

Tragende Gründe



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**zum Beschluss des Gemeinsamen
Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie
(AM-RL):**

**Anlage XII - Beschlüsse über die
Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Regorafenib**

Vom 17. März 2016

Inhalt

1. Rechtsgrundlage	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Bürokratiekosten	13
4. Verfahrensablauf	13

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

Regorafenib wurde erstmals am 1. Oktober 2013 als Wirkstoff des Arzneimittels Stivarga[®] mit dem zugelassenen Anwendungsgebiet „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.“ in den Verkehr gebracht.

Über die Nutzenbewertung von Regorafenib in diesem Anwendungsgebiet hat der G-BA in seiner Sitzung am 20. März 2014 beschlossen. Die Geltungsdauer dieses Beschlusses wurde bis zum 1. Oktober 2015 befristet.

Am 01.10.2015 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel, § 8 Nummer 5 Verfahrensordnung des G-BA, wonach die erforderlichen Nachweise spätestens am Tag des Fristablaufs vorzulegen sind, fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 4. Januar 2016 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Regorafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie eines vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung 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 Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Regorafenib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Regorafenib (Stivarga®) gemäß Fachinformation

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

2.1.2 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.

¹ Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Abs. 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 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, Ramucirumab

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.

zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet vor:

Aflibercept zur Behandlung des kolorektalen Karzinoms: Beschluss vom 15. August 2013 über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

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. Bisher wurde die Überlegenheit einer bestimmten Sequenz nicht nachgewiesen.

Das vorliegende Anwendungsgebiet beschreibt ein Behandlungsstadium, in dem zuvor mit einer Fluoropyrimidin-basierenden Chemotherapie, mit einer Anti-VEGF-Therapie sowie mit einem Anti-EGFR-Wirkstoff, sofern geeignet, behandelt worden ist. Es wird

daher von einem weit fortgeschrittenen Behandlungsstadium ausgegangen, in dem die empfohlenen Therapieregime bereits durchlaufen worden sind für das sich nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse kein Therapiestandard eindeutig bestimmen lässt. Angesichts der fortgeschrittenen, palliativen Therapiesituation kommt daher Best-Supportive-Care als Vergleichstherapie in Betracht.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Regorafenib wie folgt bewertet:

Für Regorafenib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom, die zuvor mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

In der Gesamtbewertung der vorliegenden Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen wird kein Zusatznutzen von Regorafenib festgestellt. Daher ist auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für die erneute Nutzenbewertung nach Ablauf der Befristung legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Ergebnisse der Studie CORRECT und der Studie CONCUR vor. Die Studie CORRECT lag bereits der Erstbewertung von Regorafenib im vorliegenden Anwendungsgebiet zugrunde. Hierbei handelt es sich um eine randomisierte Vergleichsstudie zur Untersuchung der Therapieeffekte von Regorafenib (505 Patienten) im Vergleich zu Placebo (255 Patienten) in der Therapie von Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, die zuvor mit zugelassenen Standardtherapien behandelt worden waren und deren Erkrankung während oder innerhalb von 3 Monaten nach der letzten Standardtherapie fortgeschritten ist. In der Studie war Best-Supportive-Care in beiden Behandlungsgruppen Bestandteil der Therapie, womit ein direkter Vergleich von Regorafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Best-Supportive-Care) vorliegt.

Die Studie wurde von April 2010 bis Januar 2014 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-over) für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Die Studie CONCUR ist eine randomisierte Vergleichsstudie, in der ebenfalls Regorafenib (136 Patienten) mit Placebo (68 Patienten) verglichen wurde. Die in die Studie eingeschlossenen Patienten waren nur zum Teil so vortherapiert, wie es das zugelassene Anwendungsgebiet von Regorafenib vorsieht, z.B. war eine Anti-EGFR und eine Anti-VEGF-Therapie für den Einschluss in die Studie nicht obligat. Für die vorliegende Bewertung ist daher jene Teilpopulation der CONCUR-Studie relevant, für die Regorafenib hinsichtlich der Vortherapie der Patienten angezeigt ist. Aus der CONCUR-Studie werden daher nur die Daten für diese relevante Teilpopulation herangezogen (Regorafenib: 50 Patienten, Best-Supportive-Care: 25 Patienten). Die CONCUR-Studie wurde ausschließlich in Asien an 25 Zentren in China,

Hong Kong, Südkorea, Taiwan und Vietnam im Zeitraum April 2012 bis Mai 2014 durchgeführt.

Zu den Auflagen der Befristung:

Gemäß den tragenden Gründen für die Befristung der Geltungsdauer des Erstbeschlusses sollten für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf 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 eingeschlossen werden sollten.

Die Studie CORRECT lag bereits der Erstbewertung von Regorafenib im vorliegenden Anwendungsgebiet zugrunde. Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf wurden im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers sowie nachträglich in seiner schriftlichen Stellungnahme neue Auswertungen zu Symptomen, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu unerwünschten Ereignissen auf Basis der bisherigen Daten ergänzt. Hierbei handelt es sich um keine neuen Daten, jedoch ermöglichen diese Auswertungen erstmals eine Beurteilung der Lebensqualität und der krankheitsbedingten Symptomatik. Aus Sicht des G-BA ist es unklar, warum die jetzt vorliegenden Auswertungen nicht bereits für die Erstbewertung vorgelegt wurden.

Hinsichtlich neuer Studiendaten werden die Ergebnisse der Studie CONCUR vorgelegt. Wie bereits in der Studie CORRECT wurden auch in der neu vorgelegten Studie CONCUR 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.

In Bezug auf das Alter der Patienten wurde in der Erstbewertung der Kritikpunkt angebracht, dass das mittlere Alter der Studienpopulation der Studie CORRECT mit 61 Jahren deutlich unter dem mittleren Erkrankungsalter für das vorbehandelte metastasierte kolorektale Karzinom in Deutschland liegt, weshalb davon auszugehen ist, dass die Patienten, die laut Anwendungsgebiet für eine Behandlung mit Regorafenib infrage kommen, durchschnittlich älter sind als die Patienten in der Studie.² In der Teilpopulation der Studie CONCUR ist das mittlere Alter der Patienten mit 57 Jahren (Regorafenib) bzw. 54 Jahren (Best-Supportive-Care) nochmals niedriger als das in der CORRECT-Studie und liegt somit ebenfalls deutlich unter dem mittleren Erkrankungsalter für das vorbehandelte metastasierte kolorektale Karzinom in Deutschland. Die Studie CONCUR wurde ausschließlich in Asien durchgeführt. Zusammengefasst besteht eine erhebliche Unsicherheit hinsichtlich der Übertragbarkeit der Ergebnisse für die relevante Teilpopulation aus der Studie CONCUR auf die Versorgungsrealität in Deutschland.

Die neuen Daten aus der Studie CONCUR bzw. der relevanten Teilpopulation lassen keine belastbaren Aussagen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie Morbidität zu. Zudem zeigen diese Daten keine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebensdauer auf, womit für die betrachtete Patientenpopulation eine Bewertung eines positiven Effekts auf

² Krebs in Deutschland 2009/2010. 9. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2013

die Überlebensdauer in Relation zu Effekten auf die Lebensqualität, Morbidität und Nebenwirkungen auch nicht möglich wäre.

Zusammengenommen lassen sich auf Basis der Daten aus der Studie CONCUR keine neuen, relevanten Erkenntnisse bezüglich der Fragestellungen ableiten, die in der Erstbewertung offen geblieben sind und der Befristung zugrunde gelegt wurden.

Zu den Studienergebnissen:

Mortalität

Gesamtüberleben

Die Ergebnisse der CORRECT-Studie zeigen eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens für die Behandlung mit Regorafenib im Vergleich zu Best-Supportive-Care. Mit Datenschnitt vom 21.07.2011 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 (Hazard Ratio: 0,77 [0,64; 0,94], p-Wert = 0,011). Dieses Ergebnis wird mit dem nachfolgenden Datenschnitt vom 13.11.2011 bestätigt (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.

Dieses Ergebnis aus der CORRECT-Studie wird durch die Ergebnisse für die relevante Teilpopulation der CONCUR-Studie für sich gesehen nicht bestätigt, die keinen statistisch signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben aufzeigen (183 Tage vs. 203 Tage im Median, Hazard Ratio: 0,68 [0,40; 1,18], p-Wert = 0,186).

Die Meta-Analyse der Ergebnisse beider Studien zeigt ein statistisch signifikantes Ergebnis, das nur unwesentlich von dem der CORRECT-Studie allein abweicht. Die relativ kleine relevante Teilpopulation der CONCUR-Studie hat dabei ein nur geringes Gewicht in der Meta-Analyse.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

In der CORRECT-Studie zeigte sich in dem Endpunkt „Progressionsfreies Überleben (PFS)“ für Regorafenib eine statistisch signifikante Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit im Vergleich zu Best-Supportive-Care (absolute Verlängerung: 7 Tage im Median, Hazard Ratio: 0,49 [0,42; 0,58], $p < 0,001$). Dabei war es zum Zeitpunkt der ersten radiologischen Evaluierung (8 Wochen) bereits bei mehr als 50 % der Patienten in beiden Behandlungsgruppen zu einem Progress gekommen.³

Für die relevante Teilpopulation der CONCUR-Studie zeigt sich für Regorafenib ebenso eine statistisch signifikante Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit im Vergleich zu Best-Supportive-Care (absolute Verlängerung: 5 Tage im Median, Hazard Ratio: 0,32 [0,18; 0,57], $p < 0,001$).

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

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in den Studien CORRECT und CONCUR über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren. Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

Symptomatik

Die Symptomatik wurde in der Studie CORRECT mit den Symptomskalen des Krebs-spezifischen Fragebogen EORTC QLQ-C30 erhoben.

Für die vorliegende Bewertung wird die Auswertung aus dem Addendum des IQWiG zur Dossierbewertung herangezogen, das auf den vom pharmazeutischen Unternehmer in seiner schriftlichen Stellungnahme nachgereichten Analysen basiert. Responderanalysen auf Basis validierter Responsekriterien, die für derartige Analysen eine präferierte Auswertungsmethode darstellen, wurden vom pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt.

Die vorliegenden Auswertungen zeigen anhand der entsprechenden Symptomskalen einen statistisch signifikanten Nachteil von Regorafenib gegenüber Best-Supportive-Care in den Effekten auf die Symptome Fatigue, Schmerz, Appetitverlust und Diarrhö. Hinsichtlich der Beurteilung der Relevanz des statistisch signifikanten Unterschiedes wird der negative Effekt auf die Diarrhö als ein relevanter Effekt interpretiert. Für die Skalen Fatigue, Schmerz und Appetitverlust liegt das 95%-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz dagegen nicht vollständig oberhalb der verwendeten Irrelevanzschwelle, weshalb sich nicht ableiten lässt, dass der Effekt relevant ist. Für die Symptome Übelkeit und Erbrechen, Atemnot, Insomnie sowie Obstipation zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Hinsichtlich der Effekte auf die Symptomatik wird insgesamt ein Nachteil für die Therapie mit Regorafenib gegenüber einer Best-Supportive-Care festgestellt.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie CORRECT mit den Funktions-skalen sowie dem globalen Gesundheitsstatus des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Für die vorliegende Bewertung wird die Auswertung aus dem Addendum des IQWiG zur Dossierbewertung herangezogen, das auf den vom pharmazeutischen Unternehmer in seiner schriftlichen Stellungnahme nachgereichten Analysen basiert. Responderanalysen auf Basis validierter Responsekriterien, die für derartige Analysen eine präferierte Auswertungsmethode darstellen, wurden vom pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt.

Die vorliegenden Auswertungen zeigen einen statistisch signifikanten Nachteil von Regorafenib gegenüber Best-Supportive-Care sowohl bei den Ergebnissen zum globalen Gesundheitsstatus, als auch bei den Ergebnissen zu den Skalen physische Funktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, Rollenfunktion und soziale Funktion. Hinsichtlich der Beurteilung der Relevanz des statistisch signifikanten Unterschiedes wird der negative Effekt auf die Rollenfunktion und soziale Funktion als ein relevanter Effekt interpretiert. Für die Skalen globaler Gesundheitsstatus sowie physische, emotionale und kognitive Funktion liegt das 95%-Konfidenzintervall der standardisierten Mittelwertdifferenz dagegen nicht vollständig unterhalb der verwendeten Irrelevanzschwelle, weshalb sich nicht ableiten lässt, dass der Effekt relevant ist.

Für die Skala finanzielle Schwierigkeiten zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.

Hinsichtlich der Effekte auf die Lebensqualität wird insgesamt ein Nachteil für die Therapie mit Regorafenib gegenüber einer Best-Supportive-Care festgestellt.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse hat in der CORRECT-Studie nahezu jeder Patient mindestens einmal erfahren, sowohl in der Regorafenib- als auch in der Best-Supportive-Care-Gruppe. In der relevanten Teilpopulation der CONCUR-Studie lag der Anteil bei 100 % (Regorafenib) bzw. 88 % (Best-Supportive-Care). Die Ergebnisse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ werden nur ergänzend herangezogen.

Schwere unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 traten in der CORRECT-Studie bei deutlich mehr Patienten in der Regorafenib-Gruppe im Vergleich zur Best-Supportive-Care-Gruppe auf (78,0 vs. 49,0 %). Dabei ist dieser Unterschied maßgeblich bedingt durch einzelne, schwere unerwünschte Ereignisse mit Schweregrad 3 nach CTCAE, die unter Regorafenib signifikant häufiger auftraten - zu diesen zählen Hand-Fuß-Syndrom (16,6 vs. 0,4 %), Fatigue (15,0 vs. 8,3 %), Diarrhoe (8,2 vs. 2,0 %) und Exanthem (5,8 vs. 0,4 %). In der relevanten Teilpopulation der CONCUR-Studie traten hingegen keine als schwer klassifizierte Fatigue und Diarrhoe unter Regorafenib auf. Bei den aufgetretenen schweren (CTCAE-Grad 3) Hand-Fuß-Syndromen sowie Exanthemen ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nicht statistisch signifikant.

Für die vorliegende Bewertung sind diesbezüglich die Ergebnisse der CORRECT-Studie ausschlaggebend, die, im Gegensatz zur Studie CONCUR, teilweise auch in Europa durchgeführt wurde. Zudem weisen die entsprechenden Meta-Analysen für die Endpunkte, die statistisch sinnvoll zusammengefasst werden konnten, ein im Ausmaß vergleichbaren statistisch signifikanten Unterschied wie jenem aus der CORRECT-Studie auf.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) traten in der CORRECT-Studie sowie in der relevanten Teilpopulation der Studie CONCUR ohne statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen auf.

Der Anteil der Patienten, die aufgrund von unerwünschten Ereignissen die Therapie abgebrochen haben, unterschied sich nicht statistisch signifikant zwischen den Behandlungsgruppen.

In der Gesamtbetrachtung der Endpunkte zu Nebenwirkungen ist ein bedeutsamer Nachteil für die Behandlung mit Regorafenib festzustellen, dadurch dass deutlich mehr Patienten von schweren unerwünschten Ereignissen unter Regorafenib im Vergleich zu Best-Supportive-Care betroffen sind.

Gesamtbewertung

Für die erneute Nutzenbewertung von Regorafenib nach Fristablauf liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.

Die vorliegenden Ergebnisse zur Mortalität zeigen eine relevante Verlängerung der Überlebensdauer auf, der ein bedeutsamer Nachteil bei den Nebenwirkungen gegenüber steht, bei zugleich negativen Effekten von Regorafenib auf die Lebensqualität und auf die krankheitsbedingte Symptomatik.

Der positive Effekt von Regorafenib auf die Überlebensdauer basiert auf den vorliegenden Ergebnissen der Studie CORRECT, in der bei den mit Regorafenib behandelten Patienten im Vergleich zu einer Best-Supportive-Care ein Überlebensvorteil erzielt wurde, der im Median 45 Tage (1. Datenschnitt) bzw. 42 Tage (2. Datenschnitt) betrug. Dieser Effekt wird durch die Ergebnisse für die relevante Teilpopulation aus der Studie CONCUR für sich gesehen nicht bestätigt. Die Metaanalyse beider Studien zeigt ein statistisch signifikantes Ergebnis, in der die Ergebnisse der CONCUR-Studie aufgrund der geringen Patientenzahl geringer gewichtet werden.

Der positive relevante Effekt auf die Überlebensdauer steht in der Gesamtbewertung negativen relevanten Effekten zu den weiteren patientenrelevanten Endpunkten krankheitsbedingte Symptomatik, Lebensqualität sowie Nebenwirkungen gegenüber. Diese positiven und negativen Effekte hat der G-BA unter Berücksichtigung des weit fortgeschrittenen Krankheitsstadiums in einer Abwägungsentscheidung gewichtet.

Unter Berücksichtigung der Stellungnahmen von medizinischen Sachverständigen sowie des hier vorliegenden Krankheitsstadiums gelangt der G-BA bei dieser Abwägungsentscheidung zum Ergebnis, dass die patientenrelevanten negativen Effekte des neuen Wirkstoffs derart schwer wiegen, dass der Vorteil hinsichtlich der erzielten geringen Verlängerung der Überlebensdauer in der Gesamtbewertung nicht überwiegt.

Bezüglich der Fragestellungen, die der Befristung des Erstbeschlusses zugrunde gelegt wurden, besteht nach wie vor eine hohe Unsicherheit hinsichtlich der Übertragbarkeit der vorliegenden Studienergebnisse auf die Versorgungsrealität in Deutschland, insbesondere auf ältere Patienten und Patienten mit einem schlechteren ECOG-Performance-Status.

Im Ergebnis wird nach der erneuten Nutzenbewertung nach Fristablauf festgestellt, dass für Regorafenib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom, die zuvor mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind, ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt.

Gegenüber dem Beschluss vom 20. März 2014 zu Regorafenib im vorliegenden Anwendungsgebiet ergeben sich auf Basis der Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers für den vorliegenden Beschluss geringe Abweichungen in der Patientenzahl, die unter anderem auf die Angaben des Robert Koch-Instituts zur prognostischen Inzidenz von Darmkrebs im Jahr 2012 und 2014 zurückzuführen sind.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

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

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

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Februar 2016).

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Regorafenib	In Zyklen: 1 Zyklus = 28 Tage Tag 1 bis 21: 1 x täglich	13 Zyklen ⁴	21 pro Zyklus	273
Best-Supportive-Care	kontinuierlich, patientenindividuell unterschiedlich	kontinuierlich	365	365

⁴ Rechnerisch auf ein Jahr standardisiert.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best-Supportive-Care	kontinuierlich, patientenindividuell unterschiedlich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke [mg]	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Verbrauch nach Wirkstärke pro Behandlungstag	Behandlungstage pro Patient pro Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Regorafenib	40	160 mg	4 x 40 mg	273	1092 x 40 mg
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis nach Wirkstärke und Packungsgröße)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Regorafenib	3212,27 € 40 mg, 84 Filmtabletten	3030,32 € [1,77 € ⁵ ; 180,18 € ⁶]
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich	

Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2016

⁵ Rabatt nach § 130 SGB V.

⁶ Rabatt nach § 130a SGB V.

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

Über die Nutzenbewertung von Regorafenib in dem vorliegenden Anwendungsgebiet hat der G-BA in seiner Sitzung am 20. März 2014 erstmalig beschlossen. Die Geltungsdauer dieses Beschlusses wurde bis zum 1. Oktober 2015 befristet.

Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf hat der pharmazeutische Unternehmer am 9. September 2015 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 2015 fristgerecht, d.h. spätestens am Tag des Fristablaufs, beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. Oktober 2015 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 23. Dezember 2015 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 4. Januar 2016 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 25. Januar 2016.

Die mündliche Anhörung fand am 8. Februar 2016 statt.

Mit Schreiben vom 9. Februar 2016 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 26. Februar 2016 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 8. März 2016 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. März 2016 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	10. November 2015	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	2. Februar 2016	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. Februar 2016	Durchführung der mündlichen Anhörung Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	16. Februar 2016 1. März 2016	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	8. März 2016	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	17. Februar 2016	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 17. März 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken