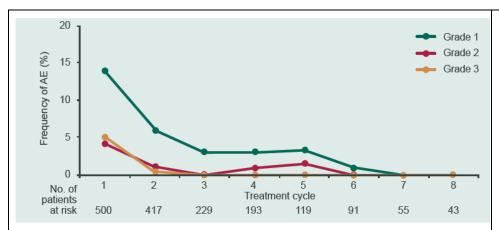


Abbildung 7: Frequenz von Exanthemen über die Zeit nach Schweregrad bei mit Regorafenib behandelten Patienten [18]

Eine therapiebedingte Hypertonie ist in der Regel gut mit den herkömmlichen Antihypertensiva zu behandeln. Diarrhoe spricht in der Regel gut auf Antidiarrhoika (Loperamid, Racecadotril, u.a.) an. Die dermatologischen Nebenwirkungen sind durch kortisonhaltige Externa, Feuchtigkeitscremes mit Urea, bestimmte Verhaltensmassnahmen und natürlich durch Dosismodifikationen zu behandeln. Dass die Mehrzahl der aufgetretenen Nebenwirkungen gut zu handhaben ist, unterstreicht der Umstand, dass die Rate an Beendigungen der Studientherapie wegen UE zwischen beiden Armen (Regorafenib versus Placebo) nicht signifikant unterschiedlich war (17,6 vs. 12,6 %, RR Placebo vs. Regorafenib: 0,72 (95% KI 0,49; 1,05 )). Auch die Dosisintensität kann bei vielen Patienten durch aktives Management aufrecht erhalten werden (siehe Abb. 8) [18].

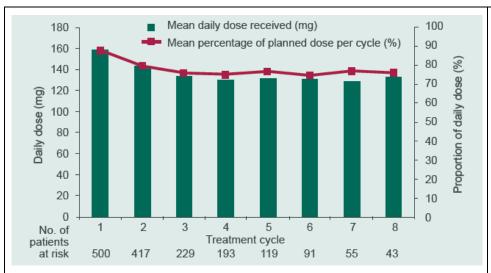


Abbildung 8: Dosisdichte von Regorafenib über die Zeit [18]

Es gibt bisher auch keine Hinweise auf eine kumulative Toxizität von Regorafenib [18].

Die Therapierbarkeit und die gewöhnliche Restitutio ad integrum dieser Nebenwirkungen, also ihre vorübergehende Natur, sollten bei der Bewertung des Parameters UE des CTCAE-Grades 3 bzw. bei der Gesamtabwägung mit herangezogen werden. Als Referenz hierzu führt die Bayer Vital GmbH den Beschluss des G-BA zur frühen Nutzenbewertung von Ipilimumab an [19]. Unter der Therapie mit Ipilimumab ergaben sich Hinweise auf einen größeren Schaden für Ipilimumab durch immunvermittelte unerwünschte Ereignisse, schwere sowie schwerwiegende immunvermittelte Ereignisse als auch für Therapieabbrüche wegen immunvermittelten unerwünschten Ereignissen. Bei der Bewertung des Zusatznutzens hat der GBA jedoch zuerkannt, dass die "Qualität der immunvermittelten unerwünschten Ereignisse nicht als derart schwerwiegend eingeschätzt wird, dass in der Abwägung zum Ausmaß des Zusatznutzens eine Herabstufung geboten ist. Für das Vorgehen beim Auftreten von immunvermittelten Ereignissen sind in der Fachinformation von Ipilimumab spezifische Richtlinien festgelegt, wodurch ein

Großteil dieser Nebenwirkungen erfolgreich behandelt werden kann" [19]. Die Nebenwirkungen von Regorafenib sind vom medizinischen Standpunkt sicherlich nicht als schwerwiegender anzusetzen als die immunvermittelten Nebenwirkungen von Ipilimumab. Auch in der Fachinformation von Regorafenib sind Handlungsanweisungen bei Auftreten von Nebenwirkungen verankert [13]. Darüber hinaus hält die Bayer Vital GmbH eine Anzahl von Informationsmaterialien für Ärzte, Patienten und Pflegepersonal zur Prophylaxe und Therapie der häufigsten Nebenwirkungen bereit [20-24]. Es ist daher konsequent, die o.g. Ausführungen zu den Nebenwirkungen bei Regorafenib entsprechend in der Nutzenbewertung zu betrachten.

# III. Zum Ausschluss von PFS und ORR sowie assoziierten Endpunkten der DCR und Dauer der Tumorstabilisierung

Die Endpunkte progressionsfreies Überleben (PFS), objektive Tumoransprechrate sowie assoziierte Endpunkte der Tumorkontrolle (DCR und Dauer der Tumorstabilisierung) werden vom IQWiG nicht in die Bewertung eingeschlossen (S. 36). Das IQWiG folgt nicht der Einschätzung, dass PFS und ORR sowie die entsprechenden assoziierten Endpunkte der Tumorkontrolle "in der im Dossier verwendeten Operationalisierung patientenrelevante Endpunkte beziehungsweise validierte Surrogatendpunkte sind" (S. 36). Auf S. 42 wird erläutert, dass dies mit der direkten Ermittlung der anderen patientenrelevanten Endpunkte und der Überlebenszeit zusammenhängt. Dies führe dazu, dass sich durch PFS, ORR und assoziierte Endpunkte der Tumorkontrolle keine neuen Erkenntnisse ergeben (S. 42). Der Endpunkt Symptomatik wird in die Betrachtung eingeschlossen, wobei die Symptomskalen nicht als Instrument vom pU verwendet wurden (S. 36).

Die Bayer Vital GmbH kann den Ausführungen des IQWiG hier nicht gänzlich folgen. Durch den Verweis auf den Abschnitt 2.7.2.9.4 erhofft man sich eine Begründung der Ablehnung seitens des IQWiG der vom pU als patientenrelevant angesehenen Parameter. Diese Begründung

### 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.

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 bildgebender Verfahren, was für eine Einstufung als patientenrelevanter Endpunkt nicht ausreicht. Unter Berücksichtigung der o.g. Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrele-vanz 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 Tumoransprechrate (ORR) und assoziierte Endpunkte
Die Endpunkte "Objektive Tumoransprechrate (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 Endpunkts ausschließlich mittels bild-

fehlt jedoch in dem auf ihn verwiesenen Abschnitt oder sonst in der Dossierbewertung. Es wird ausgeführt, dass "auf die Auseinandersetzung mit den Ausführungen des pU verzichtet wird", da die Parameter nicht als patientenrelevant angesehen werden (S.42). Die Patientenrelevanz dieser Endpunkte wurde jedoch ausführlich im Modul 4 des Nutzendossiers dargelegt. Insbesondere das progressionsfreie Überleben (PFS) muss hier nach Einschätzung der Bayer Vital GmbH als relevanter Parameter Beachtung finden, da er eindeutig den Effekt des primären Endpunktes Gesamtüberleben stützt. Dazu ist anzumerken, dass ein radiologischer Progress eine signifikante Zunahme der Tumorlast dokumentiert. Die Zunahme der Tumorlast korreliert mit der Verschlechterung des Allgemeinzustandes des Patienten und ist deshalb patientenrelevant, weil es ihm im Alltag schlechter geht und sein Lebensradius verkleinert wird. Darüber hinaus korreliert ein radiologischer Tumorprogress mit der Zunahme vorhandener Symptome und der Entstehung neuer Symptome, die für den Patienten an sich relevant sind [25, 26]. Zudem bedeutet jeder radiologische Progress für den Patienten per se eine gravierende psychische Belastung, weil er sich dessen bewusst wird, dass seine verbleibende Lebensspanne kürzer wird und weniger Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Die Endpunkte PFS, ORR, DCR sind seit langem medizinisch-wissenschaftlich nicht nur als Surrogatendpunkte in Studien, sondern als Kriterien für einen therapeutischen Nutzen per se etabliert [27]. Auch die Therapiesteuerung anhand von radiologischen Progressen, was durch positive PFS-Daten und DCR-Daten aus Studien gestützt wird, die mit OS-Daten, wie im Fall von CORRECT korrelieren und dadurch validiert werden, stellt einen direkten Zusatznutzen für den Patienten dar [28].

gebender Verfahren erfolgte.

# IV. Zu den Endpunkten im Rahmen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Die gesundheitsbezogenen Endpunkte der Lebensqualität werden zwar eingeschlossen, erfüllen jedoch gemäß IQWiG Einschätzung (S. 36)

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

aufgrund der geringen Datenverfügbarkeit für weniger als 70% der Patienten nicht die Kriterien, um in die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen zu werden (S. 36). Das generische Instrument EQ-5D wird zwar als valide anerkannt, jedoch wird bemängelt, dass die offensichtlich mittels EQ-5D erhobenen Daten im Dossier nicht dargestellt werden (S. 37).

Es ist festzuhalten, dass im Rahmen der CORRECT-Studie mit großer Anstrengung und Sorgfalt die Erhebung der Fragebögen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität geplant und ausgeführt wurde. Die an mehreren Stellen in der IQWiG-Bewertung (S. 5, 36, 37) festgestellte Rücklaufguote von unter 70% ist unseres Erachtens nach nicht zutreffend, denn das Ausfüllen eines Fragebogens kann nur von einem Patienten erwartet werden, der auch noch in der Studie behandelt und betreut wird und nicht anhand der zu Studienbeginn randomisierten Patienten, von denen bis zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt eine bestimmte Anzahl die Studie aus unterschiedlichen Gründen verlassen hat [14]. Legt man dies zugrunde, sind die Rücklaufguoten für die beiden Lebensqualitätsinstrumente EORTC QLQ-C30 bzw. EQ-5D viel höher und liegen im Bereich von 85-95% (siehe Anhang 1). Insofern sehen wir diese Daten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der CORRECT-Studie als enorme Studienleistung an, umso mehr, da bekannt ist, dass die Rücklaufquoten bei Patienten, die eine palliative im Gegensatz zu einer kurativen Therapie bekommen, generell geringer sind [29]. Die Bayer Vital GmbH konstatiert daher den Einschluss der Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter Berücksichtigung des geringeren Evidenzniveaus.

Für die Zwecke der Zusatznutzenbewertung wurde sich für die Darstellung der krankheitsspezifischen Lebensqualität für das Instrument E-ORTC-QLQ-C30 entschieden, da dieses für die Patientenpopulation eine höhere Relevanz hat. Die Ergebnisse aus der Auswertung des eher generischen Fragebogens EQ-5D wurden dagegen primär nicht dargestellt, wurden jedoch in der Studie erhoben und sind im Studienbericht ausführlich dargestellt. Da das IQWiG diesen als patientenrelevant ansieht, werden die Hauptergebnisse im Folgenden nachgereicht.

"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.

Für den EQ-5D liegen Auswertungen für die Einzelkomponenten vor. Für diese Einzelkomponenten wurde der Anteil derjenigen Patienten errechnet, die die jeweiligen Antwortkategorien (keine Probleme, einige Probleme, extreme Probleme) wählten.

Im Studienbericht liegen pro Behandlungsarm Werte zur Änderung. beziehungsweise Werte zum Behandlungsende für den Summenscore, eine zeitadjustierte Analyse der AUC für den Summenscore sowie eine Analyse der visuellen Analogskala (VAS) vor. Die Hauptergebnisse in Bezug auf den EQ-5D werden nachfolgend noch einmal dargestellt. Der durchschnittliche EQ-5D Indexscorewert, der den allgemeinen Gesundheitsstatus beschreibt, betrug zu Studienbeginn 0,727 in der Regorafenib + BSC-Gruppe bzw. 0,738 in der Placebo + BSC-Gruppe. Der durchschnittliche Scorewert zum Ende der Therapie betrug 0,593 bzw. 0,591. Der durchschnittliche Wert der Visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D betrug zu Studienbeginn 65,4 bzw. 65,9 und zum Studienende 55,5 bzw. 57,3. Die Abnahmen zum Ausgangswert sowohl des EQ-5D-Indexscorewertes als auch der VAS-Scorewerte zu den Zeitpunkten Zyklus 2, 3, 4 sowie Ende der Therapie sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt. Klinisch bedeutsame Veränderungen werden definiert für Veränderungen im EQ-5D-Indexscorewert von 0,07 bis 0,12 und in der VAS von 7 bis 12 Punkten. Die durchschnittlichen Veränderungen zum Ausgangswert waren sowohl im EQ-5D-Indexscorewert als auch in der VAS ähnlich zwischen den beiden Gruppen. Die Unterschiede im Verlauf reflektieren die Verschlechterung des Gesundheitszustandes in beiden Gruppen.

	Veränderung zum Ausgangswert						
	Placebo +	+ BSC (N= 255)	Regorafenib + BSC (N = 505)				
•	n	Mean ±SD	n	Mean ±SD			
EQ-5D Index							
Zyklus 2	187	-0,071±0,243	354	-0,075±0,250			
Zyklus 3	56	-0,099±0,235	194	-0,049±0,243			
Zyklus 4	30	-0,034±0,269	171	-0,069±0,241			
EOT	136	-0,200±0,300	262	-0,159±0,294			
EQ-5D VAS							
Zyklus 2	187	-4,01±18,85	357	-6,45±17,74			
Zyklus 3	54	-4,66±19,62	195	-3,13±16,55			
Zyklus 4	29	2,72±24,86	170	-5,64±19,65			
EOT	134	-10,69±20,15	263	-10,95±18,74			

Abkürzungen: EOT – end of treatment (Ende der Therapie); ITT – intent to treat; VAS – visual analogue scale (visuelle Analogskala)

Tabelle 1: EQ-5D Index- und VAS-Scorewert-Veränderung zum Ausgangswert in Zyklus 2, 3, 4 und EOT (ITT) (Regorafenib Dossier-Nr 2013-10-01-D-077 M4A\_14387\_Studienbericht: Table 14.2 / 28, S 195)

Die Auswertung des Lebensqualitätsinstrumentes EORTC QLQ-C30 konzentrierte sich im Modul 4 des Nutzendossiers auf die funktionalen Skalen. Auch die Symptome, die mittels bestimmter Fragen des E-ORTC QLQ-C30 erhoben werden, sind im Studienbericht ausgewertet und werden nachfolgend dargestellt:

	E	Behandlı	ıngsgrup	pe: Rego	rafenib	160 mg (N	l=505)	Behar	ndlungsgi	ruppe: Pla	acebo (N	N=255)	
					1/	.v					1/	V	
		147				ränderung		147	b .: D .			änderung	
		VV	ert bei Be	sucn	A	usgangsv	wert	VV	ert bei Be	sucn	A	usgangs	vert
Parameter	Besuch	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD	n	Mean	SD
Appetitlosigkeit	Zyklus 1, Tag 1	478	24,90	33,10				243	20,30	28,42			
	Zyklus 2, Tag 1	378	37,48	33,25	369	15,72	31,94	198	24,24	28,62	194	7,22	22,8
	Zyklus 3, Tag 1	200	28,00	31,60	197	10,49	32,34	61	22,95	31,35	59	10,17	24.9
	Zyklus 4, Tag 1	180	28,15	31,08	175	12,95	34,61	32	19,79	30,36	31	9,68	24,6
	EdB	277	41,40	34,68	268	20,27	34,00	147	33,79	33,33	143	17,25	29,3
Obstipation	Zyklus 1, Tag 1	478	15.90	25.50				243	16.46	26.83			
- non-panion	Zyklus 2, Tag 1	379	18.82	26.63	370	4,59	26,54	198	18.69	28.18	194	3,26	25.7
	Zyklus 3, Tag 1	201	17.08	24.75	198	3,20	26,36	61	13.11	24.55	59	3.39	28.8
	Zyklus 4, Tag 1	179	16,20	26.05	174	3,26	27,22	32	18.75	34,84	31	11,83	33,9
	EdB	277	19,25	28,49	268	4,60	29,97	146	20,09	27,54	142	6,81	26,4
Diarrhoe	Zyklus 1, Tag 1	477	12.72	22.89		1,00	20,01	240	12.08	21.93		0,01	20,
Diamioe	Zyklus 2, Tag 1	379	18.47	26.98	370	5.23	28.56	196	11.73	21,44	189	0.88	19.8
	Zyklus 3, Tag 1	199	21.94	28.70	197	8.63	30.10	59	12.99	19.59	57	-4.68	21,3
	Zyklus 4, Tag 1	178	19.10	26,70	173	6.94	28.36	32	8,33	16,93	31	-12.90	29,4
	EdB	276	20.29	27.54	268	7.34	28,71	144	12.50	22.26	139	0.96	24.7
Dunnen		476	20,23	26.74	200	1,54	20,71	243	17.28	24.49	133	0,30	24,1
Dyspnoe	Zyklus 1, Tag 1	379	26,17		369	8.67	25.48	198	21,04	26,49	194	F F0	20.7
	Zyklus 2, Tag 1			29,22 26.35		5.56	25,48				194 59	5,50	20,7
	Zyklus 3, Tag 1	201	24,54		198			61	24,59	28,48		11,30	
	Zyklus 4, Tag 1	179	22,91	26,50	174	3,83	25,81	32	18,75	26,69	31	6,45	24,9
	EdB	278	31,18	33,68	268	13,68	29,90	147	23,58	27,09	143	9,09	24,7
Müdigkeit	Zyklus 1, Tag 1	478	35,62	24,97				243	32,21	23,57			
	Zyklus 2, Tag 1	381	46,28	24,71	372	12,62	23,71	198	38,19	25,97	194	8,48	19,4
	Zyklus 3, Tag 1	200	39,17	22,89	197	8,01	22,17	61	36,89	25,94	59	9,70	20,4
	Zyklus 4, Tag 1	180	37,47	23,78	175	8,63	23,50	32	32,64	29,18	31	9,68	26,2
	EdB	279	50,90	27,43	270	17,78	23,32	147	44,41	27,56	143	16,28	22,4
Schlafstörungen	Zyklus 1, Tag 1	477	23,62	28,19				243	25,24	29,90			
_	Zyklus 2, Tag 1	379	26,82	28,15	369	3,07	29,43	197	27,24	30,06	193	3,97	27,2
	Zyklus 3, Tag 1	199	23,62	27,33	196	0,00	29,04	61	20,22	27,41	59	0,56	29,3
Zyklu EdB	Zyklus 4, Tag 1	179	23,65	26,78	173	0,58	29,96	32	16,67	28,08	31	0,00	27,2
	EdB	278	32,61	30,76	268	9,20	30,77	147	33,33	32,41	143	10,26	31,2
Übelkeit/	Zyklus 1, Tag 1	478	8,51	17,56				243	6,79	14,72			
Erbrechen	Zyklus 2, Tag 1	380	8,42	15,62	371	0,72	16,10	198	10,35	18,26	194	4,73	13,0
	Zyklus 3, Tag 1	201	6,63	13,95	198	0.67	15,38	61	6.83	14,39	59	2,54	12.3
	Zyklus 4, Tag 1	180	8,89	17,91	175	3,24	19,79	32	7,81	11,96	31	5,38	11.7
	EdB	279	12,43	19,86	270	5,68	20,59	146	10,96	19,52	142	5,75	17,3
Schmerzen	Zyklus 1, Tag 1	479	27.24	28.12			,,,,,	243	26.20	29.13			
	Zyklus 2, Tag 1	380	34.08	29.01	372	7.75	28,15	197	30.71	27.97	193	7.08	22.5
	Zyklus 3, Tag 1	201	32.09	26.97	199	9.13	27.46	61	25.96	27.98	59	6.78	22.9
	Zyklus 4, Tag 1	180	32,41	28,28	176	10,23	27,48	32	21,88	28,54	31	3,23	21,2
	EdB	278	41.97	30.03	269	16.36	30.35	147	34.81	27,65	143	11.66	23,4
	240	210	41,01	50,05	200	10,50	30,33	171	04,01	21,00	173	11,00	23,

Tabelle 2: Zusammenfassung der Statistik für EORCT-QLQ-C30 (PRO data) und Veränderung zum Ausgangswert bei Besuch (ITT) (Regorafenib Dossier-Nr 2013-10-01-D-077 M4A\_14387\_Studienbericht: Table 14.2 / 26, S 173)

Insgesamt sind die Veränderungen zum Ausgangswert bei den symptombezogenen Items des EORTC QLQ-C30 zwischen den beiden Gruppen ähnlich. Unterschiede zuungunsten von Regorafenib waren lediglich bei den Symptomfragen zur Diarrhoe im Zyklus 3 und 4, sowie zur Appetitlosigkeit im Zyklus 2 zu beobachten.

Im Zuge einer Post-hoc Analyse der EORTC QLQ-C30 Analyse wurde die Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität bezüglich einer

minimal klinisch relevanten Änderung untersucht [30]. Eine minimal klinisch relevante Änderung lag vor, wenn sich die Lebensqualität laut EORTC QLQ-C30 um mindestens 10 Punkte verschlechterte, wie in Osoba et al. beschrieben [31]. Die Analyse wurde mittels Cox Proportional Hazard Modell durchgeführt und die mediane Zeit bis zur Verschlechterung sowie das Hazard Ratio mit 95% Konfidenzintervall (95% KI) für Regorafenib vs. Placebo bestimmt. Die Cox Regression wurde stratifiziert nach KRAS-Mutationsstatus und Linie der Behandlung. In die Analyse eingeschlossen wurden alle Patienten der ITT Population, die zu Baseline und mindestens einem Nachbeobachtungszeitpunkt den Fragebogen ausgefüllt hatten. Patienten wurden zensiert zum Zeitpunkt des letzten Ausfüllens des Fragebogens, wenn noch keine minimal klinisch relevante Verschlechterung der Lebensqualität vorlag. Im Folgenden sind die Ergebnisse für diesen Endpunkt dargestellt.

Insgesamt wurden 422 Patienten des Regorafenibarms und 211 Patienten des Placeboarms in die Analyse aufgenommen. 152 (36%) unter Regorafenib und 91 (43%) unter Placebo wurden zensiert. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität für den globalen Gesundheitsstatus lag bei 8.0 (95% KI 7,1; 8,3) Wochen für Regorafenib und 8,1 (8,1; 8,4) Wochen für Placebo mit einem HR von 0,96 (0,77; 1,20). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität für die Domäne physische Funktion lag bei 8,1 (8,0; 8,7) Wochen für Regorafenib und 9,3 (8,1; 12,1) Wochen für Placebo mit einem HR von 1,14 (0,90; 1,44). Auch in dieser weiteren Analyse der Lebensqualitätsdaten, in die alle verfügbaren Daten sowie Patienten mit Daten zum letzten Visit eingingen, fand sich kein Hinweis auf Unterschiede in der Lebensqualität der Patienten in den beiden Behandlungsgruppen.

Bei Zugrundelegung des konservativsten Ansatzes zur Beurteilung der Lebensqualität, nämlich die Hinzurechnung von Progression und Tod zur minimal klinisch relevanten Änderung (3-Komponenten-Endpunkt), der nur sehr wenig Patienten zensiert, ergibt sich sogar ein signifikanter Unterschied zugunsten der Regorafenib + BSC-Gruppe (siehe Abb. 9 und 10) [30].

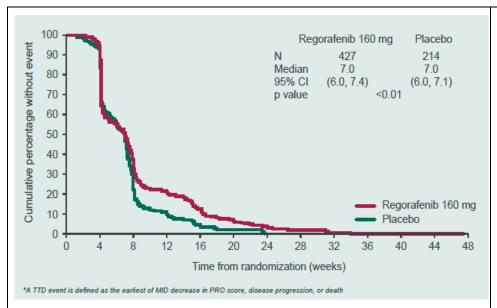


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (TTD) im Modul "Globaler Gesundheitsstaus" des EORTC QLQ-C30, basierend auf dem 3-Komponenten-Endpunkt [30]

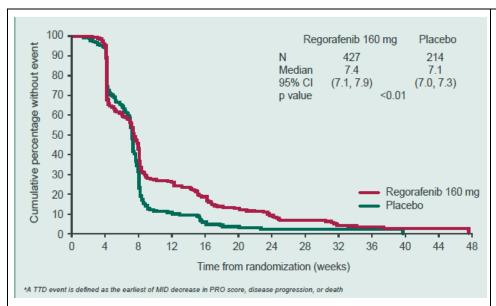


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit bis zur Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (TTD) im Modul "Physische Funktion" des EORTC QLQ-C30, basierend auf dem 3-Komponenten-Endpunkt [30]

Auch diese zusätzlichen Analysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigen, dass Regorafenib, trotz des Auftretens von unerwünschten Ereignissen, nicht das Risiko für eine Verschlechterung der Lebensqualität gegenüber Placebo erhöht [30].

### 4. Subgruppen und Effektmodifikatoren

(Absatz 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen Subgruppenanalysen; 2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, 2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und –Analyse, Subgruppen / Effektmodifikato-

ren)

Das IQWiG weist in der hier vorliegenden Nutzenbewertung von Regorafenib in der Indikation mCRC auf fehlende Subgruppenanalysen und Interaktionstests für die Schadenendpunkte schwere UE der CTCAE-Grade 3, 4 und 5 hin (S. 22). Des Weiteren werden neben fehlenden Angaben zu durchgeführten Subgruppenanalysen auch die fehlende Begründung für deren Auswahl sowie fehlende Angaben zur Methodik der Evaluation von Effektmodifikatoren kritisiert (S. 31). Die Bayer Vital GmbH wird in den folgenden Ausführungen entsprechende Daten darlegen und Stellung zu fehlenden Angaben, insbesondere methodischen Aspekten, beziehen.

### I. Zu den fehlenden Subgruppenanalysen der Schadenendpunkte schwere UE der CTCAE-Grade 3, 4 und 5

Laut IQWiG lagen für die Schadenendpunkte schwere UE der CTCAE-Grade 3, 4 und 5 im Dossier keine Subgruppenanalysen vor, "konnten aber für die Merkmale Alter, Geschlecht, Ethnie und ECOG PS selbst berechnet werden" (S. 22). Im Endpunkt Gesamtüberleben ergab sich ein inkonsistentes Bild (S. 23) und im Endpunkt UE der CTCAE-Grad 3 waren die statistisch signifikanten Effekte in den Subgruppen nicht gegenläufig und zeigten "dasselbe Ausmaß wie in der Gesamtpopulation erreicht wird" (S. 24). Für die Nutzenbewertung wurden die Ergebnisse daher nicht weiter beachtet (S. 23 / 24).

Die Bayer Vital GmbH stellt im Folgenden die fehlenden Analysen der präspezifizierten Subgruppen für die Haupttoxizitäten von Regorafenib (Hypertonie, Fatigue, Diarrhoe, Hand-Fuß-Hautreaktion, Exantheme) inklusive der Interaktionstests nach Schweregrad dar (s. Anhänge 2 – 4).

Zusammenfassend lässt sich aus diesen Subgruppenanalysen schlussfolgern, dass der Interaktionstest nur sehr sporadisch das Niveau von 0,05 unterschreitet. Dies ist bei 4 von insgesamt 198 Interaktionstests

Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

bei UEs vom Grad 1, bei 2 Interaktionstests vom Grad 2 und bei 10 Interaktionstests in der Kategorie "Total" der Fall. Berücksichtigt man hier die Limitationen des multiplen Testens mit nicht-durchgeführter Bonferroni-Korrektur, ist die Analyse als rein explorativ und keinesfalls als statistisch konfirmatorisch anzusehen. Die Effektmaße der Subgruppenkategorien sind dabei überwiegend gleichgerichtet. Die wenigen gefundenen Unterschiede bei einzelnen UE in einzelnen Graden sind in den jeweiligen Subgruppenanalysen biologisch nicht plausibel, und werden von uns als Zufallsbefunde betrachtet. Wir gehen daher bei den betrachteten Haupttoxizitäten von Regorafenib von keiner relevanten Interaktion zwischen der Behandlung und den Subgruppen aus, so dass die Bewertung der Gesamtpopulation zur Bewertung des Schadensprofils verwendet werden kann.

Nur für die UE nach CTCAE-Grad 3 und nur für die Subgruppen Ethnische Herkunft, Region und Zeit von erster Diagnose bis zur Randomisierung finden sich Belege für Interaktionen zwischen der Subgruppe und der Behandlung. Für die ethnische Herkunft Weißer und Asiate zeigt sich für beide Kategorien ein erheblich größerer Schaden. Gleiches gilt für die Trennung in die Regionen (Nordamerika, Westeuropa, Israel und Australien) gegenüber (Asien) mit höheren Odds Ratios in der asiatischen Population. In der Zeit von der ersten Diagnose der metastasierten Erkrankung bis zur Randomisierung zeigen sich gleichgerichtete ORs. Für Patienten, deren Diagnose der metastatischen Erkrankung unter 18 Monaten beträgt, ergibt sich ein OR von 1,76 (95% KI 0,85: 3,65, kein signifikanter Unterschied), für Patienten mit der Zeit größer oder gleich 18 Monaten ein OR von 4,17 (95% KI 2,87; 6,05, erheblich größerer Schaden).

Für die UE mit CTCAE Grad 1, 2, 4 und 5 ergeben sich keine Belege für Interaktionen zwischen den Subgruppen und der Behandlung, sodass hier die Analysen über die Gesamtpopulation herangezogen werden können (s. Anhang 2).

Entsprechend der Ausführungen der Bayer Vital GmbH in dieser Stellungnahme zum nicht nachvollziehbaren Ausschluss der Endpunkte UE Grad 1 und 2 wird hier nochmals reklamiert, alle Schadenendpunkte

entsprechend in die Gesamtbetrachtung der Nutzenbewertung mit einzubeziehen.

# II. Zu den Trennpunkten bei den in die Studie eingeschlossenen Effektmodifikatoren

Zwar werden die in der CORRECT Studie geplanten Effektmodifikatoren sowie die Trennpunkte bei quantitativen Merkmalen genannt, jedoch fehlen Begründungen zur Auswahl der Effektmodifikatoren sowie der Trennpunkte. "So geht für den benannten Effektmodifikator "primärer Ort der Erkrankung" aus den Studienunterlagen der CORRECT-Studie nicht hervor, dass er a priori geplant war." (S. 31)

Hierzu erläutert die Bayer Vital GmbH, dass das Studienprotokoll zur CORRECT-Studie auf S. 80 unter den Subgruppenanalysen entsprechenden baseline characteristics (z.B. ECOG Performance Status) benennt. Diese Formulierung lässt offen, ob und welche weiteren Tumorcharakteristika, die als wichtig erachtet werden, in die Subgruppenanalysen mit einbezogen werden. Der Ort der Primärlokalisation wurde als ein solcher wichtiger Parameter identifiziert und infolge dessen in die Subgruppenanalysen mit einbezogen. Sämtliche in Tabelle 4-10 in Modul 4 dargestellten Subgruppenkategorien waren prospektiv im CSR für die Analyse der Endpunkte Gesamtmortalität, PFS, UE und SUE geplant. Für die übrigen Endpunkte (außer der Lebensqualität) wurden post-hoc Subgruppenanalysen auf Basis der a priori definierten Subgruppenkategorien durchgeführt. Für die Lebensqualität wurde wegen des hohen Verzerrungspotenzials auf Subgruppenanalysen verzichtet.

Die Subgruppenkategorie Geschlecht wird standardmäßig in klinischen Studien verwendet. Die Differenzierung nach Alter mit dem Schnitt <65 Jahre vs. ≥65 Jahre ist ebenfalls eine in klinischen Studien übliche Grenze, um Effekte in jüngeren Erwachsenen im Vergleich zu Älteren zu identifizieren. Die ethnische Zugehörigkeit wird ebenfalls von den Zulassungsbehörden gefordert und wurde auf Basis der Regionen defi-

Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

niert, in denen die Studie durchgeführt wurde. Die Definition der Regionen orientiert sich an der Geographie und wurde getroffen, da eine Auswertung nach Land wegen der kleinen Stichprobenumfänge in den einzelnen Ländern nicht aussagekräftig wäre.

Die krankheits- bzw. behandlungsspezifischen Subgruppenkategorien begründen sich wie folgt:

- Zeit seit der Diagnose der metastatischen Erkrankung (<18 Monate vs. >18 Monate): Diese zeitliche Grenze wird als Anhaltspunkt für die Progressionsgeschwindigkeit der Erkrankung für bzw. die biologische Aggressivität des Tumors bzw. seiner Therapierefraktärität angesehen.
- Vorherige Antitumortherapien (Fluoropyrimidine, Oxaliplatin, Irinotecan, Bevacizumab vs. Fluoropyrimidine, Oxaliplatin, Irinotecan, Bevacizumab, Anti-EGFR-Antikörper): Die zusätzliche vorherige Gabe von Anti-EGFR-Antikörpern weist auf den KRAS-Wildtyp hin und ergänzt somit die folgende Subgruppenbildung:
- KRAS-Status (KRAS-Wildtyp vs. KRAS-Mutation): Das Vorliegen einer KRAS-Mutation ist mit einer schlechteren Prognose assoziiert. Auch wirken bei Vorliegen einer KRAS-Mutation keine EGFR-Antikörper.
- Anzahl der vorangegangenen Therapielinien (≤3 vs. >3): Die Anzahl der Therapielinien ist ein Maß für die Fortgeschrittenheit der Erkrankung und der Therapierefraktärität.
- ECOG (PS 0 vs. PS 1): Der Allgemeinzustand des Patienten im System der ECOG Performance Status-Bewertung ist eine übliche Subgruppen-kategorie, um Effekte in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand zu messen.
- Ort der Primärerkrankung (Kolon vs. Rektum): Die anatomische Lokalisation kann bei der Therapie mit einzelnen Substanzen eine Rolle spielen. Daher ist die Unterscheidung nach dem Auftreten der Erkrankung im Kolon oder Rektum eine übliche Subgruppenkategorie.

### 5. Kosten der Therapie

(Absatz 3.2.3 Kosten; insbesondere 3.2.4 Kosten für zusätzliche notwendige Leistungen; 3.2.5 Jahrestherapiekosten; sowie 5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)

In der Nutzenbewertung von Regorafenib zeigen sich in der durch das IQWiG durchgeführten Kostenberechnungen deutliche Abweichungen, maßgeblich bedingt durch Mehrkosten im Rahmen von BSC (Kosten für Fresubin (S. 47) und zusätzliche notwendige Leistungen (S. 47)). In der Quintessenz kommt die Betrachtung des IQWiG, abweichend von der Darstellung im Nutzendossier, auch aufgrund einer differenzierten Sichtweise auf minimale und maximale BSC Kosten zu einem anderen Ergebnis (S. 52). Die Bayer Vital GmbH nimmt daher in den folgenden Ausführungen Bezug auf die Unterschiede in den Betrachtungen der BSC Leistungen und der damit einhergehenden Kosten und bezieht Stellung zu der vom IQWiG abweichenden Betrachtungsweise im Rahmen der minimal- und maximal Werte der BSC Kosten.

### I. Zu den abweichenden Kosten der Tagestherapie mit Fresubin

Die Bayer Vital GmbH kann den Ausführungen des IQWiG folgen (S. 47), die Kosten anhand der aktuellen Abfrage mittels Lauer-Taxe zu berechnen. Der korrekte Namen des Präparates sollte jedoch "Fresubin Original Easy Bag" (ohne den Suffix "Drink") 500ml lauten. "Fresubin Original Easy Bag" kostet laut Lauer Taxe (Stand 15.01.2014) 6,32 Euro pro Packung und die maximale empfohlenen Dossierung entspricht 2000ml pro Tag (s. http://www.fresenius-kabi.de/fresubin\_original.htm). Daraus ergeben sich maximale Tagestherapiekosten in Höhe von 25,28 Euro pro Patient und maximale Jahrestherapiekosten von 9.227,20 Euro pro Patient.

### 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.

#### II. Zu den Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen

Das IQWiG kritisiert an dieser Stelle die fehlende Einbeziehung notwendiger Leistungen, insbesondere die der Überwachung von Stoffwechsel- und Elektrolytwerten (S. 47). Die Bayer Vital GmbH stimmt dem Institut in dieser Aussage zu.

Die Bayer Vital GmbH kann an dieser Stelle jedoch nicht nachvollziehen, ob das Institut die Nicht-Berücksichtigung der Grundpauschale in der Berechnung der Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen lediglich bemängelt oder auch in die Berechnung mit einbezieht (S. 47). Die Bayer Vital GmbH hat dementsprechend die Berechnung der Kosten der zusätzlich notwendigen GKV Leistung erneut durchgeführt, woraus sich für Regorafenib zusätzliche GKV Kosten in Höhe von 73,65 Euro pro Patient und Jahr ergeben (siehe Tabelle 4). Das IQWiG kommt an dieser Stelle zu einem Ergebnis von 77,40 Euro pro Patient und Jahr. Diese geringfügige Abweichung kann die Bayer Vital GmbH nicht nachvollziehen.

Bezeichnung der zusätz- lich notwendigen GKV- Leistung (Regorafenib)	EBM Ziffer	Kosten pro Einheit in Euro	Anzahl Messungen pro Jahr	Kosten pro Jahr in Euro
Blutdruckmessung	k.A.ª	0,00 <sup>a</sup>	k.A.	0,00
Leberfunktion: ALT (GPT)	32070	0,25	14	3,50
Leberfunktion: AST (GOT)	32069	0,25	14	3,50
Leberfunktion: Gamma-GT	32071	0,25	14	3,50
Leberfunktion: Bilirubin	32058	0,25	14	3,50
Kreatinin im Serum	32066	0,25	1	0,25
Elektrolyt: Phosphate	32086	0,40	12	0,40
Elektrolyt: Calcium	32082	0,25	12	0,25
Elektrolyt: Natrium	32083	0,25	12	0,25

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.

Elektrolyt: Kalium	32081	0,25	12	0,25
Stoffwechsel: TSH	32101	3,00	12	3,00
Stoffwechsel: Lipase	32073	0,40	12	0,40
Stoffwechsel: Amylase	32072	0,40	12	0,40
Gesamtkosten der zusätzlich	notwendige	n GKV-Leistun	g	73,65

Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM), Stand 01/2014, erstellt am 15.01.2014 (Quelle Lauertaxe)

Tabelle 4: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel (Berechnung der Bayer Vital GmbH)

# III. Zu den Jahrestherapiekosten für BSC

Das IQWiG folgt im Nutzendossier der Hypothese, dass keinerlei BSC-Kosten anfallen, wenn ein Patient kein BSC benötige (Untergrenze der BSC Kosten) (S. 48). Gleichzeitig folgt das Institut der Annahme, dass alle Medikamente in ihrer jeweiligen maximalen Dosierung und maximalen Anwendungsdauer laut Fachinformationen verabreicht werden (Obergrenze der BSC Kosten) (S. 48), sodass sich insgesamt deutlich abweichende BSC Kosten gegenüber jener vom pU im Dossier kalkulierten ergeben. Die Bayer Vital GmbH kann der Methodik des Instituts folgen und erkennt die Spannweite der Kosten von BSC zwischen 0 Euro und 66.600 Euro als valide Einschätzung an.

Zudem weist das IQWiG darauf hin, dass Patienten im klinischen Alltag im Rahmen von BSC mit weiteren Anti-Tumortherapien behandelt werden könnten. Die Bayer Vital GmbH kann diese Argumentation nachvollziehen, weist jedoch darauf hin, dass die hier angewendeten Therapieregime im klinischen Alltag aufgrund des fortgeschrittenen Krankheitsstadiums und des damit einhergehenden "nach dem letzten Strohhalm" Greifens und des "Ausprobierens" zusammenhängen. Jedoch folgen sie aus Sicht der evidenzbasierten Medizin keinesfalls therapeu-

Siehe oben stehende Ausführungen zu "Best-Supportive-Care".

a: in Versichertenpauschale enthalten

tischen Standards. Im Folgenden werden die durch den Einsatz von Anti-Tumortherapien entstehenden Kosten – analog zur Methode des IQWIG – quantifiziert. Die Spannweite wird unter folgenden theoretischen Annahmen berechnet:

- Die Untergrenze bildet der Wert 0 Euro, im Falle dass kein Patient im Rahmen von BSC mit Anti-Tumortherapien behandelt wird.
- Die Obergrenze entsteht durch die Annahme, dass die teuerste Anti-Tumortherapie in ihrer maximalen Dossierung und maximalen Anwendungsdauer bei allen Patienten als Bestandteil von BSC verabreicht wird.

Die Bayer Vital GmbH möchte darauf hinweisen, dass der Gebrauch von Anti-Tumortherapien nur dann im Rahmen von BSC erfolgen kann, wenn Patienten kein Regorafenib erhalten. Im Rahmen der Recherchen zur Epidemiologie des mCRC in Modul 3 wurde eine Studie identifiziert, die über Anti-Tumortherapien in den verschiedenen Therapielinien des mCRC berichtet [32]. Sie schließt 1.066 amerikanische Patienten ein, die zwischen 2004 und 2011 mit einem mCRC im Stadium IV diagnostiziert und sowohl mit Chemo- als auch Immuntherapien vorbehandelt wurden [32]. Laut dieser Versorgungsforschungsstudie werden folgende Anti-Tumortherapien im klinischen Alltag in dritter Therapielinie eingesetzt:

- Bevacizumab + FOLFIRI
- Bevacizumab + FOLFOX
- Capecitabine
- Capecitabine + Bevacizumab
- Cetuximab
- Cetuximab + FOLFIRI
- Cetuximab + Irinotecan
- FOLFIRI
- Irinotecan
- Panitumumab

Aufgrund fehlender Daten zu eingesetzten Therapien nach Progression in der dritten Therapielinie, wird die Annahme getroffen, dass diese Therapien auch nach der dritten Linie im klinischen Alltag eingesetzt werden könnten. Diese Annahme wird zudem durch Bayer-interne Marktforschungsdaten bestätigt.

Folgende Tabelle 5 gibt eine Übersicht über die Berechnung der Jahrestherapiekosten der verschiedenen Anti-Tumortherapien.

Th	Günstigste	Packung	Posologie	•	Jahrestherapiekosten			
Therapie	T1	T2	T1	T2	T1	T2	Total	
Bevacizumab + FOLFIRI	AVASTIN 25 mg/ml Durchstechflaschen 400mg	s. FOLFIRI	10mg/kg alle 2 Wochen	s. FOLFIRI	79.688,37€	27.586,52€	107.274,89€	
Bevacizumab + FOLFOX	AVASTIN 25 mg/ml Durchstechflaschen 400mg	s. FOLFOX	10mg/kg alle 2 Wochen	s. FOLFOX	79.688,37€	25.712,78€	105.401,15€	
Capecitabine	XELODA 500 mg Filmtabletten 120 St		1250 mg/m2 zweimal täglich über 14 Tage, gefolgt von einer 7- tägigen Pause		8.179,60 €		8.179,60 €	
Capecitabine + bevacizumab	XELODA 500 mg Filmtabletten 120 St	AVASTIN 25 mg/ml Durchstechflaschen	1000mg/m2 zweimal täglich über 14 Tage, gefolgt von einer 7- tägigen Pause	10mg/kg alle 2 Wochen	6.543,68 €	79.688,37€	86.232,05 €	
Cetuximab	ERBITUX 5 mg/ml Infusionslösung 100ml		Initialwoche 400mg/m2, dann 250mg/m2 (1mal/Woche)		53.196,28€		53.196,28 €	
Cetuximab + FOLFIRI	ERBITUX5 mg/ml Infusionslösung 100ml	s. FOLFIRI	Initialwoche 400mg/m2, dann 250mg/m2 (1mal/Woche)	s. FOLFIRI	53.196,28€	27.586,52€	80.782,80 €	
Cetuximab + Irinotecan	ERBITUX5 mg/ml Infusionslösung 100ml	IRINOTECAN Zyo 20mg/ml 300mg Kon.z.Herst.e.Inf.Lö.	Initialwoche 400mg/m2, dann 250mg/m2 (1mal/Woche)	350 mg/m2 alle 3 Wochen	53.196,28€	20.316,87€	73.513,15 €	
FOLFIRI	s. FOLFIRI		s. FOLFIRI		27.586,52€		27.586,52€	
Irinotecan	IRINOTECAN Zyo 20mg/ml 300mg Kon.z.Herst.e.Inf.Lö.		350 mg/m2 alle 3 Wochen		20.316,87€		20.316,87 €	
Panitumumab	20mg/ml 20ml Vectibix		6mg/kg 1mal alle 2 Wochen		72.791,57€		72.791,57 €	
Andere	k.A							

Tabelle 5: Kosten der Anti-Tumortherapien, die im klinischen Alltag eingesetzt werden

Wie aus Tabelle 5 entnommen werden kann, wurde die Kombinationstherapie von Bevacizumab + FOLFIRI mit Jahrestherapiekosten in Höhe von 107.275 Euro als teuerste eingesetzte Anti-Tumor Therapie identifiziert. Dieser Wert stellt demnach die Obergrenze der Kosten, die durch den Einsatz von Anti-Tumor Therapien entstehen, dar.

Es sei darauf hingewiesen, dass diese Berechnung auf einer amerikanischen Studie basiert, deren Übertragbarkeit auf die deutsche Population limitiert sein könnte. Zudem könnte die Extrapolation der Therapien aus der dritten Linie auf spätere Linien zu Unsicherheiten führen. Auf der anderen Seite sollte die hohe Fallzahl, sowie das "real-life" Setting der Studie hervorgehoben werden, wodurch die Repräsentativität der

Daten als relativ hoch einzuschätzen ist. Die sich aus dieser Berechnung ergebende Spannweite von 0 bis 107.275 Euro sollte daher als beste Schätzung betrachtet werden.

Demnach ergeben sich im klinischen Alltag im Rahmen von BSC folgende Gesamtkosten:

- (a) Kosten BSC (ohne Anti-Tumortherapien) = 0 bis 66.600 Euro
- (b) Kosten Anti-Tumortherapien = 0 bis 107.275 Euro
- (a)+(b) Kosten BSC mit Anti-Tumortherapien = 0 bis 173.875 Euro

# IV. Zu den Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Durch die vom Institut vorgeschlagenen Änderungen der BSC Kosten inklusive der Berücksichtigung der Anti-Tumortherapien (S.47-48), sowie der geringfügigen Abweichung der zusätzlichen GKV Kosten für Regorafenib, hat die Bayer Vital GmbH die Jahrestherapiekosten erneut berechnet (s. Tabelle 6). Zusammenfassend ergeben sich für Regorafenib + BSC pro Patient Jahrestherapiekosten zwischen 68.989 Euro und 135.589 Euro, während sich mit BSC pro Patient und Jahr Kosten zwischen 0 Euro und 173.875 Euro ergeben.

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>a</sup>
Regorafenib + BSC		Regorafenib:	Regorafenib:
		max. 68.915 € (13x5.301,17 €) <sup>b</sup>	max. 680.124.207 €
	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom, die zuvor mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für	Kosten zusätzlicher Leistungen: 74 €	Kosten zusätzlicher Leistungen: 726.852 €
		Kosten von BSC:	Kosten von BSC:
		0 € bis 66.600 €	0 bis 657.275.400 €
	diese nicht geeignet sind; diese Therapien umfassen Fluoropyrimidin-	Gesamt: 68.989 € bis 135.589 €	Gesamt: 680.851059 € bis 1.338.126.459 € b, c
BSC	basierte	Kosten von BSC:	Kosten von BSC:
	Chemotherapie, eine Anti-VEGF-Therapie	0 € bis 66.600 €	0 bis 657.275.400 €
	und eine Anti-EGFR- Therapie	Kosten von Anti-Tumor Therapien:	Kosten von Anti-Tumor Therapien:
		0 € bis 107.275 €	0 € bis 1.058.695.889 €
		Gesamt: 0 € bis 173.875 €	Gesamt: 0 € bis 1.715.971.289 €

a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-12 sowie Abschnitt 3.2.4, Tabelle 3-13 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.

b: Regorafenib könnte in maximal 13 Zyklen pro Jahr mit je 21 Behandlungstagen (13 Zyklen x 21 Tage = 274 Tage) verabreicht werden. Die Therapie wird bei einer Progression der Erkrankung und/oder Unverträglichkeit eingestellt. In der CORRECT-Studie erhielten die Patienten im Durchschnitt zwei bis drei Monate Regorafenib.

c: Für die sich aus der CORRECT-Studie ergebende durchschnittliche Behandlungsdauer von 3 Zyklen mit Regorafenib+BSC ergeben sich für die Zielpopulation Kosten zwischen 157.150.107 € und 321.468.957 €.

Tabelle 6: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

# 6. Gesamtbetrachtung der Nutzenbewertung

(Absatz 2.1 Kurzfassung Nutzenbewertung; 2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens, 2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf endpunktebene; 2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen; insbesondere Absatz 2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, 2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß [...])

Das IQWiG bewertet den Zusatznutzen in der Gesamtschau für das Arzneimittel Regorafenib in der Indikation mCRC als gering und mit der Aussagesicherheit eines Anhaltspunktes (S. 6, 25, 26, 27, 40, 41). Dabei werden, wie insbesondere die Tabelle 15 auf S. 26 demonstriert, lediglich auf der Nutzenseite der Endpunkt Gesamtüberleben und auf der Schadenseite die schwerwiegenden UE, die Therapieabbrüche aufgrund von UE, sowie die UE CTCAE-Grad 3, 4 und 5 eingeschlossen. Für die Morbidität und für die gesundheitsbezogene Lebensqualität fehlen laut IQWiG adäquate Daten. Somit wird in der abschließenden Gesamtbetrachtung der "beträchtliche" Nutzen beim Gesamtüberleben dem "erheblichen" Schaden bei den unerwünschten Ereignissen CTCAE-Grad 3 gegenübergestellt.

Die Bayer Vital GmbH folgt der grundsätzlichen Einschätzung des IQWiG, dass der beträchtliche Effekt des Gesamtüberlebens bedeutsamer und gewichtiger ist als Teilaspekte der Verträglichkeitsdaten (UE Grad 3). Jedoch sollte der eklatanten Differenz der Ebenen zwischen verbessertem Gesamtüberleben einerseits und einzelnen, spezifischen UE vom Grad 3 andererseits insofern Rechnung getragen werden, als dass die weit subalterne Ebene der UE Grad 3 den Gesamtüberlebensvorteil nicht wesentlich mindert. Weiterhin wird darauf hingewiesen, dass die UE von Grad 1 und 2, die zugunsten von Regorafenib ausfielen, unverständlicherweise nicht einbezogen wurden. Ihre Einbeziehung hätte jedoch zumindest zu einer deutlichen Abschwächung der Gewich-

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 therapierelevanten Nutzens und damit ein geringer Zusatznutzen von Regorafenib gegenüber Best-Supportive-Care festgestellt.

tung des größeren Schadens durch Regorafenib in UE vom Grad 3 führen müssen. Weiterhin sollten die Endpunkte PFS, ORR und DCR als Parameter eines Vorteils in der Morbidität gewertet werden. Zusätzlich stützen und stärken diese Endpunkte den primären Endpunkt Gesamtüberleben und verleihen ihm dadurch noch mehr Gewicht und Validität. Umgekehrt werden PFS, ORR und DCR auf Studieneben durch die Gleichrichtung mit dem Gesamtüberleben validiert. Außerdem sollten die Daten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf einem entsprechend angepassten Evidenzniveau in die Betrachtung einfließen.

Somit ergibt sich in der Gesamtschau ein deutlich von der IQWiG-Bewertung abweichendes Bild. Die Bayer Vital GmbH verweist daher auf folgende Betrachtung: Der "beträchtliche" Zusatznutzen im überragenden Endpunkt Gesamtüberleben wird durch den "erheblichen" Zusatznutzen im Endpunkt PFS gestützt. Demgegenüber findet sich auf der Schadenseite zwar ein größerer Schaden mit "erheblichem" Ausmaß bei den CTCAE-Grad 3 wieder, jedoch gleichzeitig in die Bewertung einzubeziehende geringere Schäden "beträchtlichen" bzw. "geringen" Ausmaßes für die UE der Grade 1 bzw. 2. Diese Gesamtbetrachtung führt in der qualitativen Integration zu einem Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen, den die Bayer Vital GmbH im Nutzendossier beansprucht und durch die vorliegende Stellungnahme argumentativ weiter untermauert hat.

# 7. Fazit

Die Bewertung des Studiendesigns und die damit einhergehende Beurteilung der Aussagesicherheit der Ergebnisse zum Zusatznutzen als "Anhaltspunkt" wird in dieser Stellungnahme entkräftet, wozu die Validität des angemessenen Studiendesigns der onkologischen Phase-III-Studie nochmals detailliert erläutert wurde:

- Regorafenib wird bereits nach ESMO Guidelines in 3. und 4. Therapielinie empfohlen, in der andere antitumoröse wirkende

Siehe oben stehende Ausführungen zu den jeweiligen Punkten.

Therapieregime bereits durchlaufen sind. Der G-BA bestätigt die Einschätzung, dass somit keine der evidenzbasierten Medizin entsprechenden anti-neoplastischen Therapien für die COR-RECT-Studie sowie für einen Vergleich mit Regorafenib hätten ausgewählt werden können. Die Bayer Vital GmbH folgt dieser Einschätzung des G-BA und hat auf dieser Basis das vorliegende Nutzendossier erstellt. Darüber hinaus wären die unvorhersehbaren Effekte und mögliche Nebenwirkungen einer kombinierten Anwendung von Regorafenib und anti-neoplastischen Therapien ethisch nicht vertretbar gewesen.

- Mit dem Ausschluss von ECOG PS ≥ 2 Patienten wurde ein in onkologischen Phase-III Studien übliches homogenes Patientenkollektiv geschaffen. Andernfalls wäre durch die Heterogenität der Studienpopulation ein deutlicher Confounding Effekt insbesondere für den primären Endpunkt Gesamtüberleben entstanden. Das Patientenkollektiv der CORRECT-Studie wird zudem von der EMA als eine den üblichen Standards entsprechende wissenschaftliche Grundlage zur Zulassung erachtet.

Darüber hinaus wurden auch die Kriterien der EMA Richtlinie hinsichtlich der hohen Evidenzstufe der vorliegenden CORRECT-Studie in dieser Stellungnahme nochmals detailliert erläutert, sodass dich in der Konsequenz die **Ergebnissicherheit eines** "Beleges" ergibt.

Bei der Betrachtung der Studienendpunkte ist eine deutliche Abweichung des IQWiG beim Einschluss von Endpunkten zur Beurteilung des Zusatznutzens gegenüber der im Dossier angeführten Endpunkte festzustellen. Die Bayer Vital GmbH beansprucht eine Betrachtung aller patientenrelevanten Endpunkte:

Die Studienendpunkte der UE der Grade 1 und 2 sind in die Gesamtbetrachtung der Nutzenbewertung mit einzubeziehen, da sie die dem IQWiG Methodenpapier entsprechenden Signifikanzparameter erfüllen und patientenrelevant sind. Die unerwünschten Ereignisse der Grade 1 bzw. 2 demonstrieren einen

- geringeren Schaden für Regorafenib gegenüber BSC mit dem Ausmaß "beträchtlich" bzw. "gering".
- Darüber hinaus legt die Bayer Vital GmbH detailliertere Erläuterungen zur limitierten Dauer und zur Kontrollierbarkeit sowie Behandelbarkeit der vom IQWiG hervorgehobenen Nebenwirkungen des Grades 3 vor. Bis auf Fatigue (per se Symptom der Tumorerkrankung) lassen sich alle auftretenden Einzelereignisse gut therapieren und nehmen zudem im Therapieverlauf deutlich ab.
- Der Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) umfasst die Krankheitsprogression, die in der Regel mit einer patientenrelevanten Verschlimmerung der Symptome einhergeht, und bestätigt den Effekt des primären Endpunktes Mortalität. Daher sollte PFS als patientenrelevanter Parameter eingeschlossen werden.
- Die Bayer Vital GmbH stellt zudem in der vorliegenden Stellungnahme dar, dass die Rücklaufguoten für die gesundheitsbezogenen Endpunkte der Lebenserwartung für die beiden Lebensqualitätsinstrumente EORTC QLQ-C30 bzw. EQ-5D durchaus im Bereich von 85 - 95% liegen, wenn die logische Annahme zugrunde gelegt wird, dass der Rücklauf nur von Patienten erwartet werden kann, die noch in der Studie behandelt und betreut werden und nicht anhand der zu Studienbeginn randomisierten Patienten, von denen bis zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt eine bestimmte Anzahl die Studie aus unterschiedlichen Gründen verlassen hat. Bei der Betrachtung mittels EQ-5D ergibt sich für beide Patientengruppen, den Behandlungsarm mit Regorafenib und den Behandlungsarm mit Placebo, eine ähnliche Verschlechterung des Gesundheitszustandes. Bei Heranziehen der Post-hoc Analyse der EORTC QLQ-C30 Daten fand sich kein Hinweis auf Unterschiede in der Lebensqualität der Patienten in den beiden Behandlungsgruppen. Bei Zugrundelegung des konservativsten Ansatzes zur Beurteilung der Lebensqualität, nämlich die Hinzurechnung von Progression und Tod zur minimal klinisch relevanten Änderung (3-Komponenten-Endpunkt), der

nur sehr wenig Patienten zensiert, ergibt sich sogar ein signifikanter Unterschied zugunsten der Regorafenib + BSC-Gruppe. Es bleibt also festzuhalten, dass Regorafenib das Risiko für eine Verschlechterung der Lebensqualität gegenüber Placebo nicht erhöht.

Somit zeigt sich in der Gesamtschau ein von der IQWiG-Bewertung abweichendes Bild: Mit der in dieser Stellungnahme erarbeiteten Darstellung zum angemessenen Studiendesign und der damit verbundenen höchsten Ergebnissicherheit sowie dem für den Patienten alles andere weit überragenden Gesamtüberlebensvorteil von beträchtlichem Ausmaß ergibt sich ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen, der durch einzelne, transiente, kontrollierbare und behandelbare UE vom Grad 3 nicht wesentlich gemindert wird. Es existiert ein solch gravierender Wertigkeitsunterschied zwischen dem Gut des Überlebens an sich und der relativ moderaten Beeinträchtigung durch die betreffenden Nebenwirkungen mit limitierter Häufigkeit bei Grad 3, dass der beträchtliche Zusatznutzen insgesamt erhalten bleibt.

Somit resultiert in der Gesamtschau ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

# Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung 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.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.14, Z.11/ 12	Anmerkung: Die Prozentzahlen der Patienten, die aufgrund einer Krankheitsprogression die Studientherapie abbrachen, sind nicht richtig. Es muss heißen 66,5% im Regorafenib-Arm und 80% im Placebo-Arm) (336 von 505 bzw. 205 von 255).  Vorgeschlagene Änderung: Dabei sind auch die Patienten erfasst, die die Therapie wegen Krankheitsprogression abgebrochen hatten (66,5 % im Regorafenib-Arm und 80 % im Placebo-Arm).	Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

# Anhänge

- 1. 16.1.9.2 Ad-hoc Completion rate of the quality of life questionnaires
- 2. Treatment emergent adverse events by CTCAE and worst CTCAE grade
- 3. 16.1.9.2 Germany Reimbursement Statistical Analysis 4 Major AEs
- 4. 16.1.9.2 Germany Reimbursement Statistical Analysis 4 Forest Plots

#### Literaturverzeichnis

- 1. Bayer Healthcare Deutschland, Antrag an den Gemeinsamen Bundesausschuss zu einem Beratungsgespräch zur Festlegung der Zweckmässigen Vergleichstherapie für die Nutzenberwertung von Regorafenib zur Behandlung des kolorektalen Karzinoms. 2012.
- 2. Schmoll, H.J., et al., ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. a personalized approach to clinical decision making. Ann Oncol, 2012. 23(10): p. 2479-516.
- 3. Scher, H.I., et al., *Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy.* N Engl J Med, 2012. 367(13): p. 1187-97.
- 4. Jonker, D.J., et al., Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. N Engl J Med, 2007. 357(20): p. 2040-8.
- 5. de Gramont, A., et al., Bevacizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy as adjuvant treatment for colon cancer (AVANT): a phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol, 2012. 13(12): p. 1225-33.
- 6. Giessen, C., et al., A randomized, phase III trial of capecitabine plus bevacizumab (Cape-Bev) versus capecitabine plus irinotecan plus bevacizumab (CAPIRI-Bev) in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the AIO KRK 0110 trial/ML22011 trial. BMC Cancer, 2011. 11: p. 367.
- 7. Hecht, J.R., et al., A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol, 2009. 27(5): p. 672-80.
- 8. Hoff, P.M., et al., Cediranib plus FOLFOX/CAPOX versus placebo plus FOLFOX/CAPOX in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: a randomized, double-blind, phase III study (HORIZON II). J Clin Oncol, 2012. 30(29): p. 3596-603.
- 9. Saltz, L., et al., *Phase III trial of cetuximab, bevacizumab, and 5-fluorouracil/leucovorin vs. FOLFOX-bevacizumab in colorectal cancer.* Clin Colorectal Cancer, 2012. 11(2): p. 101-11.
- 10. Schmoll, H.J., et al., Cediranib with mFOLFOX6 versus bevacizumab with mFOLFOX6 as first-line treatment for patients with advanced colorectal cancer: a double-blind, randomized phase III study (HORIZON III). J Clin Oncol, 2012. 30(29): p. 3588-95.
- 11. Snoeren, N., et al., A randomized two arm phase III study in patients post radical resection of liver metastases of colorectal cancer to investigate bevacizumab in combination with capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) vs CAPOX alone as adjuvant treatment. BMC Cancer, 2010. 10: p. 545.

- 12. Ye, L.C., et al., Randomized controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable colorectal liver-limited metastases. J Clin Oncol, 2013. 31(16): p. 1931-8.
- 13. Bayer Pharma AG, Fachinformation Stivarga 40mg Filmtabletten. 2013.
- 14. Osoba, D. and B. Zee, Completion rates in health-related quality-of-life assessment: approach of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Stat Med, 1998. 17(5-7): p. 603-12.
- 15. IQWIG, Allgemeine Methoden Version 4.1. 2013.
- 16. IQWIG, Crizotinib Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2013.
- 17. IQWIG, Ipilimumab Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2012.
- 18. Grothey, A., Time course of regorafenib-associated adverse events in the phase III CORRECT study, in American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal Cancers Conference. 2013: San Francisco.
- 19. Gemeinsamer Bundesausschuss, Tragende Gründe des Gemeinesamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGB V Ipilimumab. 2012.
- 20. Bayer Vital GmbH, *Die Therapie mit Stivarga und das Management von Nebenwirkungen.* 2013.
- 21. Bayer Vital GmbH, Ein Patientenbegleiter Hinweise und Tipps zu Ihrer Behandlung mit Stivarga. 2013.
- 22. Bayer Vital GmbH, Stivarga Eine neue Therapieoption beim metastasierten Kolorektalkarzinom Hinweise und Tipps für die behandlung mit Stivarga Eine Broschüre für Pflegekräfte. 2013.
- 23. Bayer Vital GmbH, Patiententagebuch Ihre Behandlung mit Stivarga. 2013.
- 24. Bayer Vital GmbH, Fatigue-Tagebuch 2013.
- 25. Matsuyama, R., S. Reddy, and T.J. Smith, Why do patients choose chemotherapy near the end of life? A review of the perspective of those facing death from cancer. J Clin Oncol, 2006. 24(21): p. 3490-6.
- 26. Victorson, D., M. Soni, and D. Cella, *Metaanalysis of the correlation between radiographic tumor response and patient-reported outcomes.* Cancer, 2006. 106(3): p. 494-504.
- 27. Fallowfield, L.J. and A. Fleissig, *The value of progression-free survival to patients with advanced-stage cancer.* Nat Rev Clin Oncol, 2012. 9(1): p. 41-7.
- 28. Zhuang, S.H., L. Xiu, and Y.A. Elsayed, Overall survival: a gold standard in search of a surrogate: the value of progression-free survival and time to progression as end points of drug efficacy. Cancer J, 2009. 15(5): p. 395-400.
- 29. Kopp, I., et al., Relation between severe illness and non-completion of quality-of-life questionnaires by patients with rectal cancer. J R Soc Med, 2003. 96(9): p. 442-8.
- 30. Chang J, e.a., Time to health stat us deterioration in regorafenib-treated patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): a post-hoc analysis of the phase III CORRECT study, in European Cancer Congress. 2013: Amsterdam. p. Abstract #2361.
- 31. Osoba, D., et al., *Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores.* J Clin Oncol, 1998. 16(1): p. 139-44.

32.	Knopf, K., et al., Survival Outcomes in US Patients With Metastatic Colorectal Cancer (mCRC): a Retrospective Database Analysis, in ASCO 2013 Gastrointestinal Cancer Symposium. 2013: San Francisco, USA.



Bay73-4506 14387

Page: 1 of 6

# 16.1.9.2 Ad-hoc Completion rate of the quality of life questionnaires

# Table of contents

16.1.9.2 Ad-hoc Completion rate of the quality of life questionnaires	]
Table 16.1.9.2 / 1: EQ-5D questionnaire - completion of the EQ-5D index and VAS by visit	
(ITT)	2
Table 16.1.9.2 / 2: EORTC QLQ-C30 questionnaire - completion of the EORTC QLQ-C30 by	
parameter and visit (ITT)	



Clinical Study Report Database cutoff 21.07.2011

Bay73-4506 14387

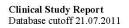
Page: 2 of 6

Table 16.1.9.2 / 1: EQ-5D questionnaire - completion of the EQ-5D index and VAS by visit (ITT)

		R	egorafenib 160	mg	300	Placebo		Total			
Parameter Subcategory	Visit	Expected	Received	%	Expected	Received	%	Expected	Received	%	
EQ-5D Index Score	Cycle 1 Day1	500	473	94.60	253	239	94.47	753	712	94.56	
	Cycle 2 Day1	419	365	87.11	211	197	93.36	630	562	89.21	
	Cycle 3 Day1	230	198	86.09	63	58	92.06	293	256	87.37	
	Cycle 4 Day1	193	175	90.67	32	31	96.88	225	206	91.56	
	Cycle 6 Day1	91	85	93.41	12	9	75.00	103	94	91.26	
	Cycle 8 Day1	43	37	86.05	2	2	100.00	45	39	86.67	
	Cycle 10 Dayl	15	14	93.33	1	1	100.00	16	15	93.75	
	Cycle 12 Dayl	4	4	100.00	0	0	9.49	4	4	100.00	
	End of Treatment	378	272	71.96	199	143	71.86	577	415	71.92	
EQ-VAS Score	Cycle 1 Day1	500	471	94.20	253	235	92.89	753	706	93.76	
	Cycle 2 Day1	419	373	89.02	211	195	92.42	630	568	90.16	
	Cycle 3 Day1	230	200	86.96	63	57	90.48	293	257	87.71	
	Cycle 4 Day1	193	176	91.19	32	31	96.88	225	207	92.00	
	Cycle 6 Day1	91	84	92.31	12	11	91.67	103	95	92.23	
	Cycle 8 Day1	43	36	83.72	2	2	100.00	45	38	84.44	
	Cycle 10 Dayl	15	14	93.33	1	1	100.00	16	15	93.75	
	Cycle 12 Dayl	4	4	100.00	0	0	200	4	4	100.00	
	End of Treatment	378	272	71.96	199	143	71.86	577	415	71.92	

Expected: Number of questionnaires expected per protocol for subjects on study.
Received: Number of questionnaires received with available scores.

GB: /by-sasp/patdb/projects/734506/14387/stat/prod\_query\_postsub/pgms/t-qseq5d-cmp-rate.sas eribu 17JAN2014 19:06
End of table

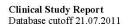


Bay73-4506 14387

Page: 3 of 6

Table 16.1.9.2 / 2: EORTC QLQ-C30 questionnaire - completion of the EORTC QLQ-C30 by parameter and visit (ITT)

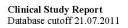
			orafenib 160		<u> </u>	Placebo		Total		
Parameter	Visit	Expected	Received	%	Expected	Received	%	Expected	Received	%
Appetite loss	Cycle 1 Day1	500	478	95.60	253	243	96.05	753	721	95.75
	Cycle 2 Day1	419	378	90.21	211	198	93.84	630	576	91.43
	Cycle 3 Day1	230	200	86.96	63	61	96.83	293	261	89.08
	Cycle 4 Day1	193	180	93.26	32	32	100.00	225	212	94.22
	Cycle 6 Day1	91	85	93.41	12	11	91.67	103	96	93.20
	Cycle 8 Day1	43	37	86.05	2	2	100.00	45	39	86.67
	Cycle 10 Day1	15	14	93.33	1	1	100.00	16	15	93.75
	Cycle 12 Day1	4	4	100.00	0	0		4	4	100.00
	End of Treatment	378	277	73.28	199	147	73.87	577	424	73.48
Cognitive Functioning	Cycle 1 Day1	500	477	95.40	253	241	95.26	753	718	95.35
	Cycle 2 Day1	419	378	90.21	211	195	92.42	630	573	90.95
	Cycle 3 Day1	230	199	86.52	63	59	93.65	293	258	88.05
	Cycle 4 Day1	193	178	92.23	32	32	100.00	225	210	93.33
	Cycle 6 Day1	91	85	93.41	12	11	91.67	103	96	93.20
	Cycle 8 Day1	43	37	86.05	2	2	100.00	45	39	86.67
	Cycle 10 Day1	1.5	14	93.33	1	1	100.00	16	1.5	93.75
	Cycle 12 Day1	4	4	100.00	0	0		4	4	100.00
	End of Treatment	378	277	73.28	199	146	73.37	577	423	73.31
Constipation	Cycle 1 Day1	500	478	95.60	253	243	96.05	753	721	95.75
	Cycle 2 Day1	419	379	90.45	211	198	93.84	630	577	91.59
	Cycle 3 Day1	230	201	87.39	63	61	96.83	293	262	89.42
	Cycle 4 Day1	193	179	92.75	32	32	100.00	225	211	93.78
	Cycle 6 Day1	91	85	93.41	12	11	91.67	103	96	93.20
	Cycle 8 Day1	43	37	86.05	2	2	100.00	45	39	86.67
	Cycle 10 Day1	15	14	93.33	1	1	100.00	16	15	93.75
	Cycle 12 Day1	4	4	100.00	0	0	•	4	4	100.00
	End of Treatment	378	277	73.28	199	146	73.37	577	423	73.31
Diarhoea	Cycle 1 Day1	500	477	95.40	253	240	94.86	753	717	95.22
	Cycle 2 Day1	419	379	90.45	211	196	92.89	630	575	91.27
	Cycle 3 Day1	230	199	86.52	63	59	93.65	293	258	88.05
	Cycle 4 Day1	193	178	92.23	32	32	100.00	225	210	93.33
	Cycle 6 Day1	91	85	93.41	12	11	91.67	103	96	93.20
	Cycle 8 Day1	43	37	86.05	2	2	100.00	45	39	86.67
	Cycle 10 Day1	15	14	93.33	1	1	100.00	16	15	93.75
	Cycle 12 Day1	4	4	100.00	0	0		4	4	100.00
	End of Treatment	378	276	73.02	199	144	72.36	577	420	72.79
Dyspnoea	Cycle 1 Day1	500	476	95.20	253	243	96.05	753	719	95.48
	Cycle 2 Day1	419	379	90.45	211	198	93.84	630	577	91.59
	Cycle 3 Dav1	230	201	87.39	63	61	96.83	293	262	89.42



Bay73-4506 14387 Page: 4 of 6

Table 16.1.9.2 / 2: EORTC QLQ-C30 questionnaire - completion of the EORTC QLQ-C30 by parameter and visit (ITT)

			orafenib 160			Placebo		Total		
Parameter	Visit	Expected	Received	%	Expected	Received	%	Expected	Received	%
	Cycle 4 Day1	193	179	92.75	32	32	100.00	225	211	93.78
	Cycle 6 Day1	91	85	93.41	12	10	83.33	103	95	92.23
	Cycle 8 Day1	43	36	83.72	2	2	100.00	45	38	84.44
	Cycle 10 Day1	15	14	93.33	1	1	100.00	16	15	93.75
	Cycle 12 Day1	4	4	100.00	0	0		4	4	100.00
	End of Treatment	378	278	73.54	199	147	73.87	577	425	73.66
Emotional Functioning	Cycle 1 Day1	500	477	95.40	253	241	95.26	753	718	95.35
	Cycle 2 Day1	419	378	90.21	211	195	92.42	630	573	90.95
	Cycle 3 Day1	230	199	86.52	63	59	93.65	293	258	88.05
	Cycle 4 Day1	193	178	92.23	32	32	100.00	225	210	93.33
	Cycle 6 Dayl	91	85	93.41	12	11	91.67	103	96	93.20
	Cycle 8 Day1	43	37	86.05	2	2	100.00	45	39	86.67
	Cycle 10 Day1	15	14	93.33	1	1	100.00	16	15	93.75
	Cycle 12 Day1	4	4	100.00	0	0		4	4	100.00
	End of Treatment	378	276	73.02	199	146	73.37	577	422	73.14
Fatigue	Cycle 1 Day1	500	478	95.60	253	243	96.05	753	721	95.75
	Cycle 2 Day1	419	381	90.93	211	198	93.84	630	579	91.90
	Cycle 3 Day1	230	200	86.96	63	61	96.83	293	261	89.08
	Cycle 4 Dayl	193	180	93.26	32	32	100.00	225	212	94.22
	Cycle 6 Dayl	91	85	93.41	12	11	91.67	103	96	93.20
	Cycle 8 Dayl	43	37	86.05	2	2	100.00	45	39	86.67
	Cycle 10 Day1	15	14	93.33	1	1	100.00	16	15	93.75
	Cycle 12 Day1	4	4	100.00	0	0		4	4	100.00
	End of Treatment	378	279	73.81	199	147	73.87	577	426	73.83
Financial Problems	Cycle 1 Day1	500	476	95.20	253	240	94.86	753	716	95.09
	Cycle 2 Day1	419	377	89.98	211	195	92.42	630	572	90.79
	Cycle 3 Day1	230	198	86.09	63	59	93.65	293	257	87.71
	Cycle 4 Day1	193	178	92.23	32	32	100.00	225	210	93.33
	Cycle 6 Dayl	91	85	93.41	12	11	91.67	103	96	93.20
	Cycle 8 Day1	43	37	86.05	2	2	100.00	45	39	86.67
	Cycle 10 Day1	15	14	93.33	1	1	100.00	16	15	93.75
	Cycle 12 Day1	4	4	100.00	ō	ō	100.00	4	4	100.00
	End of Treatment	378	276	73.02	199	146	73.37	577	422	73.14
Global health status / QoL	Cycle 1 Day1	500	476	95.20	253	240	94.86	753	716	95.09
	Cycle 2 Day1	419	377	89.98	211	195	92.42	630	572	90.79
	Cycle 3 Day1	230	199	86.52	63	57	90.48	293	256	87.37
	Cycle 4 Day1	193	178	92.23	32	32	100.00	225	210	93.33
	Cycle 6 Dayl	91	85	93.41	12	11	91.67	103	96	93.20
	Cycle 8 Day1	43	37	86.05	2	2	100.00	45	39	86.67



Bay73-4506 14387 Page: 5 of 6

Table 16.1.9.2 / 2: EORTC QLQ-C30 questionnaire - completion of the EORTC QLQ-C30 by parameter and visit (ITT)

		Reg	orafenib 160	mg		Placebo		Total		
Parameter	Visit	Expected	Received	%	Expected	Received	%	Expected	Received	%
	Cycle 12 Day1	4	4	100.00	0	0		4	4	100.00
	End of Treatment	378	274	72.49	199	144	72.36	577	418	72.44
Insomnia	Cycle 1 Day1	500	477	95.40	253	243	96.05	753	720	95.62
	Cycle 2 Day1	419	379	90.45	211	197	93.36	630	576	91.43
	Cycle 3 Day1	230	199	86.52	63	61	96.83	293	260	88.74
	Cycle 4 Day1	193	179	92.75	32	32	100.00	225	211	93.78
	Cycle 6 Day1	91	85	93.41	12	11	91.67	103	96	93.20
	Cycle 8 Day1	43	37	86.05	2	2	100.00	45	39	86.67
	Cycle 10 Day1	15	14	93.33	1	1	100.00	16	15	93.75
	Cycle 12 Day1	4	4	100.00	0	0	*	4	4	100.00
	End of Treatment	378	278	73.54	199	147	73.87	577	425	73.66
Nausea / Vomiting	Cycle 1 Day1	500	478	95.60	253	243	96.05	753	721	95.75
	Cycle 2 Day1	419	380	90.69	211	198	93.84	630	578	91.75
	Cycle 3 Day1	230	201	87.39	63	61	96.83	293	262	89.42
	Cycle 4 Day1	193	180	93.26	32	32	100.00	225	212	94.22
	Cycle 6 Day1	91	85	93.41	12	11	91.67	103	96	93.20
	Cycle 8 Day1	43	37	86.05	2	2	100.00	45	39	86.67
	Cycle 10 Day1	15	14	93.33	1	1	100.00	16	15	93.75
	Cycle 12 Day1	4	4	100.00	0	0		4	4	100.00
	End of Treatment	378	279	73.81	199	146	73.37	577	425	73.66
Pain	Cycle 1 Day1	500	479	95.80	253	243	96.05	753	722	95.88
	Cycle 2 Day1	419	380	90.69	211	197	93.36	630	577	91.59
	Cycle 3 Day1	230	201	87.39	63	61	96.83	293	262	89.42
	Cycle 4 Day1	193	180	93.26	32	32	100.00	225	212	94.22
	Cycle 6 Day1	91	85	93.41	12	11	91.67	103	96	93.20
	Cycle 8 Day1	43	37	86.05	2	2	100.00	45	39	86.67
	Cycle 10 Day1	15	14	93.33	1	1	100.00	16	15	93.75
	Cycle 12 Day1	4	4	100.00	0	0		4	4	100.00
	End of Treatment	378	278	73.54	199	147	73.87	577	425	73.66
Physical Functioning	Cycle 1 Day1	500	477	95.40	253	243	96.05	753	720	95.62
	Cycle 2 Day1	419	381	90.93	211	198	93.84	630	579	91.90
	Cycle 3 Day1	230	201	87.39	63	61	96.83	293	262	89.42
	Cycle 4 Day1	193	180	93.26	32	32	100.00	225	212	94.22
	Cycle 6 Day1	91	85	93.41	12	11	91.67	103	96	93.20
	Cycle 8 Day1	43	37	86.05	2	2	100.00	45	39	86.67
	Cycle 10 Day1	15	14	93.33	1	1	100.00	16	15	93.75
	Cycle 12 Day1	4	4	100.00	0	0		4	4	100.00
	End of Treatment	378	279	73.81	199	146	73.37	577	425	73.66



Clinical Study Report Database cutoff 21.07.2011

Bay73-4506 14387

Page: 6 of 6

Table 16.1.9.2 / 2: EORTC QLQ-C30 questionnaire - completion of the EORTC QLQ-C30 by parameter and visit (ITT)

		Reg	orafenib 160	mg	Placebo			Total		
Parameter	Visit	Expected	Received	%	Expected	Received	%	Expected	Received	%
Role Functioning	Cycle 1 Day1	500	478	95.60	253	243	96.05	753	721	95.75
	Cycle 2 Day1	419	381	90.93	211	197	93.36	630	578	91.75
	Cycle 3 Day1	230	201	87.39	63	61	96.83	293	262	89.42
	Cycle 4 Dayl	193	180	93.26	32	32	100.00	225	212	94.22
	Cycle 6 Dayl	91	85 37	93.41	12	11	91.67	103	96	93.20
	Cycle 8 Day1	43	37	86.05	2	2	100.00	45	39	86.67
	Cycle 10 Day1	15	14	93.33	1	1	100.00	16	15	93.75
	Cycle 12 Day1	4	4	100.00	0	0	*	4	4	100.00
	End of Treatment	378	279	73.81	199	146	73.37	577	425	73.66
Social Functioning	Cycle 1 Day1	500	477	95.40	253	241	95.26	753	718	95.35
_	Cycle 2 Day1	419	378	90.21	211	195	92.42	630	573	90.95
	Cycle 3 Day1	230	199	86.52	63	59	93.65	293	258	88.05
	Cycle 4 Day1	193	178	92.23	32	32	100.00	225	210	93.33
	Cycle 6 Dayl	91	85	93.41	12	11	91.67	103	96	93.20
	Cycle 8 Day1	43	37	86.05	2	2	100.00	45	39	86.67
	Cycle 10 Day1	15	14	93.33	1	1	100.00	16	15	93.75
	Cycle 12 Day1	4	4	100.00	0	0		4	4	100.00
	End of Treatment	378	276	73.02	199	146	73.37	577	422	73.14

Expected: Number of questionnaires expected per protocol for subjects on study.
Received: Number of questionnaires received with available scores.

GB: /by-sasp/patdb/projects/734506/14387/stat/prod\_query\_postsub/pgms/t-qseort-cmp-rate.sas eribu 17JAN2014 19:06
End of table

## Treatment emergent adverse events by CTCAE and worst CTCAE grade

Table 16.1.9.2 / 1: Treatment emergent adverse events by CTCAE and worst CTCAE grade - Age Group , Results from the logistic regression models (Safety Analysis set)

			Incid	lence				
NCI CTCAE Event Category /Term Code, Version 3	Worst Toxicity Grade per CTCAE Terri Code	n Category	Placebo	Regorafenib 160 mg	Odds Ratio	95% Lower Confidence Limit for Odds Ratio	95% Upper Confidence Limit for Odds Ratio	P-value for interaction 1
ANY EVENT	Grade 1	<65 yrs	24/164(14.6%)	8/307(2.6%)	0.156	0.068	0.356	0.241966
E I E I E I	Grade 1	>=65 yrs	21/89(23.6%)	4/193(2.1%)	0.069	0.023	0.207	0.2 11700
	Grade 2	<65 yrs	48/164(29.3%)	63/307(20.5%)	0.624	0.404	0.965	0.376902
		>=65 yrs	28/89(31.5%)	33/193(17.1%)	0.449	0.251	0.805	
	Grade 3	<65 yrs	48/164(29.3%)	170/307(55.4%)	2.999	2.001	4.495	0.177516
		>=65 yrs	19/89(21.3%)	110/193(57.0%)	4.883	2.729	8.735	
	Grade 4	<65 yrs	12/164(7.3%)	28/307(9.1%)	1.271	0.628	2.571	0.493420
		>=65 yrs	8/89(9.0%)	15/193(7.8%)	0.853	0.348	2.093	
	Grade 5	<65 yrs	25/164(15.2%)	36/307(11.7%)	0.739	0.426	1.280	0.271212
		>=65 yrs	12/89(13.5%)	31/193(16.1%)	1.228	0.598	2.521	
	Total	<65 yrs	157/164(95.7%)	305/307(99.3%)	6.799	1.396	33.117	N.D.
		>=65 yrs	88/89(98.9%)	193/193(100.0%)	70731	0.000	52E156	

Odds ratio is calculated as Regorafenib over Placebo group.

1) The p-value for interaction was calculated using a logistic regression model including treatment group, subgroup, and treatment by subgroup interaction as covariates.

Note: If a minimum of 5 events was observed in both the Regorafenib and Placebo groups combined and at least 1 event was observed in each group then the odds ratio will be

Note: N.D. No interaction p-value was calculated, because in at least one category of the subgroup no event occurred or 100% event rate was observed within a treatment group. End of table

Table 16.1.9.2 / 2: Treatment emergent adverse events by CTCAE and worst CTCAE grade - Sex , Results from the logistic regression models (Safety Analysis set)

			Inci	dence				
	Worst					95%		
NCI CTCAE	Toxicity					Lower	95% Upper	
Event Category	Grade per					Confidence	Confidence	
Term Code,	CTCAE Ten	m		Regorafenib	Odds	Limit for	Limit for	P-value fo
Version 3	Code	Category	Placebo	160 mg	Ratio	Odds Ratio	Odds Ratio	interaction 1
ANY EVENT	Grade 1	M	32/152(21.1%)	9/307(2.9%)	0.113	0.052	0.244	0.939722
		F	13/101(12.9%)	3/193(1.6%)	0.107	0.030	0.385	
	Grade 2	M	40/152(26.3%)	60/307(19.5%)	0.680	0.430	1.075	0.171741
		F	36/101(35.6%)	36/193(18.7%)	0.414	0.240	0.714	
	Grade 3	M	42/152(27.6%)	169/307(55.0%)	3.207	2.106	4.885	0.472672
		F	25/101(24.8%)	111/193(57.5%)	4.115	2.411	7.023	
	Grade 4	M	12/152(7.9%)	23/307(7.5%)	0.945	0.457	1.954	0.538776
		F	8/101(7.9%)	20/193(10.4%)	1.344	0.570	3.168	
	Grade 5	M	23/152(15.1%)	44/307(14.3%)	0.938	0.543	1.621	0.810720
		F	14/101(13.9%)	23/193(11.9%)	0.841	0.412	1.715	
	Total	M	149/152(98.0%)	305/307(99.3%)	3.071	0.508	18.575	N.D.
		F	96/101(95.0%)	193/193(100.0%)	503455	0.000	16E195	

Odds ratio is calculated as Regorafenib over Placebo group.

1) The p-value for interaction was calculated using a logistic regression model including treatment group, subgroup, and treatment by subgroup interaction as covariates.

Note: If a minimum of 5 events was observed in both the Regorafenib and Placebo groups combined and at least 1 event was observed in each group then the odds ratio will be computed. Note: N.D. No interaction p-value was calculated, because in at least one category of the subgroup no event occurred or 100% event rate was observed within a treatment group. End of table

Table 16.1.9.2 / 3: Treatment emergent adverse events by CTCAE and worst CTCAE grade - Race , Results from the logistic regression models (Safety Analysis set)

			Incid	lence				
NCI CTCAE	Worst Toxicity					95% Lower	95% Upper	
Event Category	Grade per			n 6 1	0.11	Confidence	Confidence	D 1 6
Term Code,	CTCAE Terr			Regorafenib	Odds	Limit for	Limit for	P-value fo
Version 3	Code	Category	Placebo	160 mg	Ratio	Odds Ratio	Odds Ratio	interaction 1
ANY EVENT	Grade 1	WHITE	32/200(16.0%)	12/389(3.1%)	0.167	0.084	0.332	N.D.
		ASIAN	11/34(32.4%)	0/74(0.0%)	0.000	2		
	Grade 2	WHITE	63/200(31.5%)	80/389(20.6%)	0.563	0.382	0.829	0.665091
		ASIAN	6/34(17.6%)	10/74(13.5%)	0.729	0.241	2.202	
	Grade 3	WHITE	53/200(26.5%)	206/389(53.0%)	3.122	2.153	4.528	0.023892
		ASIAN	7/34(20.6%)	54/74(73.0%)	10.414	3.921	27.661	
	Grade 4	WHITE	13/200(6.5%)	32/389(8.2%)	1.289	0.661	2.516	0.504731
		ASIAN	4/34(11.8%)	7/74(9.5%)	0.784	0.213	2.880	
	Grade 5	WHITE	34/200(17.0%)	58/389(14.9%)	0.856	0.539	1.359	0.442973
		ASIAN	3/34(8.8%)	3/74(4.1%)	0.437	0.083	2.285	
	Total	WHITE	195/200(97.5%)	388/389(99.7%)	9.948	1.154	85.733	N.D.
		ASIAN	31/34(91.2%)	74/74(100.0%)	212062	0.000	64E150	

Odds ratio is calculated as Regorafenib over Placebo group.

1) The p-value for interaction was calculated using a logistic regression model including treatment group, subgroup, and treatment by subgroup interaction as covariates.

Note: If a minimum of 5 events was observed in both the Regorafenib and Placebo groups combined and at least 1 event was observed in each group then the odds ratio will be

Note: N.D. No interaction p-value was calculated, because in at least one category of the subgroup no event occurred or 100% event rate was observed within a treatment group. End of table

Table 16.1.9.2 / 4: Treatment emergent adverse events by CTCAE and worst CTCAE grade - Baseline ECOG Score , Results from the logistic regression models (Safety Analysis set)

			Incid	lence				
	Worst					95%		
NCI CTCAE	Toxicity					Lower	95% Upper	
Event Category	Grade per					Confidence	Confidence	
Term Code,	CTCAE Ten	m		Regorafenib	Odds	Limit for	Limit for	P-value fo
Version 3	Code	Category	Placebo	160 mg	Ratio	Odds Ratio	Odds Ratio	interaction 1
ANY EVENT	Grade 1	0	31/144(21.5%)	8/263(3.0%)	0.114	0.051	0.257	0.979087
		1	14/109(12.8%)	4/237(1.7%)	0.116	0.037	0.363	
	Grade 2	0	44/144(30.6%)	59/263(22.4%)	0.657	0.416	1.039	0.281291
		1	32/109(29.4%)	37/237(15.6%)	0.445	0.259	0.765	
	Grade 3	0	39/144(27.1%)	155/263(58.9%)	3.864	2.483	6.012	0.597686
		1	28/109(25.7%)	125/237(52.7%)	3.229	1.959	5.321	
	Grade 4	0	10/144(6.9%)	20/263(7.6%)	1.103	0.502	2.425	0.949632
		1	10/109(9.2%)	23/237(9.7%)	1.064	0.488	2.320	
	Grade 5	0	13/144(9.0%)	21/263(8.0%)	0.874	0.424	1.803	0.957369
		1	24/109(22.0%)	46/237(19.4%)	0.853	0.489	1.487	
	Total	0	137/144(95.1%)	263/263(100.0%)	488436	0.000	94E166	N.D.
		1	108/109(99.1%)	235/237(99.2%)	1.088	0.098	12.128	

Odds ratio is calculated as Regorafenib over Placebo group.

1) The p-value for interaction was calculated using a logistic regression model including treatment group, subgroup, and treatment by subgroup interaction as covariates.

Note: If a minimum of 5 events was observed in both the Regorafenib and Placebo groups combined and at least 1 event was observed in each group then the odds ratio will be

Note: N.D. No interaction p-value was calculated, because in at least one category of the subgroup no event occurred or 100% event rate was observed within a treatment group. End of table

Table 16.1.9.2 / 5: Treatment emergent adverse events by CTCAE and worst CTCAE grade - Region (CRF) , Results from the logistic regression models (Safety Analysis set)

			Incid	lence					
NCI CTCAE	Worst Toxicity					95% Lower	95% Upper		
Event Category	Grade per					Confidence	Confidence		
Term Code,	CTCAE Term			Regorafenib	Odds	Limit for	Limit for	P-value for	
Version 3	Code	Category	Placebo	160 mg	Ratio	Odds Ratio	Odds Ratio	interaction 1	
ANY EVENT	Grade 1	North America, Western	31/211(14.7%)	9/417(2.2%)	0.128	0.060	0.275	N.D.	
		EU, Israel and Australia							
		Asia	11/34(32.4%)	0/67(0.0%)	0.000				
	Grade 2	North America, Western	68/211(32.2%)	84/417(20.1%)	0.530	0.365	0.772	0.607604	
		EU, Israel and Australia							
		Asia	6/34(17.6%)	9/67(13.4%)	0.724	0.235	2.235		
	Grade 3	North America, Western	60/211(28.4%)	221/417(53.0%)	2.838	1.989	4.049	0.010287	
		EU, Israel and Australia							
		Asia	7/34(20.6%)	50/67(74.6%)	11.344	4.186	30.742		
	Grade 4	North America, Western	15/211(7.1%)	38/417(9.1%)	1.310	0.703	2.440	0.318441	
		EU, Israel and Australia							
		Asia	4/34(11.8%)	5/67(7.5%)	0.605	0.151	2.417		
	Grade 5	North America, Western	34/211(16.1%)	63/417(15.1%)	0.926	0.588	1.459	0.459379	
		EU, Israel and Australia							
		Asia	3/34(8.8%)	3/67(4.5%)	0.484	0.092	2.539		
	Total	North America, Western	208/211(98.6%)	415/417(99.5%)	2.993	0.496	18.051	N.D.	
		EU, Israel and Australia							
		Asia	31/34(91.2%)	67/67(100.0%)	198549	0.000	18E153		

Odds ratio is calculated as Regorafenib over Placebo group.

1) The p-value for interaction was calculated using a logistic regression model including treatment group, subgroup, and treatment by subgroup interaction as covariates.

Note: If a minimum of 5 events was observed in both the Regorafenib and Placebo groups combined and at least 1 event was observed in each group then the odds ratio will be computed.

Note: N.D. No interaction p-value was calculated, because in at least one category of the subgroup no event occurred or 100% event rate was observed within a treatment group. End of table

Table 16.1.9.2 / 6: Treatment emergent adverse events by CTCAE and worst CTCAE grade - Time 1st Diag. of MD to Rand., mths(CRF) , Results from the logistic regression models (Safety Analysis set)

			Incid	lence				
NCI CTCAE	Worst Toxicity					95% Lower	95% Upper	
Event Category	Grade per					Confidence	Confidence	
Term Code,	CTCAE Term			Regorafenib	Odds	Limit for	Limit for	P-value fo
Version 3	Code	Category	Placebo	160 mg	Ratio	Odds Ratio	Odds Ratio	interaction 1
ANY EVENT	Grade 1	< 18 months	8/49(16.3%)	1/89(1.1%)	0.058	0.007	0.481	0.504787
		>= 18  months	37/204(18.1%)	11/411(2.7%)	0.124	0.062	0.249	
	Grade 2	< 18 months	14/49(28.6%)	21/89(23.6%)	0.772	0.351	1.701	0.358800
		>= 18 months	62/204(30.4%)	75/411(18.2%)	0.511	0.346	0.755	
	Grade 3	< 18 months	16/49(32.7%)	41/89(46.1%)	1.762	0.851	3.649	0.039038
		>= 18 months	51/204(25.0%)	239/411(58.2%)	4.169	2.872	6.051	
	Grade 4	< 18 months	3/49(6.1%)	7/89(7.9%)	1.309	0.323	5.307	0.783219
		>= 18  months	17/204(8.3%)	36/411(8.8%)	1.056	0.578	1.930	
	Grade 5	< 18 months	8/49(16.3%)	18/89(20.2%)	1.299	0.519	3.251	0.382422
		>= 18 months	29/204(14.2%)	49/411(11.9%)	0.817	0.499	1.338	
	Total	< 18 months	49/49(100.0%)	88/89(98.9%)	0.000	0.000	57E123	N.D.
		>= 18  months	196/204(96.1%)	410/411(99.8%)	16.735	2.079	134.73	

Odds ratio is calculated as Regorafenib over Placebo group.

1) The p-value for interaction was calculated using a logistic regression model including treatment group, subgroup, and treatment by subgroup interaction as covariates.

Note: If a minimum of 5 events was observed in both the Regorafenib and Placebo groups combined and at least 1 event was observed in each group then the odds ratio will be

Note: N.D. No interaction p-value was calculated, because in at least one category of the subgroup no event occurred or 100% event rate was observed within a treatment group. End of table

Table 16.1.9.2 / 7: Treatment emergent adverse events by CTCAE and worst CTCAE grade - No. of Prior Trt Lines on or aft MetaDis , Results from the logistic regression models (Safety Analysis set)

			Incid	lence				
NCI CTCAE	Worst Toxicity					95% Lower	95% Upper	
Event Category Term Code,	Grade per CTCAE Term			Regorafenib	Odds	Confidence Limit for	Confidence Limit for	P-value fo
Version 3	Code	Category	Placebo	160 mg	Ratio	Odds Ratio	Odds Ratio	interaction 1
ANY EVENT	Grade 1	<=3	26/135(19.3%)	10/256(3.9%)	0.170	0.079	0.366	0.104638
		>3	19/118(16.1%)	2/244(0.8%)	0.043	0.010	0.188	
	Grade 2	<=3	40/135(29.6%)	52/256(20.3%)	0.605	0.375	0.977	0.596296
		>3	36/118(30.5%)	44/244(18.0%)	0.501	0.301	0.834	
	Grade 3	<=3	34/135(25.2%)	138/256(53.9%)	3.474	2.194	5.502	0.925253
		>3	33/118(28.0%)	142/244(58.2%)	3.586	2.228	5.770	
	Grade 4	<=3	10/135(7.4%)	20/256(7.8%)	1.059	0.481	2.333	0.916461
		>3	10/118(8.5%)	23/244(9.4%)	1.124	0.517	2.445	
	Grade 5	<=3	20/135(14.8%)	34/256(13.3%)	0.881	0.485	1.599	0.903594
		>3	17/118(14.4%)	33/244(13.5%)	0.929	0.494	1.747	
	Total	<=3	130/135(96.3%)	254/256(99.2%)	4.885	0.935	25.520	N.D.
		>3	115/118(97.5%)	244/244(100.0%)	189390	0.000	13E151	

Odds ratio is calculated as Regorafenib over Placebo group.

1) The p-value for interaction was calculated using a logistic regression model including treatment group, subgroup, and treatment by subgroup interaction as covariates.

Note: If a minimum of 5 events was observed in both the Regorafenib and Placebo groups combined and at least 1 event was observed in each group then the odds ratio will be

Note: N.D. No interaction p-value was calculated, because in at least one category of the subgroup no event occurred or 100% event rate was observed within a treatment group. End of table

Table 16.1.9.2 / 8: Treatment emergent adverse events by CTCAE and worst CTCAE grade - KRAS Mutation at Study Entry , Results from the logistic regression models (Safety Analysis set)

			Inci	lence				
	Worst					95%		
NCI CTCAE	Toxicity					Lower	95% Upper	
Event Category	Grade per					Confidence	Confidence	
Term Code,	CTCAE Terr	n		Regorafenib	Odds	Limit for	Limit for	P-value for
Version 3	Code	Category	Placebo	160 mg	Ratio	Odds Ratio	Odds Ratio	interaction 1
ANY EVENT	Grade 1	N	14/92(15.2%)	8/203(3.9%)	0.229	0.092	0.566	0.064383
		Y	31/157(19.7%)	4/270(1.5%)	0.061	0.021	0.177	
	Grade 2	N	31/92(33.7%)	40/203(19.7%)	0.483	0.278	0.840	0.530049
		Y	45/157(28.7%)	53/270(19.6%)	0.608	0.384	0.961	
	Grade 3	N	23/92(25.0%)	120/203(59.1%)	4.337	2.506	7.507	0.362599
		Y	41/157(26.1%)	142/270(52.6%)	3.139	2.044	4.819	
	Grade 4	N	8/92(8.7%)	13/203(6.4%)	0.718	0.287	1.798	0.180261
		Y	11/157(7.0%)	29/270(10.7%)	1.597	0.774	3.294	
	Grade 5	N	13/92(14.1%)	21/203(10.3%)	0.701	0.334	1.470	0.459897
		Y	24/157(15.3%)	41/270(15.2%)	0.992	0.574	1.715	
	Total	N	89/92(96.7%)	202/203(99.5%)	6.809	0.699	66.362	0.869932
		Y	152/157(96.8%)	269/270(99.6%)	8.848	1.024	76.432	

Odds ratio is calculated as Regorafenib over Placebo group.

1) The p-value for interaction was calculated using a logistic regression model including treatment group, subgroup, and treatment by subgroup interaction as covariates.

Note: If a minimum of 5 events was observed in both the Regorafenib and Placebo groups combined and at least 1 event was observed in each group then the odds ratio will be

Note: N.D. No interaction p-value was calculated, because in at least one category of the subgroup no event occurred or 100% event rate was observed within a treatment group. End of table

Table 16.1.9.2 / 9: Treatment emergent adverse events by CTCAE and worst CTCAE grade - Primary Site of Disease , Results from the logistic regression models (Safety Analysis set)

			Incid	lence				
NCI CTCAE Event Category Term Code,	Worst Toxicity Grade per CTCAE Term			Regorafenib		95% Lower Confidence Limit for	95% Upper Confidence Limit for	P-value fo
Version 3	Code	Category	Placebo	160 mg	Ratio	Odds Ratio	Odds Ratio	interaction 1
ANY EVENT	Grade 1	Colon	26/171(15.2%)	8/318(2.5%)	0.144	0.064	0.326	0.496177
		Rectum	16/68(23.5%)	4/151(2.6%)	0.088	0.028	0.277	
	Grade 2	Colon	48/171 (28.1%)	67/318(21.1%)	0.684	0.445	1.050	0.087356
		Rectum	22/68(32.4%)	21/151(13.9%)	0.338	0.170	0.671	
	Grade 3	Colon	48/171(28.1%)	168/318(52.8%)	2.870	1.924	4.280	0.093691
		Rectum	16/68(23.5%)	95/151(62.9%)	5.513	2.877	10.565	
	Grade 4	Colon	13/171(7.6%)	27/318(8.5%)	1.128	0.566	2.247	0.507540
		Rectum	7/68(10.3%)	12/151(7.9%)	0.752	0.282	2.003	
	Grade 5	Colon	30/171(17.5%)	47/318(14.8%)	0.815	0.494	1.346	0.208464
		Rectum	5/68(7.4%)	18/151(11.9%)	1.705	0.606	4.801	
	Total	Colon	165/171(96.5%)	317/318(99.7%)	11.525	1.376	96.512	0.571058
		Rectum	66/68(97.1%)	150/151(99.3%)	4.545	0.405	51.008	

Odds ratio is calculated as Regorafenib over Placebo group.

1) The p-value for interaction was calculated using a logistic regression model including treatment group, subgroup, and treatment by subgroup interaction as covariates.

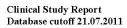
Note: If a minimum of 5 events was observed in both the Regorafenib and Placebo groups combined and at least 1 event was observed in each group then the odds ratio will be

Note: N.D. No interaction p-value was calculated, because in at least one category of the subgroup no event occurred or 100% event rate was observed within a treatment group. End of table

# 16.1.9.2 Germany Reimbursement Statistical Analysis 4 – Major AEs

## Table of contents

16.1.9.2 Germany Reimbursement Statistical Analysis 4 – Major AEs	1
Table 16.1.9.2 / 1: Treatment emergent adverse events by CTCAE and worst CTCAE grade (Major AEs) - Age Group , Results from the logistic regression models (Safety Analysis set)	2
Table 16.1.9.2 / 2: Treatment emergent adverse events by CTCAE and worst CTCAE grade (Major AEs) - Sex, Results from the logistic regression models (Safety Analysis set)	4
Table 16.1.9.2 / 3: Treatment emergent adverse events by CTCAE and worst CTCAE grade (Major AEs) - Race, Results from the logistic regression models (Safety Analysis set)	6
Table 16.1.9.2 / 4: Treatment emergent adverse events by CTCAE and worst CTCAE grade (Major AEs) - Baseline ECOG Score, Results from the logistic regression models (Safety Analysis set)	8
Table 16.1.9.2 / 5: Treatment emergent adverse events by CTCAE and worst CTCAE grade (Major AEs) - Region (CRF), Results from the logistic regression models (Safety Analysis set)	10
Table 16.1.9.2 / 6: Treatment emergent adverse events by CTCAE and worst CTCAE grade (Major AEs) - Time 1st Diag. of MD to Rand., mths(CRF), Results from the logistic regression models (Safety Analysis set)	13
Table 16.1.9.2 / 7: Treatment emergent adverse events by CTCAE and worst CTCAE grade (Major AEs) - No. of Prior Trt Lines on or aft MetaDis, Results from the logistic regression models (Safety Analysis set)	15
Table 16.1.9.2 / 8: Treatment emergent adverse events by CTCAE and worst CTCAE grade (Major AEs) - KRAS Mutation at Study Entry, Results from the logistic regression models (Safety Analysis set)	17
Table 16.1.9.2 / 9: Treatment emergent adverse events by CTCAE and worst CTCAE grade (Major AEs) - Primary Site of Disease, Results from the logistic regression models (Safety Analysis set)	19



Bay73-4506 14387

14387

Page: 2 of 20

Table 16.1.9.2 / 1: Treatment emergent adverse events by CTCAE and worst CTCAE grade (Major AEs) - Age Group , Results from the logistic regression models (Safety Analysis set)

			In	cidence				
NCI CTCAE Term Code, Version 3	Worst Toxicity Grade per CTCAE Term Code	Category	Placeb	o Regorafenib 160 mg	Odds Ratio	95% Lower Confidence Limit for Odds Ratio	95% Upper Confidence Limit for Odds Ratio	P-value for interaction 1)
HYPERTENSION	Grade 1	<65 yrs	2/164(1.2%)	23/307(7.5%)	6.559	1.527	28.176	0.045106
		>=65 yrs	6/89(6.7%)	14/193(7.3%)	1.082	0.402	2.915	
	Grade 2	<65 vrs	5/164(3.0%)	48/307 (15.6%)	5.893	2.298	15.116	0.324543
		>=65 yrs	5/89(5.6%)	29/193(15.0%)	2.970	1.109	7.952	
	Grade 3	<65 yrs	1/164(0.6%)	15/307(4.9%)	8.367	1.096	63.868	0.809708
		>=65 vrs	1/89(1.1%)	23/193(11.9%)	11.906	1.582	89.623	
	Total	<65 yrs	8/164(4.9%)	86/307 (28.0%)	7.588	3.574	16.110	0.111526
		>=65 yrs	12/89(13.5%)	66/193 (34.2%)	3.334	1.694	6.563	
FATIGUE	Grade 1	<65 yrs	31/164(18.9%)	72/307 (23.5%)	1.314	0.820	2.107	0.041534
		>=65 yrs	18/89(20.2%)	24/193(12.4%)	0.560	0.286	1.096	
	Grade 2	<65 yrs	29/164(17.7%)	79/307 (25.7%)	1.613	1.002	2.595	0.141544
		>=65 yrs	13/89(14.6%)	65/193(33.7%)	2.969	1.535	5.742	
	Grade 3	<65 yrs	12/164(7.3%)	43/307 (14.0%)	2.063	1.055	4.033	0.768683
		>=65 yrs	9/89(10.1%)	32/193(16.6%)	1.767	0.805	3.880	
	Grade 4	<65 yrs	3/164(1.8%)	1/307(0.3%)	(2) (2) (2) (3) (3) (3) (3) (3) (3) (3) (3) (3) (3	20000000000000000000000000000000000000	20000000000000000000000000000000000000	0.879651
		>=65 yrs	2/89(2.2%)	1/193(0.5%)				
	Total	<65 yrs	75/164(45.7%)	195/307(63.5%)	2.066	1.406	3.037	0.825387
		>=65 yrs	42/89(47.2%)	122/193(63.2%)	1.923	1.156	3.198	
DIARRHEA	Grade 1	<65 yrs	19/164(11.6%)	74/307 (24.1%)	2.424	1.405	4.180	0.540949
		>=65 yrs	12/89(13.5%)	43/193(22.3%)	1.839	0.917	3.691	
	Grade 2	<65 yrs	5/164(3.0%)	36/307(11.7%)	4.224	1.624	10.985	0.896192
		>=65 yrs	2/89(2.2%)	19/193(9.8%)	4.750	1.082	20.857	
	Grade 3	<65 yrs	4/164(2.4%)	24/307 (7.8%)	3.392	1.156	9.950	0.434005
		>=65 yrs	1/89(1.1%)	17/193(8.8%)	8.493	1.113	64.811	
	Grade 4	<65 yrs	0/164(0.0%)	0/307(0.0%)	*	9	30	N.D.
		>=65 yrs	0/89(0.0%)	1/193(0.5%)		1.		
	Total	<65 yrs	28/164(17.1%)	134/307(43.6%)	3.762	2.363	5.990	0.851551
		>=65 yrs	15/89(16.9%)	80/193(41.5%)	3.493	1.870	6.522	



Bay73-4506 14387

Page: 3 of 20

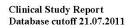
Table 16.1.9.2 / 1: Treatment emergent adverse events by CTCAE and worst CTCAE grade (Major AEs) - Age Group , Results from the logistic regression models (Safety Analysis set)

				Incid	dence				
NCI CTCAE Term Code, Version 3	Worst Toxicity Grade per CTCAE Term Code	Category		Placebo	Regorafenib 160 mg	Odds Ratio	95% Lower Confidence Limit for Odds Ratio	95% Upper Confidence Limit for Odds Ratio	P-value for interaction 1)
HAND-FOOT SKIN REACTION	Grade 1	<65 yrs	11/164(6.7%)		44/307(14.3%)	2.327	1.167	4.640	0.924939
		>=65 yrs	4/89(4.5%)		18/193(9.3%)	2.186	0.717	6.658	
	Grade 2	<65 yrs	2/164(1.2%)		56/307(18.2%)	18.071	4.350	75.072	0.974322
		>=65 yrs	1/89(1.1%)		34/193(17.6%)	18.815	2.533	139.79	
	Grade 3	<65 yrs	0/164(0.0%)		57/307 (18.6%)			•	N.D.
		>=65 yrs	1/89(1.1%)		26/193(13.5%)	13.700	1.829	102.65	
	Total	<65 yrs	13/164(7.9%)		157/307(51.1%)	12.157	6.612	22.354	0.634313
		≥=65 yrs	6/89(6.7%)		78/193(40.4%)	9.382	3.903	22.552	
RASH/DESQUAM ATION	Grade 1	<65 yrs	7/164(4.3%)		64/307 (20.8%)	5.907	2.639	13.221	0.832666
		>=65 yrs	2/89(2.2%)		27/193(14.0%)	7.074	1.644	30.445	
	Grade 2	<65 yrs	2/164(1.2%)		17/307 (5.5%)	4.748	1.083	20.811	0.865582
		>=65 yrs	1/89(1.1%)		8/193(4.1%)	3.805	0.469	30.899	
	Grade 3	<65 yrs	1/164(0.6%)		16/307 (5.2%)	8.962	1.178	68.195	N.D.
		>=65 yrs	0/89(0.0%)		13/193(6.7%)	umanusikki *	PACES STATES	6.	
	Total	<65 yrs	10/164(6.1%)		97/307(31.6%)	7.113	3.592	14.088	0.682544
		>=65 yrs	3/89(3.4%)		48/193(24.9%)	9.486	2.868	31.381	

Odds ratio is calculated as Regorafenib over Placebo group.

1) The p-value for interaction was calculated using a logistic regression model including treatment group, subgroup, and treatment by subgroup interaction as covariates. Note: If a minimum of 5 events was observed in both the Regorafenib and Placebo groups combined and at least 1 event was observed in each group then the odds ratio will be

Note: N.D. No interaction p-value was calculated, because in at least one category of the subgroup no event occurred or 100% event rate was observed within a treatment group. End of table

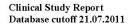


Bay73-4506 14387

Page: 4 of 20

Table 16.1.9.2 / 2: Treatment emergent adverse events by CTCAE and worst CTCAE grade (Major AEs) - Sex , Results from the logistic regression models (Safety Analysis set)

			2	Incid	lence				
NCI CTCAE Term Code, Version 3	Worst Toxicity Grade per CTCAE Term Code	Category		Placebo	Regorafenib 160 mg	Odds Ratio	95% Lower Confidence Limit for Odds Ratio	95% Upper Confidence Limit for Odds Ratio	P-value for interaction 1)
HYPERTENSION	Grade 1	M	8/152(5.3%)		20/307(6.5%)	1.254	0.539	2.917	N.D.
		F	0/101(0.0%)		17/193(8.8%)		·		
	Grade 2	M	8/152(5.3%)		46/307 (15.0%)	3.172	1.457	6.903	0.193176
		F	2/101(2.0%)		31/193(16.1%)	9.466	2.218	40.402	
	Grade 3	M	1/152(0.7%)		28/307(9.1%)	15.153	2.042	112.46	0.487811
		F	1/101(1.0%)		10/193(5.2%)	5.464	0.690	43.303	
	Total	M	17/152(11.2%)		94/307 (30.6%)	3.504	2.002	6.133	0.038558
		F	3/101(3.0%)		58/193(30.1%)	14.035	4.273	46.099	
FATIGUE	Grade 1	M	31/152(20.4%)		65/307(21.2%)	1.048	0.649	1.695	0.672391
		F	18/101(17.8%)		31/193(16.1%)	0.882	0.466	1.670	
	Grade 2	M	24/152(15.8%)		90/307 (29.3%)	2.212	1.341	3.649	0.596296
	0.000	F	18/101(17.8%)		54/193(28.0%)	1.791	0.984	3.260	0.000000
	Grade 3	M	14/152(9.2%)		38/307(12.4%)	1.392	0.730	2.657	0.128105
		F	7/101(6.9%)		37/193(19.2%)	3.184	1.365	7.431	V-14
	Grade 4	M	1/152(0.7%)		1/307(0.3%)	500-700000 0	(TATORIX	24 A STATE OF THE	0.451445
	0.200	F	4/101(4.0%)		1/193(0.5%)	0.126	0.014	1.145	01.102.1.10
	Total	M	70/152(46.1%)		194/307(63.2%)	2.011	1.356	2.983	0.990465
	1004	F	47/101(46.5%)		123/193(63.7%)	2.019	1.238	3.292	0.000
DIARRHEA	Grade 1	M	24/152(15.8%)		70/307 (22.8%)	1.575	0.945	2.625	0.043319
		F	7/101(6.9%)		47/193(24.4%)	4.323	1.875	9.966	
	Grade 2	M	4/152(2.6%)		30/307 (9.8%)	4.007	1.385	11.592	0.815210
	Old G	F	3/101(3.0%)		25/193(13.0%)	4.861	1.431	16.518	0.010210
	Grade 3	M	4/152(2.6%)		29/307(9.4%)	3.860	1.332	11.188	0.646773
		F	1/101(1.0%)		12/193(6.2%)	6.629	0.850	51.719	
	Grade 4	M	0/152(0.0%)		1/307(0.3%)	10149/FIGERIO	1000/5/5/1 0		N.D.
		F	0/101(0.0%)		0/193(0.0%)				
	Total	M	32/152(21.1%)		130/307(42.3%)	2.754	1.755	4.323	0.048370
	5335	F	11/101(10.9%)		84/193(43.5%)	6.305	3.170	12.542	ROUSE CHIEFLES



Bay73-4506 14387

Page: 5 of 20

Table 16.1.9.2 / 2: Treatment emergent adverse events by CTCAE and worst CTCAE grade (Major AEs) - Sex , Results from the logistic regression models (Safety Analysis set)

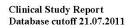
			Incidence						
NCI CTCAE Term Code, Version 3	Worst Toxicity Grade per CTCAE Term Code	Category	2.	Placebo	Regorafenib 160 mg	Odds Ratio	95% Lower Confidence Limit for Odds Ratio	95% Upper Confidence Limit for Odds Ratio	P-value for interaction 1)
HAND-FOOT SKIN REACTION	Grade 1	М	8/152(5.3%)		37/307(12.1%)	2.467	1.119	5.437	0.726489
		F	7/101(6.9%)		25/193(13.0%)	1.998	0.833	4.795	
	Grade 2	M F	2/152(1.3%)		55/307(17.9%)	16.368	3.936	68.076	0.809555
		F	1/101(1.0%)		35/193(18.1%)	22.146	2.987	164.17	
	Grade 3	M	0/152(0.0%)		47/307(15.3%)			•	N.D.
		F	1/101(1.0%)		36/193(18.7%)	22.923	3.095	169.80	
	Total	M	10/152(6.6%)		139/307(45.3%)	11.748	5.955	23.177	0.770659
		F	9/101(8.9%)		96/193(49.7%)	10.117	4.825	21.213	
RASH/DESQUAM ATION	Grade 1	M	7/152(4.6%)		54/307 (17.6%)	4.421	1.960	9.972	0.248355
		F	2/101(2.0%)		37/193(19.2%)	11.740	2.768	49.800	
	Grade 2	M	3/152(2.0%)		11/307(3.6%)	1.846	0.507	6.716	N.D.
		F	0/101(0.0%)		14/193(7.3%)				
	Grade 3	M	0/152(0.0%)		3/307(1.0%)	i.			N.D.
		F	1/101(1.0%)		26/193(13.5%)	15.568	2.081	116.49	
	Total	M	10/152(6.6%)		68/307(22.1%)	4.040	2.015	8.100	0.016495
		F	3/101(3.0%)		77/193(39.9%)	21.684	6.634	70.874	

Bayer HealthCare

Odds ratio is calculated as Regorafenib over Placebo group.

1) The p-value for interaction was calculated using a logistic regression model including treatment group, subgroup, and treatment by subgroup interaction as covariates. Note: If a minimum of 5 events was observed in both the Regorafenib and Placebo groups combined and at least 1 event was observed in each group then the odds ratio will be

Note: N.D. No interaction p-value was calculated, because in at least one category of the subgroup no event occurred or 100% event rate was observed within a treatment group. End of table

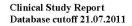


Bay73-4506 14387

Page: 6 of 20

Table 16.1.9.2 / 3: Treatment emergent adverse events by CTCAE and worst CTCAE grade (Major AEs) - Race , Results from the logistic regression models (Safety Analysis set)

NCI CTCAE Term Code, Version 3			Inc					
	Worst Toxicity Grade per CTCAE Term Code	Category	Placebo	Regorafenib 160 mg	Odds Ratio	95% Lower Confidence Limit for Odds Ratio	95% Upper Confidence Limit for Odds Ratio	P-value for interaction 1)
HYPERTENSION	Grade 1	WHITE	8/200(4.0%)	28/389(7.2%)	1.861	0.832	4.164	N.D.
		ASIAN	0/34(0.0%)	4/74(5.4%)			14	
	Grade 2	WHITE	9/200(4.5%)	45/389(11.6%)	2.776	1.328	5.801	0.066212
		ASIAN	1/34(2.9%)	29/74(39.2%)	21.266	2.756	164.12	
	Grade 3	WHITE	2/200(1.0%)	30/389(7.7%)	8.268	1.956	34.945	N.D.
		ASIAN	0/34(0.0%)	7/74(9.5%)	*	*	Y.	
	Total	WHITE	19/200(9.5%)	103/389(26.5%)	3.430	2.032	5.790	0.024038
		ASIAN	1/34(2.9%)	40/74(54.1%)	38.821	5.042	298.93	
FATIGUE	Grade 1	WHITE	36/200(18.0%)	75/389(19.3%)	1.088	0.701	1.689	0.967971
		ASIAN	7/34(20.6%)	16/74(21.6%)	1.064	0.392	2.889	
	Grade 2	WHITE	38/200(19.0%)	121/389(31.1%)	1.925	1.273	2.910	0.958254
		ASIAN	3/34(8.8%)	12/74(16.2%)	2.000	0.525	7.612	
	Grade 3	WHITE	15/200(7.5%)	61/389(15.7%)	2.294	1.268	4.150	0.083278
		ASIAN	5/34(14.7%)	8/74(10.8%)	0.703	0.212	2.333	
	Grade 4	WHITE	5/200(2.5%)	1/389(0.3%)	0.101	0.012	0.866	N.D.
		ASIAN	0/34(0.0%)	1/74(1.4%)			1.	
	Total	WHITE	94/200(47.0%)	258/389(66.3%)	2.221	1.568	3.146	0.214853
		ASIAN	15/34(44.1%)	37/74(50.0%)	1.267	0.560	2.865	
DIARRHEA	Grade 1	WHITE	23/200(11.5%)	97/389(24.9%)	2.556	1.564	4.179	0.320259
		ASIAN	4/34(11.8%)	11/74(14.9%)	1.309	0.385	4.454	
	Grade 2	WHITE	6/200(3.0%)	46/389(11.8%)	4.336	1.819	10.337	N.D.
		ASIAN	0/34(0.0%)	6/74(8.1%)	ž.	:	12	
	Grade 3	WHITE	5/200(2.5%)	34/389(8.7%)	3.735	1.438	9.705	N.D.
		ASIAN	0/34(0.0%)	4/74(5.4%)				
	Grade 4	WHITE	0/200(0.0%)	1/389(0.3%)	2	9	10 10	N.D.
		ASIAN	0/34(0.0%)	0/74(0.0%)				
	Total	WHITE	34/200(17.0%)	178/389(45.8%)	4.119	2.708	6.265	0.602992
		ASIAN	4/34(11.8%)	21/74(28.4%)	2.972	0.932	9.472	



Bay73-4506 14387

Page: 7 of 20

Table 16.1.9.2 / 3: Treatment emergent adverse events by CTCAE and worst CTCAE grade (Major AEs) - Race , Results from the logistic regression models (Safety Analysis set)

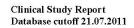
				Incidence					
NCI CTCAE Term Code, Version 3	Worst Toxicity Grade per CTCAE Term Code	Category		Placebo	Regorafenib 160 mg	Odds Ratio	95% Lower Confidence Limit for Odds Ratio	95% Upper Confidence Limit for Odds Ratio	P-value for interaction 1)
HAND-FOOT SKIN REACTION	Grade 1	WHITE	13/200(6.5%)		51/389(13.1%)	2.170	1.151	4.094	0.588265
		ASIAN	1/34(2.9%)		8/74(10.8%)	4.000	0.480	33.339	
	Grade 2	WHITE	3/200(1.5%)		55/389(14.1%)	10.813	3.338	35.026	N.D.
		ASIAN	0/34(0.0%)		29/74(39.2%)		W and a second	i and the second	
	Grade 3	WHITE	1/200(0.5%)		51/389(13.1%)	30.027	4.118	218.96	N.D.
		ASIAN	0/34(0.0%)		21/74(28.4%)	¥	9	19	
	Total	WHITE	17/200(8.5%)		157/389(40.4%)	7.285	4.259	12.459	0.010145
		ASIAN	1/34(2.9%)		58/74(78.4%)	119.61	15.171	943.08	
RASH/DESQUAM ATION	Grade 1	WHITE	6/200(3.0%)		68/389 (17.5%)	6.849	2.917	16.080	0.461247
		ASIAN	3/34(8.8%)		20/74(27.0%)	3.826	1.052	13.915	
	Grade 2	WHITE	2/200(1.0%)		15/389 (3.9%)	3.971	0.899	17.537	0.995480
		ASIAN	1/34(2.9%)		8/74(10.8%)	4.000	0.480	33.339	
	Grade 3	WHITE	1/200(0.5%)		26/389(6.7%)	14.253	1.920	105.81	N.D.
		ASIAN	0/34(0.0%)		2/74(2.7%)	·	Di-	(ii	
	Total	WHITE	9/200(4.5%)		109/389(28.0%)	8.261	4.085	16.705	0.483520
		ASIAN	4/34(11.8%)		30/74(40.5%)	5.114	1.632	16.018	

Bayer HealthCare

Odds ratio is calculated as Regorafenib over Placebo group.

1) The p-value for interaction was calculated using a logistic regression model including treatment group, subgroup, and treatment by subgroup interaction as covariates. Note: If a minimum of 5 events was observed in both the Regorafenib and Placebo groups combined and at least 1 event was observed in each group then the odds ratio will be

Note: N.D. No interaction p-value was calculated, because in at least one category of the subgroup no event occurred or 100% event rate was observed within a treatment group. End of table



Bay73-4506 14387

Page: 8 of 20

Table 16.1.9.2 / 4: Treatment emergent adverse events by CTCAE and worst CTCAE grade (Major AEs) - Baseline ECOG Score , Results from the logistic regression models (Safety Analysis set)

			Inc	idence				
NCI CTCAE Term Code, Version 3	Worst Toxicity Grade per CTCAE Term Code	Category	Placebo	o Regorafenib 160 mg	Odds Ratio	95% Lower Confidence Limit for Odds Ratio	Limit for Odds Ratio	P-value for interaction 1)
HYPERTENSION	Grade 1	0	5/144(3.5%)	16/263(6.1%)	1.801	0.646	5.021	0.429822
		1	3/109(2.8%)	21/237(8.9%)	3.435	1.002	11.774	
	Grade 2	0	7/144(4.9%)	52/263(19.8%)	4.823	2.129	10.928	0.845097
		1	3/109(2.8%)	25/237(10.5%)	4.167	1.230	14.114	
	Grade 3	0	1/144(0.7%)	22/263(8.4%)	13.054	1.741	97.879	0.725633
		1	1/109(0.9%)	16/237(6.8%)	7.814	1.023	59.667	
	Total	0	13/144(9.0%)	90/263(34.2%)	5.242	2.808	9.787	0.976669
		1	7/109(6.4%)	62/237 (26.2%)	5.162	2.277	11.707	
FATIGUE	Grade 1	0	34/144(23.6%)	62/263(23.6%)	0.998	0.618	1.610	0.902969
		1	15/109(13.8%)	34/237(14.3%)	1.050	0.545	2.020	
	Grade 2	0	21/144(14.6%)	76/263(28.9%)	2.380	1.395	4.061	0.379305
		i	21/109(19.3%)	68/237(28.7%)	1.686	0.970	2.931	
	Grade 3	0	12/144(8.3%)	29/263(11.0%)	1.363	0.673	2.761	0.200639
		1	9/109(8.3%)	46/237(19.4%)	2.676	1.259	5.689	
	Grade 4	0	1/144(0.7%)	1/263(0.4%)		(Table)	(DATE)	0.379385
	Old Go	1	4/109(3.7%)	1/237(0.4%)	0.111	0.012	1.007	01075000
	Total	0	68/144(47.2%)	168/263(63.9%)	1.976	1.308	2.986	0.879493
		1.	49/109(45.0%)	149/237(62.9%)	2.073	1.308	3.285	
DIARRHEA	Grade 1	0	20/144(13.9%)	65/263(24.7%)	2.035	1.175	3.525	0.646547
		1	11/109(10.1%)	52/237(21.9%)	2.504	1.250	5.018	
	Grade 2	0	3/144(2.1%)	26/263(9.9%)	5.156	1.533	17.345	0.678132
		1	4/109(3.7%)	29/237(12.2%)	3.660	1.254	10.685	
	Grade 3	0	3/144(2.1%)	23/263(8.7%)	4.504	1.328	15.271	0.980408
		1	2/109(1.8%)	18/237 (7.6%)	4.397	1.002	19.298	
	Grade 4	0	0/144(0.0%)	0/263(0.0%)	randistra M	one stated	2000/75/2551 VI	N.D.
		1	0/109(0.0%)	1/237(0.4%)				
	Total	0	26/144(18.1%)	114/263(43.3%)	3.472	2.128	5.666	0.738824
	500555550	1	17/109(15.6%)	100/237(42.2%)	3.950	2.216	7.041	



Clinical Study Report Database cutoff 21.07.2011 Bay73-4506 14387

Page: 9 of 20

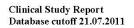
Table 16.1.9.2 / 4: Treatment emergent adverse events by CTCAE and worst CTCAE grade (Major AEs) - Baseline ECOG Score , Results from the logistic regression models (Safety Analysis set)

				Incidence				
NCI CTCAE Term Code, Version 3	Worst Toxicity Grade per CTCAE Term Code	Category	P	lacebo Regorafenib 160 mg	Odds Ratio	95% Lower Confidence Limit for Odds Ratio	95% Upper Confidence Limit for Odds Ratio	P-value for interaction 1)
HAND-FOOT SKIN REACTION	Grade 1	0	8/144(5.6%)	39/263(14.8%)	2.959	1.343	6.520	0.290933
		1	7/109(6.4%)	23/237 (9.7%)	1.566	0.651	3.769	
	Grade 2	0	2/144(1.4%)	54/263(20.5%)	18.344	4.402	76.447	0.966527
		1	1/109(0.9%)	36/237(15.2%)	19.340	2.616	142.98	
	Grade 3	0	1/144(0.7%)	49/263(18.6%)	32.743	4.471	239.81	N.D.
		1	0/109(0.0%)	34/237 (14.3%)	*	4	×2	
	Total	0	11/144(7.6%)	142/263(54.0%)	14.189	7.326	27.479	0.283015
		1	8/109(7.3%)	93/237 (39.2%)	8.154	3.792	17.533	
RASH/DESQUAM ATION	Grade 1	0	8/144(5.6%)	61/263(23.2%)	5.134	2.381	11.070	0.309213
		1	1/109(0.9%)	30/237(12.7%)	15.651	2.106	116.33	
	Grade 2	0	1/144(0.7%)	14/263(5.3%)	8.036	1.046	61.713	0.385578
		1	2/109(1.8%)	11/237 (4.6%)	2.604	0.567	11.952	
	Grade 3	0	0/144(0.0%)	17/263(6.5%)	*	15		N.D.
		1	1/109(0.9%)	12/237 (5.1%)	5.759	0.739	44.864	
	Total	0	9/144(6.3%)	92/263(35.0%)	8.070	3.925	16.592	0.919272
		1	4/109(3.7%)	53/237 (22.4%)	7.560	2.661	21.479	

Odds ratio is calculated as Regorafenib over Placebo group.

1) The p-value for interaction was calculated using a logistic regression model including treatment group, subgroup, and treatment by subgroup interaction as covariates. Note: If a minimum of 5 events was observed in both the Regorafenib and Placebo groups combined and at least 1 event was observed in each group then the odds ratio will be

Note: N.D. No interaction p-value was calculated, because in at least one category of the subgroup no event occurred or 100% event rate was observed within a treatment group. End of table

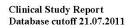


Bay73-4506 14387

Page: 10 of 20

Table 16.1.9.2 / 5: Treatment emergent adverse events by CTCAE and worst CTCAE grade (Major AEs) - Region (CRF) , Results from the logistic regression models (Safety Analysis set)

			8	Incid	lence				
NCI CTCAE Term Code, Version 3	Worst Toxicity Grade per CTCAE Term Code	Category	F	Placebo	Regorafenib 160 mg	Odds Ratio	95% Lower Confidence Limit for Odds Ratio	95% Upper Confidence Limit for Odds Ratio	P-value for interaction 1)
HYPERTENSION	Grade 1	North America, Western EU, Israel and Australia	8/211(3.8%)		32/417(7.7%)	2.109	0.954	4.662	N.D.
	Grade 2	Asia North America, Western EU, Israel and Australia	0/34(0.0%) 9/211(4.3%)		4/67(6.0%) 46/417(11.0%)	2.782	1.335	5.801	0.047161
	Grade 3	Asia North America, Western EU, Israel and Australia	1/34(2.9%) 2/211(0.9%)		29/67(43.3%) 31/417(7.4%)	25.184 8.386	3.251 1.988	195.09 35.373	N.D.
	Total	Asia North America, Western EU, Israel and Australia	0/34(0.0%) 19/211(9.0%)		7/67(10.4%) 109/417(26.1%)	3.575	· 2.127	6.011	0.015288
		Asia	1/34(2.9%)		40/67 (59.7%)	48.885	6.303	379.12	
FATIGUE	Grade 1	North America, Western EU, Israel and Australia	40/211(19.0%)		77/417(18.5%)	0.968	0.634	1.479	0.803469
	Grade 2	Asia North America, Western EU, Israel and Australia	7/34(20.6%) 38/211(18.0%)		15/67 (22.4%) 130/417 (31.2%)	1.113 2.062	0.405 1.372	3.056 3.100	0.901738
	Grade 3	Asia North America, Western EU, Israel and Australia	3/34(8.8%) 16/211(7.6%)		12/67(17.9%) 66/417(15.8%)	2.255 2.292	0.591 1.291	8.606 4.067	0.078177
	Grade 4	Asia North America, Western EU, Israel and Australia	5/34(14.7%) 5/211(2.4%)		7/67(10.4%) 1/417(0.2%)	0.677 0.099	0.198 0.011	2.315 0.853	N.D.
	Total	Asia North America, Western EU, Israel and Australia	0/34(0.0%) 99/211(46.9%)		1/67(1.5%) 274/417(65.7%)	2.168	1.547	3.038	0.327249
		and Austrana Asia	15/34(44.1%)		35/67(52.2%)	1.385	0.604	3.176	



Bay73-4506 14387

Page: 11 of 20

Table 16.1.9.2 / 5: Treatment emergent adverse events by CTCAE and worst CTCAE grade (Major AEs) - Region (CRF) , Results from the logistic regression models (Safety Analysis set)

				Incid	ence				
NCI CTCAE Term Code, Version 3	Worst Toxicity Grade per CTCAE Term Code	Category	Pla	acebo	Regorafenib 160 mg	Odds Ratio	95% Lower Confidence Limit for Odds Ratio	95% Upper Confidence Limit for Odds Ratio	P-value for interaction 1)
DIARRHEA	Grade 1	North America, Western EU, Israel and Australia	26/211(12.3%)		101/417(24.2%)	2.274	1.425	3.630	0.517013
	Grade 2	Asia North America, Western EU, Israel and Australia	4/34(11.8%) 7/211(3.3%)		11/67 (16.4%) 46/417 (11.0%)	1.473 3.613	0.432 1.602	5.025 8.150	N.D.
	Grade 3	Asia North America, Western EU, Israel and Australia	0/34(0.0%) 5/211(2.4%)		6/67(9.0%) 38/417(9.1%)	4.131	1.601	10.657	N.D.
	Grade 4	Asia North America, Western EU, Israel and Australia	0/34(0.0%) 0/211(0.0%)		2/67(3.0%) 1/417(0.2%)		*	10 ±	N.D.
	Total	Asia North America, Western EU, Israel and Australia	0/34(0.0%) 38/211(18.0%)		0/67(0.0%) 186/417(44.6%)	3.666	2.455	5.473	0.737525
		Asia	4/34(11.8%)		19/67 (28.4%)	2.969	0.921	9.572	
HAND-FOOT SKIN REACTION	Grade 1	North America, Western EU, Israel and Australia	14/211(6.6%)		50/417(12.0%)	1.917	1.034	3.554	0.452243
	Grade 2	Asia North America, Western EU, Israel and Australia	1/34(2.9%) 3/211(1.4%)		8/67(11.9%) 60/417(14.4%)	4.475 11.653	0.536 3.609	37.355 37.622	N.D.
	Grade 3	Asia North America, Western EU, Israel and Australia	0/34(0.0%) 1/211(0.5%)		27/67 (40.3%) 63/417 (15.1%)	37.372	5.146	271.44	N.D.
	Total	Asia North America, Western EU, Israel and Australia	0/34(0.0%) 18/211(8.5%)		18/67 (26.9%) 173/417 (41.5%)	7.602	4.516	12.798	0.010323
		and Australia Asia	1/34(2.9%)		53/67 (79.1%)	124.91	15.689	994.58	



Clinical Study Report Database cutoff 21.07.2011 Bay73-4506 14387

Page: 12 of 20

Table 16.1.9.2 / 5: Treatment emergent adverse events by CTCAE and worst CTCAE grade (Major AEs) - Region (CRF) , Results from the logistic regression models (Safety Analysis set)

				Incid	lence				
NCI CTCAE Term Code, Version 3	Worst Toxicity Grade per CTCAE Term Code	Category		Placebo	Regorafenib 160 mg	Odds Ratio	95% Lower Confidence Limit for Odds Ratio	95% Upper Confidence Limit for Odds Ratio	P-value for interaction 1)
RASH/DESQUAM ATION	Grade 1	North America, Western EU, Israel and Australia	6/211(2.8%)		70/417 (16.8%)	6.892	2.942	16.147	0.452553
		Asia	3/34(8.8%)		18/67 (26.9%)	3.795	1.032	13.956	
	Grade 2	North America, Western EU, Israel and Australia	2/211(0.9%)		17/417 (4.1%)	4.441	1.016	19.406	0.914208
		Asia	1/34(2.9%)		7/67(10.4%)	3.850	0.454	32.655	
	Grade 3	North America, Western EU, Israel and Australia	1/211(0.5%)		27/417 (6.5%)	14.538	1.962	107.73	N.D.
		Asia	0/34(0.0%)		2/67(3.0%)	15	9	¥	
	Total	North America, Western EU, Israel and Australia	9/211(4.3%)		114/417(27.3%)	8.444	4.186	17.030	0.457286
		Asia	4/34(11.8%)		27/67(40.3%)	5.061	1.600	16.009	

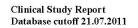
Odds ratio is calculated as Regorafenib over Placebo group.

End of table

<sup>1)</sup> The p-value for interaction was calculated using a logistic regression model including treatment group, subgroup, and treatment by subgroup interaction as covariates.

Note: If a minimum of 5 events was observed in both the Regorafenib and Placebo groups combined and at least 1 event was observed in each group then the odds ratio will be computed.

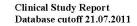
Note: N.D. No interaction p-value was calculated, because in at least one category of the subgroup no event occurred or 100% event rate was observed within a treatment group.



Bay73-4506 14387

Table 16.1.9.2 / 6: Treatment emergent adverse events by CTCAE and worst CTCAE grade (Major AEs) - Time 1st Diag. of MD to Rand., mths(CRF) , Results from the logistic regression models (Safety Analysis set)

	330/933 - 69		R	Incide	ence				
NCI CTCAE Term Code, Version 3	Worst Toxicity Grade per CTCAE Term Code	Category		ıcebo	Regorafenib 160 mg	Odds Ratio	95% Lower Confidence Limit for Odds Ratio	95% Upper Confidence Limit for Odds Ratio	P-value for interaction 1)
HYPERTENSION	Grade 1	< 18 months	0/49(0.0%)	3	6/89(6.7%)	12	8	Ni.	N.D.
		>= 18 months	8/204(3.9%)		31/411(7.5%)	1.999	0.902	4.431	
	Grade 2	< 18 months	2/49(4.1%)		15/89(16.9%)	4.764	1.042	21.780	0.917031
		>= 18 months	8/204(3.9%)		62/411(15.1%)	4.352	2.042	9.277	
	Grade 3	< 18 months	0/49(0.0%)		10/89(11.2%)		) <b>*</b>		N.D.
		$\geq 18 \text{ months}$	2/204(1.0%)		28/411(6.8%)	7.381	1.741	31.291	
	Total	< 18 months	2/49(4.1%)		31/89(34.8%)	12.555	2.857	55.177	0.182614
		>= 18 months	18/204(8.8%)		121/411(29.4%)	4.311	2.542	7.312	
FATIGUE	Grade 1	< 18 months	10/49(20.4%)		13/89(14.6%)	0.667	0.268	1.658	0.356272
		>= 18 months	39/204(19.1%)		83/411 (20.2%)	1.071	0.701	1.636	
	Grade 2	< 18 months	5/49(10.2%)		24/89(27.0%)	3.249	1.152	9.162	0.328297
		>= 18 months	37/204(18.1%)		120/411(29.2%)	1.861	1.229	2.818	
	Grade 3	< 18 months	3/49(6.1%)		15/89(16.9%)	3.108	0.853	11.323	0.431443
		>= 18 months	18/204(8.8%)		60/411 (14.6%)	1.766	1.013	3.080	
	Grade 4	< 18 months	1/49(2.0%)		1/89(1.1%)		10000000000000000000000000000000000000	100000000	0.408864
		>= 18 months	4/204(2.0%)		1/411(0.2%)	0.122	0.014	1.098	
	Total	< 18 months	19/49(38.8%)		53/89(59.6%)	2.325	1.139	4.746	0.656369
		>= 18 months	98/204(48.0%)		264/411(64.2%)	1.943	1.382	2.731	
DIARRHEA	Grade 1	< 18 months	8/49(16.3%)		20/89(22.5%)	1.485	0.600	3.677	0.348803
		>= 18 months	23/204(11.3%)		97/411 (23.6%)	2.431	1.489	3.968	
	Grade 2	< 18 months	4/49(8.2%)		6/89(6.7%)	0.813	0.218	3.033	0.007469
		>= 18 months	3/204(1.5%)		49/411(11.9%)	9.069	2.791	29.467	
	Grade 3	< 18 months	2/49(4.1%)		5/89(5.6%)	1.399	0.261	7.490	0.146135
		>= 18 months	3/204(1.5%)		36/411(8.8%)	6.431	1.956	21.143	
	Grade 4	< 18 months	0/49(0.0%)		0/89(0.0%)	THE SPECIAL COLOR COLOR	•	Na contraction	N.D.
		>= 18 months	0/204(0.0%)		1/411 (0.2%)		1.		
	Total	< 18 months	14/49(28.6%)		31/89(34.8%)	1.336	0.626	2.851	0.003945
		>= 18 months	29/204(14.2%)		183/411(44.5%)	4.843	3.124	7.508	



Bay73-4506 14387 Page: 14 of 20

Table 16.1.9.2 / 6: Treatment emergent adverse events by CTCAE and worst CTCAE grade (Major AEs) - Time 1st Diag. of MD to Rand., mths(CRF) , Results from the logistic regression models (Safety Analysis set)

				Incie	dence				
NCI CTCAE Term Code, Version 3	Worst Toxicity Grade per CTCAE Term Code	Category		Placebo	Regorafenib 160 mg	Odds Ratio	95% Lower Confidence Limit for Odds Ratio	95% Upper Confidence Limit for Odds Ratio	P-value for interaction 1)
IAND-FOOT KIN REACTION	Grade 1	< 18 months	4/49(8.2%)		12/89(13.5%)	1.753	0.533	5.762	0.640110
		>= 18 months	11/204(5.4%)		50/411(12.2%)	2.430	1.236	4.776	
	Grade 2	< 18 months	0/49(0.0%)		13/89(14.6%)			1.	N.D.
		>= 18 months	3/204(1.5%)		77/411(18.7%)	15.446	4.810	49.598	
	Grade 3	< 18 months	1/49(2.0%)		8/89(9.0%)	4.741	0.575	39.074	N.D.
		>= 18 months	0/204(0.0%)		75/411(18.2%)	*	4	Y.	
	Total	< 18 months	5/49(10.2%)		33/89(37.1%)	5.186	1.870	14.382	0.120576
		>= 18 months	14/204(6.9%)		202/411(49.1%)	13.116	7.372	23.336	
RASH/DESQUAM ATION	Grade 1	< 18 months	3/49(6.1%)		12/89(13.5%)	2.390	0.640	8.917	0.136645
		>= 18 months	6/204(2.9%)		79/411(19.2%)	7.851	3.361	18.339	
	Grade 2	< 18 months	0/49(0.0%)		5/89(5.6%)	•	ii	8	N.D.
		>= 18 months	3/204(1.5%)		20/411(4.9%)	3.427	1.006	11.671	
	Grade 3	< 18 months	0/49(0.0%)		6/89(6.7%)			12	N.D.
		>= 18 months	1/204(0.5%)		23/411(5.6%)	12.033	1.613	89.745	
	Total	< 18 months	3/49(6.1%)		23/89(25.8%)	5.343	1.515	18.850	0.557751
		>= 18 months	10/204(4.9%)		122/411(29.7%)	8.189	4.191	16.001	

Odds ratio is calculated as Regorafenib over Placebo group.

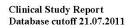
Bayer HealthCare

<sup>1)</sup> The p-value for interaction was calculated using a logistic regression model including treatment group, subgroup, and treatment by subgroup interaction as covariates.

Note: If a minimum of 5 events was observed in both the Regorafenib and Placebo groups combined and at least 1 event was observed in each group then the odds ratio will be

Note: N.D. No interaction purplus was observed in our attention and raccording of the subgroup policy of the subgr

Note: N.D. No interaction p-value was calculated, because in at least one category of the subgroup no event occurred or 100% event rate was observed within a treatment group. End of table



Bay73-4506 14387

Page: 15 of 20

Table 16.1.9.2 / 7: Treatment emergent adverse events by CTCAE and worst CTCAE grade (Major AEs) - No. of Prior Trt Lines on or aft MetaDis , Results from the logistic regression models (Safety Analysis set)

			Inci	dence				
NCI CTCAE Term Code, Version 3	Worst Toxicity Grade per CTCAE Term Code	Category	Placebo	Regorafenib 160 mg	Odds Ratio	95% Lower Confidence Limit for Odds Ratio	Limit for Odds Rati o	P-value for interaction 1)
HYPERTENSION	Grade 1	<=3	3/135(2.2%)	17/256(6.6%)	3.128	0.900	10.869	0.591049
		>3	5/118(4.2%)	20/244(8.2%)	2.018	0.738	5.517	
	Grade 2	<=3	6/135(4.4%)	48/256(18.8%)	4.962	2.065	11.922	0.717655
		>3	4/118(3.4%)	29/244(11.9%)	3.844	1.319	11.205	
	Grade 3	<=3	0/135(0.0%)	20/256(7.8%)				N.D.
		>3	2/118(1.7%)	18/244(7.4%)	4.619	1.054	20.251	
	Total	<=3	9/135(6.7%)	85/256(33.2%)	6.959	3.372	14.362	0.209670
		>3	11/118(9.3%)	67/244(27.5%)	3.681	1.863	7.275	
FATIGUE	Grade 1	<=3	26/135(19.3%)	45/256(17.6%)	0.894	0.523	1.527	0.610555
		>3	23/118(19.5%)	51/244(20.9%)	1.091	0.630	1.892	
	Grade 2	<=3	19/135(14.1%)	68/256(26.6%)	2.208	1.263	3.861	0.670723
		>3	23/118(19.5%)	76/244(31.1%)	1.869	1.100	3.174	
	Grade 3	<=3	11/135(8.1%)	40/256(15.6%)	2.088	1.034	4.216	0.783007
		>3	10/118(8.5%)	35/244(14.3%)	1.809	0.863	3.791	
	Grade 4	<=3	1/135(0.7%)	1/256(0.4%)	201000000	1000000000000	22000000000000000000000000000000000000	0.407210
		>3	4/118(3.4%)	1/244(0.4%)	0.117	0.013	1.061	
	Total	<=3	57/135(42.2%)	154/256(60.2%)	2.066	1.353	3.155	0.848126
		>3	60/118(50.8%)	163/244(66.8%)	1.945	1.242	3.047	
DIARRHEA	Grade 1	<=3	18/135(13.3%)	60/256(23.4%)	1.990	1.120	3.534	0.629892
		>3	13/118(11.0%)	57/244(23.4%)	2.462	1.288	4.707	
	Grade 2	<=3	5/135(3.7%)	26/256(10.2%)	2.938	1.102	7.836	0.273286
		>3	2/118(1.7%)	29/244(11.9%)	7.821	1.834	33.352	
	Grade 3	<=3	3/135(2.2%)	22/256(8.6%)	4.137	1.215	14.082	0.862919
		>3	2/118(1.7%)	19/244(7.8%)	4.898	1.121	21.389	
	Grade 4	<=3	0/135(0.0%)	0/256(0.0%)	- Leonardon	Sacratans Sacratans	VI.	N.D.
		>3	0/118(0.0%)	1/244(0.4%)				
	Total	<=3	26/135(19.3%)	108/256(42.2%)	3.059	1.866	5.016	0.300412
		>3	17/118(14.4%)	106/244(43.4%)	4.563	2.573	8.091	



Clinical Study Report Database cutoff 21.07.2011 Bay73-4506 14387

Page: 16 of 20

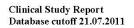
Table 16.1.9.2 / 7: Treatment emergent adverse events by CTCAE and worst CTCAE grade (Major AEs) - No. of Prior Trt Lines on or aft MetaDis , Results from the logistic regression models (Safety Analysis set)

				Incic	lence				
NCI CTCAE Term Code, Version 3	Worst Toxicity Grade per CTCAE Term Code	Category		Placebo	Regorafenib 160 mg	Odds Ratio	95% Lower Confidence Limit for Odds Ratio	95% Upper Confidence Limit for Odds Ratio	P-value for interaction 1)
HAND-FOOT SKIN REACTION	Grade 1	<=3	9/135(6.7%)		33/256(12.9%)	2.072	0.960	4.469	0.748182
		>3	6/118(5.1%)		29/244(11.9%)	2.518	1.015	6.243	
	Grade 2	<=3	1/135(0.7%)		36/256(14.1%)	21.920	2.972	161.68	0.820790
		>3	2/118(1.7%)		54/244(22.1%)	16.484	3.944	68.887	
	Grade 3	<=3	1/135(0.7%)		36/256(14.1%)	21.920	2.972	161.68	N.D.
		>3	0/118(0.0%)		47/244(19.3%)	¥	9	X.	
	Total	<=3	11/135(8.1%)		105/256(41.0%)	7.839	4.031	15.242	0.178625
		>3	8/118(6.8%)		130/244(53.3%)	15.678	7.329	33.539	
RASH/DESQUAM ATION	Grade 1	<=3	4/135(3.0%)		53/256(20.7%)	8.549	3.023	24.178	0.319915
		>3	5/118(4.2%)		38/244(15.6%)	4.169	1.596	10.890	
	Grade 2	<=3	0/135(0.0%)		11/256(4.3%)	2	***	6	N.D.
		>3	3/118(2.5%)		14/244(5.7%)	2.333	0.657	8.282	
	Grade 3	<=3	0/135(0.0%)		18/256(7.0%)	i i	9	1	N.D.
		>3	1/118(0.8%)		11/244(4.5%)	5.523	0.705	43.295	
	Total	<=3	4/135(3.0%)		82/256(32.0%)	15.434	5.516	43.183	0.044524
		>3	9/118(7.6%)		63/244(25.8%)	4.215	2.016	8.815	

Odds ratio is calculated as Regorafenib over Placebo group.

1) The p-value for interaction was calculated using a logistic regression model including treatment group, subgroup, and treatment by subgroup interaction as covariates. Note: If a minimum of 5 events was observed in both the Regorafenib and Placebo groups combined and at least 1 event was observed in each group then the odds ratio will be

Note: N.D. No interaction p-value was calculated, because in at least one category of the subgroup no event occurred or 100% event rate was observed within a treatment group. End of table



Bay73-4506 14387

Page: 17 of 20

Table 16.1.9.2 / 8: Treatment emergent adverse events by CTCAE and worst CTCAE grade (Major AEs) - KRAS Mutation at Study Entry , Results from the logistic regression models (Safety Analysis set)

			Incid	lence				
NCI CTCAE Term Code, Version 3	Worst Toxicity Grade per CTCAE Term Code	Category	Placebo	Regorafenib 160 mg	Odds Ratio	95% Lower Confidence Limit for Odds Ratio	95% Upper Confidence Limit for Odds Ratio	P-value for interaction 1)
HYPERTENSION	Grade 1	N	3/92(3.3%)	15/203(7.4%)	2.367	0.668	8.386	0.973759
		Y	5/157(3.2%)	20/270(7.4%)	2.432	0.894	6.614	
	Grade 2	N	4/92(4.3%)	27/203(13.3%)	3.375	1.145	9.946	0.362589
		Y	5/157(3.2%)	48/270(17.8%)	6.573	2.558	16.891	
	Grade 3	N	1/92(1.1%)	12/203(5.9%)	5.717	0.732	44.637	0.504479
		Y	1/157(0.6%)	24/270(8.9%)	15.219	2.038	113.63	
	Total	N	8/92(8.7%)	54/203(26.6%)	3.804	1.728	8.374	0.262312
		Y	11/157(7.0%)	92/270(34.1%)	6.860	3.537	13.306	
FATIGUE	Grade 1	N	16/92(17.4%)	33/203(16.3%)	0.922	0.479	1.776	0.834747
		Y	33/157(21.0%)	57/270(21.1%)	1.006	0.621	1.629	
	Grade 2	N	17/92(18.5%)	63/203(31.0%)	1.985	1.084	3.634	0.933343
	AUTO-CONT.	Y	24/157(15.3%)	73/270(27.0%)	2.054	1.232	3.423	
	Grade 3	N	9/92(9.8%)	33/203(16.3%)	1.790	0.819	3.915	0.675213
		Y	11/157(7.0%)	39/270(14.4%)	2.241	1.112	4.515	
	Grade 4	N	4/92(4.3%)	0/203(0.0%)	200000000	14	9/2///80%	N.D.
		Y	1/157(0.6%)	2/270(0.7%)				
	Total	N	46/92(50.0%)	129/203(63.5%)	1.743	1.059	2.870	0.473411
		Y	69/157(43.9%)	171/270(63.3%)	2.203	1.476	3.289	
DIARRHEA	Grade 1	N	10/92(10.9%)	50/203(24.6%)	2.680	1.291	5.561	0.529678
		Y	20/157(12.7%)	61/270(22.6%)	1.999	1.155	3.462	
	Grade 2	N	2/92(2.2%)	20/203(9.9%)	4.918	1.125	21.503	0.837026
		Y	5/157(3.2%)	32/270(11.9%)	4.087	1.558	10.720	
	Grade 3	N	4/92(4.3%)	16/203(7.9%)	1.882	0.611	5.796	0.090063
		Y	1/157(0.6%)	22/270(8.1%)	13.838	1.847	103.69	
	Grade 4	N	0/92(0.0%)	0/203(0.0%)	35	ig.	Vi-	N.D.
		Y	0/157(0.0%)	1/270(0.4%)				
	Total	N	16/92(17.4%)	86/203(42.4%)	3.491	1.903	6.405	0.833297
		Y	26/157(16.6%)	116/270(43.0%)	3.795	2.337	6.163	



Clinical Study Report Database cutoff 21.07.2011 Bay73-4506 14387

Page: 18 of 20

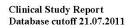
Table 16.1.9.2 / 8: Treatment emergent adverse events by CTCAE and worst CTCAE grade (Major AEs) - KRAS Mutation at Study Entry , Results from the logistic regression models (Safety Analysis set)

			Incie	dence				
NCI CTCAE Term Code, Version 3	Worst Toxicity Grade per CTCAE Term Code	Category	Placebo	Regorafenib 160 mg	Odds Ratio	95% Lower Confidence Limit for Odds Ratio	95% Upper Confidence Limit for Odds Ratio	P-value for interaction 1)
HAND-FOOT SKIN REACTION	Grade 1	N	1/92(1.1%)	25/203(12.3%)	12.781	1.705	95.833	0.051078
		Y	13/157(8.3%)	33/270(12.2%)	1.542	0.786	3.027	
	Grade 2	N Y	0/92(0.0%)	37/203(18.2%)			1.	N.D.
		Y	3/157(1.9%)	47/270(17.4%)	10.819	3.308	35.388	
	Grade 3	N	0/92(0.0%)	39/203(19.2%)				N.D.
		Y	1/157(0.6%)	39/270(14.4%)	26.317	3.581	193.39	
	Total	N	1/92(1.1%)	101/203(49.8%)	90.103	12.320	659.00	0.012592
		N Y	17/157(10.8%)	119/270(44.1%)	6.490	3.715	11.337	
RASH/DESQUAM ATION	Grade 1	N	4/92(4.3%)	32/203(15.8%)	4.117	1.411	12.012	0.295707
		Y	4/157(2.5%)	52/270(19.3%)	9.121	3.231	25.744	
	Grade 2	Y N	1/92(1.1%)	7/203(3.4%)	3.250	0.394	26.806	0.487745
		Y	1/157(0.6%)	15/270(5.6%)	9.176	1.200	70.152	
	Grade 3	N	0/92(0.0%)	13/203(6.4%)	ž.	:	10	N.D.
		Y	1/157(0.6%)	14/270(5.2%)	8.525	1.111	65.419	
	Total	N	5/92(5.4%)	52/203(25.6%)	5.992	2.306	15.569	0.369267
		Y	6/157(3.8%)	81/270(30.0%)	10.783	4.580	25.387	

Odds ratio is calculated as Regorafenib over Placebo group.

1) The p-value for interaction was calculated using a logistic regression model including treatment group, subgroup, and treatment by subgroup interaction as covariates. Note: If a minimum of 5 events was observed in both the Regorafenib and Placebo groups combined and at least 1 event was observed in each group then the odds ratio will be

Note: N.D. No interaction p-value was calculated, because in at least one category of the subgroup no event occurred or 100% event rate was observed within a treatment group. End of table



Bay73-4506 14387

Table 16.1.9.2 / 9: Treatment emergent adverse events by CTCAE and worst CTCAE grade (Major AEs) - Primary Site of Disease , Results from the logistic regression models (Safety Analysis set)

	777777		Incid	lence				
NCI CTCAE Term Code, Version 3	Worst Toxicity Grade per CTCAE Term Code	Category	Placebo	Regorafenib 160 mg	Odds Ratio	95% Lower Confidence Limit for Odds Ratio	95% Upper Confidence Limit for Odds Ratio	P-value for interaction 1)
HYPERTENSION	Grade 1	Colon	5/171(2.9%)	25/318(7.9%)	2.832	1.064	7.537	0.617197
		Rectum	3/68(4.4%)	12/151(7.9%)	1.870	0.510	6.856	
	Grade 2	Colon	7/171(4.1%)	46/318(14.5%)	3.962	1.748	8.982	0.965377
		Rectum	3/68(4.4%)	24/151(15.9%)	4.094	1.189	14.105	
	Grade 3	Colon	2/171(1.2%)	17/318(5.3%)	4.772	1.089	20.906	N.D.
		Rectum	0/68(0.0%)	18/151(11.9%)	To a contract of the contract	4	NA NA	
	Total	Colon	14/171(8.2%)	88/318(27.7%)	4.291	2.356	7.813	0.595564
		Rectum	6/68(8.8%)	54/151 (35.8%)	5.753	2.335	14.172	
FATIGUE	Grade 1	Colon	40/171(23.4%)	43/318(13.5%)	0.512	0.317	0.826	0.000349
		Rectum	8/68(11.8%)	42/151(27.8%)	2.890	1.274	6.555	
	Grade 2	Colon	31/171(18.1%)	98/318(30.8%)	2.012	1.275	3.174	0.807526
		Rectum	8/68(11.8%)	35/151(23.2%)	2.263	0.988	5.184	
	Grade 3	Colon	15/171(8.8%)	50/318(15.7%)	1.940	1.054	3.570	0.541208
		Rectum	4/68(5.9%)	23/151(15.2%)	2.875	0.954	8.664	
	Grade 4	Colon	2/171(1.2%)	1/318(0.3%)	•	7. STATES OF THE	6.	0.912193
		Rectum	2/68(2.9%)	1/151(0.7%)				
	Total	Colon	88/171(51.5%)	192/318(60.4%)	1.437	0.988	2.091	0.003194
		Rectum	22/68(32.4%)	101/151(66.9%)	4.223	2.293	7.778	
DIARRHEA	Grade 1	Colon	21/171(12.3%)	75/318(23.6%)	2.205	1.304	3.727	0.941689
		Rectum	9/68(13.2%)	37/151(24.5%)	2.128	0.962	4.704	
	Grade 2	Colon	6/171(3.5%)	32/318(10.1%)	3.076	1.260	7.510	0.483322
		Rectum	1/68(1.5%)	14/151(9.3%)	6.845	0.882	53.147	
	Grade 3	Colon	2/171(1.2%)	19/318(6.0%)	5.369	1.236	23.333	0.816155
		Rectum	2/68(2.9%)	17/151(11.3%)	4.187	0.939	18.660	
	Grade 4	Colon	0/171(0.0%)	0/318(0.0%)	The second secon	(1)	A CONTRACTOR OF THE PROPERTY O	N.D.
		Rectum	0/68(0.0%)	1/151(0.7%)				
	Total	Colon	29/171(17.0%)	126/318(39.6%)	3.213	2.032	5.081	0.638836
		Rectum	12/68(17.6%)	69/151(45.7%)	3.927	1.948	7.914	



Bay73-4506 Database cutoff 21.07.2011 14387

Page: 20 of 20

Table 16.1.9.2 / 9: Treatment emergent adverse events by CTCAE and worst CTCAE grade (Major AEs) - Primary Site of Disease , Results from the logistic regression models (Safety Analysis set)

			_	Incid	ence				
NCI CTCAE Term Code, Version 3	Worst Toxicity Grade per CTCAE Term Code	Category		Placebo	Regorafenib 160 mg	Odds Ratio	95% Lower Confidence Limit for Odds Ratio	95% Upper Confidence Limit for Odds Ratio	P-value for interaction 1)
HAND-FOOT SKIN REACTION	Grade 1	Colon	9/171(5.3%)		37/318(11.6%)	2.370	1.115	5.036	0.513707
		Rectum	6/68(8.8%)		20/151(13.2%)	1.578	0.603	4.125	
	Grade 2	Colon	3/171(1.8%)		52/318(16.4%)	10.947	3.365	35.616	N.D.
		Rectum	0/68(0.0%)		35/151(23.2%)	•	*	(¥	
	Grade 3	Colon	0/171(0.0%)		52/318(16.4%)		1.		N.D.
		Rectum	1/68(1.5%)		27/151(17.9%)	14.588	1.939	109.74	
	Total	Colon	12/171(7.0%)		141/318(44.3%)	10.555	5.638	19.760	0.971808
		Rectum	7/68(10.3%)		82/151(54.3%)	10.356	4.448	24.112	
RASH/DESQUAM ATION	Grade 1	Colon	5/171(2.9%)		64/318(20.1%)	8.364	3.297	21.215	0.128974
		Rectum	4/68(5.9%)		22/151(14.6%)	2.728	0.902	8.251	
	Grade 2	Colon	2/171(1.2%)		16/318(5.0%)	4.477	1.017	19.705	0.809237
		Rectum	1/68(1.5%)		7/151(4.6%)	3.257	0.393	27.005	
	Grade 3	Colon	1/171(0.6%)		22/318(6.9%)	12.635	1.688	94.569	N.D.
		Rectum	0/68(0.0%)		5/151(3.3%)	1627100000000000000000000000000000000000	tropressures	Se executivos	
	Total	Colon	8/171(4.7%)		102/318(32.1%)	9.620	4.555	20.321	0.126361
		Rectum	5/68(7.4%)		34/151(22.5%)	3.660	1.364	9.823	

Odds ratio is calculated as Regorafenib over Placebo group.

1) The p-value for interaction was calculated using a logistic regression model including treatment group, subgroup, and treatment by subgroup interaction as covariates. Note: If a minimum of 5 events was observed in both the Regorafenib and Placebo groups combined and at least 1 event was observed in each group then the odds ratio will be

Note: N.D. No interaction p-value was calculated, because in at least one category of the subgroup no event occurred or 100% event rate was observed within a treatment group. End of table



Bay73-4506 14387 Page: 1 of 6

#### 16.1.9.2 Germany Reimbursement Statistical Analysis 4 – Forest Plots

#### Table of contents

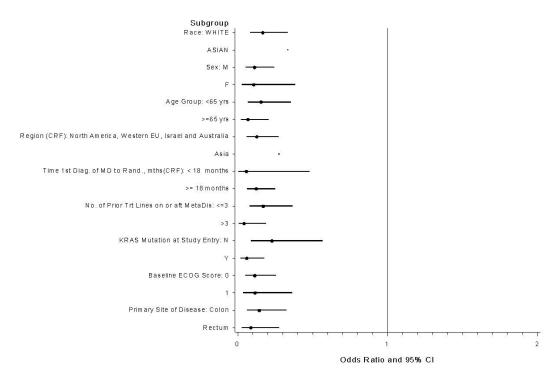
16.1.9.2 Germany Reimbursement Statistical Analysis 4 – Forest Plots	1
grade: Grade 1) by baseline and demographic factors (safety analysis set)	2
Figure 16.1.9.2 / 2: Forest Plot of Odds Ratio of Treatment Emergent AEs (Worst toxicity grade: Grade 2) by baseline and demographic factors (safety analysis set)	3
Figure 16.1.9.2 / 3: Forest Plot of Odds Ratio of Treatment Emergent AEs (Worst toxicity grade: Grade 3) by baseline and demographic factors (safety analysis set)	4
Figure 16.1.9.2 / 4: Forest Plot of Odds Ratio of Treatment Emergent AEs (Worst toxicity grade: Grade 4) by baseline and demographic factors (safety analysis set)	5
Figure 16.1.9.2 / 5: Forest Plot of Odds Ratio of Treatment Emergent AEs (Worst toxicity grade: Grade 5) by baseline and demographic factors (safety analysis set)	6



Bay73-4506 14387

Page: 2 of 6

Figure 16.1.9.2 / 1: Forest Plot of Odds Ratio of Treatment Emergent AEs (Worst toxicity grade: Grade 1) by baseline and demographic factors (safety analysis set)

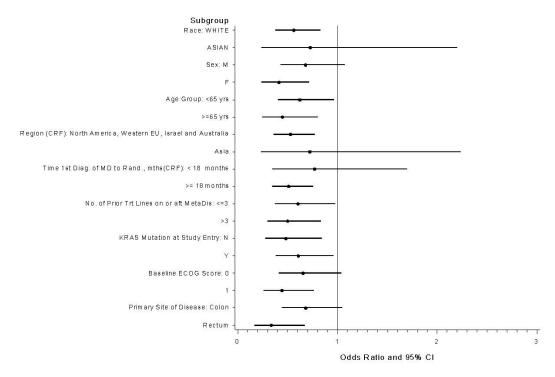


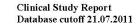


Bay73-4506 14387

Page: 3 of 6

Figure 16.1.9.2 / 2: Forest Plot of Odds Ratio of Treatment Emergent AEs (Worst toxicity grade: Grade 2) by baseline and demographic factors (safety analysis set)

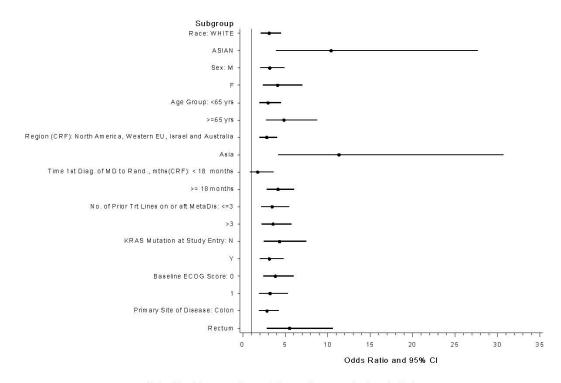


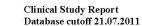


Bay73-4506 14387

Page: 4 of 6

Figure 16.1.9.2 / 3: Forest Plot of Odds Ratio of Treatment Emergent AEs (Worst toxicity grade: Grade 3) by baseline and demographic factors (safety analysis set)

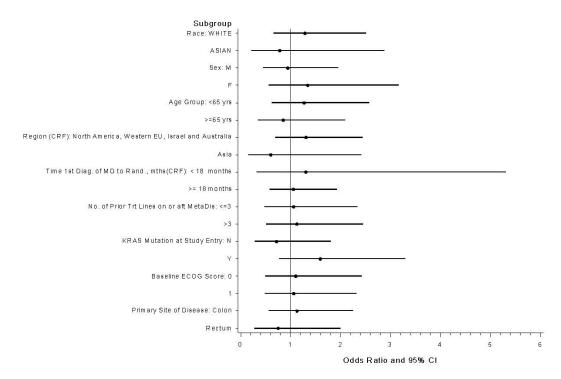




Bay73-4506 14387

Page: 5 of 6

Figure 16.1.9.2 / 4: Forest Plot of Odds Ratio of Treatment Emergent AEs (Worst toxicity grade: Grade 4) by baseline and demographic factors (safety analysis set)

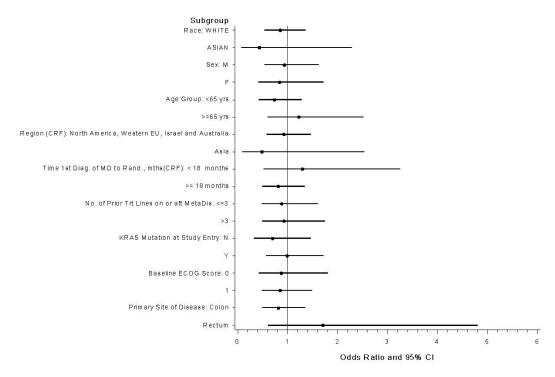




Bay73-4506 14387

Page: 6 of 6

Figure 16.1.9.2 / 5: Forest Plot of Odds Ratio of Treatment Emergent AEs (Worst toxicity grade: Grade 5) by baseline and demographic factors (safety analysis set)



Datum	23.01.2014
Stellungnahme zu	Regorafenib, Nr. 200, A13-37, Version 1.0, 19.12.2013
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer; <u>www.akdae.de</u>

#### Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Darmkrebs ist die zweithäufigste Krebserkrankung bei Frauen und die dritthäufigste bei Männern (1). Schätzungen zufolge werden in der Bundesrepublik Deutschland im Jahr 2014 etwa 64.000 Menschen an Darmkrebs erkranken (1). Die Inzidenz der Erkrankung ist von 1980 bis 2006 um 34 % bei Männern und um 26 % bei Frauen gestiegen (2).	
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 (3).	
Für Patienten mit metastasiertem CRC (mCRC), die eine Erstlinientherapie auf der Basis von 5-Fluorouracil (5-FU)/Leukovorin (LV) und Oxaliplatin (FOLFOX), oder Capecitabin/Leukovorin und Oxaliplatin (CapeOx) erhalten haben, werden aktuell folgende Therapieoptionen als Zweitlinientherapie empfohlen:  • 5-Fluorouracil/Leukovorin und Irinotecan (FOLFIRI) oder Irinotecan alleine  • +/- Bevacizumab oder Aflibercept bzw.  • +/- Cetuximab oder Panitumumab bei Wildtyp-KRAS-Tumorstatus (3)	
Hierbei ist Irinotecan gegen Oxaliplatin austauschbar, falls Irinotecan bereits Bestandteil der Erstlinientherapie war.	
Regorafenib ist der erste Hemmstoff multipler Proteinkinasen, der nach Versagen anderer Therapieoptionen für Patienten mit mCRC zur Verfü-	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
gung steht. Die Proteinkinasen, die durch Regorafenib blockiert werden, beeinflussen die Angiogenese (VEGFR1, -2, -3, Tie2), Onkogenese (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAF <sup>V600E</sup> ) und die Mikroumgebung des Tumors (PDGFR, FGFR) (4).	

#### Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	Zweckmäßige Vergleichstherapie	
	Der G-BA hat für Regorafenib "Best Supportive Care" (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) festgelegt.	
	Die AkdÄ stimmt dieser ZVT zu.	
IQWiG	Eingeschlossene Studien	
Dossier- bewer- tung Seiten	Eingeschlossen wurde nur die für die Zulassung relevante ("pivotal trial") multinationale, doppelblinde, kontrollierte, randomisierte Phase-III-Studie (CORRECT) (5).	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
3–6, 57	Aus Sicht der AkdÄ gibt es Unsicherheiten hinsichtlich der Ergebnisse, aber auch Kritikpunkte an der CORRECT-Studie, die eine Bewertung des Zusatznutzens von Regorafenib beeinträchtigen.	vorliegenden fortgeschrittenen Therapiesituation, dass die Patienten in der klinischen Versorgung nicht selten einen ECOG- Performance Status von 2 oder höher aufweisen. Das mittlere Al-
	In dieser Studie war BSC in beiden Armen Bestandteil der Therapie. Somit handelt es sich de facto um eine placebokontrollierte Studie. Gemäß der Zulassung von Regorafenib gibt es auch keinen geeigneten aktiven Komparator, da die Patienten bereits "zuvor mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder [] für diese nicht geeignet sind. Diese Therapien umfassen Fluoropyrimidin-basierte Chemotherapie, eine Anti-VEGF-Therapie und eine Anti-EGFR-Therapie" (4).	ter 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 (Referenz: Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Gesundheit in Deutschland. Juli 2006). Hieraus ergibt sich eine erhöhte Unsicherheit hinsichtlich der Übertragberkeit der Studienergebnisse auf die Versorgungere
IQWiG	. , ,	der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Versorgungsre-

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig be-	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier- bewer- tung Sei- ten 4, 57, Tabelle 22  Dossier Modul 4A, Seite 66, Tabellen 4–17	Es wurden jedoch nach der Behandlung in der Studie 25,7 % der Patienten im Regorafenib-Arm und 29 % der Patienten im Placebo-Arm mit weiteren antineoplastischen Therapien behandelt, 18,6 % bzw. 20,4 % haben Pyrimidin-Analoga bekommen (IQWiG Dossierbewertung Seiten 4, 57, Tabelle 22).  Gemäß G-BA Verfahrensordnung 5. Kapitel §5 erfolgt der Nachweis eines Zusatznutzens indikationsspezifisch auf Basis der arzneimittelrechtlichen Zulassung. In dem vorliegenden Fall waren offensichtlich etwa ein Viertel der Patienten gegenüber etablierten Therapien nicht refraktär, sondern wurden damit weiterbehandelt. Dies widerspricht der Zulassung von Regorafenib.  In die CORRECT-Studie wurden nur Patienten mit jüngerem Alter eingeschlossen (mittleres Alter bei Einschluss in die Studie – also nach den vorangegangenen Therapien – 60,7 Jahre im Regorafenib-Arm bzw. 60,1 Jahre im Placebo-Arm). Dies entspricht nicht dem mittleren Erkrankungsalter von Patienten mit mCRC (71 Jahre für Männer und 75 Jahre für Frauen (1)) (Modul 4A, S. 66, Tabellen 4–17). Auch der Allgemeinzustand der eingeschlossenen Patienten – "Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status" (PS) 0 oder 1 (d. h. Allgemeinstatus: 0 = uneingeschränkt, 1 = leichte Arbeiten möglich) – verdeutlicht die Selektion in der CORRECT-Studie, da Patienten mit medikamentös vorbehandeltem mCRC in der Zweit-, Dritt- und Viertlinientherapie nicht selten einen ECOG-PS von 2 (d. h. gehfähig, aber	alität 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.

	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	
Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	keine Arbeiten möglich) oder höher aufweisen.	
Dossier Modul 4A, Seite 69	Die Behandlungsdauer innerhalb der Studie ist sehr kurz. Die mediane Behandlungsdauer betrug im Regorafenib-Arm 7,3 Wochen und im Placebo-Arm 7,0 Wochen. Die Patienten wurden zur Sicherheit bis 30 Tage nach der Visite zum Ende der Therapie nachbeobachtet und zudem ihr klinischer Verlauf einmal monatlich per Telefonkontakt bis Studienende verfolgt (Modul 4A, S. 69). Detaillierte Daten hierzu fehlen jedoch.	
	<b>Endpunkte</b>	
IQWiG Dossier- bewer- tung Seite 17	Insgesamt zeigte sich ein geringer Überlebensvorteil von 1,4 Monaten im Median für Regorafenib + BSC gegenüber Placebo + BSC (Regorafenib-Arm 194 (95 % Konfidenzintervall [CI] 177–214) vs. Placebo-Arm 152 Tage im Median (95 % CI 134–178); Hazard Ratio [HR] 0,79; p = 0,008).	
Dossier Modul 4A, Seite 81	Bezüglich des progressionsfreien Überlebens (PFS) zeigte sich im Regorafenib-Arm ein Vorteil von 7 Tagen im Median gegenüber dem Placebo-Arm (Regorafenib-Arm 59 (95 % CI 57–65) vs. Placebo-Arm 52 (95 % CI 51–53) Tage im Median, HR 0,494; p < 0,000001).	
Dossier Modul 4A, Seite 86	Die objektive Ansprechrate war mit 1 % im Regorafenib-Arm und 0,4 % im Placebo-Arm sehr niedrig und zeigt in Zusammenhang mit den Ergebnisse zum Gesamtüberleben (overall survival, OS) und PFS, dass unter Regorafenib ein Progress der Erkrankung für	

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	einen kurzen Zeitraum verhindert werden konnte, jedoch komplette oder partielle Remissionen des mCRC nicht erzielt wurden.	
	Inwieweit derartig geringe Effektstärken bei den primären und sekundären Endpunkten tatsächlich für Patienten relevant sind – auch angesichts der häufig begrenzten externen Validität von Zulassungsstudien – wird kontrovers diskutiert (6–8). Deshalb wird in der aktuellen "Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man" (6) für diese Situation auch gefordert, eine deutliche Reduktion der tumorbedingten Symptome bzw. eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität des Patienten (7;8) nachzuweisen. Dies ist in der CORRECT-Studie nicht geschehen.	
IQWiG Dossier- bewer- tung Seite 5	Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht repräsentativ erhoben, sondern lagen am Ende der Behandlung nur für < 70 % der Patienten vor (IQWiG Dossierbewertung Seite 5). Daten zu den für Patienten mit mCRC relevanten "patient reported outcomes" (PROs) wurden gar nicht erhoben. In der Palliativsituation sind jedoch derartige Daten unverzichtbar, insbesondere angesichts der höheren Toxizität von Regorafenib und der moderaten Verlängerung des OS durch Verabreichung dieses Wirkstoffes. Die Auswertung von EORTC QLQ-C30 und EQ-5D ergibt "eine Verschlechterung der Lebensqualität der Patienten von ähnlichem Ausmaß in der Regorafenib + BSC- und der Placebo + BSC-Gruppe[], wobei die Veränderungen zum Aus-	

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
Dossier Modul 4A, Seite 98	gangswert in der Regorafenib + BSC-Gruppe etwas ausgeprägter waren als in der Placebo + BSC-Gruppe. Es gab jedoch keine gegenläufigen Tendenzen in den beiden Behandlungsgruppen. Demgegenüber steht eine stärkere Beeinträchtigung der sozialen Funktion, das Familienleben bzw. das Zusammensein mit anderen Menschen betreffend, unter einer Therapie mit Regorafenib" (Modul 4A, S. 98). Regorafenib zeigt demnach in der Palliativsituation sogar eher einen Schaden bezüglich der Lebensqualität.	
IQWiG Dossier- bewer- tung Sei- ten 5, 6 Dossier	Nebenwirkungen waren häufiger im Regorafenib-Arm (5;9–11). Insbesondere schwere Nebenwirkungen Grad 3 waren statistisch signifikant häufiger im Regorafenib-Arm (IQWiG Dossierbewertung Seiten 5, 6), z. B. Hypertonie, Fatigue, Diarrhö, Hand-Fuß Syndrom, Exanthem (Modul 4A, S. 109). Somit entsteht durch die Behandlung mit Regorafenib ein höherer Schaden.	
Modul 4A, Seite 109 IQWiG Dossier- bewer- tung Seite 27	Die vom IQWiG vorgenommene "Verrechnung" der Toxizität durch die Herabstufung des Zusatznutzens von "beträchtlich" auf "gering" erscheint der AkdÄ als nicht ausreichend (IQWiG Dossierbewertung Seite 27). Aus Sicht der AkdÄ und der einbezogenen Mitglieder (klinisch tätige Onkologen) hat Regorafenib derzeit keinen eindeutig erkennbaren Zusatznutzen, da in der COR-RECT-Studie bei erheblicher Toxizität allenfalls eine geringe Verlängerung von OS und PFS gezeigt werden konnte. Ohne aussagekräftige Daten zur positiven Beeinflussung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bzw. der PROs durch Regorafenib ist ein	

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	patientenrelevanter Zusatznutzen dieses Wirkstoffs in der medi- kamentösen Behandlung von Patienten mit mCRC nicht belegt.	
	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	
	Der vom IQWiG anhand formaler Kriterien gesehene Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen ist nachvollziehbar. Aufgrund der in der CORRECT-Studie erhobenen Daten zu Wirksamkeit und Risiken von Regorafenib + BSC versus Placebo + BSC ist für die AkdÄ dieser geringe Zusatznutzen jedoch nicht überzeugend belegt. Für einen Hinweis bzw. Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen hätte der pharmazeutische Unternehmer – angesichts der geringen Effektstärken bei der Wirksamkeit sowie der höheren Toxizität von Regorafenib – vollständige (positive) Daten zur Auswertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und insbesondere zur Verbesserung der krankheitsoder therapiebedingten PROs vorlegen müssen.	
	<u>Fazit</u>	
	Für die AkdÄ ist anhand der Ergebnisse aus der CORRECT- Studie der Zusatznutzen von Regorafenib in der oben genannten Indikation nicht belegt. Der Beschluss zur Nutzenbewertung sollte befristet werden und in (laufenden) klinischen Studien die Wirk- samkeit von Regorafenib im Hinblick auf die gesundheitsbezoge- ne Lebensqualität und PROs in einem zulassungskonformen Pa- tientenkollektiv weiter untersucht werden. Darüber hinaus sollten	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 In-

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	Analysen durchgeführt werden, um den Effekt des KRAS-Mutationsstatus auf OS und PFS zu bestimmen, sowie weitere Analysen, um geeignete genetische und nicht-genetische Biomarker zu identifizieren.	dikation, 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 gering- fügige Verbesserung des therapierelevanten Nutzens und damit ein geringer Zusatznutzen von Regorafenib gegenüber Best- Supportive-Care festgestellt.

#### Literaturverzeichnis

- 1. Robert-Koch-Institut: Zentrum für Krebsregisterdaten: Krebs in Deutschland 2009/2010 Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert-Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.: http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDow nloadsB/KID2013.pdf?\_\_blob=publicationFile. 9. Ausgabe, 2013.
- 2. 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.
- 3. 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. Fort Washington 2013.
- 4. Bayer Pharma AG: Fachinformation "Stivarga® 40 mg Filmtabletten". Stand: August 2013.
- 5. Grothey A, Van CE, Sobrero A et al.: Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2013; 381: 303-312.
- 6. 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/WC50 0119966.pdf. Doc. Ref. EMA/CHMP/205/95/rev.4. Stand: 13. Dezember 2012.
- 7. Ludwig W-D, Schott G: Arzneimittelentwicklung in der Onkologie: Status quo und Ausblick unter besonderer Berücksichtigung von Surrogatendpunkten. Monitor Versorgungsforschung 2013; 03 (6. Jahrgang): 29-33.
- 8. Ocana A, Tannock IF: When are "positive" clinical trials in oncology truly positive? J Natl Cancer Inst 2011; 103: 16-20.
- 9. New Drug: Regorafenib "Metastatic colorectal cancer in treatment failure: may prolong survival by a few weeks". Prescrire Int 2014; 23 (Nr. 145): 8-11.
- 10. EMA: Stivarga® Regorafenib: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): http://www.ema.europa.eu/docs/en\_GB/document\_library/EPAR\_-\_Public\_assessment\_report/human/002573/WC500149166.pdf. EMA/CHMP/403683/2013, Procedure No. EMEA/H/C/002573/0000. 27. Juni 2013.
- 11. Ludwig Boltzmann Institute Health Technology Assessment: Horizon Scanning in Oncology. Nr. 40 Regorafenib (Stivarga®) for heavily pretreated patients with metastatic colorectal cancer. Wien; Stand August 2013.

# 5.3 Stellungnahme: Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Datum	23. Januar 2014
Stellungnahme zu	Regorafenib
Stellungnahme von	DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

#### Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
1. Zusammenfassung	
Die Frühe Nutzenbewertung von Regorafenib (Stivarga®) wird durchgeführt für Patienten mit Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom und Progress während oder innerhalb von 3 Monaten nach der letzten Standardtherapie.	
Der pharmazeutische Unternehmer sieht für Regorafenib den Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Der ausführliche IQWiG-Bericht berechnet einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Unsere Anmerkungen sind:	
<ul> <li>Regorafenib ist ein neues, wirksames Arzneimittel für Patienten mit fortgeschrittenem kolorektalen Karzinom und Progress während oder nach der palliativen Standardtherapie.</li> </ul>	
<ul> <li>Die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie "Best Supportive Care" entspricht dem Stand des Wissens und dem Kontrollarm der Zulassungsstudie.</li> </ul>	
<ul> <li>Bei den Endpunkten Gesamtüberlebenszeit und progressionsfreies Überleben zeigt sich für Regorafenib ein statistisch signifikanter, nummerisch moderater Vorteil gegenüber der Vergleichstherapie. Remissionen treten fast nie auf.</li> </ul>	
Beim Patient-reported Outcome fand sich kein signifikanter Unter- schied zwischen Regorafenib und dem Vergleichsarm.	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul> <li>Die Rate schwerer Nebenwirkungen ist unter Regorafenib niedrig.</li> <li>Die Nebenwirkungen sind reversibel.</li> </ul>	
2. Einleitung	
Darmkrebs (kolorektales Karzinom) gehört in Deutschland zu den häufigsten bösartigen Tumoren. Die geschätzte Zahl der Neuerkrankungen im Jahr liegt bei 63.900 [1]. Darmkrebs liegt damit bei Frauen an zweiter, bei Männern an dritter Stelle in der Häufigkeit aller Krebserkrankungen. Die Inzidenz war in Deutschland seit 1980 kontinuierlich gestiegen, nahm zuletzt aber nicht weiter zu. Die altersstandardisierten Erkrankungsraten waren zuletzt bei Frauen und Männern leicht rückläufig. Die altersstandardisierten Sterberaten sind in den letzten 10 Jahren bei Frauen und bei Männern um mehr als 20% gesunken. Bei Männern ist das kolorektale Karzinom die zweithäufigste, bei Frauen die dritthäufigste Todesursachen unter den Krebserkrankungen [1].	
Die Therapie von Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom hat sich in den letzten 20 Jahren erheblich verändert [2, 3, 4]. Früher galt die Therapie im Stadium IV ausschließlich als palliativ. Inzwischen ist deutlich geworden, dass bei bis zu 25% der Patienten mit synchron hepatisch metastasiertem kolorektalem Karzinom ein kuratives Potential besteht.	
3. Stand des Wissens	
Bei Patienten mit multiplen, nicht resektablen Metastasen ist das Therapieziel palliativ. Viele Patienten in der metastasierten Situation sind heute auch nach Versagen einer Erst- und Zweitlinientherapie in gutem Allge-	

Ctollid light limit in 21100	
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
meinzustand. Die Behandlungskonzepte des metastasierten kolorektalen Karzinoms mit palliativer Intention sind durch die Abfolge verschiedener Therapielinien charakterisiert [2, 3, 4]. Als Bausteine der medikamentösen Behandlung stehen zur Verfügung:	(Wild Voll) & Britadogolality
<ul> <li>Fluoropyrimidine:</li> <li>weitere Zytostatika:</li> <li>monoklonale Antikörper:</li> <li>mumab</li> <li>5-Fluorouracil/Folinsäure, Capecitabin</li> <li>Irinotecan, Oxaliplatin</li> <li>Bevacizumab, Cetuximab, Panitumumab</li> </ul>	
<ul><li>Fusionsprotein: Aflibercept</li><li>Multikinase-Inhibitor: Regorafenib</li></ul>	
Die biologische Charakterisierung des kolorektalen Karzinoms hat zur Identifikation einer ganzen Reihe von Signalübertragungsstrukturen geführt, deren gezielte Hemmung einen Einfluss auf das Wachstum und die Metastasierung haben kann. Wirksam und zugelassen sind bisher Medikamente gegen den EGF Rezeptor (Cetuximab, Panitumumab) und die Angiogenese (Aflibercept, Bevacizumab).	
Für Patienten, die auf Chemotherapie allein und/oder in Kombination mit den oben aufgeführten Substanzen nicht (mehr) ansprechen oder wegen Nebenwirkungen für diese Therapieformen nicht geeignet sind, gibt es keine weiteren Medikamente, für die ein positiver Einfluss auf die Überlebenszeit nachgewiesen wurde. Eine ganze Reihe klinischer Studien mit gezielten Kinase-Inhibitoren wie Brivanib, Cediranib, Sorafenib, Tivozanib, Vandetanib oder Vatalanib hatte in den letzten zwei Jahren das primäre Studienziel nicht erreicht.	

Stellungnehmer: DHGO					
Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung	
					(wird vom G-BA ausgefüllt)
Regorafenib ist ein Multikinasehemmer, der die Aktivität unterschiedlicher Proteinkinasen blockiert, u.a. solcher, die beteiligt sind an der Regulation der Tumorangiogenese (VEGFR-1, -2, und -3, und TIE2), der Onkogenese (KIT, RET, RAF-1, BRAF, und BRAFV600E) sowie des Tumormikroenvironments (PDGFR und FGFR). Regorafenib wird einmal täglich oral appliziert.			sind an der TIE2), der vie des Tur		
Die klinische Wirksamkeit von Regorafenib wurde in einer Phase III Studie (CORRECT) bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom und Progress während oder innerhalb von 3 Monaten nach der letzten Standardtherapie evaluiert [5]. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefasst.			ektalem Ka nach der le		
Tabelle 1: Therapie mit Regorafenib bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom und Progress während oder innerhalb von 3 Monaten nach der letzten Standardtherapie					
	e The-	RR <sup>2</sup>	PFܳ (HR⁴)	ÜLZ⁵ (HR⁴)	
Grothey BSC <sup>6</sup> Regord [5]	rafenib 760	0,4 <sup>7</sup> vs 1,0	1,7 vs 1,9	5,0 vs 6,4 0,77	

p < 0,0001

p = 0,0052

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> N - Anzahl Patienten; <sup>2</sup> RR - Remissionsrate in %; <sup>3</sup> PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; <sup>4</sup> HR - Hazard Ratio; <sup>5</sup> ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; <sup>6</sup> Therapie: BSC – Best Supportive Care; <sup>7</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; <sup>8</sup> Hazard Ratio für Neue Therapie; <sup>9</sup> n. s. – nicht signifikant;

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Diese Daten haben dazu geführt, dass Regorafenib im August 2013 von der EMA als Medikament für Europa zugelassen wurde.	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	4. Dossier und Bewertung von Regorafenib	
	4. 1. Patienten und Behandlung - Übertragbarkeit der Daten auf Deutschland	
	Die CORRECT Studie wurde in Europa, Asien, Nord- und Südamerika, sowie Australien durchgeführt. Aus Deutschland waren 64 Patienten aus 15 Zentren eingeschlossen. Die Vorbehandlung der Patienten war intensiv und beinhaltete Fluoropyrimidine (84%), Irinotecan (83%), Oxaliplatin (58%), Bevacizumab (81%) und einen der Anti-EGFR Antikörper (43%). Die niedrigere Rate an Anti-EGFR vorbehandelten Patienten entspricht dem aktuellen Stand des Wissens und der Zulassung: bei mindestens 40% der Studienpatienten bestand eine <i>KRAS</i> Mutation, d. h. eine Kontraindikation gegen den Einsatz dieser Substanzklasse.  Aus den Ein- und Ausschlusskriterien ergeben sich keine Hinweise	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 (Referenz: Gesundheitsberichterstattung des
	auf eine für die Bewertung kritische Diskrepanz zwischen der berichteten Studienpopulation und der Population der in Deutschland	Bundes. Gesundheit in Deutschland. Juli 2006). Hieraus ergibt sich eine erhöhte Unsicherheit hinsichtlich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Versorgungsrealität in Deutschland.
	potenziell mit Regorafenib zu behandelnden Patienten. Eine Ent-	
	blindung und ein Crossover konnte erst nach dem Datenschluss	

	Heimer Berre	
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung 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.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	durchgeführt werden.	
	4. 2. Zweckmäßige Vergleichstherapie  Der G-BA hat Best Supportive Care als zweckmäßige Vergleichs-	
	therapie festgelegt. Das ist medizinisch nachvollziehbar und ent- spricht dem Design der Zulassungsstudie.  4. 3. Qualität der Studie	
	Die Frühe Nutzenbewertung von Regorafenib beruht auf einer singulären Studie. Diese ist doppelblind, randomisiert, multizentrisch und Placebo-kontrolliert. Die Randomisierung erfolgte 2:1 zugunsten des Verum-Arms. Die Patientenzahlen sind im Sinne der Studienplanung ausreichend zum Nachweis eines statistisch signifikanten Zugewinns von 33,3% an der Überlebenswahrscheinlichkeit.	
	Soweit aus den Unterlagen erkennbar, ist die Studie korrekt durchgeführt. Es zeigt sich in den Studienarmen keine signifikante Hete-	

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung				Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.				(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.				
	rogenität hinsichtlich der Patiente	encharakteris	tika.		
	4. 4. Patienten-relevante Endpunkte				
	Die Patienten-relevanten Endpunkte sind in Tabelle 2 zusammengefasst:				
	Tabelle 2: Patienten-relevante	Endpunkte			
	Relevante Endpunkte untersucht Hazard Rap Wert tio				
	Überleben X 0,77 0,0052				
	Progressionsfreies Überleben X 0,49 < 0,0001				
	Symptomatik -				

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung			Ergebnis nach Prüfung	
	Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.				(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.				
	Nebenwirkungen (CTCAE Grad 3/4)	Х	1,11	n. s.	
	Lebensqualität	Х		n. s.	
	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 Zweit-, Dritt- oder Viertlinientherapien beim kolorektalen Karzinom ein hoch relevanter Parameter und war in dieser Studie primärer Endpunkt. Regorafenib führt zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit. Absolut wurde die Überlebenszeit um 1,4 Monate verlängert.				
	Crossover war in der CORRECT-Studie erst nach dem Datenschnitt 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. Es kann zudem davon ausgegangen werden, dass die Wirksamkeit der nachfolgenden Therapien äu-				

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	ßerst eingeschränkt war, da zum Studieneinschluss ein Progress unter allen bekannt wirksamen Medikamenten bzw. eine Kontrain-	
	dikation nachgewiesen werden musste.	
	4. 4. 2. Progressionsfreie Überlebenszeit	
	Die progressionsfreie Überlebenszeit wurde statistisch hoch signifikant (HR 0,49) verlängert, nummerisch im Median aber nur um 0,2 Monate. Die Kurven des progressionsfreien Überlebens verlaufen in den ersten 2 Monaten relativ nahe beieinander und zeigen erst nach 2 Monaten und bei weniger als 50% der Patienten einen deutlichen Unterschied zugunsten von Regorafenib.	Zu dem Thema "Progressionsfreies Überleben" siehe entsprechende Ausführungen unter Abschnitt C. 5.1; Stellungnahme der Bayer Vital GmbH.
	4. 4. 3. Symptomatik	
	Daten zur Linderung spezifischer Symptome oder zur Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten spezifischer Symptome waren kein Endpunkt in der CORRECT Studie. Die Remissionsrate ist mit 1,0% niedrig.	

	Coloring Formation Delite						
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung 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.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)					
	A. 4. 4. Nebenwirkungen  Regorafenib führt bei vielen Patienten zu Therapiebeginn zu symptomatischer Toxizität. Hauptnebenwirkungen sind Fatigue, Hand-Fuß-Syndrom, Diarrhoe, Anorexie, Stomatitis/Mukositis, Stimmveränderungen und Exanthem. Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der mit Regorafenib behandelten Patienten in der Zulassungsstudie und signifikant häufiger im Therapie- als im Placebo-Arm auftraten, waren Fatigue (+6%), Diarrhoe (+4%), Hand-Fuß-Syndrom (+17%) und Hypertonie (+6%). In einer klinisch orientierten Bewertung sind die Nebenwirkungen relevant, behandelbar und generell reversibel. Sie treten im Median nach 14 Tagen auf und erfordern daher zu Therapiebeginn ein engmaschiges Monitoring (z. B. wöchentlich) und ggf. eine konsequente Dosisreduktion. In einer klinisch orientierten Bewertung sind die Nebenwirkungen relevant, behandelbar und generell reversibel.	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.					
	4. 4. 5. Patient-Report-Outcome / Lebensqualität  Daten im Sinne eines Patient-Reported Outcome (PRO) wurden mittels des EORTC QLQ-C30 und des EQ-5D Fragebogen erhoben. Analysierbare Daten lagen bei 92% der Patienten vor Studienbeginn, bei 74% der Patienten zum Zyklus 2 und bei 54% der Patienten	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					

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	enten zum jeweiligen Schluss der Therapie vor. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen traten nicht auf.	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.  Aufgrund der limitierten Aussagekraft der vorgelegten Daten zur Lebensqualität wird dieser Endpunkt in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen.
		Siehe auch weitere Ausführungen zu den vorgelegten Daten zur Lebensqualität unter Abschnitt B. 2.2.1.
	4. 5. Patientenzahl und Therapiedauer	
	Die vom pharmazeutischen Unternehmer geschätzten Patientenzahlen sind nachvollziehbar. Die mittlere Behandlungsdauer in der Zulassungsstudie lag für Regorafenib bei 2,8 Monaten.	
	5. Ausmaß des Zusatznutzens	
	Regorafenib ist ein neues wirksames Präparat bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom und Progress während oder innerhalb von 3 Monaten nach der letzten Standardtherapie. Es führt zu einer statistisch signifikant, nummerisch moderaten Verlängerung von Gesamtüberlebenszeit und progressionsfreiem Überleben. Nebenwirkungen sind häufig, aber beherrschbar und reversi-	

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	bel. Schwere Nebenwirkungen sind selten.	

#### Literaturverzeichnis

- 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. <a href="http://www.dgho-onkopedia.org/de/onkopedia/leitlinien/kolonkarzinom">http://www.dgho-onkopedia.org/de/onkopedia/leitlinien/kolonkarzinom</a>
- 3. Hofheinz RD, Arnold D, Borner M et al.: Rektumkarzinom, 2012. <a href="http://www.dgho-onkopedia.org/de/onkopedia/leitlinien/rektumkarzinom">http://www.dgho-onkopedia.org/de/onkopedia/leitlinien/rektumkarzinom</a>
- 4. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A et al.: ESMO consensus guidelines for management of patients with cancer, a personalized approach to clinical decision making. Ann Oncol 23:2479-2516, 2012. DOI: 10.1093/annonc/mds236
- 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-X

#### 5.4 Stellungnahme: medac GmbH

#### Stellungnahme Regorafenib

Die Nutzenbewertung beruht auf der Zulassungsstudie CORRECT (1), in der Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, die bereits die gegenwärtig verfügbaren Standard-Therapie erhalten hatten oder für diese nicht geeignet waren, mit Regorafenib und behandelt wurden. Die Vortherapien beinhalteten Fluoroupyrimidine, Oxaliplatin, Irinotecan, VEGF- und EGFR-Antikörper.

Nach Auffassung des IQWIG belegt die Studie hinsichtlich des Gesamtüberlebens einen beträchtlichen Zusatznutzen. Demgegenüber stehen jedoch aus Sicht des IQWIG erhebliche schwerwiegende Nebenwirkungen, die zu der Gesamtbewertung eines geringen Zusatznutzens von Regorafenib gegenüber der Vergleichstherapie Best Supportiv Care (BSC) führten.

Als Vergleichstherapie wurde BSC vom G-BA mit dem Argument bestimmt, dass sich das Anwendungsgebiet von Regorafenib auf ein fortgeschrittenes Erkrankungsstadium bezieht, in dem die empfohlenen Therapieregime bereits durchlaufen worden sind.

Die Festlegung der Vergleichstherapie auf BSC ist kritisch zu sehen. Daten klinische Studien weisen darauf hin, dass eine reine BSC-Behandlung der Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung und mehrfacher Vorbehandlungen gegenüber einer weiteren Chemotherapie die ineffektivere Alternative ist.

Die Kombination von Mitomycin mit Capecitabin scheint, aufgrund ihrer synergistischen Wirkung (2) bei stark mit Chemotherapien vorbehandelten Patienten, eine effektive Behandlungsoption bei geringer Toxizität darzustellen (3). Das mediane Gesamtüberleben der Patienten, die in einer Drittlinienbehandlung Mitomycin zusammen mit Capecitabin erhielten, betrug 6 Monate (4, 5) und liegt damit über dem 5-monatigen medianen Gesamtüberleben der BSC-Kontrollgruppe der CORRECT Studie (1).

Die Ergebnisse der Studien weisen somit darauf hin, dass die Kombination Mitomycin/Capecitabin bei mehrfach vorbehandelten Patienten eine effektive Therapieoption sein kann, die einer reinen BSC-Behandlung vorzuziehen wäre.

#### Literaturverzeichnis

- (1) Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (COR-RECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Grothey et al., Lancet. 2013; 381(9863): 303-12
- (2) Is there a role for mitomycin C in metastatic colorectal cancer? Dimou et al., Expert Opin Investig Drugs. 2010; 19(6): 723-35
- (3) Mitomycin C in the treatment of gastrointestinal tumours: recent data and perspectives. Hofheinz et al., Onkologie. 2008; 31(5): 271-81
- (4) Capecitabine and mitomycin C may be an effective treatment option for third-line chemotherapy in advanced colorectal cancer. Scartozzi et al., Tumori. 2006; 92(5):384-8.
- (5) Chemotherapy with mitomycin C and capecitabine in patients with advanced colorectal cancer pretreated with irinotecan and oxaliplatin. Rimassa et al., Tumori. 2006; 92(4): 285-9.

# Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

#### Zweckmäßige Vergleichstherapie

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-basierten 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.

Siehe auch weitere Ausführungen zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie unter Abschnitt B. 2.1.

# 5.5 Stellungnahme: Merck Serono GmbH, Darmstadt

Datum	23.01.2014
Stellungnahme zu	Regorafenib (Zaltrap®)
Stellungnahme von	Merck Serono GmbH, Darmstadt

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Am 03.06.2013 wurde der IQWiG-Bericht Nr. 200 publiziert, der den Zusatznutzen des Wirkstoffs Regorafenib (Stivarga®) bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mCRC), 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, im Vergleich zu Best Supportive Care (BSC) bewertet.	
Merck Serono vermarktet den Wirkstoff Cetuximab (Erbitux®) zur Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms (mCRC) und entwickelt gegenwärtig mehrere Wirkstoffe zur Behandlung von soliden Tumoren, u.a. zur Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms (mCRC). Merck Serono nimmt hiermit als pharmazeutischer Unternehmer Stellung zum Bericht Nr. 200.	
Die Nutzenbewertung von Regorafenib beruht auf einer randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Studie (CORRECT), in der ein direkter Vergleich von Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC. erfolgt.	
In der Behandlungsgruppe Regorafenib + BSC ergab sich für den primären Endpunkt Gesamtüberleben eine signifikante Verlängerung im	

Stellunghenmer. Werck Serono Ombri	
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
Vergleich zu Placebo + BSC: 196 Tage (95 %-KI: 178; 222) vs. 151 Tage (95 %-KI: 134; 177). Die Hazard Ratio (HR) betrug bei einseitiger Testung 0,774 (95 %-KI: 0,636; 0,942; p=0,0052). Das IQWiG legte seiner Bewertung eine zweiseitige Testung zugrunde mit p=0,011.	
Unter Zugrundelegung der IQWiG-Methodik wird diese Verlängerung des Überlebens als beträchtlicher Zusatznutzen bewertet. Dabei erfolgt hier ein rein statistisches Vorgehen, ohne der besonderen Situation der rein palliativen Zielsetzung einer Drittlinientherapie Rechnung zu tragen. Hier haben sowohl geringe Verlängerungen des Gesamtüberlebens als auch des progressionsfreien Überlebens eine ganz andere Wertigkeit für den Patienten. Diesem sollte in dieser Nutzenbewertung Rechnung getragen werden.	
Im Rahmen der Vergleichstherapie BSC waren in der CORRECT-Studie Anti-Tumor-Therapien ausgeschlossen. Nach Beenden der Studienbehandlung aber erhielten zwischen 25 und 30 % der Patienten in der Nachbeobachtungsphase weitere systemische Anti-Tumor-Therapien, wobei es keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen gab. Diese Beschränkung der BSC-Therapie wird vom IQWiG bemängelt und als einer der Gründe für die Herabstufung der vorgelegten Evidenz angeführt.	
Hierbei handelt es sich primär um eine ethische Herausforderung, wenn im Rahmen von BSC Anti-Tumor-Therapien ausgeschlossen werden, die gegebenenfalls zur Linderung von Symptomen Bestand-	

Allgemeine Anmerkung  teil von BSC hätten sein können. Dieses Vorgehen ist mit den konsultierten Ethikkommissionen abgestimmt worden. Daher sollte dieser Punkt im Rahmen einer Nutzenbewertung nicht erneut zur Diskussion gestellt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Stellungnahme zu "Berücksichtigte Endpunkte" "Verwendung von Surrogat"	
In der vorliegenden Nutzenbewertung weist das IQWiG erneut den patientenrelevanten Endpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) zurück.	Zu dem Thema "Progressionsfreies Überleben" siehe ent- sprechende Ausführungen unter Abschnitt C. 5.1; Stellung- nahme der Bayer Vital GmbH.
Bei PFS handelt es sich um einen direkten Parameter der Krankheitslast. Für den Patienten ist die Information, über ein Ausbleiben des Tumorwachstums durchaus relevant. Bei fortgeschrittenen Krebserkrankungen wirkt sich ein Progress der Erkrankung negativ auf die patientenberichtete Lebensqualität aus. Daher wird PFS auch von FDA und EMA als Endpunkt gerade mit Bezug auf die Patientenrelevanz akzeptiert.	
Darüber hinaus wird beim Kolorektalkariznom das PFS als valider Surrogat für das Gesamtüberleben diskutiert. Zumindest eine Korrelation mit dem Gesamtüberleben konnte nachgewiesen werden. [2]	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Bewertung des Schadenpotenzials von Regorafenib erfolgt rein statistisch. Dies erlaubt nur eine eingeschränkte Sichtweise. Basis für die Bewertung von unerwünschten Ereignissen sollte eine medizinisch-wissenschaftliche Bewertung sein. Es sollte zumindest berücksichtigt werden, ob und in welchem Umfang die auftretenden Ereignisse behandlungsbedürftig oder selbstlimitierend waren.	
Basierend auf der statistischen Analyse fand das IQWiG keine Hinweise auf einen geringeren/größeren Schaden bezüglich schwerwiegender UEs, Therapieabbrüchen a.G. von UEs bzw. schweren UEs (CTCAE Grad 4/5).	
Bei den schweren UEs (CTCAE Grad 3, u.a. Fatigue, Hand-Fuß-Syndrom, Diarrhoe) ergab sich jedoch ein <i>Anhaltspunkt für einen größeren Schaden erheblichen Ausmaßes</i> .	
Diese Bewertung soll eine weitere Herabstufung des Zusatznutzens in dieser palliativen Therapiesituation rechtfertigen. In Anbetracht der besonderen Therapiesituation erscheint diese primär statistische Betrachtung nicht ausreichend. Für die klinische Praxis und damit die Bewertung des Schadenspotenzials wäre zu klären, ob die unter Regorafenib beobachteten UEs in ihrer Inzidenz und Schwere tatsächlich ein größeres Schadenspotenzial haben als andere in der Praxis zum Einsatz kommenden Präparate.	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
Aligente Attricituding	(wird vom G-BA ausgefüllt)
Stellungnahme zur "Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatz- nutzen"	Die Ausführungen haben keine Konsequenzen für die kon- krete Nutzenbewertung.
Das IQWiG führt bei seiner Bewertung eine Aggregation der Ergebnisse auf Endpunktebene zu einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen durch:	
"Auf der Seite der positiven Effekte liegt in der Kategorie Mortalität ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß "beträchtlich" vor. Auf der Seite der negativen Effekte wird in der Kategorie schwere Nebenwirkungen ein größerer Schaden mit dem Ausmaß "erheblich" (schwere UE des CTCAE-Grades 3) erreicht Insgesamt ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Regorafenib + BSC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie." (S.6.)	
Dies ist ein weiteres Beispiel dafür, dass ein "beträchtlicher" Zusatz- nutzen basierend auf einer signifikanten Verlängerung des Gesamt- überlebens aufgrund von unerwünschten Ereignissen nach einem un- klaren Algorithmus herabgestuft wird.	
Allerdings erkennt das IQWiG bei dieser Nutzenbewertung die besondere Schwere der Erkrankung "ausschließlich palliative Zielsetzung der Behandlung" an: "Auch wenn das Ausmaß für schwere Neben-	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
wirkungen "erheblich" ist, wird dadurch der Mortalitätsvorteil von Regorafenib nicht gänzlich infrage gestellt."	
Hier erfolgt erneut eine Wertung, deren Grundlagen nicht ausreichend beschrieben sind	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

#### Literaturverzeichnis

- [1] 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
- [2] Buyse M, Burzykowski T, Carroll K, Michiels S, Sargent DJ, Miller LL, et al. Progression-free survival is a surrogate for survival in advanced colorectal cancer. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2007;25(33):5218-24

Datum	<< 22.01.2014 >>
Stellungnahme zu	<< Regorafenib/ STIVARGA ® >>
Stellungnahme von	<< Sanofi-Aventis Deutschland GmbH>>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der G-BA benennt Best Supportive Care als zweckmäßige Vergleichstherapie für Regorafenib zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom, die zuvor eine vorangegangene Fluoropyrimidin-basierte Chemotherapie, eine Anti-VEGF-basierte Therapie, und, sofern ein K-ras-Wildtyp vorliegt, eine Anti-EGFR-basierte Therapie gehabt haben, oder für eine solche Therapie nicht infrage kommen. (G-BA 2012) Unter BSC versteht der G-BA die bestmögliche, Patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (Bayer Vital GmbH 2013; Modul 3 zu Regorafenib, S.10).	
Die am häufigsten verschriebenen Wirkstoffe (mehr als 10%), die üblicherweise im Rahmen einer Behandlung mit BSC eingesetzt werden, wurden nach Angaben des pU zum einen der Zulassungsstudie von Regorafenib (CORRECT-Studie) entnommen und zusätzlich durch eine Expertenbefragung validiert und quantifiziert. Sechs von sieben befragten Fachexperten benannten Enoxaparin aus der Wirkstoffklasse "B01 Antithrombotische Mittel" als den am häufigsten verschriebenen Wirkstoff (Bayer Vital GmbH 2013; Modul 3 zu Regorafenib, S. 51 - 60). Als Entwickler und Hersteller von Enoxaparin sehen wir uns daher zum Kreis der von der zur Rede stehenden frühen Nutzenbewertung betroffenen Hersteller gehörend (Sanofi 2013).	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig be- nannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Saldierung Anmerkung:	
	Insgesamt ergibt sich aus der Nutzenbewertung laut IQWiG ein "Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen" von Regorafenib + BSC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. In der Beurteilung wird das "beträchtliche" Ausmaß des Zusatznutzens, das sich aus positiven Effekten in der Kategorie Mortalität ergibt, bedingt durch das "erhebliche" Ausmaß des Schadens, das sich aus den negativen Effekten der Kategorie schwere Nebenwirkungen ergibt, auf "gering" herabgestuft. (IQWiG 2013).	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.
	Diese Form der durch das IQWiG vorgenommen Saldierung wird aus Sicht von Sanofi insofern als kritisch bewertet, als dass einzelne Kategorien undifferenziert und nicht nachvollziehbar gegeneinander aufgerechnet werden. Die Überlebenszeit spiegelt neben einer lebensverlängernden Wirkung des Arzneimittels auch die durch Nebenwirkungen bedingte Lebensverkürzung wider und entspricht somit laut Enzmann und Broich (Enzmann, Broich 2013) einem "Netto-Wert", in dem positive und negative Effekte bereits gegeneinander aufgewogen vorliegen. Fließen aus Nebenwirkungen resultierende negative Effekte gesondert in	

Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	die Bewertung ein, entspricht dies folglich einer ungerechtfertigten Mehrfachwertung von auf den Zusatznutzen verringernden Aspekten. Die Unausgewogenheit der berücksichtigten negativen und positiven Effekte wird durch Ausschluss des patientenrelevanten Endpunktes PFS bestärkt, dessen positiver Effekt bei der Nutzenbewertung unberechtigt vernachlässigt wird. Die Wahl der berücksichtigten Endpunkte erscheint intransparent und nicht konform mit internationalen HTA-Bewertungsstandards.	
	Patienten mit fortgeschrittenem Kolorektalkarzinom, denen aufgrund mangelnder Aussicht auf Heilung lediglich eine Therapie ohne kurative Zielsetzung bleibt, akzeptieren gegebenenfalls ein schlechteres Nebenwirkungsprofil zugunsten gewonnener Lebenszeit. Dieser Umstand findet bei der Nutzen-Risiko-Analyse des IQWiG keine Berücksichtigung, obwohl der Patientenwille einen beträchtlichen Einfluss auf die Therapiewahl hat.	
	Vorgeschlagene Änderung:	
	Eine Saldierung sollte anhand wissenschaftlich nachvollziehbarer und transparenter Bewertungsstandards durchgeführt werden, in der keine Mehrfachwertung von Endpunkten möglich ist und patientenrelevante Endpunkte verstärkt berücksichtigt werden.	

	Tommer: Garien 7 Working Deateonland Ciribin	
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung 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.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Endpunkt PFS	
	Anmerkung:	
	In der CORRECT Studie wurde bei Patienten mit Kolorektalkarzinom erneut gezeigt, dass positive Effekte einer therapeutischen Intervention auf Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) und progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival, PFS) untereinander konsistent sind, was die Validität von PFS als Surrogat von OS unterstreicht (Grothey et al. 2013). Anders als der pU erkennt das IQWiG PFS nicht als patientenrelevanten Endpunkt an. Weiterhin ergeben sich aus Sicht des IQWiG keine neuen Erkenntnisse durch Einbeziehung des Endpunktes PFS, weshalb auf die Auseinandersetzung mit den Ausführungen des pU hierzu verzichtet wurde (IQWiG 2013).	Zu dem Thema "Progressionsfreies Überleben" siehe entsprechende Ausführungen unter Abschnitt C. 5.1; Stellungnahme der Bayer Vital GmbH.
	Sanofi ist anderer Auffassung als das IQWiG. Je nach Tumorer-krankung kann PFS mit OS korrelieren oder nicht. Vor dem Hintergrund potentieller Cross-over-Effekte oder Einflüsse nachgeschalteter Interventionen repräsentiert PFS, das hiervon nicht beeinflusst wird, einen robusteren Endpunkt als OS. Entsprechend wird PFS seitens der FDA und der EMA, in Abhängigkeit von der Tumorentität, als Zulassungs-relevanter Parameter anerkannt, weshalb verschiedene Arzneimittelzulassungen auf dem Endpunkt PFS basieren (FDA 2007; EMA 2012). Für das kolorektale Karzinom wurde ein Zusammenhang zwischen PFS	

Soito	Stallungnahma mit Pagründung gawia yargasahlagana Ändarung	Ergobnia nach Brüfung
Seite,	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung
Zeile	Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden.	(wird vom G-BA ausgefüllt)
	Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	
	und OS bestätigt, weshalb PFS ein geeignetes Surrogat für OS darstellt. (Buyse et al. 2007; Johnson et al. 2006) Unabhängig davon stellt PFS für Patienten, die für eine Regorafenib-Behandlung in Frage kommen, einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Es handelt sich um Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom späterer Therapielinien, die das Standardtherapiespektrum bereits ausgeschöpft haben und bei denen die therapeutisch ausschließlich palliative Zielsetzung der Linderung von Symptomen und der Verbesserung der Lebensqualität dienen soll. (Bayer Vital GmbH 2013, Fachinformation Stivarga; G-BA 2012) Ein gewisser Therapieerfolg, wie beispielsweise ein verlängertes PFS, wirkt sich positiv auf die Lebensqualität aus. (Tauchert et al. 2012) Dies geht einher mit der Auffassung der EMA, die ein verlängertes PFS als direkt vorteilhaft für Patienten einstuft (EMA 2012).	
	Vorgeschlagene Änderung:	
	PFS sollte als separater und klinisch relevanter Endpunkt in Nutzenbewertungen innerhalb der Onkologie grundsätzlich zusätzlich zu OS berücksichtigt werden.	

Ctonung	Stellunghenner. Sanon-Aventis Deutschland Ombri		
Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung 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.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
	Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
	Anmerkung:		
	Das IQWiG stellt in seiner Nutzenbewertung fest, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels des krankheitsspezifischen Instruments EORTC QLQ-C30 und des generischen Instruments EQ-5D gemessen wurde. Obwohl das IQWiG prinzipell die Instrumente als geeignet ansieht und in der Auswertung dem Vorgehen des pU folgt, fließen die Auswertungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität letztlich nicht in die Bewertung ein, da die Rücklaufquote der Fragebögen mit weniger als 70% der randomisierten Patienten als zu gering angesehen wird. (IQWiG 2013).	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.  Aufgrund der limitierten Aussagekraft der vorgelegten Daten zur Lebensqualität wird dieser Endpunkt in der vorliegenden Bewertung	
	Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist im SGB V als patientenrelevanter Endpunkt verankert (SGB V § 35 Abs. 1b), in der AMNutzenV werden Nutzen und Zusatznutzen eines Medikaments unter anderem an die gesundheitsbezogene Lebensqualität als patientenrelevanter therapeutischer Effekt gekoppelt. (AMNutzenV, § 2(3) und § 5(2))	nicht herangezogen.  Siehe auch weitere Ausführungen zu den vorgelegten Daten zur Lebensqualität unter Abschnitt B. 2.2.1.	
	Vor diesem Hintergrund erscheint es äußerst fraglich, die Einbeziehung dieses für den Patienten wichtigen Endpunkts von der Bewertung auszuschließen, zumal dies begründet wird mit einer Rücklaufquote, deren Schwelle vom IQWiG willkürlich gesetzt		

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit "Änderungen nachverfolgen" gekennzeichnet werden. Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig be- nannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	wird. Statt einer strikten Orientierung an einer Schwelle sollte grundsätzlich individuell geprüft werden, um welche Erkrankung es sich handelt. Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. forderte kürzlich, die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bereits ab einem Rücklauf von mindestens 50% zu berücksichtigen. Zum einen wird argumentiert, dass Patienten in der Endphase einer Tumorerkrankung häufig kein Interesse mehr daran zeigen, einen Fragebogen auszufüllen. Zum anderen wird angemerkt, dass der Rücklauf in der Kontrollgruppe meist der in der Verumgruppe entspricht und die Daten somit aussagekräftig bleiben. (Wörmann B et al. 2013)	
	Vorgeschlagene Änderung:	
	Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sollten, sofern sie in annehmbarer Qualität vorliegen, grundsätzlich auch in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.	

#### Literaturverzeichnis

- 1. AMNutzenV. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung AMNutzenV). 28.12.2010
- 2. Bayer Vital GmbH. Fachinformation Stivarga 40mg Filmtabletten. September 2013
- 3. Bayer Vital GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung Modul 3. 30.09.2013
- Buyse M, Burzykowski T, Carroll K, Michiels S, Sargent DJ, Miller LL, et al. Progression-free survival is a surrogate for survival in advanced colorectal cancer.
   Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2007;25(33):5218-24.
- EMA 2012. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Link: <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en\_GB/document\_library/Scientific\_guideline/2013/01/WC500137128.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en\_GB/document\_library/Scientific\_guideline/2013/01/WC500137128.pdf</a>
- Enzmann H, Broich K. Krebs- alles ganz anders? Besonderheiten onkologischer Arzneimittel aus der Sicht der Arzneimittelzulassung. Z. Evid. Fortbild. Qual. Gesundh. wesen (ZEFQ) 2013; 107:120-128
- Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Zweckmäßige Vergleichstherapie, August 2012. Link: <a href="http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/82/#tab/zweckmaessige-vergleichstherapie">http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/82/#tab/zweckmaessige-vergleichstherapie</a>; entnommen am 20.01.2014
- 8. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2013;381(9863):303-12.
- 9. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte- Nr. 200. Regorafenib Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Auftrag A13-37, Version 1.0, 19.12.2013
- 10. Johnson KR, Ringland C, Stokes BJ, Anthony DM, Freemantle N, Irs A, et al. Response rate or time to progression as predictors of survival in trials of metastatic colorectal cancer or non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. Lancet Oncol. 2006;7(9):741-6.
- 11. Sanofi. Fachinformation Clexane® 60 mg/80 mg/100 mg Fertigspritzen, September 2013
- 12. SGB V §35, Abs. 1b. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) Gesetzliche Krankenversicherung (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477) SGB 5. 20.12.1988;

- 13. 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
- 14. FDA. U.S. 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; <a href="http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm">http://www.fda.gov/cber/guidelines.htm</a>
- Wörmann B et al. Nutzenbewertung von Arzneimitteln der Onkologie und Hämatologie 2013. Eine Standortbestimmung. Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO Band 2; S. 57

# 5.7 Stellungnahme: Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	23.01.2014
Stellungnahme zu	Regorafenib/Stivarga®
Stellungnahme von	vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.
	Hausvogteiplatz 13
	10117 Berlin
	Dr. Andrej Rasch / Dr. ChMarkos Dintsios

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einleitung	
Am 2. Januar 2014 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Regorafenib (Stivarga®) von Bayer Vital veröffentlicht. Regorafenib wird angewendet bei Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom (mCRC), die zuvor mit verfügbaren Therapien (Fluoropyrimidin-basierte Chemotherapie, eine Anti-VEGFTherapie und eine Anti-EGFR-Therapie) behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind. Die Bewertung erfolgte entsprechend der Festlegung des G-BA im Vergleich zu Best Supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie. Das IQWiG kommt in seiner Bewertung zum Ergebnis, dass ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen besteht.	
Die Bewertung beruht auf einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie (CORRECT). Für diese Studie sieht das IQWiG jedoch einige Gründe für eine erhöhte Unsicherheit.	
So blieb es nach Auffassung des Instituts unklar, ob die im Rahmen von BSC ausgeschlossenen Anti-Tumor-Therapien evtl. zur Linderung von Symptomen hätten eingesetzt werden können. Zudem wird bemängelt, dass – anders als in der Zulassung – ausschließlich Patienten mit einem ECOG-Status von 0 oder 1 eingeschlossen wurden. Aus diesen Gründen wurde die Wahr-	

 $Stellungnehmer: vfa-Verband\ Forschender\ Arzneimittelhersteller\ e.\ V.$ 

Condition via Verbana i Groonender / Wzhennikemersteiner e. V.	
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
scheinlichkeit des Zusatznutzens von Hinweis auf Anhaltspunkt abgestuft.	
Im Endpunkt Gesamtüberleben (primärer Endpunkt der Zulassungsstudie) sieht das IQWiG insgesamt einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Dem steht beim Endpunkt "schwere unerwünschte Ereignisse" des CTCAE-Grades 3 ein Anhaltspunkt auf einen größeren Schaden mit dem Ausmaß "erheblich" gegenüber. Die Daten zur morbiditätsbedingten Symptomatik anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30 sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus dem EORTC QLQ-C30 und dem Fragebogen EQ-5D wurden nicht in die Bewertung eingeschlossen. Aus der Saldierung der signifikanten Effekte ergibt sich zusammenfassend ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Regorafenib.	
Hintergrund	
Im Rahmen seiner Nutzenbewertung hat das IQWiG einen medizinisch-fachlichen Berater (Robert Dengler, Schwerpunktpraxis und Tagesklinik für Hämatologie und Onkologie, Regensburg) eingebunden.	Es liegt im Ermessen des IQWiG, sich für die Nutzenbewertung externen Sachverstand 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.
Die Fragen an externe Personen und deren Antworten 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 Unterneh-	

 $Stellungnehmer: vfa-Verband\ Forschender\ Arzneimittelhersteller\ e.\ V.$ 

ùllt)
ntial der CORRECT-Studie wird sowohl auf ich auf Ebene der Endpunkte als niedrig eind grundsätzlich Aussagen zum Zusatznutesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatze "Hinweis" möglich. Um auf Basis von nur ahmefall eine höhere Aussagesicherheit aberden an die Studie und deren Ergebnissengen gestellt. Diese Anforderungen werden idie nicht als erfüllt angesehen.  ausschließlich Patienten mit einem ECOGron 0 oder 1 eingeschlossen. Es ist jedoch insbesondere unter Berücksichti-gung der

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

#### Allgemeine Anmerkung

Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

zung der Wahrscheinlichkeit auf einen Hinweis (statt Beleg) vor dem Hintergrund der kürzlich in "Allgemeine Methoden 4.1" definierten Anforderungen an einen Beleg aus einer Studie als besonders kritisch. Abgesehen von der grundsätzlich kritischen Haltung des vfa zu den vom IQWiG aufgestellten und von den Feststellungen der Zulassungsbehörden abweichenden Anforderungen (points to consider), wären alle vom IQWiG aufgestellten besonderen Anforderungen (Anzahl der Zentren, p-Wert des Effektschätzers, konsistente Ergebnisse innerhalb der Studie, Auswertungen für Teilpopulationen für alle relevanten Endpunkte) als weitgehend erfüllt anzusehen. Somit widerspräche die Einschätzung des IQWiG, dass die "besonderen Anforderungen, die an die Ableitung eines Belegs aus einer einzelnen Studie gestellt werden", für die CORRECT-Studie nicht als erfüllt anzusehen sind, dem eigenen aktuellen Methodenpapier des Instituts.

Einerseits folgt das IQWiG den "Einschätzungen des pU hinsichtlich Evidenzstufe und des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene sowie der Validität der Endpunkte Gesamtüberleben und unerwünschte Ereignisse". Andererseits wird aber "der Einschätzung, dass auf Basis der CORRECT-Studie ein Beleg abgeleitet werden kann", nicht gefolgt. Der Umgang des Instituts mit eigens aufgestellten Anforderungen erscheint hierbei eher volatil und im Nachhinein nicht nachvollziehbar. So beschränkt sich die Ablehnung eines Belegs zunächst auf die Aussage: "Der pU bezieht sich zwar auf die in den Richtlinien der EMA beschriebenen Anforderungen, begründet jedoch nicht hinreichend, warum er diese Anforderungen für die CORRECT-Studie als erfüllt

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 (Referenz: Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Gesundheit in Deutschland. Juli 2006). 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.

### Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
ansieht." Die für das IQWiG maßgebliche Unsicherheit beruht jedoch einzig "auf dem Ausschluss von Anti-Tumor-Therapien im Rahmen der BSC" und somit auf der Operationalisierung der BSC in beiden Studienarmen. Vor dem Hintergrund des Fehlens anderer stichhaltiger Begründungen für die Abstufung der Wahrscheinlichkeit führt somit alleine diese unterstellte Unsicherheit zur Abstufung von Beleg auf Anhaltspunkt und somit um zwei Unsicherheitskategorien, was nach Auffassung des vfa weder nachvollziehbar ist noch zielführend für eine faire (Zusatz) Nutzenbewertung erscheint.	
Das IQWiG stellt wiederholt fest, dass die in der Onkologie etablierten und zulassungsbegründenden Endpunkte wie das progressionsfreie Überleben (PFS) und die ORR (und damit assozierte Endpunkte der Tumorkontrolle) aus seiner Sicht nicht direkt patientenrelevant sind. Die grundsätzliche Problematik dieser Sichtweise wurde in zahlreichen Stellungnahmen des vfa bereits mehrfach betont. Die Begründung des IQWiG zur fehlenden Berücksichtigung dieser Endpunkte in der vorliegenden Nutzenbewertung ist dennoch verwunderlich, da das Institut feststellt: "Da die Überlebenszeit und andere patientenrelevante Endpunkte (wie die gesundheitsbezogene Lebensqualität), die der pU in seiner Begründung aufführt, in der CORRECT-Studie direkt ermittelt wurden, ergeben sich keine neuen Erkenntnisse. Auf die Auseinandersetzung mit den Ausführungen des pU wird daher verzichtet." Der Verweis auf andere erfasste patientenrelevante Endpunkte (wie die gesundheitsbezogene Lebensqualität) als Be-	Zu den Themen "Progressionsfreies Überleben" und "Objektive Tumoransprechrate (ORR) und assoziierte Endpunkte" siehe entsprechende Ausführungen unter Abschnitt C. 5.1; Stellungnahme der Bayer Vital GmbH.

Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
gründung für den Verzicht auf eine Auseinandersetzung mit den Ausführungen des pU ist kaum stichhaltig, da ebendiese Daten als Konsequenz darauf aus der Bewertung ausgeschlossen bzw. als nicht patientenrelevant eingestuft werden (siehe auch weiterführende Inhalte der vorliegenden Stellungnahme zum Abschnitt 2.7.2.4.3).	
Kontraproduktiv bleibt das nach Auffassung des vfa vom IQWiG als Auftragsinstitut des G-BA, trotz dessen expliziter Distanzierung in allen zurückliegenden Verfahren, weiterhin uneinsichtig umgesetzte normative Vorgehen des IQWiG bei der Gewichtung und der Saldierung von unterschiedlichen Effekten zur Ableitung eines Gesamtnutzens. Diese Vorgehensweise wurde bereits in zahlreichen anderen verbandseigenen Stellungnahmeverfahren kritisiert.	
2.7.2.4.3 Ergebnisse	
Als bedenklich ist nach Auffassung des vfa der Umgang des IQWiG mit Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach EORTC QLQ-C30 einzustufen, die aufgrund des hohen Anteils an Patienten, die nicht in die Auswertung eingegangen sind, aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen wurden. Der vfa folgt wiederholt der grundsätzlichen methodischen Einschätzung, dass die Verzerrungsanfälligkeit von patientenberichteten Endpunkten mit sinkender Rücklaufquote zunimmt, lehnt jedoch den Umgang des IQWiG mit eingereichten Daten im Sinne einer generellen Aus-	Zur Bewertung des Zusatznutzens hinsichtlich der Lebensqualität sind die vorgelegten Daten nicht ausreichend.  Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der COR-RECT-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

#### Stellungnehmer: vfa – Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	
----------------------	--

Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

eingereichten Ergebnisse aus der vorliegenden Zulassungsstudie zu bewerten, wurde diese Evidenz gänzlich aus der Bewertung ausgeblendet.

Ebenso als äußerst bedenklich ist nach Auffassung des vfa der neue Umgang des IQWiG mit Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (hier: EQ-5D) einzustufen. So stellt zwar das IQWiG zunächst fest, dass für die vorliegende Nutzenbewertung das Instrument "als grundsätzlich valide und die Ergebnisse der Einzelkomponenten als relevant angesehen" werden. Zugleich werden die verfügbaren Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach EQ-5D aus folgenden Gründen aus der Bewertung vollständig ausgeschlossen:

"In der CORRECT-Studie liegen für den EQ-5D Auswertungen für die Einzelkomponenten vor. Für diese Einzelkomponenten wurde der Anteil derjenigen Patienten errechnet, die die jeweiligen Antwortkategorien (keine Probleme, einige Probleme, extreme Probleme) wählten. Die vorliegenden Analyseergebnisse beziehen jedoch zum Ende der Behandlung nur einen geringen Teil der Patienten ein (weniger als 70 % der randomisierten Patienten). Wegen des hohen Anteils an Patienten, der nicht in die Auswertung eingegangen ist, können diese Analysen nicht zur Bewertung des Zusatznutzens verwendet werden." Zudem wird festgehalten: "Im Studienbericht liegen pro Behandlungsarm Werte zur Änderung beziehungsweise Werte zum Behandlungsende für den Summenscore und eine zeitadjustierte Analyse der AUC für den Summenscore sowie eine Analyse der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D vor. Diese Ergebnisse werden für die vorlie-

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

Siehe auch weitere Ausführungen zu den vorgelegten Daten zur Lebensqualität unter Abschnitt B. 2.2.1.

 $\label{thm:continuous} Stellungnehmer: vfa-Verband\ Forschender\ Arzneimittelhersteller\ e.\ V.$ 

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
gende Nutzenbewertung aber nicht berücksichtigt. Der Summenscore kann nur als "Nutzwert" und damit nicht als eigentlicher Nutzenparameter interpretiert werden. Die VAS bildet einen globalen Gesundheitsstatus ab. Die VAS beruht auf einer einzigen Frage und ist alleine nicht geeignet, das komplexe Konstrukt gesundheitsbezogene Lebensqualität abzubilden."	
Mit der vollständigen Negierung der standardisiert berichteten Ergebnisse zum EQ-5D Index und zur VAS (visuelle Analogskala) distanziert sich das IQWiG jedoch sowohl von den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin und der Gesundheitsökonomie als auch von der bisherigen Bewertungspraxis des Instituts selbst und des G-BA als Auftraggeber. Es ist in keinster Weisenachvollziehbar, weswegen die in anderen Nutzenbewertungen (frühe Nutzenbewertungen beispielsweise zu Sitagliptin, Telaprevir, Fingolimod sowie Nutzenbewertung zu Tiotropiumbromid) eingeschlossene und als patientenrelevante Endpunkte anerkannte Ergebnisse des EQ-5D Index und der VAS für das IQWiG im vorliegenden Fall nicht einmal dokumentierbar erscheinen. Auch der G-BA selbst stellt wie z.B. in der Nutzenbewertung zu Ivacaftor fest, dass aus dem EQ-5DIndex "zusätzlich statistisch signifikante Vorteile" resultieren sowie, dass der EQ-5D als weit verbreitetes und valides Erhebungsinstrument zur Erfassung der Lebensqualität gilt und eine Verwendung "dieses generischen Fragebogens zusätzlich zu der Erhebung der Lebensqualität durch den CFQ-R () wünschenswert" ist.	
Der für das IQWiG offenkundig neu geltende Stellenwert dieses Lebensqualitätsinstruments wird ohne weitere Diskussionen bar	

# $\label{thm:continuous} Stellungnehmer: vfa-Verband\ Forschender\ Arzneimittelhersteller\ e.\ V.$

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
jeglicher wissenschaftlichen Würdigung in einem kurzen Satz verkündet, indem der Summenscore des EQ-5D nur als "Nutzwert" und damit nicht als eigentlicher Nutzenparameter interpretiert werden kann. Bezüglich der VAS wird lapidar festgestellt, dass sie einen globalen Gesundheitsstatus abbildet und da sie auf einer Frage basiert, alleine nicht geeignet sei, das komplexe Konstrukt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität abzubilden. Diese Begründung ist zumindest vor dem Hintergrund der parallel veröffentlichten Nutzenbewertung zu Dabrafenib und der darin enthaltenen abweichenden Aussage zum Stellenwert der EQ-5D VAS verwunderlich. Die Feststellung des IQWiG lautet bei Dabrafenib: "Das zugehörige Ergebnis wird nicht bewertet, da der Aspekt bereits durch die entsprechende Subskala EORTC QLQ-C30 abgebildet wird." Der globale Gesundheitsstatus sowie die Erhebung anhand einer Frage scheinen für das IQWiG im Dabrafenib-Fall keine Relevanz mehr zu haben, zumal die entsprechende Skala wiederum mittels EORTC QLQ-C30 akzeptabel zu sein scheint.	
Die im Abschnitt 2.4 zusätzlich getätigte Aussage "Der pU legt im Dossier keine verwertbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor" ist ferner für den Leser mit einem hohen Missinterpretationspotenzial verbunden, da hierdurch der fälschliche Eindruck erweckt wird, dass der Hersteller keine brauchbaren Daten vorgelegt habe.	

 $Stellungnehmer: vfa-Verband\ Forschender\ Arzneimittelhersteller\ e.\ V.$ 

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Vor dem Hintergrund der zuletzt seitens des G-BA, der Patientenvertretung und des IQWiG selbst immer wieder geforderten Daten zu patientenberichteten Endpunkten (PROs) bzw. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist der neue Umgang des IQWiG mit den Ergebnissen des weltweit etablierten und als eines der Standardinstrumente geltende EQ-5D zumindest unverständlich. Die gänzliche Ausblendung der vorliegenden Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität widerspricht zusätzlich den Feststellungen der Zulassungsbehörde. Die EMA stellt diesbezüglich im EPAR zu Regorafenib sowohl die Verwertbarkeit der EQ-5D Daten als auch die daraus folgende Vergleichbarkeit der beiden Studienarme fest (Quelle: EMA/CHMP/403683/2013).	
Hinsichtlich dieser sowie zahlreicher anderer Nutzenbewertungen des IQWiG gilt es ferner festzuhalten, dass die im Abschnitt 2.7.2.4.3 vorgenommene Differenzierung der Endpunkte, die auf Basis der Einschätzung der Patientenrelevanz und Validität angeblich in die Nutzenbewertung herangezogen/eingeschlossen werden mit einem hohen Missinterpretationspotenzial assoziert ist. Die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EQ-5D) werden vom IQWiG ausdrücklich als nicht verwertbar eingestuft und somit aus der Bewertung ausgeschlossen. Sofern das Institut die Daten als gänzlich irrelevant einstuft, sollte dies auch entsprechend berichtet werden und nicht mit einem irreführenden Eintrag "gesundheitsbezogene Lebensqualität: eingeschlossen" versehen werden.	

### 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 Regorafenib

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin am 10. Februar 2014 von 11.42 Uhr bis 13.12 Uhr

- Stenografisches Wortprotokoll -

#### Angemeldete Teilnehmer der Firma Bayer Vital GmbH:

Herr Meinhardt Herr Dr. Scheuring Herr Dr. Schwenke Herr Tamoschus

#### Angemeldete Teilnehmer der Firma medac Pharma GmbH:

Herr Bahr

Herr Dr. Erdmann

#### Angemeldete Teilnehmerin der Firma Merck Serono GmbH:

Frau Dr. Osowski

#### Angemeldete Teilnehmer der Firma Sanofi-Aventis Deutschland GmbH:

Frau Dr. Rosenfeld Frau Dr. Krühn

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

Herr Prof. Dr. Ludwig Herr Dr. Fetscher

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Dr. Dintsios

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11.42 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlich willkommen an all diejenigen, die nicht schon bei der vorherigen Anhörung hier bei uns zu Gast waren, zur Anhörung im schriftlichen Stellungnahmeverfahren Regorafenib! Die Anhörung findet ihre Basis in einer Dossierbewertung des IQWiG. Das IQWiG sieht in der Bewertung des vorgelegten, nun neu eingeführten Wirkstoffs einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

Wir haben im schriftlichen Stellungnahmeverfahren Stellungnahmen bekommen von Bayer Vital GmbH, von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, von Merck Serono GmbH, von Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, von der medac GmbH und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich begrüße zur heutigen Anhörung als angemeldete Teilnehmer Herrn Meinhardt, Herrn Dr. Scheuring, Herrn Dr. Schwenke und Herrn Tamoschus von Bayer Vital, dann Herrn Bahr und Herrn Dr. Erdmann von medac – beide waren eben schon da –, dann Frau Dr. Osowski von Merck, dann Frau Dr. Rosenfeld und Frau Dr. Krühn von Sanofi, dann Herrn Professor Ludwig und Herrn Dr. Fetscher von der AkdÄ, dann Herrn Wörmann – er war eben auch schon hier –, sowie Herrn Dintsios und Herrn Rasch, beide eben auch schon da sowie namentlich und per Angesicht von der vorherigen Anhörung bekannt.

Ich weise der guten Ordnung halber wie üblich darauf hin, dass wir Wortprotokoll führen, deshalb bitte jeweils Namen und Institution bzw. Unternehmen nennen, das Sie vertreten, für das Sie sprechen. Ich weise auch darauf hin, dass wir alle die einzelnen Stellungnahmen, die abgegeben worden sind, gelesen haben. So wäre meine herzliche Bitte, uns auf die wirklich zentralen Fragestellungen zu beschränken, die streitig sind im Lichte der Dossierbewertung des IQWiG und im Lichte der einzelnen Stellungnahmen.

Für mich wäre heute vor allen Dingen interessant, in der Anhörung über die Fragestellung zu diskutieren, wieso relativ viele Patienten – zwischen 27 und 29 Prozent – weiter mit anderen Therapien behandelt worden sind. Also, wieso diese Patienten eben nicht refraktär gegenüber anderen Therapien waren und ob hier möglicherweise ein Widerspruch zur Zulassung liegt, die eben für die Anwendung voraussetzt, dass die Patienten refraktär gegen andere Therapien sind. Selbstverständlich können wir aber auch die anderen adressierten Punkte intensiv diskutieren.

Meine Vorstellung wäre, dass der pharmazeutische Unternehmer kurz einführt, auf die zentralen Fragestellungen eingeht und wir dann in die Frage- und Diskussionsrunde einsteigen. Wer möchte beginnen? – Bitte schön, Herr Tamoschus.

Herr Tamoschus (Bayer Vital): Ganz herzlichen Dank, Herr Vorsitzender. Herzlichen Dank auch für das zahlreiche Erscheinen hier und das große Interesse an der heutigen Anhörung. Danke auch für die kurze Einführung in das, was für Sie hier von großem oder besonderem Interesse ist. Wir freuen uns, dass wir noch einmal die Möglichkeit haben, detailliert mit Ihnen allen zu dem Wirkstoff Regorafenib in den Dialog zu treten.

Bevor ich den Wirkstoff ein bisschen charakterisiere und einordne, möchte ich ganz kurz unser Team, mit dem wir heute angereist sind, vorstellen: ganz links Dr. Urban Scheuring, der bei uns in der Medizin den Bereich Onkologie und Infektiologie leitet, Dr. Carsten

Schwenke, der uns ganz intensiv als Biostatistiker insbesondere beim Modul 4 unterstützt hat, zu meiner Rechten Michael Meinhardt, der den Bereich Gesundheitsökonomie bei uns leitet, somit mit der Epidemiologie, mit den Therapiekosten und auch mit den Methoden sehr vertraut ist. Mein Name ist David Tamoschus, ich vertrete den Bereich Market Access in der Onkologie. Ich habe somit das vorliegende Nutzendossier und auch die hier vorliegende Stellungnahme koordiniert.

Ganz kurz möchte ich, wie gesagt, noch einmal auf das Krankheitsbild und die Indikation eingehen, über die wir heute sprechen. Die Indikation metastasiertes kolorektales Karzinom, also metastasierter Darmkrebs, ist eine Erkrankung, die sehr häufig vorkommt: 60.000 Neuerkrankungen jährlich, bis vor kurzem auch noch mit steigenden Inzidenzraten und bei den Frauen an zweiter, bei den Männern an dritter Stelle der Krebserkrankungen. Darüber hinaus ist sie aber auch eine häufige Todesursache: nämlich bei den Frauen an der dritten und bei den Männern an der zweiten Stelle unter den Krebserkrankungen, die zum Versterben führen. In den letzten 20 Jahren hat sich allerdings eine ganze Menge getan, auch was das Gesamtüberleben oder den Überlebensvorteil angeht, insbesondere auch im Stadium IV, über das wir heute sprechen. Stadium IV dieser Erkrankung ist gekennzeichnet durch Fernmetastasierung und wird normalerweise mit einer sehr schlechten Prognose des Krankheitsverlaufs assoziiert. Es gab aber in den letzten 15 bis 20 Jahren eine ganze Menge Innovationen, die dazu geführt haben, dass Überlebensvorteile auch in diesem Stadium generiert werden konnten. Es kamen neue Chemotherapeutika, es kamen zielgerichtete Substanzen auf den Markt, beispielsweise die EGFR-gerichteten Antikörper und im letzten Jahr das Aflibercept. Letztendlich ist es ein Fortschritt in ganz, ganz vielen kleinen Schritten. Es sind also nie ganz große Schritte gewesen oder einzelne deutlich hervorzuhebende, sondern wirklich viele kleine Schritte mit Überlebenszeiten von durchschnittlich ein bis zwei Monaten, die aber letztendlich für den Patienten eine enorme Bedeutung haben, da sie ihm eben in den letzten Jahren doch noch eine längere Lebenszeit auch noch in diesem Stadium verschafft haben, die man eben mit Freunden, mit Verwandten verbringen kann und in der man sein Leben noch mal ordnen kann.

In einem sehr späten Therapiestadium zeigt also Regorafenib auch noch einmal einen Überlebensvorteil, in einem Stadium, in dem der Patient – Sie hatten es eben auch angesprochen – alle Therapien bereits durchlaufen hat, nur noch palliativ behandelt wird. Das Ganze ist ja auch Teil des Labels dieses Produktes, dass es nach Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapien, nach den Anti-VEGF-Therapien oder auch den Anti-EGFR-Therapien eingesetzt wird oder eben dann, wenn der Patient dafür nicht mehr geeignet ist, also typischerweise entsprechend den Leitlinien nach der dritten oder vierten Therapielinie. Das sollte sicherlich auch bei der Einordnung des Überlebensvorteils beachtet werden. Es gibt also keine anderen Substanzen mehr in diesem Stadium mit einer nachgewiesenen Überlebensverlängerung.

Wie funktioniert Regorafenib? Ich denke, darauf braucht man nicht zu detailliert einzugehen. Es ist ein Multikinase-Inhibitor. Der Wirkstoff hemmt also die Aktivität unterschiedlicher Kinasen in der Angiogenese, in der Onkogenese, aber eben auch solcher, die am Mikromilieu des Tumors beteiligt sind. Es ist auch das erste oral zu verabreichende Arzneimittel bzw. die erste oral zu verabreichende zielgerichtete Substanz beim mCRC, also beim kolorektalen Karzinom, was auch eine entsprechende Erleichterung für den Arzt und auch für den Patienten darstellt.

Jetzt möchte ich natürlich auch gerne, wie Sie sicherlich erwarten, auf ein paar Punkte eingehen bezüglich der vorliegenden IQWiG-Bewertung. Ich denke, das ging auch schon zum Teil aus unserer umfangreichen Stellungnahme so hervor. Es gibt zwei Themen, die wir gerne intensiver mit Ihnen besprechen möchten: zum einen insbesondere die Bewertung auf der Nutzen- und auch auf der Schadenseite und deren Saldierung, zum Zweiten aber eben auch die Einschätzung der Ergebnissicherheit, insbesondere den Ausschluss von Antitumortherapien, der hier vom IQWiG im Rahmen der CORRECT-Studie angesprochen wurde.

Zum ersten Themenpunkt von unserer Seite. Das Thema Wirksamkeit, Efficacy, habe ich ja bereits kurz angesprochen: ein beträchtlicher und signifikanter Überlebensvorteil in einem späten Therapiestadium, erstmalig ein großer Vorteil sicherlich hier für den Patienten. Wir freuen uns natürlich, dass auch das IQWiG diesen beträchtlichen Nutzen entsprechend gesehen hat.

Wir haben uns deutlich schwerer getan, der Bewertung der Nebenwirkungen, also der Schadenseite, durch das IQWiG zu folgen. Ich möchte einfach mal ein paar Punkte nennen.

Die Grad-1- und -2-Nebenwirkungen, die nicht in die Betrachtung mit eingeflossen sind, sind unseres Erachtens durchaus patientenrelevante Endpunkte, insbesondere sind im Methodenpapier des IQWiG entsprechende Signifikanzparameter bzw. Schwellenwerte dargestellt, die von Regorafenib erfüllt werden. Wir möchten natürlich auch festhalten, dass in beiden Graden, Grad 1 und 2, Regorafenib einen signifikant geringeren Schaden aufweist, im Grad 1 sogar einen beträchtlich geringeren. Auch in den Graden 4 und 5, also den höheren Schadengraden, werden keine signifikanten Unterschiede zwischen Regorafenib und dem Placeboarm gezeigt. Es bleiben also ausschließlich die Grad-3-Schäden, die hier negativ betroffen sind. Zu deren Therapierbarkeit, die im Allgemeinen sehr gut ist, haben wir uns ja bereits im Dossier und dann in der Stellungnahme noch einmal deutlich detaillierter geäußert. Die Schäden sind auch reversibel, nehmen über die Zeit ab, und es sind auch keine Mehrabbrüche aufgrund dieser Grad-3-UEs vorzuweisen. Ganz zuletzt zeigen sich auch keine signifikanten Unterschiede in den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, sodass wir in der Gesamtbetrachtung der Schäden hier sicherlich kein erhebliches Ausmaß erkennen. Es ist eben auch nicht nachvollziehbar, warum hier sehr selektiv diese Grad-3-Schäden als einzige in diese Gesamtbetrachtung letztendlich mit einbezogen wurden.

Sie haben ja schon diverse Diskussionen in der Hinsicht in vielen anderen Verfahren geführt. Es war da so, beispielsweise bei Ipilimumab, dass die Therapierbarkeit der UE letztendlich sehr positiv einbezogen wurde. Ich glaube, auch bei Crizotinib wurde die Gesamtrate der UE zumindest in die Gesamtbetrachtung eingeschlossen, auch wenn sie keine signifikanten Unterschiede zeigte. Für uns bleibt letztendlich in der Saldierung ein beträchtlicher Nutzen aufgrund des nachgewiesenen signifikanten Überlebensvorteils für den Patienten stehen.

Zur Einschätzung der Ergebnissicherheit. Hier zitiere ich gerne einmal aus der Bewertung des IQWiG, das die Herabsetzung maßgeblich wegen des Ausschlusses der Antitumortherapien in BSC vorgenommen hat. Dazu möchten wir gern kurz unsere Perspektive darstellen.

Zum einen gibt es keine evidenzbasierte Antitumortherapie mit nachgewiesener Wirkung in diesem fortgeschrittenen Therapiestadium, sondern es wird von einer rein palliativen Versorgung ausgegangen. Das Ganze wurde auch im Beratungsgespräch mit dem G-BA so bestätigt. Ich zitiere hier auch gern noch mal, dass keine weiteren antineoplastischen Therapien regelhaft infrage kommen. Das haben wir damals so festgehalten.

Zum Zweiten ist das Ganze auch klinisch und ethisch sicherlich nicht vertretbar, insofern ich davon ausgehen muss, dass ich keine nachgewiesene, keine evidente Wirksamkeit, aber eben durchaus große Nebenwirkungen im Rahmen dieser antineoplastischen Therapien zu erwarten hätte.

Auch als BSC-Therapie sind die Antitumortherapien wissenschaftlich nicht validiert, sodass wir auch zu diesem Punkt gerne festhalten möchten, dass wir für dieses Arzneimittel, auch wenn wir die EMA-Kriterien, die wir in der Stellungnahme noch einmal deutlich als vollständig erfüllt dargelegt haben, hinzuziehen, weiterhin aufseiten der Ergebnissicherheit einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen reklamieren.

Für uns sind das zur Einführung zwei sehr wichtige Punkte gewesen, die wir heute auch gerne intensiver mit Ihnen diskutieren möchten. Ich hoffe, das entspricht zum Teil zumindest auch Ihrem Interesse. Herr Vorsitzender, Sie hatten auch andere Punkte angesprochen. Ich schlage vor, wir gehen in den Dialog zu diesen Punkten und zu allen Punkten, die Sie noch interessieren, über. Ich gebe damit erst einmal wieder an Sie zurück, Herr Vorsitzender. – Herzlichen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Einführung. – Ich frage zunächst einmal in die Runde: Gibt es dazu Fragen? – Ja, bitte schön, Herr Heckemann.

Herr Dr. Heckemann: Ich habe zwei Fragen. Zum einen: Die Vergleichstherapie, wenn man mal so will, ist Best Supportive Care. Also ist es ja im Grunde genommen eine Add-on-Therapie; denn das bleibt ja erhalten. Insofern wäre es für mich theoretisch erst einmal gar nicht zu erwarten, dass die Nebenwirkungen geringer sind, wenn ich ein zusätzliches wirksames Medikament gebe. Deshalb verwundert es mich schon, warum die Nebenwirkungen in der Stufe 1 und 2 geringer sind. Das würde ja nur dann möglich sein, wenn die Best Supportive Care vermindert wird und diese Therapie eben Schäden macht. Nur dann gibt es für mich einen logischen Zusammenhang. Damit wäre also in einer dieser Kategorien eine Zunahme der Nebenwirkungen sicher noch vertretbar.

Meine zweite Frage: Die Overall-Survival-Verlängerung beträgt ja 45 Tage, damit fast genauso lang wie die in der Studie durchgeführte Therapie mit wohl 49 Tagen. Jetzt ist für mich die Frage: Wann wird die Therapie abgebrochen? Ist die Therapie bei den 196 Tagen am Anfang, sind das die ersten Tage, die letzten oder in der Mitte, oder gibt es überhaupt ein Kriterium, wann die Therapie abgebrochen werden sollte? Und warum wurde sie nur sieben Wochen durchgeführt?

Herr Dr. Scheuring (Bayer Vital): Zunächst zu Ihrer ersten Frage. Das ist eine gute Frage. Wir haben natürlich geschaut, ob in den Nebenwirkungen Grad 1, Grad 2 irgendetwas heraussticht bei den Nebenwirkungen in dieser Gruppe unter Best Supportive Care, konnten aber nichts generell Hervorstechendes identifizieren. Es kann natürlich sein, dass sich die Nebenwirkungen da insgesamt teilweise aufsummieren. Aber es liegt natürlich auch an der Methodik, dass in diesen Studien immer die höchste Stufe, der höchste Grad dokumentiert wird und dass damit eben bei Verum-Substanzen, also solchen, die ein Nebenwirkungsprofil haben, ein höherer Grad heraustritt wie hier im Fall von Regorafenib mit Grad 3. Man muss natürlich dazusagen, dass diese Nebenwirkungen erwartet waren. Es entspricht voll dem Profil, was auch andere Multikinase-Inhibitoren, zum Beispiel Sorafenib oder Sunitinib, zeigen. Die Nebenwirkungen – man hat da schon eine große Erfahrung – sind also gut behandelbar, sie sind reversibel. Wenn man Dosisreduktion macht oder eben auch eine kurze The-

rapiepause, dann kann man das gut in den Griff bekommen. Sie treten vor allen Dingen im ersten Monat, in den ersten zwei, drei Wochen auf, nehmen dann sogar unter Therapie ab. Es ist also nichts Außergewöhnliches, was da zum Vorschein kam.

Als Zweites hatten Sie, wie ich glaube, gefragt, wie Tumorprogress in dieser Studie festgestellt wurde. Das war eben ein radiologischer Progress in Computertomographien oder Kernspintomographien, ob der Tumor signifikant nach RECIST-Kriterien gewachsen war.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Heckemann, Nachfrage.

Herr Dr. Heckemann: Ich muss noch einmal nachfragen. Meine Frage war: Warum wurde sieben Wochen behandelt – die Überlebenszeit insgesamt war ja 196 Tage –, und wann wurde dann abgebrochen? Sicher wurde nicht bis zum Tode behandelt, aber die sieben Wochen erscheinen mir doch relativ kurz. Es muss ja ein Kriterium gegeben haben, dass man nicht weitermacht.

Herr Dr. Scheuring (Bayer Vital): Das Kriterium war eben radiologische Progression des Tumors, was mit Computertomographien festgestellt wurde. Dann wurde die Therapie beendet, weil es eben keinen Sinn machte, weiter zu therapieren, wenn der Tumor trotz Therapie wächst. Aber die Studie hat natürlich das Gesamtüberleben über diesen Zeitpunkt hinaus beobachtet; und da stellt sich eben dieser signifikante und patientenrelevante Vorteil der Regorafenib-Therapie deutlich dar.

Herr Hecken (Vorsitzender): Nächste Nachfrage.

**Herr Dr. Heckemann:** Sieben Wochen sind Durchschnitt. Von wie viel bis wie viel Tage oder Wochen hat es die Therapie gegeben?

Herr Dr. Scheuring (Bayer Vital): Das war ganz variabel. Es gab Patienten, die sehr stark von der Therapie profitiert haben. Das war allerdings eine kleinere Subgruppe, größenordnungsmäßig im Bereich von etwa 10, 15 Prozent, die über etliche Monate, sechs bis zwölf Monate, sogar teilweise über ein Jahr hinaus von der Therapie profitierte.

Ich möchte noch hinzufügen zum progressionsfreien Überleben, was ja auch an diesem Endpunkt "Radiologische Progression" dranhängt: Dieser PFS-Endpunkt hat unseren primären Endpunkt "Gesamtüberleben" gestützt. Eine 51-prozentige Risikoreduktion war beim PFS verzeichnet worden, die dann auch den primären Endpunkt mit einer 23-prozentigen Risikoreduktion beim Gesamtüberleben ganz klar stützt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ist die Frage damit beantwortet, Herr Heckemann? – Bevor ich Herrn Kaiser das Wort gebe, habe auch ich eine Frage. Sie haben ja eben in Ihrer Einführung selber gesagt, der Fortschritt vollzieht sich hier in kleinen Schritten. Das wissen wir alle; wir sprechen hier nicht über Lebensverlängerung von einem Jahr oder neun Monaten oder so etwas, sondern eben über relativ kurze Zeiträume, das heißt über einen jetzt bezogen auf den einzelnen Patienten möglicherweise signifikanten Überlebensvorteil, aber in der Gänze betrachtet dann doch relativ geringen Überlebensvorteil. Wir nehmen auf Basis der Studiendaten zur Kenntnis, dass wir relativ niedrige objektive Ansprechraten haben. Wir sehen in der Studie, dass wir ein Patientenkollektiv haben, das sich durch ein junges Alter relativ zum mittleren Erkrankungsalter auszeichnet. Wir sehen, dass wir es nur mit Patienten ECOG-Status 0 oder 1 zu tun haben. Wir haben das Problem, dass zwischen 25,7 und 29

Prozent der Patienten weiterhin noch andere Therapien in Anspruch genommen haben. Das heißt, wir haben eine Reihe von Dingen, die, sage ich mal, sehr differenziert betrachtet werden müssen mit Blick auf das, was am Ende an Ergebnisqualität herauskommt.

Wir haben aber mit Blick auf diese für mich relativ geringen Effektstärken – das wird ja von der AkdÄ aus meiner Sicht zu Recht adressiert – relativ dünne, genauer gesagt, relativ wenige Daten zu den Lebensqualitätsparametern der Patienten, zu den tumorbedingten Symptomen, zur Frage, ob es tatsächlich eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität des Patienten gibt. Das sind für mich Dinge, die insbesondere dann wichtig werden, wenn man es auf der anderen Seite nur mit ganz marginalen Veränderungen beim Überlebensvorteil zu tun hat. Sie sagten zwar: Ja, da hat man statistisch im Median noch 1,4 Monate länger, um die Zeit eben mit Freunden oder wem auch immer zu verbringen, um sein Leben zu ordnen. Das setzt aber voraus, so schön das klingt, dass ich aufgrund der tumorbedingten Symptomatik überhaupt imstande bin, diesen Zeitraum von 1,4 Monaten zum Zusammensein mit Freunden etc. pp. oder zur Ordnung meines Lebens zu nutzen, und nicht im palliativen Zustand bin.

Wir haben es ja mit einer hochtoxischen Substanz zu tun. Wir beobachten des Weiteren, dass es möglicherweise aufgrund dieser Toxizität im hier in Rede stehenden Arm zu schwerwiegenden Nebenwirkungen, Arzneimittelinteraktionen der Stufe 3 kommt. Vor diesem Hintergrund stellt sich für mich die Frage, ob und in welchem Umfang Sie möglicherweise an der Stelle eben auch noch etwas zu der Fragestellung Verbesserung der tumorbedingen Symptomatik, Verbesserung gesundheitsbezogener Lebensqualität etc. pp. vertieft darstellen können. Das ist für mich der entscheidende Punkt. Je geringer der mediane Überlebensvorteil, umso dichter muss dann eben an anderer Stelle zumindest ein Vorteil gezeigt werden. Da fehlt mir noch einiges, wenn ich mir die jetzt vorliegenden Unterlagen anschaue. Wenn Sie dazu vielleicht etwas sagen könnten? – Bitte schön, Herr Scheuring. Danach Herr Kaiser.

Herr Dr. Scheuring (Bayer Vital): Zunächst sind wir eigentlich ganz froh, dass wir Lebensqualitätsdaten für diese Studie und diese Entwicklung vorlegen können. 50 Prozent aller Phase-III-Entwicklungsstudien beinhalten das nämlich nicht. Hinzu kommt noch, dass wir bei der Lebensqualität, mit zwei Instrumenten betrachtet, insgesamt keine signifikante Differenz gesehen haben zwischen einer wirksamen Substanz und Placebo, also ohne Nebenwirkung. Das ist schon ein Erfolg, würde ich mal sagen, für so eine Substanz.

Sie haben sie "hochtoxisch" genannt. Ich widerspreche dem als Hämatologe/Onkologe. Ich würde schon sagen: Das ist nicht so toxisch wie eine Chemotherapie. Natürlich haben wir hier ein Nebenwirkungsprofil, was aber schon gut umrissen, gut charakterisiert ist und was man wirklich gut klinisch handhaben kann. Also insofern würde ich die Grad-3-Nebenwirkungen nicht so schwer ins Gewicht fallen lassen, weil sie eben reversibel sind, kurzfristiger existieren, es ein gutes sofortiges Wiederansprechen bei Dosisreduktion gibt, zum Beispiel im Gegensatz zu Polyneuropathien, peripheren Neuropathien, die über Monate bis Jahre anhalten würden. Dann muss man hinzufügen, dass es bei Grad-4-, Grad-5-Nebenwirkungen nicht signifikante Unterschiede zur Placebogruppe gab. Grad 5 ist ja mit Todesfolge. Das wäre ja sowieso schon im Overall Survival abgebildet, wenn es denn der Fall wäre. Ich denke, man muss bei der Abwägung doch sehen, dass da deutliche Ebenenunterschiede zwischen Gesamtüberleben auf der einen Seite und Grad-3-Nebenwirkungen auf der anderen Seite bestehen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Fetscher zu der Fragestellung und dann Herr Kaiser.

Herr Dr. Fetscher (AkdÄ): Wir möchten ganz kurz voranschicken: Best Supportive Care ist der Standardvergleich in diesem Bereich. Das passt dann, wenn nicht alle Behandlungsmöglichkeiten erschöpft sind. Das ist hier nicht der Fall, weil zum Beispiel nur etwas über 50 Prozent der Patienten das wirksamste Medikament überhaupt, nämlich Oxaliplatin, hatten; auch andere Medikamente wurden in der Vorbehandlung nicht ausgeschöpft und – Sie haben darauf hingewiesen – in der Nachbehandlung auch nicht. Best Supportive Care ist hier sozusagen klinisch nicht gegeben.

Die Patientensituation – auch diese hatten Sie angesprochen – ist nicht unerheblich. Die Patienten sind jünger, und etwa die Hälfte der Patienten in diesem Stadium ist ausgeschlossen, weil sie kränker sind. Kein Medikament für Leute in Not.

Aber das eigentlich spannende Thema ist jetzt die Nebenwirkung. Da bin ich ein bisschen erstaunt, wenn ich mir die Auswertung anschaue. Hand-Fuß-Syndrom 47 Prozent gegen 8 Prozent, Grad 3 83 Prozent gegen 1 Prozent. Das sind ja keine irrelevanten Nebenwirkungen, und das Paper selbst weist darauf hin, wahrscheinlich auf Hinweis eines Reviewers – Herr Grothey war da auch ein bisschen in Not –: Die von der Studie angewendeten Mittel zur Messung der Lebensqualität schließen bestimmte Nebenwirkungsprobleme komplett aus, zum Beispiel das Hand-Fuß-Syndrom, als das vielleicht relevanteste. Das gibt er ja selber zu. Da hätten uns die PROs ein bisschen mehr gebracht, weil da alles drin ist.

Schließlich 8 Todesfälle gegen 2. Das sind irreversible Endpunkte; da können Sie nichts mehr reparieren. Dabei handelt es sich um toxische, unter anderem einen Leberausfall. Das ist ein Risiko, mit dem wir bei jeder Substanz leben müssen, von Aspirin angefangen. Aber 8 gegen 2 ist statistisch nicht relevant, weil hier ein 2 zu 1 randomisiertes Verfahren hilft, die Relevanz klein zu halten. Für Kliniker ist das allerdings nicht irrelevant.

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

Herr Dr. Kaiser: Ich möchte insbesondere auf den Punkt noch einmal zu sprechen kommen, ob Nebenwirkungen Grad 1 und 2 relevant sind oder nicht. Ich denke, dass wir vermutlich schnell Einigung erzielen werden: Je höher der Grad ist, umso größer ist die Relevanz. Es kann bestimmte Nebenwirkungen geben, wo man sich aufgrund der Definition in der CTCAE fragen kann, ob das wirklich eine derartige Relevanz hat, ja oder nein. Wir haben deswegen ja im Bericht für die CTCAE-Grad-3-Nebenwirkungen zum einen alle entsprechenden Entitäten dargestellt, sodass sich jeder vorstellen kann, was sich eigentlich dahinter verbirgt. Zum anderen haben wir auch noch einmal dargestellt, was sich eigentlich hinter den Ereignissen verbirgt, die einen besonderen Unterschied zuungunsten von Regorafenib zeigen. Ich muss ehrlich sagen, dass ich nichts verharmlosen würde, was bei den Patienten zu schwerer Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens führt, und zwar in einem statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Regorafenib. Da wäre ich zurückhaltend, zu sagen: Das ist irgendwie alles beherrschbar. Das ist also ein Problem für die Patienten, und, wie ich denke, auch eine schwere Nebenwirkung.

Ich komme zurück auf CTCAE-Grad 1 und 2: Sie haben, Herr Scheuring, als Sie das geschildert haben, im Grunde genommen schon einen wichtigen Hinweis gegeben, nämlich dass die Auswertungsmethodik überhaupt keine Aussagen dazu erlaubt, wie häufig Grad-1-

oder Grad-2-Ereignisse in dieser Studie im Vergleich zwischen den beiden Gruppen aufgetreten sind. Entsprechend Ihrer Methodik haben Sie nämlich alle Patienten gezählt, die mindestens ein unerwünschtes Ereignis gehabt haben, und haben dann die Zahlen nach der höchsten gemessenen Kategorie benannt. Aber diejenigen, die ein Grad-3-Ereignis hatten, können selbstverständlich auch ein Grad-1- oder Grad-2-Ereignis gehabt haben. Diese haben Sie bei Ihrer Auswertung überhaupt nicht dazugezählt. Leider gibt es das weder im Studienbericht noch in Ihrer Stellungnahme. Es ist für die Grad-3- und Grad-4-Ereignisse nicht ein so großes Problem, weil darüber ja nicht mehr viele Grade existieren und sich auch nicht viele Patienten in den Graden darüber befinden. Für Grad 1 und Grad 2 bedeutet das, dass das nicht interpretierbar ist. Haben Sie denn Daten dazu, bei wie vielen Patienten tatsächlich, inklusive derjenigen, die auch ein Grad-3-, 4- oder 5-Ereignis hatten, ein Grad-1- oder 2-Ereignis aufgetreten ist?

Herr Dr. Schwenke (Bayer Vital): Dazu kann ich von der Datenfront etwas sagen. Es ist so, dass man sich gemäß der Methodik für die Nebenwirkungen als solche den höchsten Schweregrad anschaut, den der Patient in der Studie berichtet hat. Bleiben wir beim Beispiel Kopfschmerzen: Wenn ein Patient leichte Kopfschmerzen hat und sie weiter steigen, dann nimmt man halt den höchsten Schweregrad, der auftritt. Soll andersherum heißen: Wenn man sich alle Patienten anschaut, die eine Grad-1-Nebenwirkung hatten, dann sind natürlich die Patienten nicht mit eingerechnet, die dann danach noch einen höheren Schweregrad haben. Das heißt letztendlich aber nur – "nur" in Anführungszeichen –, dass es eine Verschiebung des Schweregrades der Nebenwirkung als solche gab.

Man hat zwangsläufig, weil es ja eine wirksame Therapie ist, mehr Nebenwirkungen, als wenn man nur BSC alleine hat – das Thema hatten wir ja heute schon –, weil es eben eine Add-on-Therapie ist. In diesem Fall bedeutet das, dass die Nebenwirkungen, die auftreten und auch unter BSC auftreten, unter Regorafenib einen höheren Schweregrad haben, es also eine Verschiebung gibt. Das heißt aber auch, dass man die Grad-3-Nebenwirkungen eben nicht separat betrachten kann. Es ist zwar so, dass bei Regorafenib Grad-3-Nebenwirkungen auftreten – ja, die Nebenwirkungen, die auftreten, sind tendenziell eher schwerer –, aber unter BSC treten eben auch Nebenwirkungen auf; und die muss man eben mitbetrachten. Diese sind in der Regel eben nur Grad 1 oder 2, aber sie treten auch auf; und das, denke ich, darf man nicht einfach vernachlässigen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kaiser, dann Frau Müller.

Herr Dr. Kaiser: Ich denke, diese Darstellung ist nicht sachgerecht, und zwar aus dem Grunde, weil Sie dann davon ausgehen, dass jeder Patient nur genau ein unerwünschtes Ereignis hat, also sagen wir mal Kopfschmerz, und der eine Patient hat das mit dem Grad 1 und der andere mit dem Grad 3. Sie müssten aber zählen, dass auch ganz andere Nebenwirkungen auftreten. Es tritt ja auch ein sogenanntes Hintergrundrauschen auf. Sie stellen als unerwünschtes Ereignis innerhalb dieser Studie nicht unbedingt tatsächliche Nebenwirkungen fest. Es können ja auch Krankheitsfolgen sein, es kann ein sogenanntes Hintergrundrauschen sein, also Kopfschmerzen etc. Durch den statistisch signifikanten Unterschied sehen Sie den Nachteil von Regorafenib. Durch Ihre Methodik eliminieren Sie bei denjenigen, die ein Ereignis mit Grad 3, 4 oder 5 haben, jegliches Hintergrundrauschen und produzieren damit künstlich einen Unterschied im Bereich 1 und 2. Das ist schlicht und ein-

fach keine sachgerechte Auswertung, dann zu sagen, es treten mehr Nebenwirkungen des Grades 1 auf. Das können Sie aus Ihren Daten nicht sagen.

Herr Dr. Schwenke (Bayer Vital): Das Problem ist, dass man die Grad-3-Nebenwirkungen nicht singulär einzeln betrachten sollte, sondern sich den gesamten Komplex Nebenwirkungen anschauen muss. Wenn man das tut, kann man eben nicht verschweigen, dass es unter BSC Nebenwirkungen gibt; und die sind in der Regel Grad 1, 2, also eher leichtere Nebenwirkungen. Es gibt im Studienreport natürlich auch Tabellen dazu, welche Einzelnebenwirkungen mit welchem Grad auftreten. Wir haben ja auch im Dossier dargestellt, welche Grad-3- oder Grad-4-Nebenwirkungen auftreten und in welcher Häufigkeit, sodass ein Gesamtbild da ist. Der Methodik wegen schauen wir uns natürlich die Einzelgrade an, aber in der Gesamtschau, in der Gesamtbewertung nehmen wir alles mit auf. Das heißt, wir schauen uns an, wie viele Nebenwirkungen auftreten. Diese sind bei BSC eher nicht so schwer, unter Regorafenib sind sie schwer, aber insgesamt zeigt sich dann ein Gesamtbild; und dieses Gesamtbild muss man im Vergleich zum Gesamtüberleben betrachten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Ludwig, dazu?

(Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Nicht direkt dazu!)

Dann nehme ich Sie in die Reihe. Wir haben jetzt Frau Müller, Frau Teupen und dann Herrn Ludwig.

**Frau Dr. Chr. Müller:** Ich gehe jetzt nicht auf die Diskussion, die Sie ja eh weiter führen, ein, habe aber eine kleine Anmerkung. Ich kenne es eigentlich so, dass man sich in der Regel Grad 3 plus Grad 4 ansieht und Grad 1 und Grad 2 eigentlich nur dann, wenn es diese nicht gibt, und dass man die nicht gegeneinander aufrechnet.

Meine Frage ist eigentlich eine andere. Ich weiß nicht, wer das beantworten möchte. Es wurde ja hier thematisiert, dass in dieser Studie ungefähr 50 Prozent der Patienten, obwohl sie ja relativ jung, im relativ guten Allgemeinzustand sind – diese Patientengruppe hat damit allerdings nur eine begrenzte externe Validität hat, wenn ich das richtig verstanden habe –, noch keine Oxaliplatin-basierte Chemotherapie hatten. Ein bestimmter Prozentsatz der Patienten, über ein Fünftel, hat dann im Nachgang noch einmal eine Antitumortherapie erhalten. Ich würde gerne wissen, wie da der Zusammenhang ist und was die bekommen haben – vielleicht steht es drin; ich habe es jetzt nicht so präsent –, also ob die wirklich eine Chemotherapie bekommen haben, also ob FOLFOX, FOLFIRI noch infrage kam – wenn ja, ist die Frage, ob die Verumtherapie wirklich indikationsgerecht eingesetzt wurde –, oder ob sie eine entsprechende Anti-EGFR- oder Anti-VEGF-Therapie bekommen haben. Vielleicht könnten Sie dazu noch einmal was sagen.

Dann noch eine Frage an die DGHO bzw. an diejenigen, die sich dazu äußern möchten: Wie häufig kommt es vor, dass, wenn in einem bestimmten Therapiestadium – wir haben ja wirklich eine Last-Line-Therapie – einmal die Entscheidung gefallen ist, keine antineoplatische Therapie mehr durchzuführen – das ist ja das, was wir hier haben, was hier zur Verfügung steht –, im Nachgang, sozusagen wenn ein Progress da ist, doch die Entscheidung fällt, noch einmal eine durchzuführen?

Herr Dr. Scheuring (Bayer Vital): Zunächst zu Ihrem ersten Punkt und auch zu dem Punkt von Herrn Fetscher, dass 50 Prozent keine Oxaliplatin-Therapie erhalten hatten. Man muss festhalten: Die Patienten hatten alle Standardtherapien ausgeschöpft. Das kann natürlich

bedeuten, dass Oxaliplatin nicht indiziert war. Dafür gibt es ja auch Kontraindikationen; es gibt Patienten, die in einem Zustand sind, der das vielleicht nicht erlaubt, die vielleicht auch von sich aus wünschen, eine mildere Therapie zu erhalten, Gruppe-3-Patienten. Aber natürlich spielt es auch eine Rolle – teilweise hatten die Patienten ja schon eine adjuvante Therapie vorweg –, schon so vorchemotherapiert zu sein, sodass dann vielleicht der Arzt die Entscheidung getroffen hat, der Patient verträgt das nicht mehr. Wir haben ganz klar Patienten von der dritten bis zur neunten Therapielinie in dieser Studie. Das heißt, die hatten vorher alles wirklich ausgeschöpft, was dem behandelnden Arzt und dem Patienten selbst Sinn zu machen schien. Jetzt kommt natürlich Ihre Frage, warum die danach noch mit Antitumortherapien behandelt worden sind. Dazu muss man sagen – das ist in der Onkologie häufig der Fall –, dass die Patienten sozusagen nach dem letzten Strohhalm greifen, verzweifelt sind und noch etwas unternehmen wollen und dann hier und da eben auch eine etwas mildere Chemotherapie gemacht wird. Es existiert aber keine evidenzbasierte Datenbasis dafür, dass die das Gesamtüberleben verlängern würde oder tatsächlich einen signifikanten Effekt in einer Phase-III-Studie haben kann.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ich gehe gleich darauf ein, wollte aber noch zwei, drei Punkte ergänzen. Zunächst zu den allgemeinen Aspekten. Dass nicht detailliert auf die Wirkungsweise eingegangen wird, hat einen ganz einfachen Grund: Sie ist nicht bekannt. Das wird auch in der zulassungsrelevanten Studie betont. Man sollte, wie ich glaube, auch in diesem Kreis noch einmal ganz klar machen: Wir haben natürlich einen Bedarf an weiteren Therapieoptionen, auch in der Second Line. Schon in der Third Line fragt man sich häufig, ob überhaupt noch eine spezifische Therapie erfolgen sollte oder nicht eher eine sehr gute palliativmedizinische Betreuung.

Wir wissen auch, dass die Vielzahl der Tyrosinkinase-Inhibitoren, relativ leicht zu entwickelnde Arzneimittelmoleküle, häufig der Heterogenität einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung in keiner Weise gerecht werden können. Die Bezeichnung "Multikinase-Inhibitor" klingt gut, klingt nach Innovation. Multikinase-Inhibitor bedeutet in dieser Situation aber in keiner Weise, dass irgendwelche für das Tumorwachstum relevanten Kinasen wirklich gehemmt werden. Wenn man das wüsste, wüsste man ja, wie Regorafenib in dieser Situation wirkt, und würde die entscheidenden genetischen Veränderungen natürlich viel gezielter angreifen können. Deswegen ein "Cave!" Allein die Tatsache, dass eine Substanz oral zu verabreichen ist und mit dem Label "Multikinase-Inhibitor" auf den Markt kommt, bedeutet keineswegs, dass es sich für den Patienten positiv auswirkt.

Nächster Punkt: Man kann dem Hersteller sicherlich nicht zum Vorwurf machen, dass er zu diesem Zeitpunkt keine Biomarker identifiziert hat. Aber gerade, wenn ein Wirkstoff so geringe Effektstärken hat – 1,4 Monate Lebensverlängerung an einem sehr selektierten Patientengut, 7 Tage progressionsfreies Überleben, 1 Prozent Ansprechrate; das heißt konkret eigentlich kaum Ansprechen gegenüber Best Supportive Care –, gerade in solch einer Situation würde man sich als Kliniker wünschen, dass wir irgendetwas hätten, woran wir uns orientieren können, um Patienten die Grad-3-Nebenwirkungen in dieser palliativen Situation zu ersparen. Das wird mittelfristig sicherlich eine Aufgabe sein.

Bei einem Punkt, Herr Scheuring, muss ich Ihnen doch widersprechen. Ich glaube, Oxaliplatin hat sich bei allen klinisch tätigen Onkologen als eine sehr wertvolle Substanz erwiesen. Ich frage mich wirklich, wenn ich mir die entsprechende Tabelle anschaue, nach der 80 Prozent Bevacizumab und 50 Prozent Oxaliplatin bekommen haben, ob nicht die ganz

einfache Erklärung dafür, warum sie nicht mit Oxaliplatin behandelt wurden, lautet: weil insgesamt 114 Zentren in 16 Ländern für diese Studie rekrutiert haben. Ich kann mir als jemand, der schon 30 Jahre Onkologie betreibt, schwer vorstellen, wie man solche, häufig auf sehr unsicheren Befunden basierende Therapieentscheidungen so standardisiert, dass man sicher sein kann, dass die Patienten wirklich vorher mit allen möglichen Therapieoptionen, die etabliert sind und für die es Evidenz gibt – anders als wie für Regorafenib –, vorbehandelt wurden. Ich glaube, es ist einfach ein Problem, dass das in so einer großen Studie mit 114 Zentren in so vielen Ländern einfach nicht zu standardisieren ist und die Patienten möglicherweise eine wirksame Substanz wie Oxaliplatin oder FOLFOX nicht in ausreichendem Umfang bekommen haben. Ob bei einer wirklich adäquaten Vorbehandlung dieser kleine Überlebensvorteil von 1,4 Monaten mit erheblichen Nebenwirkungen und kaum Ansprechen zu beweisen wäre, müssen zukünftige Studien zeigen.

Wir haben hier wieder grundsätzlich das Dilemma, das wir eine einzige Studie haben – dass das heute in der Krebsmedizin gang und gäbe ist, zeigt gerade die große Auswertung der FDA-Studie zur Krebssituation – an einem stark selektierten Patientenkollektiv mit einer in dem Fall nicht absolut ausreichenden Vorbehandlung, sogar mit weiteren Therapien, die möglicherweise auch einen Einfluss haben. Somit ist aus dem Blickwinkel der AkdÄ – da weichen wir diesmal sogar vom IQWiG ab – aufgrund dieser einen Studie der Zusatznutzen einfach nicht zu beurteilen, er wurde nicht gezeigt, und wir glauben nicht, dass man hier von einem beträchtlichen Zusatznutzen bei derartig geringen Effektstärken bei patientenrelevanter Toxizität sprechen kann.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Kurze Antwort an Frau Müller: Wir wissen aus der Praxis, aus Befragungen, dass bis zu 20 Prozent der Patienten noch eine Chemotherapie angeboten bekommen. Wir halten das für eine falsche Entwicklung. Wir denken, dass bei vielen Patienten ein Gespräch von längerer Dauer manche Fünftlinientherapie ersetzen würde. Das hätte auch weniger Nebenwirkungen zur Folge. Das ist sicher ein politisches Ziel der Fachgesellschaft. Aber das ist, glaube ich, die Antwort.

Ich stimme Herrn Ludwig zu, dass es sich hierbei um ein nebenwirkungsbeladenes Medikament handelt; ich stimme nicht der Pauschalkritik zu. Vielmehr bin jetzt aufseiten des IQWiG. Ich denke schon, dass der Effekt von 0,49 – das ist der Hazard Ratio für progressionsfreies Überleben – ein durchaus relativ dramatischer Effekt für diese Situation ist. Man muss sehen – ich glaube, das hatten Sie, Herr Hecken, eben gesagt –: Eine Besonderheit dieser Studie scheint zu sein, dass der Kurvenverlauf so ungewöhnlich ist. Im mittleren Bereich ist die Verlängerung nur ganz minimal; die Kurve verläuft fast parallel. Aber gerade unterhalb des Medians klaffen die Kurven um Monate auseinander. Es gibt eine Gruppe von Patienten, die davon erheblich profitiert, während andere nicht davon zu profitieren scheinen.

Wir sehen auf der Nebenwirkungsseite, dass gemäß dem, was meine Kollegen sagen, 70 bis 80 Prozent der Patienten eine Dosisreduktion von Regorafenib bekommen. Das reflektiert die Nebenwirkungen: alles zwischen Grad 1 und Grad 3; das belastet die Patienten. Auch hier stimme ich dem IQWiG aus nichtmethodischer Sicht zu: Die Nebenwirkungen sind, wie ich glaube, ein Minus dieses Präparates. Deswegen ist es richtig, dafür einen Malus anzusetzen. Der Aussage, dass es trotz einer so hohen Effizienz für die Gesamtgruppe nicht

wirksam ist, widerspreche ich. Ich halte es für ein wirksames Präparat, aber mit einem Malus für die Nebenwirkungen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Teupen, bitte.

**Frau Teupen:** Ich habe noch eine Frage zur Lebensqualität. Sie hatten das kurz angeführt; das ist für uns immer wichtig. Das IQWiG hat ja die Daten von zwei generischen Fragebögen und einem krankheitsspezifischen Fragebogen wegen der Rücklaufquote von unter 70 Prozent nicht ausgewertet. Jetzt möchte ich noch einmal zusammenfassend fragen: Wie waren die Ergebnisse? Gab es eine Verschlechterung unter Regorafenib?

Dann finde ich im Dossier keine Daten zum EQ-5D. Man findet eigentlich nur etwas zum QLQ-C30. Was hat es damit auf sich?

Herrn Wörmann möchte ich eine Frage zu Rücklaufquoten von Lebensqualitätsfragebögen stellen: Es gibt ja auch die Diskussion über eine Grenze von 50 Prozent. Auf welcher Rationale könnte man so etwas machen?

Herr Dr. Scheuring (Bayer Vital): Ich gebe gleich weiter an Herrn Schwenke, aber möchte zunächst auf die Kommentare eingehen. Vielen Dank, Herr Ludwig, dass Sie noch einmal die Frage wegen des Wirkmechanismus aufgeworfen haben. Wir wollten diese Frage nicht umgehen; ich kann dazu ganz klar Stellung nehmen. Der Wirkmechanismus von Regorafenib ist ein dreifacher.

Ich kann zunächst mal die Targeted-Kinasen aufzählen. Das sind also VEGRF1, VEGRF2, VEGRF3, PDGFR-α, PDGFR-β, dann Kinasen, die beim RAS-RAF-ERK-MEK-Pathway eine Rolle spielen, insbesondere die RAF-Kinase. Dann gibt es Kinasen, die bei der Angiogenese Ang-1 eine Rolle spielen. Die weiteren Kinasen sind c-KIT und FLT3-ITD.

Der Wirkmechanismus besteht darin, dass das Tumorwachstum der Tumorzellen selbst inhibiert wird, dass die Proliferation über die Rezeptortyrosinkinasen, aber auch durch den RAS-RAF-ERK-Pathway inhibiert wird. Zusätzlich wird die Angiogenese, die Neoangiogenese im Tumor inhibiert.

Drittens wird auch noch das Microenvironment über PDGF-β und FLT3 und Fibroblast Growth Factor Receptor inhibiert. Es ist also ein dreifacher Wirkmechanismus, den wir auch in In-vitro- und in Tumormodellen gut belegt haben.

Noch eine Bemerkung zu der Stellungnahme von Herrn Wörmann. Der Verlauf der Kurven erklärt sich so, dass PFS zum ersten Mal in Form eines Re-Staging, also Computertomografien, nach acht Wochen gemessen wurde. Das bedeutet natürlich, dass in diesem Zeitraum keine Differenzierung bezüglich radiologischer Progression zwischen diesen Gruppen festgestellt werden konnte. Deshalb differenzieren diese Gruppen in dem Bereich nicht, beim Overall Survival schon. Da trennt sich also schon die Spreu vom Weizen. Wir sehen das auch so wie Herr Wörmann, dass ein erheblicher Vorteil in dem nachfolgenden Kurvenbereich zu sehen ist, der sich auch in der enormen Hazard Ratio widerspiegelt, die dann auch das Gesamtüberleben, den Goldstandard hier, stützt. – Jetzt gebe ich weiter an Herrn Schwenke zur Lebensqualität.

Herrn Dr. Schwenke (Bayer Vital): Vielen Dank. – Ein kurzer Umriss zur Lebensqualität: In der Studie gemessen wurde der QLQ-C30 und der EQ-5D; das heißt zwei Fragebögen, wobei der QLQ-C30 ja auch Symptomatik, also Morbidität, mit abdeckt. Wir hatten entschieden,

bei dem Dossier – also Modul 4 – nur den QLQ-C30 darzustellen, weil das der indikationsspezifische Fragebogen ist. Der EQ-5D ist ja doch eher allgemeiner. Das IQWiG hat ja auch darauf hingewiesen, dass es diese Daten gibt. Sie stehen im Studienreport und sind mittlerweile auch in der Stellungnahme entsprechend ausführlich dargestellt. Diese Daten sollten eigentlich vorliegen.

Grob umrissen: Wir haben letztendlich keine großen Unterschiede in der Lebensqualität zwischen den beiden Behandlungen, also Regorafenib gegenüber BSC, gefunden. Was schon zu sehen ist, sind solche Dinge wie Symptomatik. Es gibt eine Frage zu Diarrhö, wo man konsistent zu den Nebenwirkungen natürlich eine Verschlechterung unter Regorafenib sieht. Auch bei der sozialen Funktionalität ist es so: Da spielt vermutlich das Hand-Fuß-Syndrom eine Rolle, was dann zu einer Verschlechterung führt. Aber am Gesamtscore sieht man, dass es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen gab.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Im Vergleich zur Anhörung zu Dabrafenib ist das exemplarisch gut, was an Patient-reported Outcomes berichtet worden ist. Eine 92-prozentige Rücklaufquote und 52 bis 74 Prozent – das ist hoch. Ich hatte auch schon mit dem IQWiG diskutiert. Ich finde es ärgerlich, dass 74 Prozent nicht ausgewertet werden, weil sie 6 Prozent unterhalb der Schwelle von 80 Prozent liegen. Das ist trotzdem für den Patienten am Ende ihres Lebens eine exzellente Rücklaufquote.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Ludwig, bitte.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Drei Klarstellungen. Zunächst zu Herrn Wörmann. Herr Wörmann, ich habe nicht gesagt, dass ich es für einen wirkungslosen Tyrosinkinase-Inhibitor halte. Ich habe nur gesagt, dass wir aufgrund der vorgelegten Daten nicht in der Lage sind, einen Zusatznutzen festzustellen.

Zum zweiten Punkt. Eine Hazard Ratio von 0,49 in einer Studie, die 2 zu 1 randomisiert ist und eine relative kurze Nachbeobachtungsdauer hat und sich für die Patienten derzeit in sieben Tagen Verlängerung des progressionsfreien Überlebens äußert, ist für mich nicht überzeugend. Ich würde eine längere Nachbeobachtung abwarten. Dann könnte man sehen, ob sich dort irgendwie eine Hazard Ratio ergibt, die, wenn sie per se in einer aussagekräftigen Evaluation erhoben wurde, auch für mich natürlich patientenrelevant wäre. Nur diese sieben Tage und der Kurvenverlauf sind für mich derzeit nicht interpretierbar.

Als Drittes: Herr Scheuring, wir haben sehr liebevoll, weil wir in der Regel unsere Hausaufgaben machen, alle Tyrosinkinasen zitiert, die als postulierte Wirkungsmechanismen in Betracht kommen. Das war nicht mein Punkt. Mein Punkt war, dass wir in einer Tumorerkrankung wie dem fortgeschrittenen kolorektalen Karzinom eine Vielzahl von genetischen Veränderungen haben. Die meisten von Ihnen hier werden die Arbeit von Herrn Vogelstein aus *Science* kennen, aus der hervorgeht, dass die Bedeutung der verschiedenen Kinasen, der verschiedenen molekularen Veränderungen für den Verlauf der Erkrankung vollkommen unklar ist. Wenn die Autoren selber in dieser Publikation, die ja mit Unterstützung des Herstellers geschrieben wurde, sagen, sie kennen den Wirkungsmechanismus, der entscheidend für die derzeit beobachtete Überlebensdauerverlängerung ist, nicht, dann kann man das nicht auf irgendwelche mechanistischen Prinzipien von Kinase-Inhibitionen reduzieren, weil

wir aus leidvollen Erfahrungen der zielgerichteten Therapie wissen, dass das, was in-vitro gemessen wird, häufig relativ wenig beim Patienten ankommt.

Natürlich wissen wir, dass die Angriffspunkte auf verschiedenen Ebenen sind; das haben wir auch in unserer Stellungnahme formuliert. Aber ich erachte diese Multikinase-Inhibitoren – ich wiederhole es noch einmal – in vielen Bereichen der soliden Tumore derzeit als relativ irrelevant für den Patienten, weil sie bisher keine eindeutigen Verbesserungen des Überlebens oder der progressionsfreien Überlebenszeit gezeigt haben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ludwig. – Herr Kaiser und dann Herr Tamoschus.

Herr Dr. Kaiser: Ich möchte als erstes etwas zur Lebensqualität klarstellen. Sie haben eben von dem statistisch nicht signifikanten Unterschied im Gesamtscore gesprochen. Es ist ja explizit nicht empfohlen, dass der in der Skala überhaupt erhoben wird. Das heißt, Sie sollen ganz explizit nur auf die einzelnen Domänen schauen. Insofern, denken wir, ist der auch nicht interpretierbar. Das sagen auch diejenigen, die den entsprechenden Bogen dazu und die entsprechenden Ausfüllanleitungen beschreiben. Es ist einfach nicht sachgerecht, von einem Gesamtscore zu sprechen.

Meine Nachfrage bezieht sich auf die Ausfüllraten bzw. auf die Rücklaufquoten. Sie haben ja Analysen in Ihrer Stellungnahme, wo Sie die Rücklaufquote einem sogenannten Expected-Wert gegenüberstellen. Uns geht es natürlich nicht darum, was Sie an Rücklauf erwarten, sondern uns es geht es um den konkreten Rücklauf. Wie setzt sich denn die Zahl unter "expected" gegenüber der ursprünglichen Zahl der randomisierten Patienten zusammen? Dass Sie keinen Rücklauf von Patienten mehr bekommen, die verstorben sind, ist klar. Aber die Reduktion der Gesamtzahl auf "expected" wird ja noch durch andere Komponenten bestimmt sein. Daraus erklärt sich für uns ein zu geringer Rücklauf, und er liegt – eben anders, als Herr Wörmann das sagt – deutlich unter 70 Prozent. Es sei denn, man bezieht es auf den Expected-Wert. So kann man natürlich die Bezugsgröße so ändern, dass man über 70 Prozent bleibt.

Herr Dr. Scheuring (Bayer Vital): Gut, dass Sie das Thema noch einmal aufbringen. Wir haben natürlich nachgeschaut, als das in der IQWiG-Stellungnahme thematisiert wurde, und haben dabei festgestellt, dass wir in der Berechnung selbst einen Fehler gemacht haben, und haben das jetzt noch einmal nachgerechnet. Es war wirklich so, dass die verstorbenen Patienten und die Patienten, die aus der Studie ausgeschieden waren, noch in die Grundgesamtheit mit eingerechnet waren. Dann kann man natürlich die harten Kriterien des IQWiG überhaupt nicht erfüllen. Das ist von der Praxis her einfach de facto nicht möglich. Wir haben das dann noch einmal korrigiert und festgestellt, dass es eine Rücklaufquote in Höhe von 85 bis 95 Prozent gab, was wir unter diesen Bedingungen als sehr gut empfinden, da die Patienten in dieser Lebensphase natürlich anderes im Kopf haben, als unbedingt einen Lebensqualitätsfragebogen auszufüllen. Aber das war auch im Vergleich zu vielen anderen Studien, die wir gesehen haben, sehr hoch. Dort lagen die Quoten, wie Sie selbst sagten, viel niedriger: bei 70 Prozent oder noch darunter.

Herr Dr. Schwenke (Bayer Vital): Vielleicht nur ganz kurz. "Expected" heißt eben, das sind die Patienten, die noch unter Risiko standen, einen Fragebogen ausfüllen zu können, das heißt, alle Patienten, die zu diesem Zeitpunkt noch in der Studie waren.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ich habe eine konkrete Nachfrage dazu. Für die Verstorbenen ist das klar, dass sie nicht mehr unter Risiko standen. Aber was meinen Sie konkret mit "nicht mehr in der Studie waren"? Waren für diese Analyse diejenigen, die einen Progress hatten, nicht mehr "expected"?

Herr Dr. Scheuring (Bayer Vital): Diejenigen, die aus der Studientherapie ausgeschieden waren, waren nicht mehr "expected", weil sie eigentlich nur noch bezüglich Gesamtüberleben weiter verfolgt wurden und so auch nicht mehr die Lebensqualität, die mit der Studienmedikation zusammenhängt, widerspiegeln konnten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Dann bestätigt sich meine Befürchtung, sage ich mal, dass eben durch den Progress und dann die Beendigung der Therapie davon ausgegangen wurde, dass Sie keine Lebensqualität und Symptome mehr erheben wollten bzw. in dieser Studie nicht erhoben haben. Das Therapieende hat also dazu geführt, dass Sie die Daten nicht mehr erhoben haben, aber Therapieende heißt natürlich nicht, dass diese Informationen über Symptome etc. nicht mehr so relevant sind, wie das Gesamtüberleben relevant ist.

(Herr Dr. Scheuring (Bayer Vital): Nein!)

Sie müssen sich natürlich auch fragen, ob die Symptome nach wie vor auftreten oder nicht. Und das erklärt – dabei bleiben wir auch nach der Erklärung –, dass die Rücklaufquoten für eine Auswertbarkeit deutlich zu gering sind; denn Sie haben ja auch eine Rücklaufquote in Abhängigkeit vom Therapieergebnis, nämlich PFS.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Scheuring, bitte.

Herr Dr. Scheuring (Bayer Vital): Zur direkten Erwiderung: "Während der Studie" heißt natürlich "bis 30 Tage nach Therapieende". Das bedeutet, dass alles eingefangen wurde, was irgendwie mit den Wirkspiegeln, mit der Wirkung der Therapie korreliert werden kann. Danach – das muss man ja auch sagen – besteht ein hohes Risiko, dass andere Therapien – wir haben ja gesehen, dass da teilweise auch andere Antitumortherapien eingesetzt wurden – die Lebensqualität beeinflussen und einen Bias einführen, der die Ergebnisse verfälschen würde. Aber entscheidend war eigentlich, dass auch viele Patienten verstorben sind. Relativ kurzfristig ist die Zahl der Patienten innerhalb dieser Studie gesunken. Die Patienten konnten dann einfach nicht mehr antworten, weil sie zum Beispiel in einem sehr schlechten Zustand waren.

Herr Hecken (Vorsitzender): Noch einmal Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Letzte Anmerkung von mir dazu: Mit dem Argument wäre ich vorsichtig, denn dann können Sie die Überlebensdaten nicht mehr interpretieren. Wenn Sie sagen, es gibt Beeinflussungen durch die Zeit nach den sieben Wochen, und deswegen könnten Sie die Lebensqualitäts- und Symptomdaten nicht mehr bewerten, dann gilt das genauso für das Gesamtüberleben. Damit wäre ich sehr zurückhaltend. Im Übrigen: Hatten Sie denn zum Zeitpunkt sieben Wochen, zu dem Zeitpunkt, wo die Therapie beendet war, eine Verster-

bensquote in einem derartigen Ausmaß? – Das erklärt also die Rücklaufquote eben gerade nicht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, dann Herr Schwenke.

Frau Dr. Chr. Müller: Ich ziehe zurück, weil das eben schon von Herrn Kaiser adressiert wurde.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann die Antwort, Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (Bayer Vital): Sehr gerne. – Man schaut sich das Gesamtüberleben letztendlich ja unabhängig von den Therapien an. Man schaut sich zwar beide Behandlungsgruppen, auch die mit der Zweittherapie, an und untersucht dann, welchen Effekt die Therapie letztendlich hoffentlich auf das Gesamtüberleben hat. Aber man hat immer den Effekt von Nachfolgetherapien in der Onkologie dabei, und zwar in beiden Gruppen. Das heißt, relativ gesehen sollte sich das, wenn andere Nachfolgetherapien noch irgendeinen Effekt haben, natürlich rausmitteln.

Herr Hecken (Vorsitzender): Nein! – Aber bitte, fahren Sie fort.

Herr Dr. Schwenke (Bayer Vital): Das führt natürlich dazu, dass, wenn man sich die Lebensqualität anguckt — Ja, heute wissen wir, Lebensqualität — genauso wie Nebenwirkungen, genauso wie Overall Survival — sollte in der Studie für die gesamte Studiendauer nachverfolgt werden. Damals gab es halt die Entscheidung, dann aufzuhören und nicht mehr weiterzuverfolgen, was natürlich für die Interpretierbarkeit ein Problem ist; das heißt aber auch, dass in den ersten Zyklen die Daten schon reliabel, also valide sind, weil eben da noch relativ viele Patienten dabei sind. Da tritt eben nur das Problem auf, dass die Patienten, die verstorben sind, nicht mehr ausgefüllt haben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ich habe deshalb eben "Nein!" gesagt, weil sich das mit dem Rausmitteln für mich ein bisschen problematisch anhört mit Blick auf das, was Herr Ludwig eben gesagt hat hinsichtlich der Vielzahl der Zentren, der möglicherweise nicht gegebenen Kontrollierbarkeit, der relativ häufigen Situation, dass noch weitere Therapien angeschlossen worden sind, die möglicherweise nicht mehr dem Stand der medizinischen Wissenschaft entsprechen. Herr Wörmann hat ja eben gesagt, er rate in solchen Fällen davon ab, noch einmal die allerletzte Strahlentherapie oder Gott weiß was durchzuführen. Vor diesem Hintergrund verstehe ich Ihr Rausmitteln nicht. Wenn das – so sehe ich es – ein Behandlungspfad ist, der nicht klar definiert ist, bei dem man nicht exakt sagen kann, in wie viel Prozent der Fälle danach noch etwas gemacht worden ist, in wie viel Prozent der Fälle zuvor alles gemacht worden ist, sodass wir hier wirklich von einer sinnvollen Last-Line-Therapie sprechen, der nicht noch etwas nachfolgt – etwas, was von Herrn Wörmann eigentlich als dringend abratbedürftig bezogen auf den Patienten empfohlen wurde –, dann wird für mich diese Rausmittelungstheorie, die Sie eben vertreten haben, nur sehr schwer nachvollziehbar. Aber das können Sie ja vielleicht gleich noch darstellen.

Frau Müller möchte eine Frage stellen. Und dann dürfen Sie, die Sie sich gerade melden, erklären, dass man das sauber mathematisch rausmitteln kann. Ich bin ja als Jurist lernfähig.

Frau Dr. Chr. Müller: Sie haben es gerade schon gesagt. Es hat sich erledigt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Entschuldigung. Dann haben wir Ihnen schon das zweite Mal das Wort erspart. – Wir fangen mit Herrn Scheuring an, dann Herr Wörmann und Herr Dintsios; danach können wir, glaube ich, einen Cut machen.

Herr Dr. Scheuring (Bayer Vital): Ich möchte zur direkten Erwiderung sagen, Herr Hecken, dass wir diese Nachtherapien genau verfolgt haben, nachdem die Studientherapie nach der Studie beendet wurde, als der Patient also ausgeschieden war, und geschaut haben, was er dann noch bekommen hat – nicht so sehr, weil wir besorgt waren, dass er vorher nicht schon alles Wirksame bekommen hatte, sondern um zu dokumentieren, ob da Imbalancen waren. Man muss sich ja auch Sorgen machen, ob nicht Imbalancen bezüglich Toxizität entstehen. Man kann ja auch mit einer nachfolgenden Chemotherapie Schaden setzen, die keine Wirksamkeit, keine Evidence-based-Medicine-Wirksamkeit hat. Dadurch kann man eine Toxizität mit febrilen neutropenilen Sepsen erzeugen und damit natürlich eine Imbalance einführen. Das ist eigentlich der Punkt. Wir haben relativ gut dokumentiert und auch in Subgruppenanalysen dargelegt, dass da eigentlich keine Einflussgröße war und dass die Daten des Gesamtüberlebens, die hier einen signifikanten und relevanten Vorteil gezeigt haben, valide sind.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Herr Scheuring hat das jetzt selbst schon korrigiert. Es geht nicht um Rausmitteln, sondern darum, dass nicht wirksam ist, was danach noch gegeben wird. Deswegen raten wir davon ab. Es gibt keine Remissionen mehr. Da muss man nichts rausmitteln. Rauslassen bzw. Weglassen wäre die Antwort. Man muss das, glaube ich, nicht berechnen, weil man, wenn man keine Remission hat, auch keine Überlebenszeitverlängerung hat. Insofern macht das, was danach gegeben worden ist, keinen Unterschied. Es bringt nichts für die Beurteilung der Wirksamkeit des Präparates, da danach mit hoher Wahrscheinlichkeit kein wirksames Präparat mehr eingesetzt worden ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ich habe mit "Rausmitteln" nur die Begrifflichkeit des pharmazeutischen Unternehmers aufgenommen. Ihre Aussage ist richtig, wenn zuvor alle Therapieoptionen ausgeschöpft worden sind. Gerade das hat ja Herr Ludwig infrage gestellt, als er sagte: Bei 114 Zentren weißt du eben nicht, ob jetzt wirklich der hier in Rede stehende Wirkstoff als Last-Line-Therapie eingesetzt worden ist oder ob es nicht im Vorfeld Behandlungsalternativen gegeben hätte, die möglicherweise adäguat hätten eingesetzt werden können, die nun als wirksame Behandlungsoptionen nach diesem Wirkstoff eingesetzt worden sind. So habe ich eben die AkdÄ verstanden und nicht, dass danach nur noch weiße Salbe geschmiert worden wäre, also etwas getan worden wäre, von dem wir alle der Überzeugung sind, dass es keinen Vorteil hat. Das war einfach der Punkt. Wenn wir sicher sein könnten, Herr Wörmann, dass man vorher alle sechs oder sieben Therapieoptionen nach entsprechendem Schemata durchgeführt hätte und dann erst dieser Wirkstoff hier gegeben worden wäre, dann wäre Ihre Aussage richtig, dass alles, was danach kommt - sei es eben noch ein bisschen Chemotherapie -, nicht mehr wirken kann, im Prinzip nur noch schädlich für den Patienten ist und dazu führen kann, dass er in seiner Compliance noch mehr beeinträchtigt wird. Aber es wurde ja gerade von der AkdÄ mit Blick auf die Vielzahl der Zentren infrage gestellt, ob das in allen Fällen so gewesen wäre. Nur das wollte ich an der Stelle noch einmal herausarbeiten.

Die Fragestellung ist also, ob das, was Herr Ludwig von der AkdÄ gesagt hat, relevant ist oder ob man so wie Sie ganz einfach sagen kann: Was danach kam, war weiße Salbe, und insofern braucht man nicht zu mitteln, sondern alle Effekte, die eingetreten sind, unabhängig von dem, was danach gegeben wird, sind im Positivsaldo der Wirksubstanz zuzuordnen, im Negativsaldo der dann noch angewandten weiteren Therapie, die dann eben Schaden verursacht hat, den der Wirkstoff nicht verursacht hätte, was natürlich idealiter für den pU wäre. So einfach und so banal ist die Fragestellung.

(Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Darf ich darauf antworten?)

- Ja, gerne.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Natürlich ist das Argument der AkdÄ theoretisch richtig. Aber genauso wird ja auch in der Kontrollgruppe vorgegangen worden sein. Und auch da ist die Remissionsrate unter 1 Prozent, das heißt, die Theorie, dass Oxaliplatin oder irgend etwas anderes, was vorher nicht eingesetzt worden war, später noch wirksam gewesen wäre, bestätigt sich in den Daten hier nicht. Das Argument ist theoretisch richtig, aber damit es zieht, hätte in der Vergleichsgruppe eine andere Remissionsrate herauskommen müssen, die höher liegt – tut sie aber nicht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Ludwig dazu.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Da würde ich Ihnen widersprechen, Herr Wörmann. Ich glaube nicht, dass aus einer Studie, die 2 zu 1 randomisiert ist, wo 55 Prozent kein Oxaliplatin hatten, wo ein nennenswerter Prozentsatz der Patienten – ich glaube, ein Viertel; ich habe die Zahlen jetzt nicht da – nur eine oder zwei Vortherapien bekommen hat, wo wir wissen, dass die Entscheidungen auch in Deutschland, wie man weiter behandelt, häufig sehr willkürlich sind, Derartiges, was Sie eben gesagt haben, aufgrund der Unterschiede zwischen der Best-Supportive-Care-Gruppe und Regorafenib plus Best Supportive Care – ich gebrauche jetzt auch mal ein nichtwissenschaftliches Wort – in irgendeiner Weise aus diesen Daten herauslesen kann. Ich glaube, das ist eine Überfrachtung dieser Studie. Es bleibt, dass viele Patienten Therapien danach bekommen haben. Man müsste ins Detail gehen und genau schauen, welche Therapien in welchen Gruppen. Ich glaube aber, die Heterogenität der Zusammensetzung der Studienzentren und der Länder, die teilgenommen haben, macht so etwas unmöglich.

In die Richtung von Herrn Hecken möchte ich auch noch sagen: Natürlich ist man als Mediziner vielleicht beeindruckt, wenn jetzt ein neuer, der erste Tyrosinkinase-Inhibitor, auf den Markt kommt, und neigt in einer solchen Situation, wenn angeboten wird, sich an einer klinischen Studie zu fortgeschrittenem kolorektalen Karzinom zu beteiligen, dann vielleicht dazu – auch vor dem Hintergrund Multikinase-Inhibitor, ganz tolle Angriffspunkte in der Tumorzelle –, gewisse Therapien hintenanzustellen – das ist jetzt natürlich außerhalb jeder sachlichen Diskussion – und seinen Patienten zunächst ein derartiges Studienprotokoll anzubieten, was ich ethisch als jemand, der auch diese Patienten kennt, für durchaus vertretbar halte. Nur das wird sich natürlich dramatisch auf die Ergebnisqualität auswirken; und genau das sehen wir, wie ich glaube, auch in dieser Studie.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt hat der pharmazeutische Unternehmer zunächst das Wort. – Herr Scheuring.

Herr Dr. Scheuring (Bayer Vital): Eine direkte Antwort darauf. Die Tatsache, dass die Patienten in der dritten bis neunten Therapielinie waren und 50 Prozent in der CORRECT-Studie jenseits der vierten Therapielinie, spricht eigentlich dagegen, dass da irgendwie frühzeitig Patienten in diese Studie eingeschlossen wurden, ohne alles andere auszuschöpfen.

(Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Das habe ich nicht gesagt!)

Wir haben das schon sorgfältig eruiert.

Der zweite Punkt. Wir haben diese Studie natürlich weltweit und insbesondere in Deutschland – da war ich selbst für die Auswahl der Studienzentren mitverantwortlich – in hervorragenden Studienzentren durchgeführt. Das waren nicht irgendwelche Zentren, die nicht up to date, was den Therapiestandard betrifft, waren, sondern überall, in den USA, in der westlichen Welt, wurden hervorragende Studienzentren genommen, insbesondere auch in Deutschland. Insofern ist das schon repräsentativ – auch für den Therapiealltag.

Herr Hecken (Vorsitzender): Dazu Herr Fetscher, dann Herr Dintsios und Herr Nell. Danach würde ich gerne einen Cut machen.

Herr Dr. Fetscher (AkdÄ): Zwei kurze Sätze, damit der Cut nicht so spät kommt. – Wenn man nur in dieser kleinen Gruppe der 27 Prozent der Patienten, die ein bis zwei Vorbehandlungen haben, einen kleinen Teileffekt hat, dann ist das Studienergebnis allein schon dadurch erklärt. Insofern ist von der Homogenität der Ausgangspopulation in keiner Weise auszugehen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Also, dass ich "Danke schön" gesagt habe, hat nicht bedeutet, dass ich diese Aussage jetzt besonders werte, damit es da keine Missverständnisse gibt. Manchmal sage ich Danke, manchmal sage ich gar nichts. Das macht die Unbefangenheit und vor allen Dingen die Unparteiigkeit in keiner Weise kaputt. Das hat sich gerade so aufgedrängt. – Herr Dintsios, bei Ihnen sage ich dann auch Danke schön, aber zuvor noch Herr Scheuring dazu.

Herr Dr. Scheuring (Bayer Vital): Nur der Sachlichkeit halber: Sie fassen hier ein bis zwei Vorbehandlungen zusammen, Herr Fetscher. Aber in der Tat gab es in der Studie meines Erachtens nur einen einzigen Patienten, der nach einer Vorbehandlung, also als Zweitlinie eingeschlossen wurde. Das muss man hier schon einmal der Fairness halber richtigstellen, dass wirklich absolut alle außer einem Patienten in der dritten Therapielinie oder höher und 50 Prozent oberhalb der vierten Therapielinie waren.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Scheuring. – Herr Dintsios, bitte.

Herr Dintsios (vfa): Zwei Punkte zur Lebensqualität, die an das IQWiG gehen. Das eine ist: Wir wissen aus der sozialen Empirie, dass die Rücklaufquoten sehr unterschiedlich sind. Das IQWiG hat einen relativ scharfen Cut bei 80 Prozent aufgesetzt bzw. thematisiert in seinem Bericht die 70 Prozent. Die Frage ist in Anbetracht der Tatsache, dass wir hier eine sehr fortgeschrittene Linie haben, ganz einfach, ob man diese Schwelle nicht kontextabhängig interpretieren sollte, unabhängig davon, wie der Hersteller mit seinen "expected"- oder "unexpected"-Werten vorgegangen ist. Denn eine Maxime der evidenzbasierten Medizin ist ja, vorhandene Evidenz erst einmal zu berücksichtigen und auch ihr Verzerrungspotenzial zu diskutieren. Die Frage, die sich bei mir stellt, ist ganz einfach: Was täten wir denn bei einem

Cut-off von 80, wenn wir bei 78 Prozent lägen? Verwerfen wir in toto diese Informationen, oder diskutieren wir nicht lieber den Stellenwert mit Abstrichen? Also, damit wir uns richtig verstehen: Ich will dem IQWiG hier nicht in Abrede stellen, dass die Verzerrungspotenziale keine Rolle spielen können.

Zweiter Punkt: Der Hersteller hat hier den krankheitsspezifischen Lebensqualitätsfragebogen referiert und wurde daraufhin darauf aufmerksam gemacht, dass er selber den EQ-5D angewendet hat. Genau das Gleiche haben wir auch in der vorausgegangenen Anhörung zu Dabrafenib gehabt mit der Diskussion zum Nutzwert; denn diese ist ja auch hier noch einmal in der IQWiG-Bewertung vorgetragen worden. Ich als Verbandsvertreter interessiere mich durchaus dafür: Sollen jetzt die Hersteller den EQ-5D anwenden im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a, ja oder nein? Das Votum brauchen wir, sonst werden die Leute umsonst Gelder verwenden für ihre Studien.

Im Nachgang nur zur Erinnerung: In der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung bzw. im Gesetz steht: nach dem Methoden der evidenzbasierten Medizin und der Gesundheitsökonomie. Ich sehe in dem Zusammenhang den EQ-5D, obwohl ich selber kein Qualy-Anhänger bin, durchaus gerechtfertigt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dintsios. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Nur, damit die Zahl 78 Prozent nicht nach wie vor im Raum geistert. Markos, auch du bist jetzt wieder so ein bisschen auf diesen Expected-Bezug hereingefallen. Es ist eine Rücklaufquote von ungefähr 50 Prozent, bezogen auf die eigentlich randomisierten Patienten. Und da hat man ein Problem, das nicht durch die Überlebensraten zu erklären ist. Das ist einfach das Problem. Deswegen geht es hier nicht um 78 Prozent, sondern es geht hier um eine ganz andere Rücklaufquote. Da kann man auch nicht mit Sozialempirie argumentieren: Man wisse, es kommen wenig Daten, und man müsse sie halt trotzdem nehmen. Ich glaube nicht, dass das der richtige Ansatz ist. Vielmehr muss man draufschauen und sich überlegen, welche Aussage man anhand dieser Daten treffen kann.

Bei geringen Rücklaufquoten ist aus unserer Sicht eine verlässliche Aussage nicht mehr möglich, auch nicht mehr im Sinne eines Anhaltspunktes. Was kann man nämlich hier sagen? Das ist derart verzerrt, dass man eine Verschlechterung der Lebensqualität auch durch Regorafenib und die Nebenwirkungen nicht ausschließen kann. Nichts anderes wird man aus den Daten ableiten können. Das ist doch kein Nachweis dahingehend, dass es, weil kein statistisch signifikanter Unterschied besteht, keine Verschlechterung der Lebensqualität gibt. Das kann doch nicht der Ansatzpunkt sein.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Der von Herrn Dr. Kaiser mit Markos adressierte Mensch war Herr Dr. Dintsios, dem ich jetzt zur Replik das Wort erteile. – Bitte schön, Herr Dr. Dintsios.

Herr Dr. Dintsios (vfa): Wir kennen uns aus der Vergangenheit und sind auch beide Schalke-Anhänger. Deswegen sind wir per Du. Ihre Bemerkung zeugt für die Befindlichkeiten anderer.

Herr Hecken (Vorsitzender): Nein, das hat keine Befindlichkeitsstörung hervorgerufen. Ich finde das nett. Ich habe das nur für das Protokoll richtiggestellt. Ob die gemeinsame Anhängerschaft für Schalke 04 jetzt ein Prä ist, das will ich an der Stelle nicht bewerten.

(Heiterkeit)

Bitte schön, Herr Dr. Dintsios.

Herr Dr. Dintsios (vfa): Vielleicht noch: Der Wert 78 Prozent war rein didaktisch und theoretisch; er bezog sich nicht auf die Expected-Werte. Ich habe einfach den Stellenwert von 80 in Relation zu 78 gesetzt, allein zur Unterscheidung. Natürlich hat Herr Kaiser recht, wenn das irgendwann mal ins Sankt Nimmerlein gehen und die Rücklaufquoten marginal werden sollten. Da bin ich vollkommen auf seiner Seite.

Ich plädiere ganz einfach dafür, zu diskutieren: 50 Prozent ist immer noch die Hälfte. Man mag sicherlich daraus keine evidenzbasierten starken Erkenntnisse herleiten, aber nichtsdestotrotz gibt es 50 Prozent. Man kann es auch anders interpretieren: Ist das Glas halbleer oder ist es halbvoll? Das war mein Petitum. Ansonsten folge ich Herrn Kaiser. Auch ich würde mir bei 20 Prozent niemals die Werte anschauen; die würde ich dann einfach ignorieren. Aber 50 Prozent ist schon mal was. Die ganze Zeit haben wir uns vorher anhören müssen, dass da überhaupt nichts eingereicht wird.

Den zweiten Frageaspekt, nämlich wie es mit dem EQ-5D ausschaut, hat Herr Kaiser elegant ignoriert. Wir brauchen dort ein bisschen Orientierung, sonst reichen wir Daten umsonst ein. Das können wir uns dann ja sparen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser, möchten Sie noch einmal antworten?

**Herr Dr. Kaiser:** Ich kann gerne noch einmal darauf antworten, wobei die Frage ja an den G-BA gerichtet war.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja, klar.

Herr Dr. Kaiser: Ich würde dahingehend darauf antworten: Sowohl in unserem Bericht haben wir gesagt: "Hier gibt es relevante Daten, die Rücklaufquote ist aber zu gering", als auch verschiedene Beschlüsse des G-BA haben in der Vergangenheit Daten zum EQ-5D dargestellt. Warum der Hersteller das nicht gemacht hat, erschließt sich mir nicht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Herr Nell.

Herr Dr. Nell: Ich habe eine andere Frage. Ist die Diskussion dazu denn abgeschlossen?

Herr Hecken (Vorsitzender): Ich weiß nicht, ob sich Herr Schwenke dazu äußern wollte.

Herr Dr. Schwenke (Bayer Vital): Ich möchte kurz replizieren. Zu Zyklus 2 hatten wir eine Rücklaufquote zum ersten Zyklus von 74 Prozent, wenn man die Todesfälle noch nicht mit einrechnet. Die 50 Prozent sind für die späteren Zyklen schon richtig, weil da ja auch mehr Patienten verstorben sind. Was wir in der Stellungnahme dargestellt haben, sind die erwarteten Rücklaufquoten. Was wir eben noch nicht haben – das können wir aber noch nachliefern –, sind die Rücklaufquoten, wenn man nur die Todesfälle miteinbezieht. Das können wir noch nachliefern, wenn Sie möchten. Aber die 50 Prozent können wir eben so auch nicht stehen lassen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. – Jetzt haben wir Herrn Nell. Bitte.

Herr Dr. Nell: Ich komme noch einmal zurück auf die Antitumortherapie und habe dazu eine formale Frage. Wie stehen die 25 bis 30 Prozent nach der Studie im Verhältnis zum Zulas-

sungstext? Sie haben eben vom letzten Strohhalm gesprochen. Klar, das ist im Einzelfall gewiss nachvollziehbar, aber sicherlich sind 25 bis 30 Prozent relativ hoch.

Dann habe ich noch eine Frage – das ist einleitend von Herrn Hecken auch angesprochen worden – zum ECOG-Performance-Status; das waren ja 0 und 1. Die Patienten mit dieser Erkrankung haben halt doch häufig ECOG-Stadien, die höher sind. Wie sieht es da also mit der Repräsentativität aus?

Herr Dr. Scheuring (Bayer Vital): Zunächst zu der Frage der ECOG-Repräsentativität. Wir haben ECOG-Stadien 0 und 1 zu dieser Studie zugelassen. Innerhalb der Studie wechselten nochmal 8 bis 11 Prozent der Patienten ins ECOG-Stadium 2 über. Es gibt epidemiologische Daten, die zeigen, dass ab der dritten Therapielinie nur noch 3 bis 5 Prozent der Patienten in einem schlechten Allgemeinzustand sind, sprich ECOG 2 oder höher. Das heißt, wir haben hier eine Repräsentativität der Studie, die die Therapiesituation widerspiegelt. Es werden gar nicht so viele Patienten in ECOG 2 oder höher therapiert – und das sind epidemiologische Daten gewesen, keine Studiendaten –, weil sie in einem so fortgeschrittenen Tumorstudium sind, dass sie nicht mehr davon profitieren. Es ist etwas anderes, wenn einer zum Beispiel bettlägerig aufgrund einer Querschnittslähmung oder aus anderen Gründen ist, nicht wegen des Tumors. Wenn er aber wegen des Tumors bettlägerig ist – fast 50 Prozent oder darüber –, dann ist der Tumor schon so weit fortgeschritten, dass der Patient in der Regel von der Therapie nicht profitiert. Es war ja auch eine Bedingung der Studie, dass die Patienten nach Einschätzung des Arztes mindestens drei Monate Überleben haben sollten, bevor sie eingeschlossen wurden. Das ist der Punkt hier.

Zu Ihrer ersten Frage: Die Antitumortherapien nach der Studie spiegeln halt wider, wie verzweifelt die Patienten sind. Ich kann mich da nur Herrn Wörmann anschließen, dass wir das nicht so sehen, dass da Therapien gegeben wurden, die von Evidence-based Medicine gestützt sind. Das kann im Einzelfall eine Therapieentscheidung des Arztes sein, aber es gibt keine guten Studiendaten – in dem Fall wird mich sicherlich auch Herr Kaiser unterstützen –, die zeigen, dass in diesen Therapielinien – also genau gesagt: vierte Therapielinie bis zehnte Therapielinie – nach dem Ausschöpfen, nach dem Label der Vortherapien, also Fluoropyrimidin-basierte Chemotherapie plus Anti-VEGF-Therapie plus Anti-EGFR-Therapie, falls KRAS-Wildtyp, noch irgendeine Chemotherapie übrig bleibt, die wirklich von der Warte "evidenzbasierte Therapie" gerechtfertigt ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Tamoschus, bitte.

Herr Tamoschus (Bayer Vital): Ich habe eine ganz kurze Ergänzung in Reflexion der Diskussion, die wir heute hatten. Die Willkür in der Gabe gerade von Antitumortherapien wurde hier ja mehrfach von vielen Seiten angesprochen. Dazu möchte ich gerne noch ergänzen, dass das letztendlich auch entsprechend den Widerspruch der geforderten Homogenität oder des Findens einer evidenzbasierten Antitumortherapie für diese Studie einfach genau darstellt. Die Diskussion hier im Raum reflektiert das Ganze letztendlich noch einmal. – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wobei Herr Nell nicht von Willkürlichkeit gesprochen hat, sondern einfach nur nach der zulassungskonformen Anwendung gefragt hat. Hier stellt sich in der Tat diese Frage; und er hat ja zu Recht gesagt, wenn da 3, 4 oder 5 Prozent der Fällen wären, bei denen man von einem letzten Strohhalm spricht – der Patient liegt weinend im

Bett, das ist schrecklich, die Familie heult und man macht das –, dann hat das einen anderen Charakter, als wenn wir 30 Prozent haben. Dann spricht einiges dafür, dass entweder – ich möchte damit keine Wertung verbinden, aber versuche, das einmal aufzunehmen – vorher etwas versäumt wurde, was hätte getan werden können, oder dass danach in größerem Umfang nicht zulassungskonforme Schritte erfolgt sind. Damit habe ich wieder Widerspruch provoziert, und das ist ja der Sinn einer solchen Anhörung, dass man solche manchmal finsteren Gedanken auch miteinander diskutiert. – Herr Scheuring, überzeugen Sie mich vom Gegenteil.

Herr Dr. Scheuring (Bayer Vital): Nur ganz kurz zur Replik. Dieses Argument, dass das die normative Kraft des Faktischen ist, dass Antitumortherapien, weil einige eben danach noch in dem Prozentsatz gegeben wurden, hätten vorher gegeben werden müssen, zählt für mich eigentlich nicht. Wenn das so ein Standard gewesen wäre, dann hätten die Ärzte das doch auch vorher entschieden, dann hätte man doch die Patienten nicht in die Studie einschließen dürfen. Ihr Argument geht wiederum genau dagegen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Sehe ich nicht. – Herr Ludwig, Herr Kaiser.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Das sehe auch ich überhaupt nicht. Herr Scheuring, Sie widersprechen sich in gewisser Weise. Auf der einen Seite sagen Sie, diese toxischen Therapien mit vielen Nebenwirkungen, Sepsis auslösend etc., hätten aus individuellen Gründen, die wir alle nicht kennen, weil wir nicht die Details kennen, nicht gegeben werden können. Gleichzeitig sagen Sie, dass die meisten Patienten in einem recht guten Allgemeinzustand sind, 0 bzw. 1. Das ist also ein gewisser Widerspruch per se.

Zum zweiten ist es keineswegs so, dass alle Patienten mit fortgeschrittenen kolorektalen Karzinomen ECOG 0 bzw. 1 haben, sondern es gibt viele Studien, die durchaus eine Mehrheit aus dem Stadium ECOG 2 rekrutieren, das heißt, es gibt sehr wohl Patienten im ECOG 2, die dann auch einer Therapie zugänglich sind.

Zur Willkür. Ich glaube, keiner hat hier das Wort "Willkür" in den Mund genommen, sondern wir haben gesagt, dass aufgrund der Unsicherheit hinsichtlich der Therapieentscheidungen bei Patienten mit fortgeschrittenen kolorektalen Karzinomen in Drittlinie durchaus individuelle subjektive Gesichtspunkte eine Rolle spielen. "Willkür" würde ich nicht benutzen. "Willkür" würde bedeuten, dass wir für alle Wirkstoffe eine sehr gute Evidenz haben und uns dann dagegen entscheiden; das tut, glaube ich, kein Mediziner, und ich gehe einmal davon aus, dass das auch in dieser Studie nicht passiert.

Der letzte Punkt. Noch einmal, obwohl das jetzt hier wiederholt angesprochen wurde: Ein großer Fortschritt in der palliativen Behandlung des kolorektalen Karzinoms ist durch die Zugabe von Oxaliplatin zu den 5-FU-haltigen Regimen erreicht worden. Und wenn 45 Prozent kein Oxaliplatin bekommen haben, dann kann es nicht an den Nebenwirkungen des Oxaliplatin liegen; deshalb würde man diese Gründe gerne kennen. Es gibt auch prominente Vertreter aus der Szene der Behandler von kolorektalen Karzinomen, die ganz klar sagen: Der große Fortschritt ist nicht durch neue Wirkstoffe wie Bevacizumab oder andere erreicht worden, sondern durch den konsequenten Einsatz von FOLFOX, FOLFIRI etc. oder viceversa. Auch ich würde mich eher zu dieser Fraktion rechnen. Das heißt, die Tatsache, dass 45 Prozent kein Oxaliplatin bekommen haben, ist weder durch einen schlechten Allgemeinzustand und ähnliche Dinge erklärt, sondern hat möglicherweise ganz wesentliche

Gründe und kann dieses positive Ergebnis für Regorafenib auch beeinflusst haben. Mehr können wir nicht sagen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kaiser? – Hat sich erledigt. Gibt es noch weitere Fragen, die aus Sicht der Bänke oder der Patientenvertretung angesprochen werden sollen? – Das ist nicht der Fall. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer noch einmal die Gelegenheit geben, aus seiner Sicht kurz die Ergebnisse bzw. seine Sicht der Dinge zusammenzufassen. – Herr Tamoschus, bitte.

Herr Tamoschus (Bayer Vital): Ich glaube, wir haben insgesamt eine wirklich wichtige Diskussion geführt. Ich gehe auch gerne noch einmal ganz kurz auf das Thema Nebenwirkungen, Lebensqualität was wir hier im Detail besprochen haben, ein. Ich glaube, das passiert auch ganz häufig in der Form bei diesen Anhörungen. Wir gehen auch gerne ganz spezifisch auf Methodiken und das Thema Methoden ein.

Für uns ist es wichtig, hier noch einmal festzuhalten: Natürlich muss man sich die relevanten Nebenwirkungen und Ereignisse bei diesem Arzneimittel anschauen. Das tun wir in Bezug auf die Nebenwirkungen, in Bezug auf die Lebensqualität natürlich auch weiterhin. Wir haben jetzt auch noch einmal Studien mit 4.000 Patienten aufgesetzt. Aber letztendlich sollte man in der Gesamtbetrachtung und bei den Dingen, über die wir hier heute reden – Abschätzung der Wirksamkeit, Sicherheit und Nebenwirkungen –, doch den entsprechenden Parametern, den Signifikanzparametern, die wir hier dargestellt und ganz klar aufgezeigt haben, folgen. Nur als Beispiel: Regorafenib zeigt auch bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen in der Gesamtheit keine signifikanten Unterschiede. Das Ganze wurde, auch wenn hier heute die Rücklaufquoten kontrovers diskutiert wurden, nichtsdestotrotz auch bei der Lebensqualität noch einmal reflektiert, wo keine signifikanten Unterschiede aufgezeigt wurden, ganz im Gegensatz zu vielen anderen Therapien, wie zum Beispiel Chemotherapien, wo man deutlich schlechtere Werte gerade bei der Lebensqualität, wenn sie denn erhoben wird, und bei den Nebenwirkungen sieht.

Zu guter Letzt zu dem Thema Antitumortherapien und auch zu dem ECOG-Thema. Ich glaube, wir haben heute noch einmal gut dargelegt, dass wir bei den Themen Antitumortherapien und ECOG durchaus die Repräsentativität als gegeben ansehen. Herr Scheuring hat eben noch einmal deutlich gemacht, wie viele Patienten aus epidemiologischer Sicht noch in diesem Stadium ECOG ≧ 2 tatsächlich zur Behandlung stehen. Letztendlich zeigen wir mit den 8 bis 11 Prozent, die am Ende und teilweise auch gar nicht so spät im Laufe der Behandlung in ECOG 2 übergegangen sind, hier durchaus auf, dass das Ganze als repräsentativ angenommen werden muss. Wir haben der EMA ja auch Daten nachgereicht, was die Sicherheit für dieses Patientenkollektiv angeht. Das wurde auch positiv aufgenommen. Insofern sehen wir das durchaus als gegeben an. – Herr Scheuring ergänzt noch.

Herr Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Scheuring.

Herr Dr. Scheuring (Bayer Vital): Ganz kurz zur Erwiderung auf Herrn Ludwig. Ich möchte das mit dem Oxaliplatin hier nicht so stehen lassen. Die Konsequenz daraus – ich bezweifle hier überhaupt nicht die Fakten – bzw. die Interpretation ist doch folgende: Unabhängig davon, ob Oxaliplatin in der Vortherapie gegeben wurde oder nicht, die Wirksamkeit von Regorafenib im Sinne des Overall Survivals ist gegeben und ist gezeigt worden. Weil Patienten vorher nicht Oxaliplatin bekommen haben, ist doch Regorafenib nicht weniger wirksam. Das

zeigt nur, dass in einer Subgruppe, die nicht rausmittelbar war, die sich also nicht unterschied, Regorafenib ohne Oxaliplatin-Vortherapie eine Wirksamkeit gezeigt hatte. Aber auch nach Oxaliplatin-Therapie – das war ja ein erheblicher Anteil – konnte das für die Mehrzahl der Patienten aufgezeigt werden. Wir müssen noch einmal in die Daten gehen und können gerne noch einmal vorlegen, dass da keine Interaktion besteht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, meine Herren und Damen! – Sie hatten ja eben gesagt, Herr Schwenke, es wäre Ihnen möglich, noch ein paar Daten zur Lebensqualität, zu den 50 Prozent zu übermitteln. Ich stelle das anheim. Wenn Sie das möchten und es für die Entscheidung für relevant halten, dann würden wir dem sicherlich offen gegenüberstehen. Gleiches gilt für das, was Sie eben gesagt haben, Herr Scheuring.

Ich bedanke mich, dass Sie hier waren, dass wir diese spannende Diskussion heute führen konnten, führen durften. Wir werden jetzt auf Basis eben dieses Anhörungsverfahrens, des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens, gegebenenfalls unter Einbeziehung der dann kurzfristig noch eingehenden Daten eine Entscheidung zu treffen haben.

Danke schön, guten Heimweg, schönen Resttag! Wir müssen heute Nachmittag noch weiter anhören. Bis zum nächsten Mal.

Schluss der Anhörung: 13.12 Uhr

#### 2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2012-B-026 Regorafenib

Stand: Juli 2012

# I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

## Regorafenib

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.

## Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	siehe Übersicht "II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet"
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	nicht angezeigt
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Es liegen keine Beschlüsse vor.
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	siehe Recherche und Synopse der Evidenz
Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.	nicht angezeigt
[] vorzugsweise eine Therapie, [] die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat.	nicht angezeigt

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet		
Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)	
Zu bewertendes Arz	neimittel:	
Regorafenib L01XE21 Stivarga®	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.	
5-Fluorouracil L01BC02 (Benda 5-FU <sup>®</sup> )	Fortgeschrittenes kolorektales Karzinom	
Tegafur L01BC03 (UFT <sup>®</sup> )	UFT ist indiziert zur primären Chemotherapie bei metastasiertem kolorektalem Karzinom, in Kombination mit Calciumfolinat.	
Capecitabin L01BC06 (Xeloda <sup>®</sup> )	Zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms.	
Calciumfolinat V03AF03 (Bendafolin <sup>®</sup> )	In Kombination mit 5-Fluorouracil in der zytotoxischen Therapie – bei fortgeschrittenem oder metastasiertem kolorektalem Karzinom	
Oxaliplatin L01XA03 (Oxaliplatin-GRY®)	Oxaliplatin in Kombination mit 5-Fluoruracil (5-FU) und Folinsäure (FA) ist angezeigt zur:  Behandlung des metastasierenden kolorektalen Karzinoms	
Irinotecan L01XX19 (Irinotesin <sup>®</sup> )	Zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem kolorektalem Karzinom:  • in Kombination mit 5-Fluorouracil und Folinsäure bei Patienten ohne vorausgegangene Chemotherapie eines fortgeschrittenen Stadiums der Erkrankung  • als Monotherapie bei Patienten, die auf ein etabliertes, 5-Fluorouracil enthaltendes Behandlungsregime nicht angesprochen haben.	
	In Kombination mit Cetuximab zur Behandlung von Patienten mit epidermalem Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR)-exprimierendem metastasierten kolorektalen Karzinom (KRAS Wildtyp), deren metastasierte Erkrankung nicht vorbehandelt ist oder nach Versagen einer Irinotecan einschließenden zytotoxischen Therapie.	

	In Kombination mit 5-Fluorouracil, Folinsäure und Bevacizumab zur First-Line-Therapie bei Patienten mit metastasiertem Karzinom des Kolons oder Rektums.  In Kombination mit Capecitabin mit oder ohne Bevacizumab als Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem Dickdarm- oder Mastdarmkrebs.
Mitomycin L01DC03 (Mitomycin 2 medac®)	Mitomycin wird in der palliativen Tumortherapie eingesetzt. Bei intravenöser Gabe ist es in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei folgenden metastasierenden Tumoren wirksam: fortgeschrittenes kolorektales Karzinom
Bevacizumab L01XC07 (Avastin <sup>®</sup> )	In Kombination mit einer Chemotherapie auf Fluoropyrimidin-Basis zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem Kolon- oder Rektumkarzinom.
Cetuximab L01XC06 (Erbitux <sup>®</sup> )	zur Behandlung des metastasierenden, EGFR (epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor) exprimierenden Kolorektalkarzinoms mit Wildtyp-KRAS-Gen • in Kombination mit einer Irinotecan-basierten Chemotherapie, • als Erstlinienbehandlung in Kombination mit FOLFOX, • als Monotherapie bei Patienten, bei denen die Therapie mit Oxaliplatin und Irinotecan versagt hat und die Irinotecan nicht vertragen.
Panitumumab L01XC08 (Vectibix <sup>®</sup> )	<ul> <li>zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mCRC) mit Wildtyp-KRAS</li> <li>in der Erstlinientherapie in Kombination mit FOLFOX.</li> <li>in der Zweitlinientherapie in Kombination mit FOLFIRI bei Patienten, die in der Erstlinientherapie eine Fluoropyrimidinhaltige Chemotherapie erhalten haben (ausgenommen Irinotecan).</li> <li>als Monotherapie nach Versagen von Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-haltigen Chemotherapieregimen.</li> </ul>

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen



# Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2012-B-026 (Regorafenib)

Datum: 10.07.2012

#### Indikation für die Recherche:

metastasiertes kolorektales Karzinom

#### 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 Indikation "metastasiertes kolorektales Karzinom" 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 30 Quellen die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen.

Ergänzend wurde eine Quelle zu möglichen Komparatoren von Regorafenib identifiziert und eingeschlossen (National Horizon Scanning Centre. Regorafenib for metastatic colorectal cancer. August 2011).

Cochrane Reviews	
Best et al.  Palliative chemotherapy for advanced or metastatic colorectal cancer. Stand: 2008. Cochrane Database of Systematic Reviews 2000; (1): CD001545.	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."
	Anmerkung FBMed: keine näheren Hinweise zur Second-line, Third-line Chemotherapie oder späteren Therapiestadien.
Roqué i Figuls et al. Second-line chemotherapy in advanced and metastatic CRC. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009; (2): CD006875.	Systematischer Review. 7 RCTs eingeschlossen.  Second-line Chemotherapie vs. Best Supportive Care  Second-line Irinotecan Monotherapie zeigt vs. BSC (refraktäre Pateinten nach 5-FU) einen stat. signifikanten Vorteil beim Gesamtüberleben (9,2 Monate vs. 6,5 Monate, p=0,0001).  Wirksamkeit von Irinotecan-basierenden Therapien  In einem RCT nach Vorbehandlung mit First-line 5-FU zeigt Second-line Irinotecan vs. 5-FU statistisch signifikante Überlegenheit im Gesamtüberleben mit einem Median von 10,8 vs. 8,5 Monaten (p=0,03). Irinotecan führte zu signifikant mehr Fälle des neutropenisches Fieber, Erbrechen und Diarrhö. 5-FU führte zur signifikant höheren neurologischen Toxizität (Rougier et al. Randomised trial of Irinotecan versus Fluorouracil by continuous infusion after Fluorouracil failure in patients with metastatic colorectal cancer. Lancet, 1998; 352(9138):1407–12.)  Wirksamkeit von Oxaliplatin-basierenden Therapien  In einem RCT nach Vorbehandlung mit First-line 5-FU zeigen sich keine stat. sign. Unterschiede im Gesamtüberleben zwischen Irinotecan und FOLFOX4. (Meeting Abstract. Pitot et al. N9841: A randomised phase III equivalence trial of Irinotecan (CPT-11) versus Oxaliplatin/5-Fluorouracil (5FU)/Leucovorin (FOLFOX4) in patients

Wagner et al.	with advanced colorectal cancer previously treated with 5FU. J Clin Oncol, 2005. ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol 23, No. J Clin Oncol 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings; 23:16S (ab 3506).  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."  Second-line Therapie mit vs. ohne Bevacizumab
Anti-angiogenic therapies for metastatic colorectal cancer. Cochrane Datebase of Systematic Reviews 2009; (3): CD005392.	<ul> <li>Bevacizumab+FOLFOX4 (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).</li> <li>Die Behandlung mit Bevacizumab nicht statistisch signifikant unterschiedlich bezüglich der behandlungsbezogenen Mortalität und 60-Tage Mortalität.</li> <li>Statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Therapie ohne Bevacizumab</li> </ul>
	bei folgenden Toxizität-Outcomes: Any adverse events (Grade 3 or 4), Hypertonie (Grade 3 or 4), Blutungen (Grade 3 or 4).
Svs	stematische Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichte
Cao et al.	Systematischer Review mit Meta-Analyse aus 5 RCTs. Darunter ein RCT zu FOLFOX vs.
A meta-analysis of randomized controlled trials comparing chemotherapy plus bevacizumab with chemotherapy alone in metastatic colorectal cancer.  Int J Colorectal Dis 2009;	FOLFOX+Bevacizumab vs. Bevacizumab Monotherapie nach Vorbehandlung mit einem Fluoropyrimidin und Irinotecan (Giantonio 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. 2007;25:1539–1544.)  Statistisch signifikanter Vorteil beim medianen Gesamtüberleben bei Giantonio et al. 2007 für Bevacizumab+FOLFOX mit HR von 0,75 (95% KI: 0,63-0,89).  Anmerkung FBMed: 12,9 Monate vs. 10,8 Monate (FOLFOX) und 10,2 Monate
24 (6): 677-85.	(Bevacizumab) (p=0,001; Angaben aus der Originalpublikation).
Clarke et al.  Single-agent irinotecan or FOLFIRI as second-line chemotherapy for advanced colorectal cancer; results of a randomised phase II study (DaVINCI) and meta- analysis.	Phase II RCT (DaVINCI) und ein systematischer Review (mit Meta-Analyse) zum Einsatz von Irinotecan vs. FOLFIRI als Second-line Therapie. Ergebnis des RCT:  • 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)
Eur J Cancer <b>2011</b> ; 47 (12): 1826-36.	Ergebnis der Meta-Analyse aus 3 RCTs: <u>DaVINCI</u> , ein RCT nach Vorbehandlung mit Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin ( <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. Onkologie 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. Lancet 2007 Jul 14;370(9582):143-52.).  • 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)  Anmerkung FBMed: Ergebnisse der Meta-Analyse mit unkontrollierten Studien nicht übernommen.  Systematischer Review mit Meta-Analyse aus 6 RCTs. Darunter ein RCT zu FOLFOX vs.
Risk/benefit profile of	Systematischer Review mit Meta-Analyse aus 6 RCTs. Darunter ein RCT zu FOLFOX vs. FOLFOX+Bevacizumab vs. Bevacizumab Monotherapie nach Vorbehandlung mit
may belieffe profile of	1 Oct On Devacization vo. Devacization monotificiaple fracti volucitationing filit

bevacizumab in metastatic colon cancer: a systematic review and meta-analysis. Dig Liver Dis 2011; 43 (4): 286-94.	einem Fluoropyrimidin und Irinotecan (Giantonio 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. 2007;25:1539–1544.)  Statistisch signifikanter Vorteil beim medianen Gesamtüberleben bei Giantonio et al. 2007 für Bevacizumab+FOLFOX mit HR von 0,75 (95% KI: 0,63-0,89).  Anmerkung FBMed: 12,9 Monate vs. 10,8 Monate (FOLFOX) und 10,2 Monate
	(Bevacizumab) (p=0,001; Angaben aus der Originalpublikation).
Ibrahim et al.  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	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. N Engl J Med 359:1757–1765)  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).
Ibrahim et al.	Systematischer Review mit Meta-Analyse. 4 RCTs eingeschlossen, darunter ein zu
Clinical outcome of panitumumab for metastatic colorectal cancer with wild-type KRAS status: a metaanalysis of randomized clinical trials.  Med Oncol 2011; 28	Panitumumab in der späteren Therapiesequenz und ein RCT in der Second-Line Therapie (Amado et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2008;26(10):1626–34; 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).  • Meta-Analyse aus den oberen 2 RCTs zeigt keinen statistisch signifikanten
(Suppl 1): S310-S317.	Unterschied beim Gesamtüberleben.
Lin et al.  Effect of KRAS mutational status in advanced colorectal cancer on the outcomes of antiepidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy: a systematic review and meta-analysis.  Clin Colorectal Cancer 2011; 10 (1): 63-9.	Systematischer Review mit Meta-Analyse. Darunter 4 RCTs (Wild-Typ) nach Vorbehandlung eingeschlossen. Ein RCT zu Panitumumab nach mind. 2 Chemotherapie (Amado et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2008;26(10):1626–34), ein RCT zu Cetuximab nach Vorbehandlung (Karapetis et al. 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 (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)  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).  Systematischer Review mit Meta-Analyse. Darunter ein RCT zu Cetuximab+Irinotecan
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.  Oostendorp et al. Systematic review of	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.) und ein RCT zu Cetuximab+BSC vs. BSC nach Versagen von Fluoropyrimidin, Irinotecan und Oxaliplatin (Jonker et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. N Engl J Med. 2007;357:2040-2048.)  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)  Systematischer Review mit 30 eingeschlossenen Studien (25 Phase II und 5 Phase III Studien). Die Ergebnisse der Studien werden nur für einzelne Studienarme mit
benefits and risks of second-line <u>irinotecan</u>	Irinotecan-Monotherapie berichtet (kein Vergleich zu Kontrollgruppen berichtet).

monotherapy for advanced colorectal cancer. Anticancer Drugs 2010: 21 (8): 749-58. Petrelli et al. Systematischer Review mit Meta-Analyse. Von den eingeschlossenen Studien ein RCT Cetuximab and zu Cetuximab nach Chemotherapie-Vorbehandlung (Karapetis et al. 2008 K-ras panitumumab in KRAS mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. N Engl J Med wild-type colorectal 359:1757-1765) und zwei RCTs zu Panitumumab in der Second-line Therapie oder cancer: a meta-analysis. einer späteren Therapiesequenz (Amado et al. Wild-type KRAS is required for Int J Colorectal Dis 2011; panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 26 (7): 823-33. 2008;26(10):1626-34.; 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). Ergebnisse der Meta-Analyse zu den oberen drei RCTs: 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 FBMed: 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). Tol et al. Systematischer Review. Darunter ein RCT zu Cetuximab+Irinotecan vs. Irinotecan Monotherapie nach Fluoropyrimidin+Oxaliplatin Versagen (Sobrero et al. EPIC: Phase Monoclonal antibodies in the treatment of III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in metastatic colorectal patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2008;26:2311-2319.), ein RCT cancer: a review. zu Cetuximab+BSC vs. BSC nach Versagen von Fluoropyrimidin+Irinotecan und Clin Ther 2010; 32 (3): Oxaliplatin (Jonker et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. N Engl J 437-53. Med. 2007;357:2040-2048.) und ein RCT zu Pentumumab+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.) sowie ein RCT zu FOLFOX vs. FOLFOX+Bevacizumab vs. Bevacizumab Monotherapie nach Vorbehandlung mit einem Fluoropyrimidin und Irinotecan (Giantonio 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. 2007:25:1539-1544.) Kein statistisch signifikanter Vorteil beim Gesamtüberleben bei Sobrero et al. 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 FBMed: auch kein sign. Unterschied beim Gesamtüberleben). Statistisch signifikanter Vorteil beim Gesamtüberleben bei Giantonio et al. 2007 für Bevacizumab+FOLFOX mit Median 12,9 Monate vs. 10,8 Monate (FOLFOX) und 10,2 Monate (Bevacizumab) (p=0,001). Vale et al. Systematischer Review mit Meta-Analyse. Darunter ein RCT zu Panitumumab in der Does anti-EGFR therapy Second-line Therapie (Peeters et al. Randomized phase III study of panitumumab with improve outcome in fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as advanced colorectal second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. cancer? 2010; 28(31): 4706-13), ein RCT zu Pentumumab+BSC vs. BSC nach Versagen von A systematic review and Fluoropyrimidin, Irinotecan und Oxaliplatin (Van Cutsem et al. Open-label phase III meta-analysis. Cancer trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care Treat Rev 2011. 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)
	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.
	<ul> <li>in der Studie von Karapetis et al. 2008 zeigt sich ein stat. signifikanter Vorteil</li> </ul>
	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).
	<ul> <li>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, I<sup>2</sup>=88%</li> </ul>
Welch et al.	Systematischer Review mit Meta-Analyse. Ein RCT zu Bevacizumab+FOLFOX vs.
Bevacizumab combined	Bevacizumab in der Second-line Therapie (nach Vorbehandlung mit Irinotecan und
with chemotherapy for	einem Fluoropyrimidin) eingeschlossen (Giantonio et al. Bevacizumab in combination
patients with advanced	with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated
colorectal cancer: a	metastatic colorectal cancer: Results from the Eastern Cooperative Oncology Group
systematic review.	Study E3200. J Clin Oncol. 2007;25: 1539–1544).
Ann Oncol <b>2010</b> ; 21 (6):	Schlussfolgerung der Autoren (Ausschnitt):
1152-62.	"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."
	Anmerkung FBMed: vgl. Wagner et al. 2009 und Welch et al./CCO 2008.
Zhang et al.	Systematischer Review mit Meta-Analyse. Darunter ein RCT zu Cetuximab+Irinotecan
Overall and KRAS-specific	vs. Irinotecan Monotherapie nach Fluoropyrimidin+Oxaliplatin Versagen ( <u>Sobrero et</u>
results of combined	al. EPIC: Phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and
cetuximab treatment and	oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol.
chemotherapy for	2008;26:2311-2319.)
metastatic colorectal	Kein statistisch signifikanter Vorteil beim Gesamtüberleben bei Sobrero et al.
cancer: a meta-analysis.	2008.
Int J Colorectal Dis 2011;	
26 (8): 1025-33.	

RCTs	
	- Keine eingeschlossen

Leitlinien	
Schmiegel et al.	Therapeutisches Vorgehen bei Metastasierung und in der palliativen Situation
S3-Leitlinie "Kolorektales	Chemotherapieprotokolle in der Zweit- und Drittlinientherapie
Karzinom". Ergebnisse	"Aufgrund unzureichender Evidenz soll mit Ausnahme der Fluoropyrimidine
evidenzbasierter	oder der Gabe von Irinotecan in Kombination mit Cetuximab nach Versagen einer
Konsensuskonferenzen am	irinotecanhaltigen Therapie keines der oben beschriebenen Therapeutika nach
6./7. Februar 2004 und am	dokumentiertem Progress unter Therapie weiter appliziert werden. Dies gilt auch
8./9. Juni 2007 (für die	für Cetuximab und Bevacizumab."
Themenkomplexe IV,VI und VII).	Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 2, starker Konsens.
Z Gastroenterol 2008; 46	Aufgeführte Kombinationstherapien in der Zweit- und Drittlinientherapie
1-73.	Irinotecan oder Oxaliplatin + Fluoropyrimidin
	Irinotecan + Cetuximab
siehe auch:	Oxaliplatin + 5-FU-Folinsäure + Bevacizumab
Schmiegel et al.	Mitomycin C + Fluoropyrimidin
S3-Leitlinie "Kolorektales	

W . H Al. 11.	La company and a second control of the control of t
Karzinom" - Aktualisierung	Aufgeführte Monotherapie mit biologischen Substanzen in der Drittlinientherapie
2008. Z Gastroenterol	Cetuximab
2008; 46 (8): 799-840.	Panitumumab
ACCC (NL) - Dutch	Anmerkung FBMed: keine expliziten Hinweise zur Behandlung nach einer
Association of	vorangegangen Chemotherapie.
Comprehensive Cancer	
Centres.	
Rectal cancer (english	
version). National	
evidence-based guideline.	
Utrecht: Integraal	
Kankercentrum	
Nederland, 2008.	
ACCC (NL) - Dutch	
Association of	
Comprehensive Cancer	
Centres.	
Colon cancer (english	
version). National	
evidence-based guideline.	
Utrecht: Integraal	
Kankercentrum	
Nederland, 2008.	
Association of	"Palliative treatment using fluoropyrimidines alone or SFU in combination with
Coloproctology of Great	oxaliplatin or irinotecan are NICE approved for the treatment of metastatic colorectal
Britain and Ireland	cancer." (GoR A)
(ACPGBI)	, "
Guidelines	
for the Management of	
Colorectal Cancer. 2007.	
NICE	Chemotherapy for advanced and metastatic colorectal cancer
Colorectal cancer.	Oxaliplatin and irinotecan in combination with fluoropyrimidines
The diagnosis and	"When offering multiple chemotherapy drugs to patients with advanced and
management of colorectal	metastatic colorectal cancer, consider one of the following sequences of
Cancer. (CG 131)	chemotherapy unless they are contraindicated:
2011.	- FOLFOX (folinic acid plus fluorouracil plus oxaliplatin) as first-line treatment
	then single agent irinotecan as second-line treatment or
auf der Basis von:	- FOLFOX as first-line treatment then FOLFIRI (folinic acid plus fluorouracil plus
NICE	irinotecan) as second-line treatment or
Colorectal cancer:	- XELOX (capecitabine plus oxaliplatin) as first-line treatment then FOLFIRI
the diagnosis and	(folinic acid plus fluorouracil plus irinotecan) as second-line treatment."
management of colorectal	Venuela de Autorio de Colcios (Autorio de Liberto de Li
cancer. Evidence review.	Verweis der Autoren zu FOLFIRI: "At the time of publication (November 2011),
2011.	irinotecan did not have UK marketing authorisation for second-line combination therapy. Informed consent should be obtained and documented."
Hinweis:	therapy. Informed consent should be obtained and documented.
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	
Hind et al. The use of irinotecan,	

for the treatment of	
advanced colorectal	
cancer: systematic review	
and economic evaluation.	
Health Technol Assess	
2008;12 (15): iii-162.	
NICE	"Bevacizumab in combination with oxaliplatin and either fluorouracil plus folinic
Bevacizumab in	acid or capecitabine is not recommended for the treatment of metastatic
combination with	colorectal cancer."
oxaliplatin and either	
fluorouracil plus folinic	
acid or capecitabine for	
the treatment of	
metastatic colorectal	
cancer. (TA 212)	
2010.	
NICE	Alternativer Titel: "Cetuximab, bevacizumab and panitumumab for the treatment of
Colorectal cancer	metastatic colorectal cancer after first-line chemotherapy"
(metastatic) 2nd line -	"Cetuximab monotherapy or combination chemotherapy is not recommended
The second of th	A TANDERSON TO A SECTION AND ADDRESS OF THE PRODUCTION OF THE PROPERTY OF THE
cetuximab, bevacizumab	for the treatment of people with metastatic colorectal cancer that has
and panitumumab (review) (TA242)	progressed after first-line chemotherapy.  • Bevacizumab in combination with non-oxaliplatin (fluoropyrimidine-based)
2012.	
2012.	chemotherapy is not recommended for the treatment of people with metastatic
100 00	colorectal cancer that has progressed after first-line chemotherapy.
Hinweis:	Panitumumab monotherapy is not recommended for the treatment of people
Ersetzt TA 150	with metastatic colorectal cancer that has progressed after first-line
"Cetuximab for the	chemotherapy."
treatment of metastatic	
colorectal cancer following	
failure of oxaliplatin-	
containing	
chemotherapy." (Stand:	
2008)	
und TA 118	
"Bevacizumab and	
cetuximab for the	
treatment of	
metastatic colorectal	
cancer." (Stand: 2007)	
NCCN (National	Patienten, die für eine intensive Therapie geeignet sind
Comprehensive Cancer	Chemotherapie bei fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung
Network)	Initiale Vorbehandlung
Colon Cancer.	- Therapieoptionen nach erster Progression
Version 3.2012	→ nach zweiter Progression
NCCN (National	Nach Vorbehandlung mit FOLFOX±Bevacizumab oder CapeOX±Bevacizumab oder
Comprehensive Cancer	FOLFOX±Panitumumab (GoR 2A):
Network)	- FOLFIRI oder
Rectal Cancer.	- Irinotecan
Version 3.2012	→ Irinotecan+(Cetuximab oder Panitumumab) (nur für KRAS-Wildtyp)
VC131011 3.2012	- FOLFIRI+(Cetuximab oder Panitumumab) (nur für KRAS-Wildtyp) oder
	- Irinotecan+(Cetuximab oder Panitumumab) (nur für KRAS-Wildtyp)
	→ Klinische Studie oder Best Supportive Care
	Aministrie Studie oder Dest Supportive Care
	Nach Vorbehandlung mit FOLFIRI+ Bevacizumab oder FOLFIRI±(Cetuximab oder
	Panitumumab) (GoR 2A):

- FOLFOX oder CapeOX
  - → Irinotecan+(Cetuximab oder Panitumumab), bei Patienten, die die Kombination nicht vertragen, kann eine Monotherapie mit Cetuximab oder Panitumumab (nur für KRAS-Wildtyp)
- Irinotecan+(Cetuximab oder Panitumumab), bei Patienten, die die Kombination nicht vertragen, kann eine Monotherapie mit Cetuximab oder Panitumumab (nur für KRAS-Wildtyp)
  - → FOLFOX oder CapeOX
- Nach Vorbehandlung mit 5-FU/Folinsäure oder Capecitabin± Bevacizumab (GoR 2A):
  - FOLFOX oder CapeOX
    - Irinotecan -> Irinotecan+(Cetuximab oder Panitumumab), bei Patienten, die die Kombination nicht vertragen, kann eine Monotherapie mit Cetuximab oder Panitumumab (nur für KRAS-Wildtyp)
  - Irinotecan±Oxaliplatin oder
  - FOLFIRI
    - Irinotecan+(Cetuximab oder Panitumumab), bei Patienten, die die Kombination nicht vertragen, kann eine Monotherapie mit Cetuximab oder Panitumumab (nur für KRAS-Wildtyp)
- Nach Vorbehandlung mit FOLFOXIRI:
  - 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)

<u>Patienten</u>, die für eine intensive Therapie geeignet sind Initiale Therapie:

5-FU+Folsäure oder Capecitabin±Bevacizumab (GoR 2A)ODER Cetuximab (nur für KRAS-Wildtyp) (GoR 2B)ODER Panitumumab (nur für KRAS-Wildtyp) (GoR 2B)

Nach erster Progression: bei Verbesserung des funktionalen Status -> Fortführung der initialen Therapie

keine Verbesserung des funktionalen Status -> Best Supportive Care

Anmerkung FBMed: identische Empfehlungen in der "Colon Cancer"- und "Rectal Cancer"-Leitlinie.

## SIGN

Diagnostic and management of colorectal cancer. 2011

#### <u>Management der Patienten mit dem kolorektalen Karzinom</u> <u>Second-line Chemotherapie</u>

- "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)

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."

#### Biologische Therapie

 "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)

#### Van Cutsem et al. / ESMO Advanced colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for treatment. Annals of Oncology 2010; 21 (Suppl 5): v93–v97.

- "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.
- 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. 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].
- Bevacizumab, an anti-VEGF antibody, should be considered
  in patients with metastatic CRC, as it increases the activity of an
  active cytotoxic regimen. It increases the survival, progressionfree
  survival and response rate in first-line treatment in
  combination with 5-FU/LV/irinotecan and in combination
  with 5-FU/LV or capecitabine alone [I, B]. 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.
- 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].
- 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. The combination of
  cetuximab with irinotecan is more active than cetuximab monotherapy in
  chemorefractory patients [II, A].
- Cetuximab increases the activity of a cytotoxic doublet in the first-line treatment
  in KRAS wild-type patients. A survival, progression-free survival and response
  rate advantage has been demonstrated for the combination FOLFIRI/cetuximab
  compared with FOLFIRI alone in the first-line treatment of KRAS wild-type
  patients [I, B]. An improved response rate an progression-free survival of the
  combination of FOLFOX and cetuximab in KRAS wild-type patients has been
  reported, but not consistently confirmed in first-line treatment.
- 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].
- 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].
- The anti-EGFR antibodies should not be combined with bevacizumab [I, B].

	<ul> <li>The activity of the anti-EGFR antibodies is confined to KRAS wild-type tumours and they should not be used in KRAS mutant CRC [I, B]."</li> </ul>
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	<ul> <li>"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.</li> <li>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."</li> </ul>
Recommendations. 2008.	Sevond line Behandlungsoptionen beim fortgeschrittenen Kolorektalkarzinom:  FOLFOX ± Bevacizumab nach First-line FOLFIRI  FOLFIRI ± Bevacizumab nach First-line FOLFOX  Irinotecan

Ergänzende Do	kumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren
National Horizon Scanning	"First line chemotherapy options include:
Centre	Oxaliplatin plus 5FU/FA (FOLFOX).
Regorafenib for	Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX).
metastatic colorectal	Irinotecan plus SFU/FA (FOLFIRI).
cancer.	SFU plus folinic acid (SFU/FA).
August 2011.	Oral analogues of 5FU (capecitabine and tegafur with uracil).
	Raltitrexed for palliation of advanced colorectal cancer when 5FU/FA cannot be
	used (not recommended by NICE).
	Irinotecan plus capecitabine (XELIRI).
	Second line chemotherapy options include:
	Irinotecan.
	FOLFOX.
	FOLFOX and irinotecan.
	XELIRI.
	XELOX.
	Third line chemotherapy options include:
	Panitumumab as monotherapy in EGFR-expressing non-mutated KRAS metastatic colorectal cancer.
	Cetuximab, in combination with irinotecan, is licensed for first or second line
	treatment in patients with tumours expressing epidermal growth factor receptor
	(not recommended by NICE). Although not licensed for this indication, bevacizumab
	may also be used in combination with a second line chemotherapy regimen (not recommended by NICE)."

## 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	1137943
	"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]	
#3	Search ((((("colorectal"[Title]) OR "rectal"[Title]) OR "rectum"[Title]) OR	151870
	"colon"[Title]) OR "bowel"[Title]) OR "large intestine"[Title]	

Suchschritt Suchfrage				
#4	Search (#2) AND #3			
#5	Search (#1) OR #4			
#6	Search ("colorectal neoplasms/drug therapy"[MeSH Terms]) OR "colorectal			
	surgery/therapy"[MeSH Terms]			
#7	Search ((((therapy[Title/Abstract]) OR therapeutic[Title/Abstract]) OR	3582895		
	therapies[Title/Abstract]) OR treatment[Title/Abstract]) OR			
	treatments[Title/Abstract]			
#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	620187		
	advanced[Title/Abstract]) OR recurrent[Title/Abstract]) OR non			
	resectable[Title/Abstract]) OR non-resectable[Title/Abstract]			
#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	37654		
	"metaanalysis" [Title/Abstract]) OR metaanalyt* [Title/Abstract]			
#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			
#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

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#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	206772
	(cancer or tumor or tumors or tumour or tomours or carcinoma	
	or carcinomas or adenocarcinoma or adenocarcinomas or	
	adenoma or neoplasm or neoplasms)	
#4	Search (#2) OR #3	222364
#5	Search guideline[Title]	6164
#9	Search #4 Filters: Publication date from 2007/01/01 to	61104
	2012/12/31	
#10	Search #4 Filters: Publication date from 2007/01/01 to	122
	2012/12/31; Practice Guideline	
#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.acpgbi.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 Datebase of Systematic Reviews 2000; (1): CD001545.

Cao Y, Tan A, Gao F, Liu L, Liao C, Mo Z. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing chemotherapy plus bevacizumab with chemotherapy alone in metastatic colorectal cancer. Int J Colorectal Dis 2009; 24 (6): 677-85.

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, Zalcberg 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/coloncarcinoom, 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. <a href="http://www.oncoline.nl/index.php?pagina=/richtlijn/item/pagina.php&id=28108&richtlijn\_id=615&tab=1">http://www.oncoline.nl/index.php?pagina=/richtlijn/item/pagina.php&id=28108&richtlijn\_id=615&tab=1</a>, Zugriff am 11.05.2012.

Galfrascoli E, Piva S, Cinquini M, Rossi A, La VN, Bramati A, Moretti A, Manazza A, Damia G, Torri V, Muserra G, Farina G, Garassino MC. Risk/benefit profile of bevacizumab in metastatic colon cancer: a systematic review and meta-analysis. Dig Liver Dis 2011; 43 (4): 286-94.

**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/gl\_login.aspx?ReturnURL=http://www.nccn.org/professionals/physician\_gls/pdf/colon.pdf, Zugriff am 14.05.2012.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Rectal cancer. Vers. 3.2012. Fort Washington, PA: NCCN, 2012. <a href="https://subscriptions.nccn.org/gl-login.aspx?ReturnURL=http://www.nccn.org/professionals/physician\_gls/pdf/rectal.pdf">https://subscriptions.nccn.org/gl-login.aspx?ReturnURL=http://www.nccn.org/professionals/physician\_gls/pdf/rectal.pdf</a>, Zugriff am 14.05.2012.

National Horizon Scanning Centre. Regorafenib for metastatic colorectal cancer. Stand August 2011. Birmingham: NHSC, 2011. <a href="http://www.nhsc-healthhorizons.org.uk/files/downloads/1630/2075.58eb294f.Regorafenib.pdf">http://www.nhsc-healthhorizons.org.uk/files/downloads/1630/2075.58eb294f.Regorafenib.pdf</a>, Zugriff am 09.07.2012.

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. <a href="http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13291/52091/52091.pdf">http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13291/52091/52091.pdf</a>, Zugriff am 14.05.2012.

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. <a href="http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13651/57924/57924.pdf">http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13651/57924/57924.pdf</a>, 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, Martin RM, López JJ, Bonfill C, X. Second-line chemotherapy in advanced and metastatic CRC. Cochrane Datebase 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, Kühlbacher T, Porschen R, Propping P, Riemann J-F, Rödel C, Sauer R, Sauerbruch T, Schmitt W, Schmoll HJ, Zeitz M, Selbmann HK. 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.

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. <a href="http://www.sign.ac.uk/pdf/sign126.pdf">http://www.sign.ac.uk/pdf/sign126.pdf</a>, 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 Datebase 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. <a href="http://www.cancercare.on.ca/pdf/pebc2-25f.pdf">http://www.cancercare.on.ca/pdf/pebc2-25f.pdf</a>, 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.

3. Ergänzende Stellungnahmen

# Zusätzliche Stellungnahme nach mündlicher Anhörung: Bayer Vital GmbH

Datum	14.02.2014
Stellungnahme zu	Regorafenib/Stivarga®
Stellungnahme von	Bayer Vital GmbH

# Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

- 1. Hintergrund
- 2. Zur Vortherapie mit Oxaliplatin
- 3. Zu den Rücklaufquoten der HRQoL-Instrumente

# Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

## Literaturverzeichnis

# Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ol> <li>Hintergrund</li> <li>Während der Anhörung am 10.02.2014 vor dem G-BA wurden folgende zwei Fragen diskutiert, zu denen der Bayer Vital GmbH die Möglichkeit eingeräumt wurde, Daten nachzureichen.</li> </ol>	
2. Zur Vortherapie mit Oxaliplatin  Herr Professor Ludwig vertrat die Meinung, die CORRECT-Studie sei nicht repräsentativ für den Versorgungsalltag, da 45% der Patienten keine Oxaliplatin-Therapie erhalten hatten. Hierzu ist zu sagen, dass eine Oxaliplatin-Therapie vor Einschluss in die CORRECT-Studie Bedingung war, so dass 100% der Patienten eine solche Vortherapie aufwiesen (siehe Tabelle 14.1/19 des Studienberichts zur CORRECT-Studie). Das Einschlusskriterium 5 lautete: Progression während oder binnen drei Monaten nach der letzten Gabe einer zugelassenen Standardtherapie, die Fluoropyrimidine, Oxaliplatin, Irinotecan, Bevacizumab und Cetuximab oder Panitumumab (wenn KRAS WT vorliegt) umfassen muss. Patienten, die mit Oxaliplatin in einem adjuvanten Setting behandelt wurden, sollten während der Behandlung oder binnen sechs Monaten nach Beendigung der Behandlung eine Progression erlitten haben. Patienten, die nach sechs Monaten nach Beendigung einer adjuvanten Oxaliplatin-haltigen Therapie progredient waren, müssen erneut mit einer Oxaliplatin-basierten Therapie behandelt worden sein, um einge-	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
schlossen werden zu können. Patienten, die eine Standardtherapie wegen intolerabler Toxizität vor einer Progression beendeten und bei denen eine erneute Therapie mit der gleichen Substanz nicht indiziert war, konnten ebenfalls in die Studie aufgenommen werden. Patienten mit einem unbekannten KRAS-Status zum Screening mussten eine vorangegangene anti-EGFR-Therapie gehabt haben.	
Fazit ist also, dass definitiv alle Patienten (100%) eine Oxaliplatin- Therapie im metastasierten Stadium vorweg erhalten hatten.	
Aus der Publikation von Grothey et al. geht hervor, dass 45% der Patienten im Regorafenib-Arm die Oxaliplatin Behandlung nicht aufgrund von Progression beendeten [1]. Dazu ist Folgendes Anzumerken. Oxaliplatin, das fast ausschließlich im Chemotherapieschema FOLFOX zur Anwendung gelangt, wird in der Regel im metastasierten Stadium über 6 Zyklen verabreicht. Danach wird die Therapie entweder beendet oder mit dem Fluoropyrimidinanteil in Form von 5-Fluorouracil + Folinsäure oder der oralen Substanz Capecitabin fortgeführt. Wenn darunter im Folgenden ein Progress auftritt, ist dieser formal nicht unter Oxaliplatin-Therapie erfolgt, obwohl diese Substanz standardmäßig verabreicht wurde. Andere Gründe, warum eine Oxaliplatin-haltige Therapie vor einer Progression beendet wird, sind hauptsächlich Toxizitäten und/oder Unverträglichkeiten. Dies entspricht dem Therapiealltag, in dem auch nicht alle Patienten eine Oxaliplatin-haltige Chemotherapie bis zur Progression erhalten. Überhaupt erhalten im Therapiealltag in Deutschland nicht alle Patienten eine Oxaliplatin-haltige Chemotherapie. Daten aus dem Therapieregister kolorektales Karzinom [2, 3] sowie aus einer großen onkologischen Praxis [4] belegen, dass Oxaliplatin in Form des Chemotherapieschemas FOLFOX in der Erstlinientherapie des mCRC zu ca. 30% [2, 3], in der Zweitlinie zu ca. 20% und in der	

Stellungherliner. Bayer vital Gribi'i	
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung
	(wird vom G-BA ausgefüllt)
Drittlinie zu ca. 5-10% angewendet wird [4], so dass man auf etwa 70% der Patienten kommt, die eine Oxaliplatin-haltige Therapie bis zur dritten Therapielinie erhalten. Eine Repräsentativität der CORRECT-Studienpopulation ist daher aus unserer Sicht als gegeben anzusehen.	
3. Zu den Rücklaufquoten der HRQoL-Instrumente	
Die angegebenen Rücklaufquoten von 85-95% der HRQoL-Instrumente bezogen sich auf die Patienten, von denen überhaupt noch ein Ausfüllen realistischer Weise erwartet werden konnte (siehe Anhang 1 der Stellungnahme der Bayer Vital GmbH vom 23.01.2014). Dies wurde von Seiten des IQWiG (Dr. Kaiser) jedoch nicht geteilt, obwohl einschlägige Untersuchungen, wie in unserer schriftlichen Stellungnahme dargelegt, diesen Ansatz stützen [5].	Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden ergänzende 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
Lediglich für den Zyklus 2 kann man die Rücklaufquote kalkulieren, da die Zahl der im Zyklus 1 verstorbenen Patienten bekannt ist (Tabelle 1). Danach ist eine Auswertung der Rücklaufquoten auf der Basis der noch lebenden Patienten nicht mehr möglich, da Patienten, die aus der Studie ausgeschieden und danach verstorben sind, keinem Visitendatum und somit keinem Ausfüllzeitpunkt der HRQoL-Instrumente zugeordnet werden können. Aus diesem Grund können die Rücklaufquoten für Zyklus 3 und 4 sowie zum Ende der Therapie auf dieser Berechnungsgrundlage nicht dargestellt werden. Die Methodik der HRQoL-Erhebung in der CORRECT-Studie war darauf ausgelegt, dass diese nur während der aktiven Studienteilnahme durchzuführen war, was dem wissenschaftlichen Standard entspricht.	durch verstorbene Patienten erklärt werden kann.

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Tabelle 1: Durchschnittliche Rücklaufquote zum Zyklus 2 der HRQoL-Instrumente in der CORRECT-Studie unter Berücksichtigung der noch lebenden Patienten			1	
	Regorafenib + BSC Placebo + BSC  Lebende Patienten n/505  Regorafenib + BSC Placebo + BSC  Lebende Patienten schnittlicher Patienten n/255  Rücklauf EORTC QLQ-C30 und EQ-5D; n (%)		Durch- schnittlicher Rücklauf EORTC QLQ-C30		
Zyklus 2 496 378 (76,2) 251 197 (78,5)  Zumindest zum Zeitpunkt des Zyklus 2 beträgt die Rücklaufquote auch unter der vom IQWiG während der Anhörung zu Regorafenib am 10.02.2014 in der Geschäftsstelle des G-BA zusätzlich vorgeschlagenen Berechnungsgrundlage somit deutlich über 70%. Daher sollten mindestens die Daten des Zyklus 2 in die Betrachtung des Zusatznutzens einbezogen werden.				aufquote auch gorafenib am vorgeschlage- Daher sollten	

# Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

### Literaturverzeichnis

- 1. Grothey, A., et al., Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet, 2012.
- 2. Freier, W. and et al., *Treatment of younger and elderly colorectal cancer patients in German outpatient centres data from the clinical TKK registry.* Onkologie, 2012. 35(Suppl.6): p. 56, abstr. P193.
- 3. Freier, W. and et al., The treatment of colorectal cancer in German outpatient centres. Data from a clinical registry. a joint project of the AIO and the AKS. Onkologie, 2009. 32(Suppl. 4): p. 47, abstr. P197.
- 4. Koppler, H., et al., The impact of new treatment options for advanced colorectal cancer on routine care: results of a retrospective analysis of 206 consecutive patients treated in a community-based oncology group practice in Germany. Eur J Cancer Care (Engl), 2010. 19(6): p. 795-802.
- 5. Osoba, D. and B. Zee, Completion rates in health-related quality-of-life assessment: approach of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Stat Med, 1998. 17(5-7): p. 603-12.

# 4. Addendum des IQWiG



IQWiG-Berichte - Nr. 207

# Addendum zum Auftrag A13-37 (Regorafenib)

# Addendum

Auftrag: A14-09 Version: 1.0 Stand: 26.02.2014

26.02.2014

# Impressum

### Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

### Thema:

Addendum zum Auftrag A13-37 (Regorafenib)

### Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

## Datum des Auftrags:

14.02.2014

### Interne Auftragsnummer:

A14-09

### Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen Im Mediapark 8 (KölnTurm) 50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0 Fax: +49 (0)221 – 35685-1 E-Mail: <u>berichte@iqwig.de</u> Internet: <u>www.iqwig.de</u>

ISSN: 1864-2500

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

- i -

26.02.2014

## Am Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG1:

- Katharina Biester
- Charlotte Guddat
- Thomas Kaiser

Schlagwörter: Regorafenib, Kolorektale Tumoren, Nutzenbewertung

Keywords: Regorafenib, Colorectal Neoplasms, Benefit Assessment

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

- ii -

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

# Inhaltsverzeichnis

		Seite
Tabel	llenverzeichnis	iv
Abkü	rzungsverzeichnis	v
	intergrund	
	ewertung	
2.1	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	2
	Unerwünschte Ereignisse der CTCAE-Grade 1 und 2	
	Zusammenfassung	
	iteratur	

Addendum zum Auftrag A13-37	Version 1.0
Regorafenib	26.02.2014
Tabellenverzeichnis	
	Seite

Tabelle 1: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene für UE nach CTCAE:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

26.02.2014

## Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BSC	best supportive care
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
UE	unerwünschtes Ereignis

26.02.2014

#### 1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 14.02.2014 mit einer ergänzenden Bewertung zum Auftrag A13-37 (Nutzenbewertung von Regorafenib [1]) beauftragt.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Bewertung von Regorafenib wurden vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) weitere Daten an den G-BA übermittelt [2,3], die über die Angaben im Dossier [4] hinausgehen. Dabei handelt es sich um Daten zur CORRECT-Studie zum Vergleich Regorafenib + best supportive care (BSC) versus Placebo + BSC. Diese Studie war bereits im Dossier des pU enthalten und wurde in der Dossierbewertung A13-37 als relevant eingeschlossen. Für den Endpunkt zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität waren die im Dossier vorgelegten Daten jedoch nicht verwertbar, da nur Analysen vorhanden waren, in denen der Anteil der in der Analyse nicht berücksichtigten Patienten bei über 30 % lag und keine Ersetzung der fehlenden Werte vorgenommen wurde. Mit der Stellungnahme sowie nach der mündlichen Anhörung [2,3] hat der pU neue Auswertungen nachgereicht, die aus seiner Sicht eine Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermöglichen.

Für die Bewertung von Nebenwirkungen wurden in die Dossierbewertung A13-37 unter anderem unerwünschte Ereignisse (UE), erhoben mittels Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) der Grade 3, 4 und 5, als sogenannte schwere UE eingeschlossen. UE mit CTCAE-Graden 1 und 2 wurden hingegen nicht in die Bewertung eingeschlossen. Der pU hält dies für nicht gerechtfertigt. Er reklamiert daher den Einschluss der UE mit CTCAE-Graden 1 und 2 in die Nutzenbewertung.

Der G-BA hat das IQWiG im Nachgang der mündlichen Anhörung mit der Bewertung der nachgereichten Auswertungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die Studie CORRECT beauftragt. Zudem hat der G-BA das IQWiG damit beauftragt, zu den vom pU vorgetragenen Einwänden zur Nichtberücksichtigung der Ergebnisse zu UE der CTCAE-Grade 1 und 2 Stellung zu nehmen.

Im nachfolgenden Kapitel 2 werden die zusätzlichen Auswertungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie die vom pU vorgetragenen Einwände zur Nichtberücksichtigung der Ergebnisse zu UE der CTCAE-Grade 1 und 2 auftragsgemäß bewertet.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird an den G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

26.02.2014

#### 2 Bewertung

#### 2.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Im Rahmen der Nutzenbewertung A13-37 [1] sollten für die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität Ergebnisse einbezogen werden, die mittels der Funktionsskalen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30 (EORTC QLQ-C30) und mittels des European Quality of Life Group Questionnaire 5D (EQ-5D) erhoben wurden. Die im Dossier [4] vorgelegten Daten waren für die Nutzenbewertung nicht verwertbar. So waren nur Analysen vorhanden, in denen der Anteil der in der Analyse nicht berücksichtigten Patienten bei über 30 % lag, keine Ersetzung der fehlenden Werte vorgenommen wurde und es unklar blieb, wie viele der nicht berücksichtigten Patienten vor Ende der Therapie ("end of treatment") verstorben waren. Aus der vorliegenden Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben (siehe Nutzenbewertung A13-37) kann der genaue Anteil der Patienten, die vor Ende der Therapie verstorben waren, nicht abgelesen werden. Jedoch ist festzustellen, dass er nicht so groß sein kann, um damit den hohen Ausfall in der Rücklaufquote zu erklären.

In Anhang 1 seiner Stellungnahme vor mündlicher Anhörung [2] stellt der pU für beide oben genannte Messinstrumente den "erwarteten" und "tatsächlichen" Rücklauf an Fragebögen pro Behandlungszyklus und zum Ende der Therapie dar. Hier zeigt sich zum Ende der Therapie, dass je nach Messinstrument die "tatsächliche" Rücklaufquote bei ca. 72 bis 74 % lag (zum Zeitpunkt der verschiedenen Behandlungszyklen lag sie höher). Allerdings beziehen sich diese Quoten nicht auf die Gesamtpopulation, sondern auf die als "erwartet" (expected) bezeichnete Population. Dabei waren laut pU, Patienten, "die aus der Studientherapie ausgeschieden waren", nicht Teil der als "erwartet" bezeichneten Population. Bezogen auf die randomisierten Patienten liegt der Rücklauf je nach Instrument jedoch nur bei 52 bis 56 % in den Behandlungsgruppen.

In seiner Stellungnahme nach mündlicher Anhörung reichte der pU Auswertungen auf Basis der lebenden Patienten nach, jedoch nur zum Behandlungszyklus 2 (entspricht etwa 4 Wochen nach Studienbeginn). Er begründet dies damit, dass lediglich die Anzahl der im Zyklus 1 verstorbenen Patienten bekannt sei. Danach sei eine Auswertung der Rücklaufquoten auf Basis der noch Lebenden nicht mehr möglich, da Patienten, die aus der Studie ausgeschieden und danach verstorben seien, keinem Visitendatum und somit keinem Ausfüllzeitpunkt der Messinstrumente zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet werden könnten. Selbst wenn dies so sein sollte, ist dies kein Argument dafür, dass vom pU keine Rücklaufquoten zum Therapieende vorgelegt wurden, denn Sterbedatum (sofern zutreffend) und Datum des Therapieendes sind für jeden Patienten bekannt. Die vom pU isoliert vorgelegten Auswertungen zu Beginn des Zyklus 2 sind nicht sinnvoll interpretierbar, da sie nur einen sehr kurzen Zeitraum der Behandlung abdecken.

Unabhängig davon zeigt die vom pU für den Zyklus 2 angegebene Rücklaufquote, dass hier die hohe Ausfallquote im Rücklauf von Fragebögen nur zu einem sehr geringen Teil durch

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

26.02.2014

verstorbene Patienten erklärt werden kann. Die vom pU zum Zyklus 2 gelieferten Daten zeigen, dass von 24,3 % kein Fragebogen erhalten wurde, jedoch nur 1,7 % der Patienten (13 von 760) verstorben waren.

Insgesamt hat der pU keine verwertbaren Daten für den Endpunkt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vorgelegt.

#### 2.2 Unerwünschte Ereignisse der CTCAE-Grade 1 und 2

Der pU reklamiert in seiner Stellungnahme [2] für Regorafenib einen geringeren Schaden gegenüber BSC mit beträchtlichem Ausmaß für UE des CTCAE-Grades 1 bzw. mit geringem Ausmaß für UE des CTCAE-Grades 2.

Er legt hierzu jedoch keine validen Analysen vor. Die von ihm vorgelegten Auswertungen beziehen sich auf den sogenannten "worst grade". Dies bedeutet, dass in die Auswertung eines bestimmten CTCAE-Grades nur solche Patienten eingegangen sind, die kein UE eines höheren Grades erlitten haben. Für CTCAE-Ereignisse des Grades 2 bedeutet dies konkret, dass nur 51 % der BSC-Gruppe und 22 % der Regorafenib-Gruppe in die Auswertung eingegangen sind, da für 49 % der Patienten unter BSC und 78 % der Patienten unter Regorafenib ein UE des CTCAE-Grades 3, 4 oder 5 registriert wurde. Derartige Analysen sind offensichtlich nicht sinnvoll interpretierbar.

Ergänzend ist anzumerken, dass auch für CTCAE-Ereignisse Grad 3 das Problem besteht, dass Patienten mit UE eines höheren Schweregrades nicht in die Analyse eingegangen sind. Eine Auswertung der UE mit CTCAE-Grad ≥ 3, bei der alle Patienten in die Auswertung eingehen, bestätigt die Ergebnisse der Auswertung der UE mit CTCAE-Grad 3, die in der Dossierbewertung zu Regorafenib (A13-37) dargestellt wurden (siehe Tabelle 1).

26.02.2014

Tabelle 1: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene für UE nach CTCAE: Regorafenib + BSC vs. BSC

Endpunktkategorie Endpunkt	Regorafenib + BSC vs. BSC Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Anteil Patienten mit Ereignis Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
schwere UE CTCAE-Grad≥3	RR: 1,59 [1,39; 1,82] RR <sup>e</sup> : 0,63 [0,55; 0,72] p-Wert < 0,001 78,0 % vs. 49,0 % Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen $KI_o < 0.75$ größerer Schaden, Ausmaß: erheblich

a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen

#### 2.3 Zusammenfassung

Zusammenfassend ändern weder die nachgereichten Daten des pU zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität noch die Ausführungen des pU zu UE mit CTCAE-Grad 1 oder 2 das Ergebnis der Nutzenbewertung A13-37. Insgesamt ergibt sich daher weiterhin ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Regorafenib gegenüber BSC [1].

b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI<sub>o</sub>)

c: Ereignisanteil BSC vs. Regorafenib + BSC (umgedrehte Effektrichtung, um sofortige Anwendung der Grenzen zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens zu ermöglichen)

BSC: best supportive care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall,  $KI_{\circ}$ : obere Grenze Konfidenzintervall; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

26.02.2014

#### 3 Literatur

- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Regorafenib: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-37 [online].
   19.12.2013 [Zugriff: 19.02.2014]. (IQWiG-Berichte; Band 200). URL: <a href="https://www.iqwig.de/download/A13-37">https://www.iqwig.de/download/A13-37</a> Regorafenib Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
- 2. Bayer Vital. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 200: Regorafenib; Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-37. [Demnächst verfügbar unter: <a href="http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/82/#tab/beschluesse">http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/82/#tab/beschluesse</a> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
- 3. Bayer Vital. Zusätzliche Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 200: Regorafenib; Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-37. [Demnächst verfügbar unter: <a href="http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/82/#tab/beschluesse">http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/82/#tab/beschluesse</a> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
- 4. Bayer Vital. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Regorafenib: Dossier [online]. [Zugriff: 19.02.2014]. URL: <a href="http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/82">http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/82</a>.