

# Tragende Gründe



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

**zum Beschluss des Gemeinsamen  
Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie  
(AM-RL):  
Anlage XII - Beschlüsse über die  
Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen  
Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Regorafenib  
(neues Anwendungsgebiet)**

Vom 19. Februar 2015

## Inhalt

1. Rechtsgrundlage .....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	2
3. Bürokratiekosten .....	7
4. Verfahrensablauf .....	7

## **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**

Der Wirkstoff Regorafenib wurde am 1. Oktober 2013 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet. In seiner Sitzung am 20. März 2014 hat der G-BA über die Nutzenbewertung des Wirkstoffs Regorafenib im erstzugelassenen Anwendungsgebiet gemäß § 35a SGB V beschlossen.

Am 28. Juli 2014 hat der Wirkstoff Regorafenib die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Am 25. August 2014, und somit innerhalb von vier Wochen nach Erteilung der Zulassung, wurde ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nr. 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. Kapitel 5 § 8 Nr. 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) zum Wirkstoff Regorafenib mit dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet:

„Stivarga® ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbaren oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die unter einer früheren Behandlung mit Imatinib und Sunitinib progredient waren oder diese nicht vertragen haben.“<sup>1</sup> beim G-BA eingereicht.

Das eingereichte Dossier hat das Modul 4 nicht enthalten. Eine Nachforderung gemäß 5. Kapitel § 17 VerfO wurde nicht gestellt, da dem zum maßgeblichen Zeitpunkt eingereichten Dossier ein oder mehrere Module nach § 9 Absatz 2 fehlten.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden somit keine Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gemacht. Eine Bewertung zu der Fragestellung, ob der Wirkstoff Regorafenib einen Zusatznutzen, keinen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat, war daher nicht möglich.

Dies hat gemäß § 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V zur Folge, dass der Zusatznutzen von Regorafenib im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt gilt.

Der G-BA hat in seiner Nutzenbewertung Feststellungen zur Anzahl der Patienten, zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherten Anwendung, zu den Therapiekosten sowie zur zweckmäßigen Vergleichstherapie getroffen. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Dezember 2014 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

## 2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

### Zugelassenes Anwendungsgebiet von Regorafenib (Stivarga®) gemäß Fachinformation:

Stivarga® [Regorafenib] ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbaren oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die unter einer früheren Behandlung mit Imatinib und Sunitinib progredient waren oder diese nicht vertragen haben.<sup>1</sup>

### Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit nicht resezierbaren oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) ist:

Best-Supportive-Care

Als „Best-Supportive-Care“ (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Gastrointestinale Stromatumore (GIST) sind resistent gegen zytotoxische Chemotherapien, deshalb sind regelhaft Chemotherapien sowie Imatinib und Sunitinib nicht Bestandteil von BSC.

---

<sup>1</sup> Fachinformation zu Regorafenib (Stivarga®), Stand: Juli 2014.

### Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

### Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Absatz 3 VerfO:

zu 1. Für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbaren oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren grundsätzlich zugelassene Wirkstoffe:

Imatinib, Sunitinib

zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlungen kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet bei metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren grundsätzlich eine Operation/Ablation in Betracht. Patienten, für die die Operation/Ablation mit kurativer Zielsetzung angezeigt ist, stellen innerhalb der vom Anwendungsgebiet umschriebenen Patientengruppe vor dem Hintergrund der späten Therapielinie Ausnahmefälle dar und werden im Rahmen der vorliegenden Fragestellung nicht betrachtet. Als Zielpopulation wird von denjenigen Patienten ausgegangen, für die eine Operation/Ablation mit kurativer Zielsetzung nicht angezeigt ist. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt daher als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Der Einsatz der Operation/Ablation als palliative Therapieoptionen bleibt davon unberührt.

zu 3. Entsprechende Beschlüsse des G-BA liegen nicht vor.

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet. Für Patienten mit nicht resezierbaren oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die unter einer früheren Behandlung mit Imatinib und Sunitinib progredient waren oder diese nicht vertragen haben, gibt es nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine spezifische Standardtherapie. Die Behandlung erfolgt patientenindividuell zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (Best-Supportive-Care).

Für Patienten, deren Erkrankung ein Ansprechen auf Imatinib in der Erstlinientherapie gezeigt hat und bei denen keine therapielimitierenden Nebenwirkungen unter Imatinib aufgetreten waren, kann eine Re-Therapie mit Imatinib erwogen werden. Aus der vorliegenden Evidenz zu Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet sowie unter Berücksichtigung der hierzu eingegangenen Stellungnahmen kann jedoch nicht abgeleitet werden, dass eine Re-Therapie mit Imatinib einen Standard in der Behandlung von Patienten darstellt, die unter einer früheren Behandlung mit Imatinib und Sunitinib progredient waren.

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:

Da die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V).

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

In Anbetracht der vorliegenden epidemiologischen Datenlage sind keine validen Angaben zur Prävalenz verfügbar, weder für die Prävalenz von metastasierten und/oder nicht resezierbaren GIST noch bezüglich der Therapiesituation nach vorangegangener Therapie mit Imatinib und Sunitinib. Um auf Basis der vorliegenden Daten zur Inzidenz die Prävalenz zu schätzen, schlägt der pharmazeutische Unternehmer in seiner Stellungnahme vor, hierfür eine Berechnung nach der Methode von Freeman und Hutchinson (1980) zu verwenden, die auf der Inzidenz und der Dauer der Erkrankung (in diesem Fall die mediane Überlebenszeit) basiert. Hinsichtlich einer näherungsweise der vorliegenden Zielpopulation entsprechenden Schätzung der Prävalenz wird dieses Vorgehen als geeignet betrachtet und die so ermittelten Werte für die Angabe der Anzahl der Patienten im Beschluss herangezogen.

### 2.3 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: 18. November 2014):

[http://www.ema.europa.eu/docs/de\\_DE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002573/WC500149164.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002573/WC500149164.pdf)

Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung (additional monitoring) durch die EMA.

Aufgrund der Krankheits- und Arzneimittelspezifischen Besonderheiten soll die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Regorafenib durch einen in der Therapie von Patienten mit gastrointestinalen Stromatumoren 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).

#### 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformation sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. November 2014).

##### Zur Darstellung des Verbrauchs

Hinsichtlich des Verbrauchs des zu bewertenden Arzneimittels wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Tabletten ermittelt. Es wurden die in der Fachinformation empfohlene Tagesdosis als Berechnungsgrundlage herangezogen. Als Behandlungsdauer wurde rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich sein kann.

Gemäß Fachinformation zu Regorafenib<sup>1</sup> beträgt die empfohlene Tagesdosis 160 mg pro Tag, die innerhalb eines vierwöchigen Therapiezykluses an den Tagen 1 bis 21 täglich eingenommen werden.

##### Zur Darstellung der Kosten

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Anschließend wurden die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte berechnet. Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V Absatz 1, 1a und 3a und nach § 130 Absatz 1 SGB V erhoben.

Die therapeutischen Maßnahmen, die im Rahmen der Best-Supportive-Care durchgeführt werden, sind patientenindividuell in Abhängigkeit von den auftretenden Symptomen unterschiedlich. Die therapeutischen Maßnahmen der begleitend zu der Therapie mit Regorafenib durchzuführenden Best-Supportive-Care unterscheiden sich jedoch nicht regelhaft von der im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie anzuwendenden Best-Supportive-Care, weshalb eine detaillierte Darstellung der Therapiekosten für Best-Supportive-Care entsprechend entfällt.

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 keine Beratung nach § 8 AM-NutzenV zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Nach Erteilung der Positive-Opinion durch die Europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) am 28. Juli 2014 hat der Unterausschuss Arzneimittel in seiner Sitzung am 12. August 2014 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Ein Dossier zur formalen Vorprüfung nach 5. Kapitel § 11 Verfo wurde durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer hat am 25. August 2014 das Dossier zur Nutzenbewertung beim G-BA fristgerecht eingereicht.

Der G-BA stellte bei der formalen Prüfung des Dossiers fest, dass der pharmazeutische Unternehmer die für die Nutzenbewertung von Regorafenib erforderlichen Nachweise zum maßgeblichen Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers nicht vollständig vorgelegt hat, so dass nach der Beratung der Ergebnisse der Prüfung im Unterausschuss am 9. September 2014 das Dossier als nicht vollständig beurteilt wurde.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. Dezember 2014 auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht und das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Dezember 2014.

Die mündliche Anhörung fand am 12. Januar 2015 statt.

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 10. Februar 2015 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. Februar 2015 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

#### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. August 2014	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	9. September 2014	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers

AG § 35a	4. November 2014	Beratung zur Nutzenbewertung
Unterausschuss Arzneimittel	25. November 2014	Beratung zur Nutzenbewertung
AG § 35a	6. Januar 2015	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	12. Januar 2015	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	20. Januar 2015 3. Februar 2015	Beratung über die Nutzenbewertung und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. Februar 2015	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. Februar 2015	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 19. Februar 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken