



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

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung	3
3. Bürokratiekosten	14
4. Verfahrensablauf	14
5. Beschluss	16
6. Anhang	26
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger	26
B. Bewertungsverfahren	34
1. Bewertungsgrundlagen	34
2. Bewertungsentscheidung	34
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	34
2.2 Nutzenbewertung	34
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	34
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	34
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	34
2.2.4 Therapiekosten	35
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	36
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	37
2. Ablauf der mündlichen Anhörung	42
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	43
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung	43
4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	44

5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	45
5.1	Stellungnahme der Bayer Vital GmbH.....	45
5.2	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft.....	88
5.3	Stellungnahme der medac GmbH.....	105
5.4	Stellungnahme der Servier Deutschland GmbH.....	114
5.5	Stellungnahme der Amgen GmbH.....	122
5.6	Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH.....	129
5.7	Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	136
5.8	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten und der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin.....	147
5.9	Stellungnahme der Merck Serono GmbH.....	166
D.	Anlagen.....	177
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	177
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	196

A. Tragende Gründe und Beschluss

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.

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, Patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

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

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

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen

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

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. Bislang wurde die Überlegenheit einer bestimmten Sequenz nicht nachgewiesen. Das vorliegende Anwendungsgebiet beschreibt ein Behandlungsstadium, in dem zuvor mit einer Fluoropyrimidin-basierenden Chemotherapie, mit einer Anti-VEGF-Therapie sowie mit einem Anti-EGFR-Wirkstoff, sofern geeignet, behandelt worden ist. Es wird daher von einem weit fortgeschrittenen Behandlungsstadium ausgegangen, in dem die empfohlenen Therapieregime bereits durchlaufen worden sind für das sich nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse kein Therapiestandard eindeutig bestimmen lässt. Angesichts der fortgeschrittenen, palliativen Therapiesituation kommt daher Best-Supportive-Care als Vergleichstherapie in Betracht.

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 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

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

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], $p < 0,001$).

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.

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

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 Funktionskalen 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, dass 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.

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.

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

Beschluss



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Be- schlüsse über die Nutzenbewertung von Arznei- mitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Regorafenib

Vom 17. März 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. März 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 17. März 2016 (BAnz AT 18.05.2016 B2), wie folgt zu ändern:

I. Anlage XII wird wie folgt geändert:

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

Regorafenib

Beschluss vom: 17. März 2016

In Kraft getreten am: 17. März 2016

BAnz AT 18.05.2016 B2

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 26.8.2013):

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁷

Studie CORRECT: Regorafenib vs. Best-Supportive-Care

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

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

(Fortsetzung)

⁷ Daten aus der Dosierbewertung des IQWiG (A15-43), sofern nicht anders indiziert.

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

(Fortsetzung)

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

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

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

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

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

ca. 6 900 bis 12 200 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Stivarga® (Wirkstoff: Regorafenib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. Februar 2016):

[http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR - Public assessment report/human/002573/WC500149166.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002573/WC500149166.pdf)

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

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

Berlin, den 17. März 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



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 17. März 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 17. März 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 17. März 2016 (BAnz AT 18.05.2016 B2), wie folgt zu ändern:

I.

Anlage XII wird wie folgt geändert:

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

Regorafenib

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 26. August 2013):

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

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

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

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

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

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.



Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Studie CORRECT: Regorafenib vs. Best-Supportive-Care

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

Endpunkt	Interventionsgruppe Regorafenib		Kontrollgruppe Best-Supportive-Care		Intervention vs. Kontrolle Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
	N	Mediane Überlebenszeit in Tagen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Tagen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	

Mortalität

Gesamtüberleben

Studie CORRECT Datenschnitt: 21.07.2011	505	196 Tage [178; 222] 275 (54,5)	255	151 Tage [134; 177] 157 (61,6)	HR: 0,77 [0,64; 0,94] p = 0,011 AD: +45 Tage
Datenschnitt: 13.11.2011	505	194 Tage [177; 214] 369 (73,1)	255	152 Tage [134; 178] 197 (77,3)	HR: 0,79 [0,66; 0,94] p = 0,008 AD: +42 Tage
Studie CONCUR ^b	50	183 Tage [151; 403] 36 (72)	25	203 Tage [105; 266] 22 (88)	HR: 0,68 [0,40; 1,18] p = 0,186
Meta-Analyse ^c					HR: 0,78 [0,66; 0,92] p = 0,003

Morbidität

Progressionsfreies Überleben^d

Studie CORRECT	505	59 Tage [57; 65] 430 (85,1)	255	52 Tage [51; 53] 241 (94,5)	HR: 0,49 [0,42; 0,58] p < 0,001 AD: +7 Tage
Studie CONCUR ^b	50	57 [56; 100] 46 (92,0)	25	52 Tage [44; 54] 24 (96,0)	HR: 0,32 [0,18; 0,57] p < 0,001 AD: +5 Tage

Endpunkt	Interventionsgruppe Regorafenib			Kontrollgruppe Best-Supportive-Care			Intervention vs. Kontrolle LS-MD ^f [95 %-KI] p-Wert SMD [95 %-KI]
	N ^e	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studienende LS-MW (SE)	N ^e	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studienende LS-MW (SE)	

Symptome (EORTC QLQ-C30)^{g, h}

Studie CORRECT

Fatigue	478	35,6 (25,0)	9,33 (1,79)	243	32,2 (23,6)	7,08 (1,89)	LS-MD: 2,26 [0,52; 4,00] p = 0,011 Hedges' g: 0,20 [0,05; 0,36]
Übelkeit und Erbrechen	478	8,5 (17,6)	2,24 (0,68)	243	6,8 (14,7)	3,00 (0,82)	LS-MD: -0,75 [-2,03; 0,52] p = 0,248

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



Endpunkt	Interventionsgruppe Regorafenib			Kontrollgruppe Best-Supportive-Care			Intervention vs. Kontrolle LS-MD' [95 %-KI] p-Wert SMD [95 %-KI]
	N ^e	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studienende LS-MW (SE)	N ^e	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studienende LS-MW (SE)	
Schmerz	479	27,2 (28,1)	7,99 (1,64)	243	26,2 (29,1)	3,57 (1,80)	LS-MD: 4,42 [2,42; 6,43] p < 0,001 Hedges' g: 0,34 [0,18; 0,50]
Atemnot	476	20,2 (26,7)	6,22 (1,44)	243	17,3 (24,5)	4,88 (1,61)	LS-MD: 1,34 [-0,64; 3,32] p = 0,184
Insomnie	477	23,6 (28,2)	2,44 (1,55)	243	25,2 (29,9)	1,59 (1,73)	LS-MD: 0,84 [-1,29; 2,98] p = 0,439
Appetitverlust	478	24,9 (33,1)	12,33 (2,06)	243	20,3 (28,4)	7,18 (2,22)	LS-MD: 5,15 [2,83; 7,46] p < 0,001 Hedges' g: 0,34 [0,19; 0,50]
Obstipation	478	15,9 (25,5)	2,55 (0,85)	243	16,5 (26,8)	4,23 (1,11)	LS-MD: -1,68 [-3,65; 0,28] p = 0,093
Diarrhö	477	12,7 (22,9)	5,95 (0,89)	240	12,1 (21,9)	-1,17 (1,16)	LS-MD: 7,12 [5,07; 9,16] p < 0,001 Hedges' g: 0,54 [0,38; 0,70]

Studie CONCUR

keine verwertbaren Daten

Endpunkt	Interventionsgruppe Regorafenib			Kontrollgruppe Best-Supportive-Care			Intervention vs. Kontrolle Effektschätzer: LS-MD [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
	N ⁱ	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studienende LS-MW (SD)	N ⁱ	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studienende LS-MW (SD)	
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)							
Studie CORRECT	472	67,3 (47,2)	-4,94 (k. A.)	235	65,8 (20,5)	-2,19 (k. A.)	LS-MD: -2,75 [-5,61; 0,11] p = 0,060 Hedges' g: -0,06 [-0,21; 0,10]
Studie CONCUR ^b	50	71,5 (17,4)	-2,52 (k. A.)	25	70,0 (18,5)	-4,38 (k. A.)	LS-MD: 1,87 [-4,17; 7,90] p = 0,543 Hedges' g: 0,14 [-0,34; 0,62]
Meta-Analyse							LS-MD: k. A. Hedges' g: -0,04 [-0,19; 0,11] p = 0,62



Endpunkt	Interventionsgruppe Regorafenib			Kontrollgruppe Best-Supportive-Care			Intervention vs. Kontrolle
	N ^e	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studienende LS-MW (SE)	N ^e	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studienende LS-MW (SE)	

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)^{h, k}

Studie CORRECT

Globaler Gesundheitsstatus	476	62,6 (21,6)	-7,83 (1,5)	240	64,7 (22,4)	-6,23 (1,59)	LS-MD: -1,61 [-3,1; -0,11] p = 0,035 Hedges' g: -0,17 [-0,32; -0,01]
Physische Funktion	477	78 (19,7)	-6,91 (1,57)	243	79,7 (19,6)	-4,46 (1,65)	LS-MD: -2,44 [-3,91; -0,98] p = 0,001 Hedges' g: -0,26 [-0,41; -0,10]
Rollenfunktion	478	74,5 (29,3)	-13,27 (2,29)	243	77,6 (27,3)	-7,78 (2,4)	LS-MD: -5,49 [-7,57; -3,41] p < 0,001 Hedges' g: -0,41 [-0,56; -0,25]

Endpunkt	Interventionsgruppe Regorafenib			Kontrollgruppe Best-Supportive-Care			Intervention vs. Kontrolle
	N ^e	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studienende LS-MW (SE)	N ^e	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studienende LS-MW (SE)	

Emotionale Funktion	477	78,2 (20,8)	-2,37 (1,33)	241	79,3 (20,0)	0,5 (1,43)	LS-MD: -2,87 [-4,38; -1,37] p < 0,001 Hedges' g: -0,30 [-0,45; -0,14]
Kognitive Funktion	477	88,7 (15,8)	-4,46 (1,16)	241	87,3 (16,6)	-2,15 (1,25)	LS-MD: -2,31 [-3,63; -1,00] p < 0,001 Hedges' g: -0,27 [-0,43; -0,12]
Soziale Funktion	477	77,3 (25,7)	-7,45 (1,82)	241	80,5 (24,3)	0,19 (1,96)	LS-MD: -7,64 [-9,63; -5,64] p < 0,001 Hedges' g: -0,59 [-0,75; -0,43]
Finanzielle Schwierigkeiten	476	15,6 (26,2)	0,22 (0,53)	240	13,6 (23,8)	-0,57 (0,82)	LS-MD: 0,79 [-0,92; 2,50] p = 0,363

Studie CONCUR

keine verwertbaren Daten



Endpunkt	Interventionsgruppe Regorafenib		Kontrollgruppe Best-Supportive-Care		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Tagen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	
Nebenwirkungen					
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
Studie CORRECT	500	139 Tage [127; 169] 219 (43,8)	253	109 Tage [90; n. e.] 100 (39,5)	HR: 0,91 [0,72; 1,16] p = 0,465
Studie CONCUR ^b	50	429 Tage [120; n. e.] 17 (34)	25	n. e. [37; n. e.] 7 (28)	HR: 1,06 [0,43; 2,60] p = 0,903
Meta-Analyse					HR: 0,92 [0,73; 1,17] p = 0,50
Endpunkt	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Unerwünschte Ereignisse (UE)					
Studie CORRECT	500	498 (99,6)	253	245 (96,8)	-
Studie CONCUR ^b	50	50 (100)	25	22 (88)	-
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
Studie CORRECT	500	390 (78,0)	253	124 (49,0)	RR: 1,59 [1,39; 1,82] p < 0,001 AD: +29 %
Studie CONCUR ^b	keine verwertbaren Daten ¹				
Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse					
Studie CORRECT	500	88 (17,6)	253	32 (12,7)	RR: 1,39 [0,96; 2,03] p = 0,081
Studie CONCUR ^b	50	5 (10)	25	0 (0)	RR: 5,61 [0,32; 97,56] p = 0,114
Meta-Analyse					RR: 1,42 [0,98; 2,07] p = 0,06
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Diarrhö mit CTCAE-Grad 3					
Studie CORRECT	500	41 (8,2)	253	5 (2,0)	RR: 4,15 [1,66; 10,37] p < 0,001 AD: +6,2 %
Studie CONCUR ^b	keine verwertbaren Daten ¹				



Endpunkt	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^a
Fatigue mit CTCAE-Grad 3					
Studie CORRECT	500	75 (15,0)	253	21 (8,3)	RR: 1,81 [1,14; 2,86] p = 0,009 AD: +6,7 %
Studie CONCUR ^b	keine verwertbaren Daten ^c				
Exanthem mit CTCAE-Grad 3					
Studie CORRECT	500	29 (5,8)	253	1 (0,4)	RR: 14,67 [2,01; 107,10] p < 0,001 AD: +5,4 %
Studie CONCUR ^b	50	3 (6)	25	0 (0)	RR: 3,57 [0,19; 66,52] p = 0,256
Meta-Analyse					RR: 9,39 [1,81; 48,60] p = 0,008
Hand-Fuß-Syndrom mit CTCAE-Grad 3					
Studie CORRECT	500	83 (16,6)	253	1 (0,4)	RR: 42,00 [5,88; 299,93] p < 0,001 AD: +16,2 %
Studie CONCUR ^b	50	7 (14)	25	0 (0)	RR: 7,65 [0,45; 128,74] p = 0,053
Meta-Analyse					RR: 23,91 [4,64; 123,15] p < 0,001

^a Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung.

^b Relevante Teilpopulation der Studie CONCUR: Patienten, die entsprechend der Vortherapie laut vorliegendem Anwendungsgebiet vorbehandelt waren.

^c Meta-Analyse der Ergebnisse der Studie CONCUR und des Datenschnitts vom 13. November 2011 der Studie CORRECT.

^d Daten aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.

^e Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.

^f Mittlerer Behandlungseffekt der Änderungen zu Baseline über die Zeit, basierend auf einem gemischten Modell für Messwiederholungen (MMRM). Der Faktor Visit geht als zufälliger Effekt in das Modell ein. Das Modell beinhaltet die Faktoren Baseline-Wert, Behandlung, den Tag des Visits nach Randomisierung und die Interaktion aus Behandlung und Tag.

^g Positive Veränderungen entsprechen einer Verschlechterung (auf einer Skala von 0 bis 100).

^h Daten aus dem Addendum des IQWiG A16-06 zur Dossierbewertung A15-43.

ⁱ Anzahl Patienten mit einem Wert zu Studienbeginn und mindestens einem späteren Zeitpunkt.

^k Negative Veränderungen entsprechend einer Verschlechterung (auf einer Skala von 0 bis 100).

^l Aufgrund der Heterogenität werden Ergebnisse zu diesen Endpunkten nur aus der Studie CORRECT herangezogen.

Verwendete Abkürzungen: AD: absolute Differenz; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LS: least squares; LS-MD: Least Square-Mittelwertdifferenz; LS-MW: Least Square-Mittelwert; MMRM: Mixed Model for Repeated Measures; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; n. b.: nicht berechenbar beziehungsweise nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; RR: relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

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

ca. 6 900 bis 12 200 Patienten



3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Stivarga® (Wirkstoff: Regorafenib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 9. Februar 2016):

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

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

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

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

Berlin, den 17. März 2016

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 1. Oktober 2015 ein Dossier zum Wirkstoff Regorafenib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 4. Januar 2016 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

Das Addendum des IQWiG wurde am 17. März 2016 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Nutzenbewertung veröffentlicht.

Bewertungsentscheidung

1.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

wird analog der Tragenden Gründe eingefügt

1.2 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 sowie eines vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

1.2.1 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"

1.2.2 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"

1.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

1.2.4 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 Ärztesellschaften 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 /](#)
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V /](#)
- [Regorafenib \(Neubewertung nach Fristablauf\)](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Regorafenib (Neubewertung nach Fristablauf)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Regorafenib
- **Handelsname:** Stivarga®
- **Therapeutisches Gebiet:** kolorektales Karzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bayer Vital GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.10.2015
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 04.01.2016
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 25.01.2016
- **Beschlussfassung:** Mitte März 2016
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2015-10-01-D-189)

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/195/>

04.01.2016

- [Modul 1 \(498.6 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1194/2015-09-29_Modul1_Regorafenib.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1194/2015-09-29_Modul1_Regorafenib.pdf)
- [Modul 2 \(569.6 kB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1195/2015-09-29_Modul2_Regorafenib.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1195/2015-09-29_Modul2_Regorafenib.pdf)
- [Modul 3 \(2.1 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1196/2015-09-29_Modul3A_Regorafenib.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1196/2015-09-29_Modul3A_Regorafenib.pdf)
- [Modul 4 \(48.8 MB, PDF\)](http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1197/2015-09-29_Modul4A_Regorafenib.pdf)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1197/2015-09-29_Modul4A_Regorafenib.pdf)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

[Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie \(345.5 kB, PDF\)](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1199/2015-10-01-D-189_Informationen-zur-zVT_Regorafenib.pdf) (https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1199/2015-10-01-D-189_Informationen-zur-zVT_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, Patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

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

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 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 04.01.2016 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung IQWiG \(1.1 MB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-1198/2015-12-23_A15-43_Regorafenib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 25.01.2016
- Mündliche Anhörung: 08.02.2016

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 - 2015-10-01-D-189*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155.5 kB, Word\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.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. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **25.01.2016** elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de) (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Regorafenib - 2015-10-01-D-189* zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen

werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. 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 Literatur- bzw. 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 08.02.2016 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 01.02.2016 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 2016). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- [Verfahren vom 01.10.2013 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/82/>)
- [Verfahren vom 01.09.2014 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/136/>)

Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Mündliche Anhörung am 08.02.2016 um 15:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

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

Stand: 01.02.2016

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹ Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Bayer Vital GmbH	25.01.2016
AkdÄ - Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	25.01.2016
medac GmbH	19.01.2016
Servier Deutschland GmbH	21.01.2016
Amgen GmbH	21.01.2016
Lilly Deutschland GmbH	22.01.2016
vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	25.01.2016
DGHO - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DGVS - Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten DGIM - Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin	25.01.2016
Merck Serono GmbH	25.01.2016

Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Bayer Vital GmbH	Dietze, Fr. Dr. Schwenke, Hr. Dr. Strauss, Hr. Dr. Tamoschus, Hr.
AkdÄ - Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft	Fetscher, Hr. PD Dr. Paulides, Hr. PD Dr.
medac GmbH	Erdmann, Hr. Dr.
Servier Deutschland GmbH	Glaser, Fr. Ezernieks, Hr. Dr.
Amgen GmbH	Schmid, Fr. Lebioda, Fr.
Lilly Deutschland GmbH	Brück, Hr. Dr. Hanne, Fr. Dr.
vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	Rasch, Hr. Dr. Werner, Hr. Dr.
DGHO - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	Wörmann, Hr. Prof. Dr.

1.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Bayer Vital GmbH						
Dietze, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Schwenke, Hr. Dr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Strauss, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Tamoschus, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
AkdÄ - Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft						
Fetscher, Hr. PD Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Paulides, Hr. PD Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
medac GmbH						
Erdmann, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Servier Deutschland GmbH						
Glaser, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Ezernieks, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Amgen GmbH						
Schmid, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Lebioda, Fr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Lilly Deutschland GmbH						
Brück, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hanne, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Werner, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
DGHO - Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie						
Wörmann, Hr. Prof. Dr.	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

1.2 Stellungnahme der Bayer Vital GmbH

Datum	25. Januar 2016
Stellungnahme zu	Regorafenib / Stivarga
Stellungnahme von	Bayer Vital GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Das IQWiG stellt in seinem Bewertungsbericht zu Regorafenib in der Indikation mKRK am 23.12.2015 einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen fest. Bayer stimmt der Feststellung eines Zusatznutzens von Regorafenib gegenüber Best Supportive Care zu. Das Ausmaß sowie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens kann Bayer nicht nachvollziehen.</p> <p>Zusammenfassend lässt sich in Bezug auf die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens feststellen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Der maßgebliche Grund der Herabstufung der Wahrscheinlichkeit – der Ausschluss von Anti-Tumor-Therapien im Rahmen von BSC – ist weder aus medizinischer Perspektive noch aus Verfahrenssicht (der G-BA konstatiert, dass Anti-Tumor-Therapien hier nicht regelhaft infrage kommen) haltbar. - Die Vorlage von Daten einer RCT unter Einschluss von ECOG PS ≥ 2 Patienten, wie vom IQWiG bezugnehmend auf den G-BA Beschluss vom 20.03.2014 gefordert, ist aus medizinischer und ethischer Sicht nicht möglich. Die Durchführung einer weiteren RCT unter diesen Bedingungen ist auch durch das BfArM nicht genehmigungsfähig. - Die im Dossier vorgelegten Studien sind aus Bayer Sicht hinreichend repräsentativ, da auch im Versorgungsalltag Patienten mit einem schlechten ECOG PS gemäß dem Leitlinien-konformen 	<p>Die zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die erneute Nutzenbewertung von Regorafenib nach Fristablauf liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Der positive relevante Effekt auf die Überlebensdauer steht in der Gesamtbewertung negativen relevanten Effekten zu den weiteren</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einsatz von Regorafenib (in 3./4. Therapielinie) nicht regelhaft behandelt werden sollen. Darüber hinaus unterscheiden sich die vorgelegten RCT in den Patientencharakteristika hinsichtlich des ECOG PS weder maßgeblich von anderen Phase III Studien im mKRK (10 von 30 Studien schließen keine und weitere 13 Studien \leq 5% ECOG PS 2 Patienten ein), noch von Phase III Studien in anderen onkologischen Indikationen, die bereits durch den G-BA bewertet wurden. In keinem der Verfahren führte dies zu einer maßgeblichen Beeinträchtigung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Die Übertragbarkeit der CONCUR Ergebnisse auf eine kaukasische Bevölkerung sieht Bayer als gegeben an, da es keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Wirksamkeit und Verträglichkeit zwischen den verschiedenen ethnischen Gruppen gibt. Ebenso liegt das mittlere Alter in klinischen Phase III Studien üblicherweise unter dem durchschnittlichen Alter in Real-Life Studien bzw. dem Versorgungsalltag. - Insgesamt wird der hohe Evidenzgrad auf Basis des Vorliegens zweier randomisierter kontrollierter Studien mit einem geringen Verzerrungspotential auf Studienebene aus Sicht von Bayer nicht entsprechend der Verfahrensordnung gewürdigt. <p>Bayer reklamiert somit für die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Basis der vorgelegten Evidenz einen „Beleg“.</p> <p>In Bezug auf das Ausmaß des Zusatznutzens lässt sich feststellen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Der Endpunkt PFS ist zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens heranzuziehen und zeigt mit Hazard Ratios von 0,49 (95%-KI: 0,42; 0,58) in der CORRECT und 0,31 (95%-KI: 0,18; 	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>0,57) in der CONCUR Studie statistisch höchstsignifikante Therapieeffekte.</p> <ul style="list-style-type: none">- Die Auswertung der unerwünschten Ereignisse durch das IQWiG erfolgt inkonsistent. Die UE vom Grad ≥ 4 werden nicht einbezogen, obwohl diese durchaus einen Unterschied in der Schwere zum Grad 3 darstellen. Gleichzeitig werden UE vom Grad 3 zusätzlich auf Einzelebene ausgewertet und dadurch doppelt einbezogen.- Weiterhin wird nicht berücksichtigt, dass Nebenwirkungen durch Regorafenib nur temporär bestehen, gut zu therapieren sind und nicht zu dauerhaften Beeinträchtigungen führen. Dies ist bei der Gegenüberstellung von Nutzen und Schaden abzuwägen.- Bayer hat im vorgelegten Nutzendossier die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit großer Sorgfalt und in detaillierter Form auf Basis der Einzelfragen analysiert. Wie vom IQWiG gefordert, legt Bayer in dieser Stellungnahme zusätzlich die Analyse des Fragebogens EORTC QLQ-C30 auf Basis der Funktionsklassen bzw. EQ-5D auf Basis des Index Score vor. Die Ergebnisse der neuen Analysen zeigen keine Abweichungen von den im Dossier dargestellten Analysen. Insgesamt kann kein Unterschied in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Regorafenib + BSC gegenüber Placebo + BSC nachgewiesen werden. <p>Bayer stellt in Bezug auf das Ausmaß des Zusatznutzens fest, dass unter Beachtung des i.d.R. temporären sowie therapierbaren Auftretens der unerwünschten Ereignisse die Abwägung zwischen größerem Nutzen und größerem Schaden das Ausmaß „beträchtlich“ rechtfertigt.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>2. Zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>I. Ausschluss von Anti-Tumor-Therapien im Rahmen von BSC</p> <p>In seinem Bericht gibt das IQWiG als „maßgeblichen Grund für die Unsicherheit“ in Bezug auf die Ergebnissicherheit an, „ob die im Rahmen der BSC ausgeschlossenen Anti-Tumor-Therapien ggf. zur Linderung von Symptomen Bestandteil von BSC hätten sein können“ (S. 6, 14, 18, 46, 48).</p> <p>Bayer hat bereits in seiner Stellungnahme vom 23.01.2014 zum ersten Verfahren ausführlich zu diesem Punkt Stellung genommen und verweist hiermit darauf (1). Insbesondere die Definition von „Best Supportive Care“ seitens des G-BA, die den Einschluss von anderen Anti-Tumor-Therapien nicht regelhaft vorsieht (siehe auch G-BA Beschluss vom 20.3.2014), die Datenlage zu anderen Anti-Tumor-Therapien beim multipel vorbehandelten kolorektalen Karzinom ohne das Vorhandensein einer Substanz mit nachgewiesener Überlebenszeitverlängerung in diesem Therapiestadium, sowie das starke Confounding für die Bewertung von Wirksamkeit und Verträglichkeit von Regorafenib als zu prüfendem Arzneimittel in den Phase III-Studien, sprechen eindeutig gegen diese Forderung des IQWiG.</p> <p>II. Repräsentativität der Studien</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ausschluss von Patienten mit ECOG PS von 2 oder höher 	<p><u>zur Zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>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.</p> <p>Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, Patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>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.</p> <p><u>Zu den Auflagen der Befristung:</u></p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ein Grund für die Befristung im ersten Nutzenbewertungsverfahren war das Fehlen von Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit bei Patienten, die zu Beginn einer Therapie einen ECOG PS ≥ 2 aufwiesen. Die Art und der Umfang der neu einzureichenden Daten war auch Gegenstand eines Beratungsgesprächs mit dem G-BA im Juli 2014.</p> <p>Bayer hatte diesbezüglich einen Vorschlag zur Erfüllung der Datennachforderung vorgelegt. Dieser umfasste die randomisierten, kontrollierten Phase III-Studien CORRECT und CONCUR, eine deutsche und eine internationale Phase IV-Studie sowie das Tumorregister TTK III, die in konsolidierter Betrachtung die vom G-BA geforderten Daten zur erneuten Nutzenbewertung generieren. Die Geschäftsstelle des G-BA verwies darauf, dass für die Bewertung des Zusatznutzens vorrangig randomisierte und kontrollierte direkte Vergleichsstudien zu berücksichtigen seien und dass eine neue Studie Patienten mit einem ECOG PS ≥ 2 nicht von vornherein ausschließen sollte (Niederschrift zum Beratungsgespräch 2014-B-040) (2).</p> <p>Bayer hat daraufhin in einem wissenschaftlichen Beratungsverfahren mit dem BfArM prüfen lassen, ob bei vorliegender Zulassung von Regorafenib, eine weitere randomisierte kontrollierte Studie in dieser Patientenpopulation, unter Einschluss von Patienten im ECOG PS von ≥ 2, durchgeführt werden könnte, um der Datennachforderung des G-BA nachzukommen.</p> <p>Im Ergebnis ist das BfArM zu der Auffassung gelangt, dass eine Studie im Design der CORRECT-Studie bei Patienten mit einem ECOG ≥ 2 nicht genehmigungsfähig wäre. Zitat BfArM: <i>„Zusammenfassend entspricht das vorgelegte Studiendesign bis auf den zusätzlichen Einschluss von Patienten mit einem ECOG PS ≥ 2 der in 2010 genehmigten und 2014 beendeten klinischen Prüfung „CORRECT“ (EudraCT-Nr. 2009-012787-</i></p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>14). Eine Placebobehandlung bei Patienten mit einem ECOG ≤1 wird bei identischen Studienzielen und unklarem zusätzlichem Erkenntnisgewinn sowie bereits erteilter Zulassung von Regorafenib für diese Patienten als medizinisch und ethisch bedenklich eingestuft. Sofern die klinische Prüfung wie skizziert Patienten in allen PS-Stadien einschließen soll, wäre sie nicht genehmigungsfähig.“ (3)</i></p> <p>Die Dokumentation dieses Beratungsverfahrens war Bestandteil des eingereichten Nutzendossiers. Die im IQWiG-Bericht gemachte Aussage auf Seite 41, dass die Schlussfolgerung des pU, dass „auf der Basis der vom pU vorgelegten Dokumente des BfArM eine erneute klinische Studie im Vergleich zu BSC bei Patienten mit einem ECOG PS ≥ 2 aus medizinischen und ethischen Gründen nicht durchgeführt werden könne“ nicht nachvollziehbar sei, ist für Bayer verwunderlich.</p> <p>Insgesamt sieht Bayer eine inkonsistente Thematisierung dieser Patientenpopulation sowohl gegenüber anderen Nutzenbewertungsverfahren onkologischer Arzneimittel als auch im Kontext anderer Phase III-Studien in der Indikation metastasiertes kolorektales Karzinom.</p> <p>Bereits in mehreren Verfahren zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln in der Onkologie wurden in den vorgelegten Zulassungsstudien ebenfalls keine Patienten mit ECOG PS ≥2 eingeschlossen bzw. Daten für diese Patientengruppe vorgelegt (z.B. in den Verfahren zu Abirateron (2013), Ipilimumab (2014) und Nintedanib (2015)). In anderen Verfahren war der Anteil der in den Zulassungsstudien enthaltenen Patienten im ECOG PS ≥ 2 so klein, dass daraus keinerlei valide Rückschlüsse auf die Wirksamkeit und Verträglichkeit im Versorgungsalltag bei diesen Patienten gezogen hätten werden können. So betrug z.B. der Anteil an Patienten im ECOG PS ≥ 2 im Verfahren zu Nivolumab in den 3 vorgelegten Studien</p>	<p>klinischen Versorgung nicht selten einen ECOG-Performance Status von 2 oder höher aufweisen.</p> <p>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 kolorektales 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.⁸ 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 kolorektales 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.</p> <p>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 die Überlebensdauer in Relation zu Effekten auf die Lebensqualität, Morbidität und Nebenwirkungen auch nicht möglich wäre.</p>

⁸ Krebs in Deutschland 2009/2010. 9. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2013

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mit insgesamt 1180 Patienten nur 0,4% (absolut 5 Patienten). Weitere Beispielfahrer dazu sind die zu Aflibercept beim mKRK (Anteil der Patienten mit ECOG PS ≥ 2 lediglich 2%), Crizotinib (9%) oder Eribulin (8%). Im Verfahren zur Nutzenbewertung von Trastuzumab wurde zwar festgestellt, dass für Patienten mit einem ECOG PS ≥ 2 nur unzureichende Daten zur Beurteilung des Zusatznutzens vorliegen; dies hatte jedoch keinen erkennbaren Einfluss auf die erfolgte Zuerkennung des Zusatznutzens, noch wurde in den oben genannten Fällen eine Befristung mit der Auflage zu einer expliziten Studiendurchführung zwecks weiterer Datengenerierung auch für Patienten mit ECOG PS ≥ 2 beschlossen.</p> <p>Zum anderen ergab eine Analyse von 30 randomisierten Phase III-Studien in der Indikation mKRK, die in den letzten 10 Jahren veröffentlicht wurden, dass 10 dieser 30 RCT ebenfalls keine Patienten mit ECOG ≥ 2 einschlossen; 23 Studien wiesen einen Anteil von $\leq 5\%$ dieser Patienten auf, 28 Studien von $< 10\%$ und lediglich 2 Studien hatten einen Anteil von mehr als 10% (4). Hieraus ist zu konstatieren, dass die CORRECT- und CONCUR-Studien mit dem Ausschluss von ECOG PS ≥ 2-Patienten keine Ausnahmen darstellen.</p> <p>Dennoch ist Bayer bemüht, zum Thema Patienten in einem schlechteren PS, Daten vorzulegen. Dazu bleibt nach Einschätzung von Bayer jedoch lediglich die Generierung solcher aus dem Versorgungsalltag, der u. a. auch weit fortgeschrittene Linien in der Behandlung widerspiegelt. Hierzu läuft in Deutschland derzeit eine nicht-interventionelle Studie (NIS), die auch Patienten mit einem ECOG ≥ 2 einschließt und aus der in dem vorliegenden Nutzendossier als Zwischenstand ein Versorgungsanteil von Patienten mit einem ECOG ≥ 2 (19%) berichtet wurde. Außerdem erhebt das Tumorregister kolorektales Karzinom III seit 2014 Daten zu geplant 1500 Patienten mit einem kolorektalen Karzinom, in dem auch</p>	<p>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.</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Auswertungen der Therapien nach ECOG PS geplant sind. Sowohl die NIS als auch das Register werden jedoch belastbare Ergebnisse nicht vor 2020 erbringen.</p> <p>- <u>Übertragbarkeit der Ergebnisse einer asiatischen Population</u></p> <p>Das IQWiG stellt in einem einzelnen Punkt die Übertragbarkeit der Ergebnisse der CONCUR-Studie auf eine kaukasische Bevölkerung in Frage (S. 40), obwohl Bayer in seinem Dossier eine ausführliche Begründung für eine solche Übertragbarkeit geliefert hat. Diese ausführliche Begründung wird u.a. aufgrund des Unterschieds in der Inzidenz von zwei unerwünschten Ereignissen (Diarrhoe und Fatigue) in Zweifel gezogen.</p> <p>Bayer bleibt bei seiner Einschätzung, dass sowohl die Pathogenese des metastasierten kolorektalen Karzinoms als auch die Wirkung von Regorafenib bei Patienten unterschiedlicher Ethnien nicht signifikant unterschiedlich ist. Auch andere Untersuchungen zu Chemotherapeutika sowie zu Bevacizumab bei der Behandlung des metastasierten Darmkrebses bestätigen, dass es bei gleicher Behandlung keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Wirksamkeit und Verträglichkeit zwischen verschiedenen ethnischen Gruppen gibt (5). Wenn es Unterschiede in der Frequenz bestimmter UE gibt, sind diese am ehesten zufallsbedingt und nicht auf die Wirkung der Substanz zurückzuführen. Darüber hinaus handelt es sich sogar um eine geringere Inzidenz bei den berichteten UE Ereignissen (Diarrhoe und Fatigue).</p> <p>- <u>Zum mittleren Alter der in die Studien eingeschlossenen Patienten</u></p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
<p>Auf der Seite 41 des IQWiG-Berichts wird dargestellt, dass das mittlere Alter der beiden Zulassungsstudien unter dem mittleren Erkrankungsalter der Patienten in Deutschland mit einem vorbehandelten mKRK liegt. Auch der G-BA sah in den tragenden Gründen zu seinem Beschluss zum ersten Bewertungsverfahren darin eine erhöhte Unsicherheit hinsichtlich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Versorgungsrealität in Deutschland (6).</p> <p>Bayer konstatiert hierzu, dass regelhaft Unterschiede zwischen den Patientenpopulationen, die in klinischen Studien und denen, die im Versorgungsalltag behandelt werden, bestehen. Die Literatur dazu ist sehr umfangreich, so. z.B. (7-13). Ein Faktor betrifft auch das Alter, wo z.B. beim Nierenzellkarzinom ein Unterschied von durchschnittlich 4 Jahren (10) und beim metastasierten Kolorektalkarzinom von 3 Jahren (11) zwischen Studien und der Versorgungsrealität existiert. Dies hat u.a. mit der Beschränkung auf eine bestimmte Studienpopulation in Studien mittels Ein- und Ausschlusskriterien zu tun, die dazu führt, dass z.B. Patienten mit bestimmten Begleiterkrankungen, die mehrheitlich in einem höheren Lebensalter auftreten, nicht in derlei Studien eingeschlossen werden. Die folgende Gegenüberstellung in der Tabelle 1 des mittleren bzw. medianen Alters in Zulassungsstudien mit dem aus der Versorgungspraxis („Real Life“) zeigt, dass die Zulassungsstudien zu Regorafenib hier keine Ausnahme bilden.</p> <p>Tabelle 1: Mittleres bzw. medianes Alter in Zulassungsstudien und in der Versorgungspraxis („Real Life“)</p> <table border="1" data-bbox="163 1225 990 1396"> <thead> <tr> <th>Wirkstoff</th> <th>Indikation</th> <th>Alter in Zulassungsstudie</th> <th>Alter aus Real-Life-Erhebung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Aflibercept</td> <td>Metastasiertes kolorektales Karzinom</td> <td>59,5 (14)</td> <td>61,6 (15)</td> </tr> </tbody> </table>	Wirkstoff	Indikation	Alter in Zulassungsstudie	Alter aus Real-Life-Erhebung	Aflibercept	Metastasiertes kolorektales Karzinom	59,5 (14)	61,6 (15)	
Wirkstoff	Indikation	Alter in Zulassungsstudie	Alter aus Real-Life-Erhebung						
Aflibercept	Metastasiertes kolorektales Karzinom	59,5 (14)	61,6 (15)						

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Pemetrexed	Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom	59 (16)	62 (17)	
Docetaxel	Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom	61 (18) bzw. 60 (19)	63 (17)	
Erlotinib	Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom	62,7 (20)	63 (17)	
Erlotinib	Nicht-kleinzelliges Bronchialkarzinom	63 (21)	69 (22)	
Sorafenib	Nierenzellkarzinom	58 (23)	62 (24)	
Sunitinib	Nierenzellkarzinom	62 (25)	61 (24)	
Pazopanib	Nierenzellkarzinom	61 (26)	51 (24) bzw. 66 (27)	
Bevacizumab	Nierenzellkarzinom	61 (28)	63 (24)	
Temsirolimus	Nierenzellkarzinom	58 (29)	61 (24)	
Everolimus	Nierenzellkarzinom	61 (30)	61 (31)	
Everolimus	Nierenzellkarzinom	61 (30)	67 (32)	
Axitinib	Nierenzellkarzinom	61 (33)	60 (31)	
Bendamustin	Indolente Non-Hodgkin-Lymphome	60 (34)	69 (35)	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ofatumumab	Chronisch-lymphatische Leukämie	61 (36)	65 (37)	
Rituximab	Rheumatoid-arthritis	52,2 (38)	56,4 (39)	
<p>Valide Daten aus dem Versorgungsalltag (Real Life Evidence) liegen für Regorafenib noch nicht vor. Jedoch betrug das mediane Alter in der großen Phase IIIb-Studie CONSIGN, die als „Early Access Programm“ diente und hierzu annäherungsweise herangezogen werden kann und in die 2872 Patienten eingeschlossen wurden, 62 Jahre und war damit nur ein Jahr höher als in der CORRECT-Studie (40). Die Daten aus der CONSIGN Studie wurden im Rahmen des Nutzendossiers nicht angeführt, da der G-BA ausdrücklich darauf verwies, randomisierte kontrollierte Studien zur Nutzenbewertung heranzuziehen.</p> <p>Da es keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Wirksamkeit und Inzidenz von UE zwischen jüngeren und älteren mit Regorafenib behandelten Patienten gibt, wie aus den Subgruppenanalysen nach Alter in den Studien CORRECT und CONCUR hervorgeht (41, 42), es eher die Regel als die Ausnahme ist, dass derlei Altersunterschiede bestehen und in anderen Verfahren zur Nutzenbewertung etwaige Unterschiede im Alter zwischen Zulassungsstudie und Versorgungsalltag auch nicht aufgeworfen wurden (so z.B. in dem anderen in dieser Indikation bewerteten Arzneistoff Aflibercept), ist nicht nachvollziehbar, warum dieser marginale Unterschied eine Herabstufung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Regorafenib rechtfertigen würde.</p> <p>- <u>Relevanz der CONCUR Gesamtpopulation</u></p>				

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG ist der Auffassung, dass die Gesamtpopulation der zweiten Phase III-Studie CONCUR für die Bewertung nicht relevant sei (S.12).</p> <p>Bayer vertritt hierzu folgenden Standpunkt: Wenn auch die Label-konforme Teilpopulation der CONCUR-Studie die für die Zusatznutzenbewertung relevante ist, da diese die entsprechend den Vorgaben der Zulassung erforderliche zielgerichtete Vortherapie erhalten hat, ist die Gesamtpopulation der CONCUR-Studie aus folgendem Grund auch für den deutschen Versorgungsalltag relevant: Der Unterschied zwischen der CORRECT- und CONCUR-Studie besteht hauptsächlich in der nicht-obligatorischen Vortherapie mit einer anti-VEGF- bzw., sofern RAS-Wildtyp, mit einer Anti-EGFR-Therapie in der CONCUR-Studie, wogegen dies in der CORRECT-Studie obligatorisch war. Nun ist es auch in Deutschland so, dass nicht alle Patienten mit einem anti-VEGF- bzw. auch bei Vorliegen eines RAS-Wildtyps, mit einem anti-EGFR-Medikament behandelt werden, wobei jedoch davon ausgegangen werden muss, dass diese Patienten dann in späteren Therapielinien trotzdem mit Regorafenib therapiert werden. Der Anteil dieser Patienten beträgt laut aktueller Auswertung aus dem gesamten Tumorregister kolorektales Karzinom I-III mit über 2000 Patienten zwischen 6% bei Patienten mit RAS-Wildtyp und 10 % bei Patienten mit einer RAS-Mutation (43). Daher ist Bayer der Auffassung, dass die Daten der Gesamtpopulation der CONCUR-Studie für den deutschen Versorgungsalltag relevant sind.</p> <p>III. Evidenzgrad der vorgelegten Studien zur Herleitung eines „Belegs“</p> <p>Nach Auffassung von Bayer würdigt das IQWiG die Vorlage einer weiteren Phase III-Studie unzureichend. Insbesondere die dadurch breitere Datenbasis im Erkenntnisgewinn zur Substanz wird nicht adressiert..</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

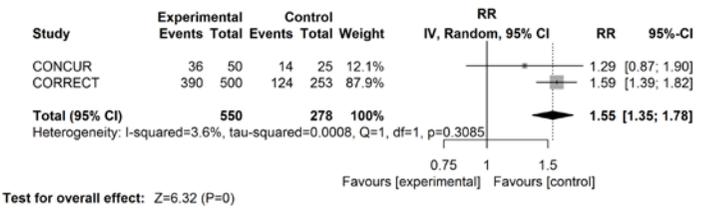
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bayer verweist erneut auf das niedrige Verzerrungspotential auf Studienebene von jetzt 2 vorliegenden Studien und auf die sich daraus ergebende hohe Ergebnissicherheit. Die eingereichte Evidenz entspricht, dem Methodenpapier des IQWiG folgend, einem Beleg. Bayer verweist zu den einzelnen Kriterien auf die Stellungnahme zum ersten Verfahren (1).</p> <p>3. Zum Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>I. Nicht-Beachtung des Endpunktes PFS</p> <p>Bayer geht, so wie auch viele Behandler von Patienten mit Krebserkrankungen, weiterhin davon aus, dass der Endpunkt „progressionsfreies Überleben“ (PFS) überaus patientenrelevant ist und zur Ermittlung des Ausmaßes des Zusatznutzens herangezogen werden sollte. Bereits im ersten Nutzendossier aus dem Jahr 2013, in der Stellungnahme vom 23.01.2014 sowie auch im jetzt vorgelegten Dossier begründet Bayer ausführlich, warum dieser Endpunkt patientenrelevant ist. Als Antwort auf die seinerzeitige Stellungnahme konstatierte der G-BA: „... der Endpunkt <i>„Progressionsfreies Überleben“</i> (wird) zwar abgebildet, jedoch in der vorliegenden Bewertung nicht herangezogen, da die Gesamtaussage zum Zusatznutzen hiervon unberührt bleibt“. Da konträre Auffassungen zum Ausmaß des Zusatznutzens bestehen, sollte nach Auffassung von Bayer gerade in dem vorliegenden Fall auch der Endpunkt PFS zur Ermittlung herangezogen werden. Mit Hazard Ratios und dazugehörigen engen Konfidenzintervallen von 0,49 (95% KI 0,42-0,58, p<0,0001) in der CORRECT-Studie (41) bzw. 0,31 (95% KI 0,22-0,44, p<0,0001) in der CONCUR-Studie (42), ist ein deutlicher und statistisch höchstsignifikanter</p>	<p><u>zur Morbidität</u></p> <p><i>Progressionsfreies Überleben</i></p> <p>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.⁹</p> <p>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).</p>

⁹ European Medicines Agency (EMA). Assessment Report Stivarga (Regorafenib). 27. Juni 2013

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Therapieeffekt zu verzeichnen. Dies bei der Festlegung des Ausmaßes des Zusatznutzens unberücksichtigt zu lassen, ist unserer Auffassung nach nicht adäquat.</p> <p>II. Darstellung der CTCAE</p> <p>Wie in dem Dossier von Bayer dargelegt gibt es bei den unerwünschten Ereignissen einen Unterschied zwischen Regorafenib + BSC gegenüber Placebo + BSC bei den UE vom Grad ≥ 3, nicht jedoch bei den UE vom Grad ≥ 4, den SUE oder den UE, die zum Studienabbruch führten.</p> <p>Die Nichteinbeziehung der UE Kategorien ≥ 4 durch das IQWiG ist nicht nachvollziehbar, da es doch offensichtlich einen Unterschied darstellt, ob ein Patient ein UE vom Grad 3 oder vom Grad 4 entwickelt. Zugleich weicht das IQWiG damit von seinem Vorgehen in der ersten Bewertung zu Regorafenib ab, in der die UE vom Grad 4 berücksichtigt wurden, dafür aber die Einzelereignisse der UE vom Grad 3 (Diarrhoe, Fatigue, Exanthem und Hand-Fuß-Syndrom) nicht bewertet wurden.</p> <p>Die Betrachtung der Einzel-UE durch das IQWiG sieht Bayer kritisch, da mit diesem Vorgehen die entsprechenden UE doppelt gezählt werden, wie das IQWiG ebenfalls anmerkt. Der für den Endpunkt UE mit CTCAE Grad ≥ 3 festgestellte größere Schaden beinhaltet bereits die Einzel-UE, so dass diese für die Nutzenbewertung nicht mehr separat aufgeführt werden müssen. Dies entspricht dem Vorgehen im Modul 4 und ist konform mit dem Umgang von Doppelzählungen gleicher Ereignisse in verschiedenen Endpunkten in anderen Verfahren.</p> <p>Weiterhin inkonsistent aus Bayer-Sicht ist die Nichteinbeziehung der UE Diarrhoe und Fatigue vom Grad 3 der CONCUR-Studie in die Bewertung mit der Begründung, dass in den relevanten Teilpopulationen keine UE aufgetreten seien, was zu einer Heterogenität zwischen den beiden Studien führe.</p>	<p>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.</p> <p><u>zu den Nebenwirkungen</u></p> <p>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.</p> <p>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</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																					
<p>Auch wird auf der Seite 48 des IQWiG-Berichts unserer Auffassung, dass die UE vom Grad ≥ 3 in der Regel früh im Therapieverlauf von Regorafenib auftreten und mit prophylaktischen und therapeutischen Maßnahmen gut zu beeinflussen sind, ohne Begründung nicht gefolgt. Warum es keinen Unterschied machen soll, ob Nebenwirkungen nur temporär bestehen und gut zu therapieren sind oder aber zu dauerhaften Beeinträchtigungen führen und nicht oder nur schlecht zu behandeln sind, begründet das IQWiG nicht. Dabei ist bei der Abwägung eines größeren Nutzens mit einem größeren Schaden große Sorgfalt anzulegen, die hier aus Sicht von Bayer nach nicht zum Tragen kam.</p> <p>III. Einzelereignisse CTCAE Grad 3 und CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>Das IQWiG hat in seiner Bewertung auch die Einzel-UE mit CTCAE herangezogen, so wie sie in den CSRs berichtet waren. Zur Vollständigkeit wurden seitens Bayer ergänzend die Einzel-UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 analysiert. Dieses entspricht der vom IQWiG präferierten Darstellung der schweren UE.</p> <p>Insgesamt entsprechen die im Folgenden dargestellten Ergebnisse zu den Einzel-UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 den Ergebnissen der IQWiG-Analysen zu den Einzel-UE mit CTCAE Grad 3.</p> <p>Tabelle 2: CONCUR in-label, CTCAE Grad ≥ 3, Inzidenzen</p> <table border="1" data-bbox="165 1118 1055 1375"> <thead> <tr> <th>AE</th> <th>N Rego</th> <th>Inzidenz Rego (%)</th> <th>N ZVT</th> <th>Inzidenz-ZVT (%)</th> <th>RR 95% KI</th> <th>p CMH</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Gesamt</td> <td>50</td> <td>36 (72,0%)</td> <td>25</td> <td>14 (56,0%)</td> <td>1,29 [0,87; 1,90]</td> <td>0,1687</td> </tr> <tr> <td>Diarrhoe</td> <td>50</td> <td>0 (0,0%)</td> <td>25</td> <td>1 (4,0%)</td> <td>0,17 [0,01; 4,03]</td> <td>0,1573</td> </tr> </tbody> </table>	AE	N Rego	Inzidenz Rego (%)	N ZVT	Inzidenz-ZVT (%)	RR 95% KI	p CMH	Gesamt	50	36 (72,0%)	25	14 (56,0%)	1,29 [0,87; 1,90]	0,1687	Diarrhoe	50	0 (0,0%)	25	1 (4,0%)	0,17 [0,01; 4,03]	0,1573	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Der Anteil der Patienten, die aufgrund von unerwünschten Ereignissen die Therapie abgebrochen haben, unterschied sich nicht statistisch signifikant zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>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.</p>
AE	N Rego	Inzidenz Rego (%)	N ZVT	Inzidenz-ZVT (%)	RR 95% KI	p CMH																
Gesamt	50	36 (72,0%)	25	14 (56,0%)	1,29 [0,87; 1,90]	0,1687																
Diarrhoe	50	0 (0,0%)	25	1 (4,0%)	0,17 [0,01; 4,03]	0,1573																

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Fatigue	50	0 (0,0%)	25	1 (4,0%)	0,17 [0,01; 4,03]	0,1573		
Exanthem	50	3 (6,0%)	25	0 (0,0%)	3,57 [0,19; 66,52]	0,2144		
Hand-Fuß-Syndrom	50	7 (14,0%)	25	0 (0,0%)	7,65 [0,45; 128,74]	0,051		
nb = nicht berechenbar, Rego = Regorafenib, ZVT = Best Supportive Care, RR = relatives Risiko, p CMH = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel Tests, N = Stichprobengröße								
Tabelle 3: CORRECT, CTCAE Grad >=3, Inzidenzen								
AE	N Rego	Ereign. Rego (%)	N ZVT	Ereign. ZVT (%)	RR 95% KI	p CMH		
Gesamt	500	390 (78,0%)	253	124 (49,0%)	1,59 [1,39; 1,82]	<0,0001		
Diarrhoe	500	42 (8,4%)	253	5 (2,0%)	4,25 [1,7; 10,61]	0,0006		
Fatigue	500	77 (15,4%)	253	26 (10,3%)	1,5 [0,99; 2,28]	0,0535		
Exanthem	500	29 (5,8%)	253	1 (0,4%)	14,67 [2,01; 107,1]	0,0003		
Hand-Fuß-Syndrom	500	83 (16,6%)	253	1 (0,4%)	42 [5,88; 299,9]	<0,0001		
nb = nicht berechenbar, Rego = Regorafenib, ZVT = Best Supportive Care, RR = relatives Risiko, p CMH = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel Tests, N = Stichprobengröße								

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																
<div data-bbox="168 432 1113 845" style="border: 1px solid black; padding: 10px;">  <table border="1" data-bbox="302 566 974 694"> <thead> <tr> <th>Study</th> <th>Experimental Events</th> <th>Experimental Total</th> <th>Control Events</th> <th>Control Total</th> <th>Weight</th> <th>RR</th> <th>95%-CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CONCUR</td> <td>36</td> <td>50</td> <td>14</td> <td>25</td> <td>12.1%</td> <td>1.29</td> <td>[0.87; 1.90]</td> </tr> <tr> <td>CORRECT</td> <td>390</td> <td>500</td> <td>124</td> <td>253</td> <td>87.9%</td> <td>1.59</td> <td>[1.39; 1.82]</td> </tr> <tr> <td>Total (95% CI)</td> <td>550</td> <td>550</td> <td>278</td> <td>278</td> <td>100%</td> <td>1.55</td> <td>[1.35; 1.78]</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="280 750 515 774">Test for overall effect: Z=6.32 (P=0)</p> <p data-bbox="616 726 873 758">Heterogeneity: I-squared=3.6%, tau-squared=0.0008, Q=1, df=1, p=0.3085</p> <p data-bbox="616 734 873 758">Favours [experimental] Favours [control]</p> </div> <p data-bbox="156 861 1097 925">Abbildung 1: Meta-Analyse zu ‚UE mit CTCAE Grad >=3‘ aus RCT CORRECT und CONCUR (in-label)</p>	Study	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	RR	95%-CI	CONCUR	36	50	14	25	12.1%	1.29	[0.87; 1.90]	CORRECT	390	500	124	253	87.9%	1.59	[1.39; 1.82]	Total (95% CI)	550	550	278	278	100%	1.55	[1.35; 1.78]	
Study	Experimental Events	Experimental Total	Control Events	Control Total	Weight	RR	95%-CI																										
CONCUR	36	50	14	25	12.1%	1.29	[0.87; 1.90]																										
CORRECT	390	500	124	253	87.9%	1.59	[1.39; 1.82]																										
Total (95% CI)	550	550	278	278	100%	1.55	[1.35; 1.78]																										

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
----------------------	---

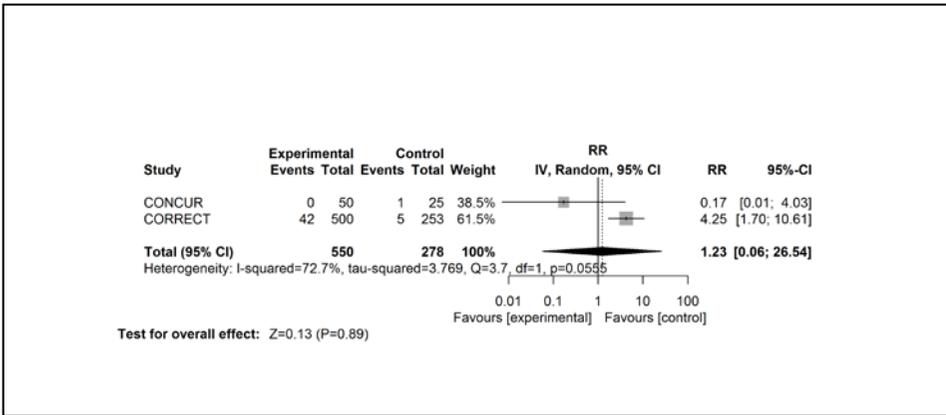
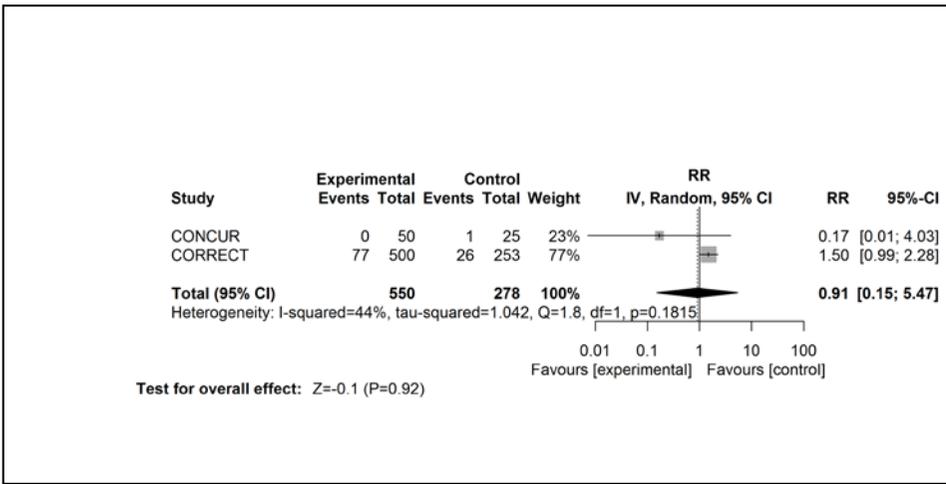


Abbildung 2: Meta-Analyse zum UE ‚Diarrhoe mit CTCAE Grad >=3‘ aus RCT CORRECT und CONCUR (in-label)



Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
----------------------	---

Abbildung 3: Meta-Analyse zum UE ‚Fatigue mit CTCAE Grad >=3‘ aus RCT CORRECT und CONCUR (in-label)

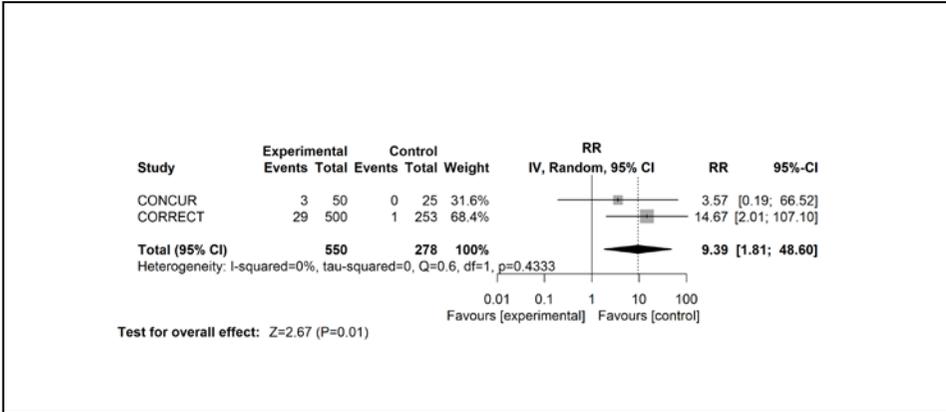
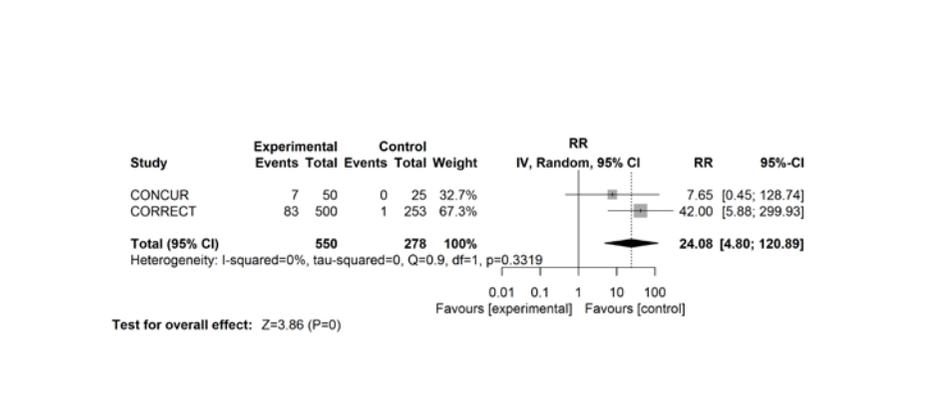


Abbildung 4: Meta-Analyse zum UE ‚Exanthem mit CTCAE Grad >=3‘ aus RCT CORRECT und CONCUR (in-label)



Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																					
<p>Abbildung 5: Meta-Analyse zum UE ‚Hand-Fuß-Syndrom mit CTCAE Grad >=3‘ aus RCT CORRECT und CONCUR (in-label)</p> <p>Ergänzend sind in der folgenden Tabelle die UE Diarrhoe und Fatigue mit CTCAE Grad 3 dargestellt.</p> <p>Tabelle 4: CONCUR in-label, CTCAE Grad 3, Inzidenzen</p> <table border="1" data-bbox="165 608 1055 863"> <thead> <tr> <th>AE</th> <th>N Rego</th> <th>Inzidenz Rego (%)</th> <th>N ZVT</th> <th>Inzidenz-ZVT (%)</th> <th>RR 95% KI</th> <th>p CMH</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Diarrhoe</td> <td>50</td> <td>0 (0,0%)</td> <td>25</td> <td>1 (4,0%)</td> <td>0,17 [0,01; 4,03]</td> <td>0,1573</td> </tr> <tr> <td>Fatigue</td> <td>50</td> <td>0 (0,0%)</td> <td>25</td> <td>1 (4,0%)</td> <td>0,17 [0,01; 4,03]</td> <td>0,1573</td> </tr> </tbody> </table> <p>nb = nicht berechenbar, Rego = Regorafenib, ZVT = Best Supportive Care, RR = relatives Risiko, p CMH = p-Wert des Cochran-Mantel-Haenszel Tests, N = Stichprobengröße</p> <p>Damit zeigt sich, dass die berichteten Raten für Diarrhoe und Fatigue jeweils mit CTCAE Grad 3 alle Ereignisse zeigen. Es traten für beide UE keine Ereignisse der Grade 4 und 5 auf.</p> <p>IV. Zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30</p> <p>Das IQWiG stellt an diversen Stellen fest, dass der pU keine verwertbaren Daten für den Endpunkt Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität vorgelegt hat und dass „das Vorgehen des pU nicht dem im Manual des Fragebogens beschriebenen Anweisungen“ entspricht (z.B. S. 6/7/8/19).</p>	AE	N Rego	Inzidenz Rego (%)	N ZVT	Inzidenz-ZVT (%)	RR 95% KI	p CMH	Diarrhoe	50	0 (0,0%)	25	1 (4,0%)	0,17 [0,01; 4,03]	0,1573	Fatigue	50	0 (0,0%)	25	1 (4,0%)	0,17 [0,01; 4,03]	0,1573	<p><u>zur Morbidität</u></p> <p><i>Progressionsfreies Überleben</i></p> <p>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</p>
AE	N Rego	Inzidenz Rego (%)	N ZVT	Inzidenz-ZVT (%)	RR 95% KI	p CMH																
Diarrhoe	50	0 (0,0%)	25	1 (4,0%)	0,17 [0,01; 4,03]	0,1573																
Fatigue	50	0 (0,0%)	25	1 (4,0%)	0,17 [0,01; 4,03]	0,1573																

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bayer hat im vorgelegten Dossier die Analysen zum EORTC QLQ-C30 auf Basis der Einzelfragen ohne Transformation in den Datenraum von 0 bis 100 durchgeführt. Grund dafür ist, dass das IQWiG, nach Einschätzung von Bayer, in der Vergangenheit Analysen der Fragebögen zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf Einzel-Domain-Ebene bevorzugte und Analysen zu zusammengefassten Domains häufig in Frage gestellt hat.</p> <p>Nachdem die Analysen des EORTC QLQ-C30 im ersten Verfahren wegen der nicht ausreichenden Rücklaufquote in der CORRECT Studie nicht berücksichtigt worden waren, wurde im vorliegenden Dossier eine Alternativ-Analyse dargestellt, in der die Einzelfragen mittels gemischter Modelle mit Wiederholmessungen analysiert wurden. Dabei wurde die standardisierte Mittelwertdifferenz berechnet, die skaleninvariant ist, sodass es keine Rolle spielt, ob die Daten auf Originalskala oder aber nach Transformation in den Datenraum von 0 bis 100 analysiert werden.</p> <p>Bayer kommt der Forderung des IQWiG nach und hat für die vorliegende Stellungnahme die Analyse des Fragebogens EORTC QLQ-C30 auf Basis der Funktionsklassen mit der entsprechenden Transformation auf den Datenraum 0 bis 100 durchgeführt (S. 44). Die verwendete Methodik entspricht dabei der im Dossier beschriebenen Vorgehensweise unter Verwendung der gemischten Modelle mit Wiederholmessungen (MMRM). Die Metaanalysen wurden ebenfalls wie im Dossier beschrieben durchgeführt.</p> <p>Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der neuen Analysen auf Basis der Funktionsklassen des EORTC QLQ-C30 sowohl für die Morbidität als</p>	<p>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.¹⁰</p> <p>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], $p < 0,001$).</p> <p>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.</p> <p><i>Symptomatik</i></p> <p>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</p>

¹⁰ European Medicines Agency (EMA). Assessment Report Stivarga (Regorafenib). 27. Juni 2013

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)								
<p>auch Lebensqualität keine Abweichungen von den im Dossier dargestellten Analysen. Die Interpretation bleibt dieselbe.</p> <p>V. Morbidität anhand EORTC QLQ-C30</p> <p>Im Ergebnis zeigt sich für die Funktionsklasse „Appetitverlust“ eine bedeutsame Heterogenität zwischen den Studien, allerdings liegen je Studie keine relevanten Unterschiede zwischen Regorafenib im Vergleich zu BSC vor.</p> <p>In der Funktionsklasse „Diarrhoe“ zeigt sich ein relevanter Unterschied zwischen Regorafenib im Vergleich zu BSC. Dieses entspricht den Analysen zum Sicherheitsprofil von Regorafenib im Vergleich zu BSC. Da Diarrhoe auch als unerwünschtes Ereignis erfasst wird und dort in die Betrachtung der Verträglichkeit eingeht, wird dieser Punkt in der Herleitung des Zusatznutzens berücksichtigt</p> <p>In allen anderen Funktionsklassen zeigt sich kein relevanter Unterschied zwischen Regorafenib im Vergleich zu BSC.</p> <p>In den folgenden Tabellen sind die Ergebnisse der Morbidität des EORTC QLQ-C30 separat für die CORRECT und die CONCUR in-label Population sowie die entsprechende Metanaalyse dargestellt.</p> <p>Tabelle 5: QLQ-C30 Funktionsklassen, CORRECT, Morbidität</p>	<p>Auswertungsmethode darstellen, wurden vom pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt.</p> <p>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.</p> <p>Hinsichtlich der Effekte auf die Symptomatik wird insgesamt ein Nachteil für die Therapie mit Regorafenib gegenüber einer Best-Supportive-Care festgestellt.</p>								
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="165 1264 300 1329">Symptomfrage</th> <th data-bbox="309 1264 555 1329">Regorafenib 160 mg</th> <th data-bbox="564 1264 810 1329">Placebo</th> <th data-bbox="819 1264 1102 1329">Regorafenib vs. Placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Symptomfrage	Regorafenib 160 mg	Placebo	Regorafenib vs. Placebo					
Symptomfrage	Regorafenib 160 mg	Placebo	Regorafenib vs. Placebo						

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung									Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	N	MW (STD) zu Studien- ein- schluss	LS- MW (SE)	N	MW (STD) zu Studien- ein- schluss	LS- MW (SE)	LS-MWD [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]	
Fatigue	478	35,6 (25,0)	9,33 (1,79)	243	32,2 (23,6)	7,08 (1,89)	2,26 [0,52; 4,00] 0,0109	0,06 [-0,09; 0,22]	
Übelkeit und Erbrechen	478	8,5 (17,6)	2,24 (0,68)	243	6,8 (14,7)	3,00 (0,82)	-0,75 [-2,03; 0,52] 0,2478	-0,05 [-0,21; 0,10]	
Schmerz	479	27,2 (28,1)	7,99 (1,64)	243	26,2 (29,1)	3,57 (1,80)	4,42 [2,42; 6,43] <0,0001	0,13 [-0,02; 0,29]	
Atemnot	476	20,2 (26,7)	6,22 (1,44)	243	17,3 (24,5)	4,88 (1,61)	1,34 [-0,64; 3,32] 0,1843	0,05 [-0,11; 0,20]	
Insomnie	477	23,6 (28,2)	2,44 (1,55)	243	25,2 (29,9)	1,59 (1,73)	0,84 [-1,29; 2,98] 0,4391	0,03 [-0,13; 0,18]	
Appetit-ver- lust	478	24,9 (33,1)	12,33 (2,06)	243	20,3 (28,4)	7,18 (2,22)	5,15 [2,83; 7,46] <0,0001	0,12 [-0,03; 0,28]	
Obstipation	478	15,9 (25,5)	2,55 (0,85)	243	16,5 (26,8)	4,23 (1,11)	-1,68 [-3,65; 0,28] 0,0934	-0,09 [-0,25; 0,06]	
Diarrhoe	477	12,7 (22,9)	5,95 (0,89)	240	12,1 (21,9)	-1,17 (1,16)	7,12 [5,07; 9,16] <0,0001	0,37 [0,22; 0,53]	
Tabelle 6: QLQ-C30 Funktionsklassen, CONCUR in-label Population, Morbidität									

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Symptom- frage	Regorafenib 160 mg			Placebo			Regorafenib vs. Placebo	
	N	MW (STD) zu Studien- ein- schluss	LS- MW (SE)	N	MW (STD) zu Studien- ein- schluss	LS- MW (SE)	LS-MWD [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]
Fatigue	50	28,7 (14,9)	6,55 (2,65)	25	29,8 (17,2)	5,37 (4,57)	1,18 [-6,97; 9,33] 0,7755	0,06 [-0,42; 0,54]
Übelkeit und Erbrechen	50	5,3 (10,9)	3,72 (1,77)	25	6,7 (18,6)	7,08 (4,03)	-3,36 [-11,17; 4,45] 0,3971	-0,22 [-0,70; 0,27]
Schmerz	50	19,0 (20,5)	6,75 (1,87)	25	22,0 (25,3)	5,38 (4,36)	1,37 [-7,13; 9,86] 0,7517	0,08 [-0,40; 0,56]
Atemnot	50	18,7 (20,4)	5,81 (1,71)	25	18,7 (23,7)	5,96 (4,15)	-0,16 [-8,31; 8,00] 0,9701	-0,01 [-0,49; 0,47]
Insomnie	50	20,7 (27,7)	4,71 (2,27)	25	20,0 (19,2)	6,47 (5,03)	-1,76 [-11,45; 7,94] 0,7215	-0,09 [-0,57; 0,39]
Appetit-ver- lust	50	14,7 (22,5)	6,87 (2,89)	25	14,7 (19,4)	14,77 (5,79)	-7,91 [-18,78; 2,96] 0,1533	-0,33 [-0,82; 0,15]
Obstipation	50	12,7 (22,2)	2,66 (1,56)	25	20,0 (28,9)	0,9 (4,17)	1,76 [-6,56; 10,08] 0,6776	0,12 [-0,36; 0,60]
Diarrhoe	50	10,0 (15,4)	3,39 (1,23)	25	12,0 (19,0)	-3,22 (3,95)	6,61 [-1,54; 14,75] 0,1113	0,49 [0,00; 0,98]

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
----------------------	---

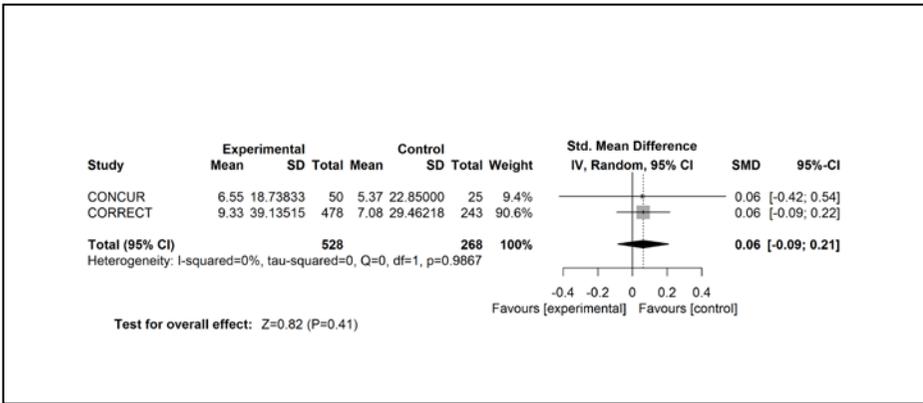
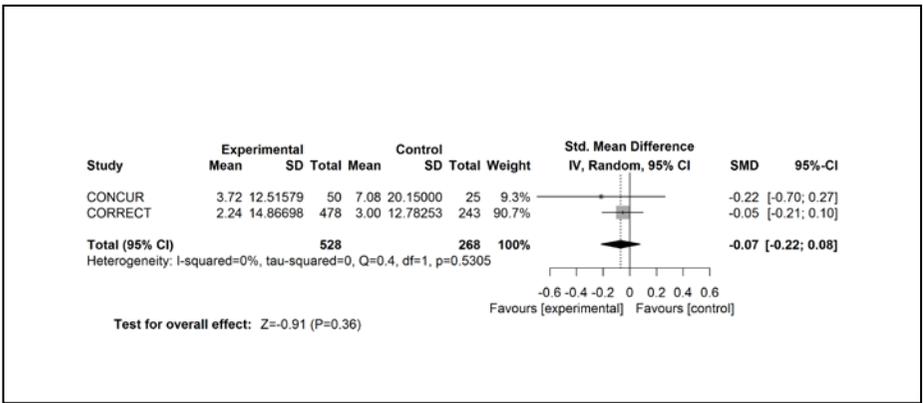


Abbildung 6: Meta-Analyse zur QLQ-C30 Funktionsklasse ‚Fatigue‘ aus RCT CORRECT und der CONCUR (in-label)



Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
----------------------	---

Abbildung 7: Meta-Analyse zur QLQ-C30 Funktionsklasse ‚Übelkeit und Erbrechen‘ aus RCT CORRECT und der CONCUR (in-label)

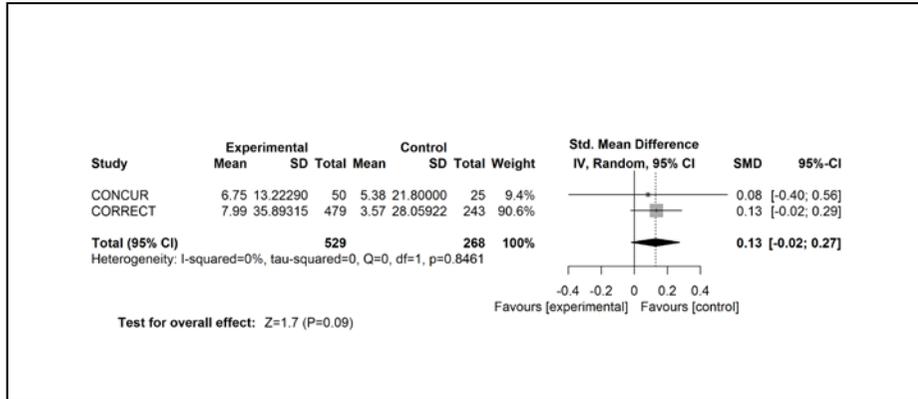
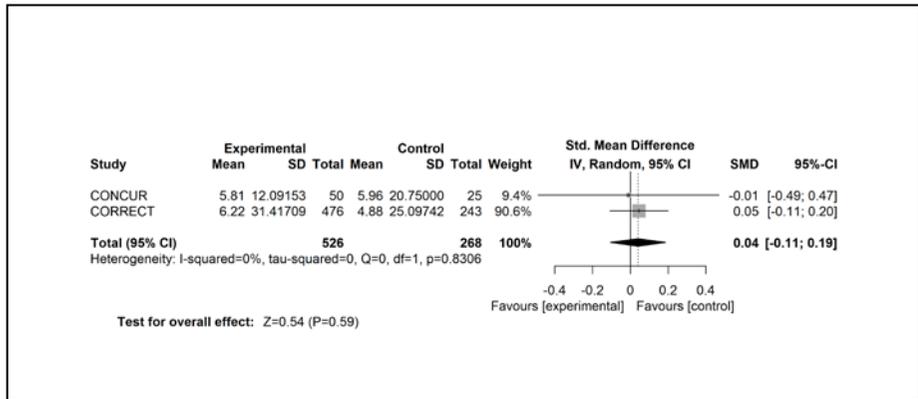


Abbildung 8: Meta-Analyse zur QLQ-C30 Funktionsklasse ‚Schmerz‘ aus RCT CORRECT und der CONCUR (in-label)



Allgemeine Anmerkung

Ergebnis nach Prüfung

(wird vom G-BA ausgefüllt)

Abbildung 9: Meta-Analyse zur QLQ-C30 Funktionsklasse ‚Atemnot‘ aus RCT CORRECT und der CONCUR (in-label)

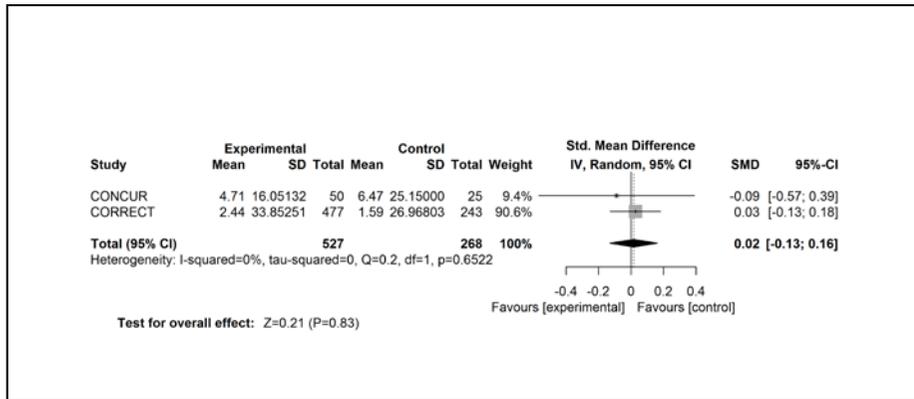
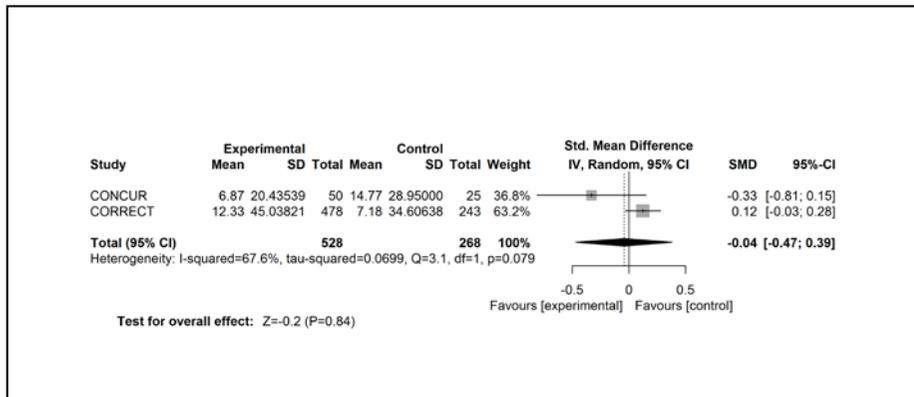


Abbildung 10: Meta-Analyse zur QLQ-C30 Funktionsklasse ‚Insomnie‘ aus RCT CORRECT und der CONCUR (in-label)



Allgemeine Anmerkung

Ergebnis nach Prüfung

(wird vom G-BA ausgefüllt)

Abbildung 11: Meta-Analyse zur QLQ-C30 Funktionsklasse ‚Appetitverlust‘ aus RCT CORRECT und der CONCUR (in-label)

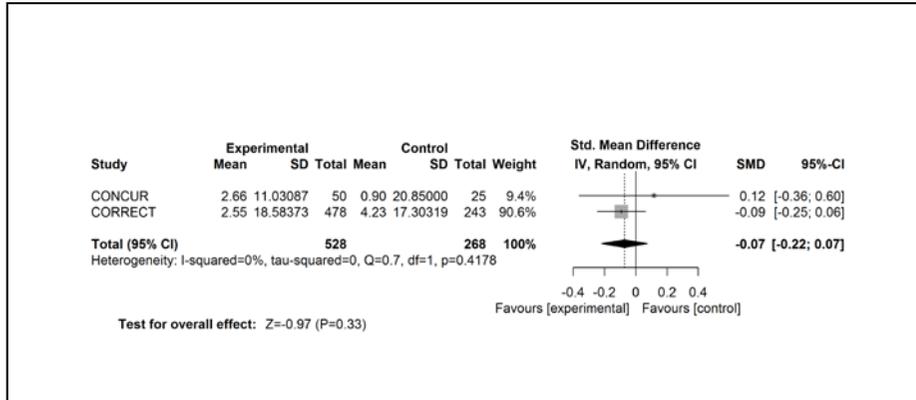
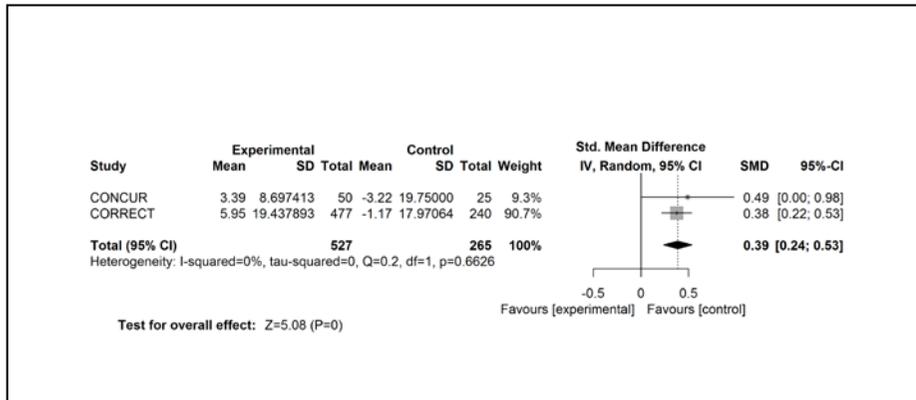


Abbildung 12: Meta-Analyse zur QLQ-C30 Funktionsklasse ‚Obstipation‘ aus RCT CORRECT und der CONCUR (in-label)



Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																										
<p>Abbildung 13: Meta-Analyse zur QLQ-C30 Funktionsklasse ‚Diarrhoe‘ aus RCT CORRECT und der CONCUR (in-label)</p> <p>VI. Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand EORTC QLQ-C30</p> <p>Im Ergebnis zeigt sich für die Funktionsklasse „Globaler Gesundheitsstatus“ eine bedeutsame Heterogenität zwischen den Studien, allerdings keine relevanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Für die übrigen Funktionsklassen findet sich weder eine bedeutsame Heterogenität zwischen den Studien noch zeigen sich in der Meta-Analyse relevante oder signifikante Behandlungsunterschiede.</p> <p>Damit finden sich auch in der neuen Analyse keine Hinweise darauf, dass die Lebensqualität durch Regorafenib und dessen Sicherheitsprofil eingeschränkt ist.</p> <p>In den nachfolgenden Tabellen sind die Analysen für die Studien CORRECT und CONCUR (in-label Population) dargestellt. Daran anschließend finden sich die Forestplots der Metaanalysen.</p> <p>Tabelle 7: QLQ-C30 Funktionsklassen, CORRECT, gesundheits-bezogene Lebensqualität</p> <table border="1" data-bbox="163 1061 1115 1377"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Funktions-klasse</th> <th colspan="3">Regorafenib 160 mg</th> <th colspan="3">Placebo</th> <th colspan="2">Regorafenib vs. Placebo</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>MW (STD) zu Studien-ein-schluss</th> <th>LS-MW (SE)</th> <th>N</th> <th>MW (STD) zu Studien-ein-schluss</th> <th>LS-MW (SE)</th> <th>LS-MWD [95%-KI] p-Wert</th> <th>SMD [95%-KI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Globaler Gesundheitssta-tus</td> <td>476</td> <td>62,6 (21,6)</td> <td>-7,83 (1,5)</td> <td>240</td> <td>64,7 (22,4)</td> <td>-6,23 (1,59)</td> <td>-1,61 [-3,1; -0,11] 0,0352</td> <td>-0,05 [-0,21; 0,10]</td> </tr> </tbody> </table>	Funktions-klasse	Regorafenib 160 mg			Placebo			Regorafenib vs. Placebo		N	MW (STD) zu Studien-ein-schluss	LS-MW (SE)	N	MW (STD) zu Studien-ein-schluss	LS-MW (SE)	LS-MWD [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]	Globaler Gesundheitssta-tus	476	62,6 (21,6)	-7,83 (1,5)	240	64,7 (22,4)	-6,23 (1,59)	-1,61 [-3,1; -0,11] 0,0352	-0,05 [-0,21; 0,10]	<p><u>zur Lebensqualität</u></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie CORRECT mit den Funktionsskalen sowie dem globalen Gesundheitsstatus des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben.</p> <p>Für die vorliegende Bewertung wird die Auswertung aus dem Addendum des IQWiG zur Dossierbewertung herangezogen, dass 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.</p> <p>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.</p> <p>Für die Skala finanzielle Schwierigkeiten zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungen.</p>
Funktions-klasse		Regorafenib 160 mg			Placebo			Regorafenib vs. Placebo																			
	N	MW (STD) zu Studien-ein-schluss	LS-MW (SE)	N	MW (STD) zu Studien-ein-schluss	LS-MW (SE)	LS-MWD [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]																			
Globaler Gesundheitssta-tus	476	62,6 (21,6)	-7,83 (1,5)	240	64,7 (22,4)	-6,23 (1,59)	-1,61 [-3,1; -0,11] 0,0352	-0,05 [-0,21; 0,10]																			

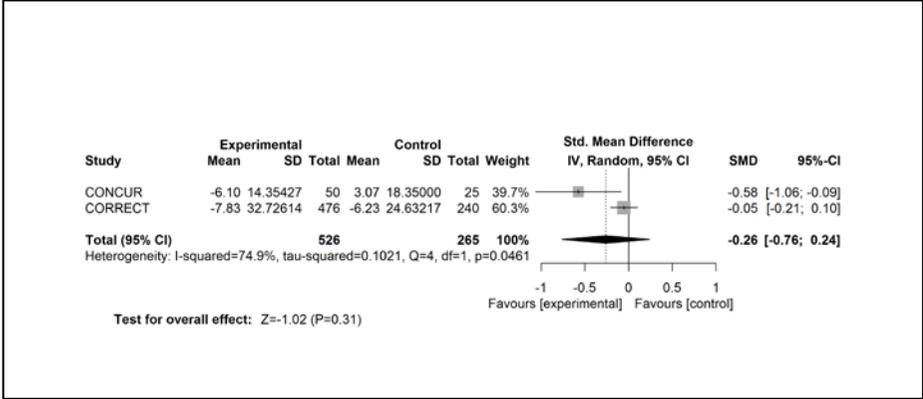
Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung									Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																										
Physisches Funktions-niveau	477	78 (19,7)	-6,91 (1,57)	243	79,7 (19,6)	-4,46 (1,65)	-2,44 [-3,91; -0,98] 0,0011	-0,08 [-0,23; 0,08]	Hinsichtlich der Effekte auf die Lebensqualität wird insgesamt ein Nachteil für die Therapie mit Regorafenib gegenüber einer Best-Supportive-Care festgestellt.																										
Rollen Funktions-niveau	478	74,5 (29,3)	-13,27 (2,29)	243	77,6 (27,3)	-7,78 (2,4)	-5,49 [-7,57; -3,41] <0,0001	-0,12 [-0,27; 0,04]																											
Emotionales Funktions-niveau	477	78,2 (20,8)	-2,37 (1,33)	241	79,3 (20,0)	0,5 (1,43)	-2,87 [-4,38; -1,37] 0,0002	-0,11 [-0,26; 0,05]																											
Kognitives Funktions-niveau	477	88,7 (15,8)	-4,46 (1,16)	241	87,3 (16,6)	-2,15 (1,25)	-2,31 [-3,63; -1,00] 0,0006	-0,1 [-0,25; 0,06]																											
Soziales Funktions-niveau	477	77,3 (25,7)	-7,45 (1,82)	241	80,5 (24,3)	0,19 (1,96)	-7,64 [-9,63; -5,64] <0,0001	-0,21 [-0,36; -0,05]																											
Finanzielle Schwierigkeiten	476	15,6 (26,2)	0,22 (0,53)	240	13,6 (23,8)	-0,57 (0,82)	0,79 [-0,92; 2,50] 0,3626	0,07 [-0,09; 0,22]																											
<p>Tabelle 8: QLQ-C30 Funktionsklassen, CONCUR in-label Population, gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Symptomfrage</th> <th colspan="3">Regorafenib 160 mg</th> <th colspan="3">Placebo</th> <th colspan="2">Regorafenib vs. Placebo</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>MW (STD) zu Studieneinschluss</th> <th>LS-MW (SE)</th> <th>N</th> <th>MW (STD) zu Studieneinschluss</th> <th>LS-MW (SE)</th> <th>LS-MWD [95%-KI] p-Wert</th> <th>SMD [95%-KI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Globaler Gesundheitsstatus</td> <td>50</td> <td>69,3 (17,7)</td> <td>-6,1 (2,03)</td> <td>25</td> <td>55,3 (18,9)</td> <td>3,07 (3,67)</td> <td>-9,17 [-15,88; -2,46] 0,0076</td> <td>-0,58 [-1,06; -0,09]</td> </tr> </tbody> </table>										Symptomfrage	Regorafenib 160 mg			Placebo			Regorafenib vs. Placebo		N	MW (STD) zu Studieneinschluss	LS-MW (SE)	N	MW (STD) zu Studieneinschluss	LS-MW (SE)	LS-MWD [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]	Globaler Gesundheitsstatus	50	69,3 (17,7)	-6,1 (2,03)	25	55,3 (18,9)	3,07 (3,67)	-9,17 [-15,88; -2,46] 0,0076	-0,58 [-1,06; -0,09]
Symptomfrage	Regorafenib 160 mg			Placebo			Regorafenib vs. Placebo																												
	N	MW (STD) zu Studieneinschluss	LS-MW (SE)	N	MW (STD) zu Studieneinschluss	LS-MW (SE)	LS-MWD [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]																											
Globaler Gesundheitsstatus	50	69,3 (17,7)	-6,1 (2,03)	25	55,3 (18,9)	3,07 (3,67)	-9,17 [-15,88; -2,46] 0,0076	-0,58 [-1,06; -0,09]																											

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
----------------------	--	--	--	--	--	---	--	--

Physisches Funktions-niveau	50	83,1 (14,2)	-6,3 (1,65)	25	78,4 (16,7)	-6,25 (3,44)	-0,05 [-6,59; 6,48] 0,9874	0,00 [-0,48; 0,48]
Rollen Funktions-niveau	50	85,7 (18,4)	-10,32 (3,08)	25	76,7 (30,4)	-2,7 (5,28)	-7,62 [-17,05; 1,81] 0,1127	-0,32 [-0,81; 0,16]
Emotionales Funktions-niveau	50	84,5 (15,2)	-1,49 (2,02)	25	81,3 (15,6)	-3,15 (3,85)	1,66 [-5,46; 8,78] 0,6459	0,10 [-0,38; 0,58]
Kognitives Funktions-niveau	50	89,3 (15,3)	-4,75 (1,58)	25	84,0 (17,7)	-4,87 (3,67)	0,12 [-7,03; 7,26] 0,9742	0,01 [-0,47; 0,49]
Soziales Funktions-niveau	50	79,7 (21,6)	-5,61 (3,11)	25	70,7 (19,4)	-7,46 (5,79)	1,85 [-8,79; 12,49] 0,7327	0,07 [-0,41; 0,55]
Finanzielle Schwierigkeiten	50	31,3 (29,7)	-4,05 (1,59)	25	41,3 (35,1)	0,14 (4,29)	-4,20 [-12,77; 4,38] 0,3364	-0,27 [-0,75; 0,21]



Allgemeine Anmerkung

Ergebnis nach Prüfung

(wird vom G-BA ausgefüllt)

Abbildung 14: Meta-Analyse zur QLQ-C30 Funktionsklasse ‚Globaler Gesundheitsstatus‘ aus RCT CORRECT und CONCUR (in-label)

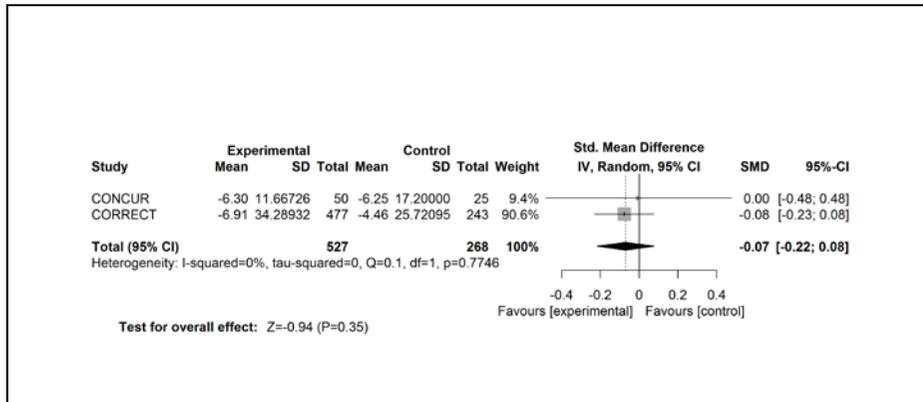
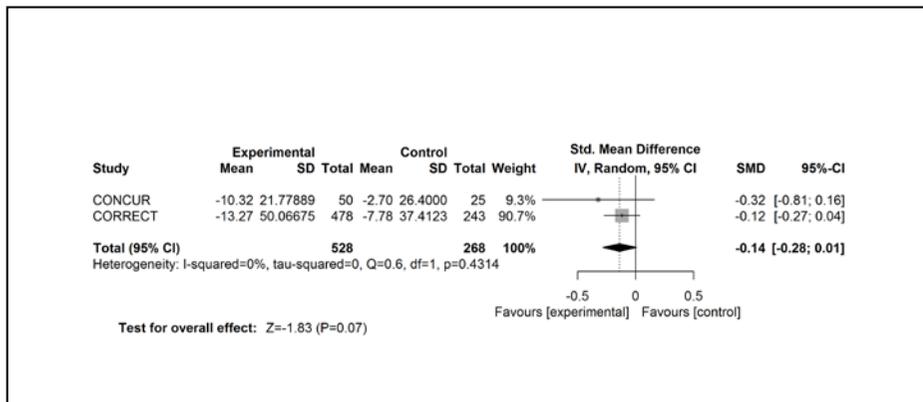


Abbildung 15: Meta-Analyse zur QLQ-C30 Funktionsklasse ‚Physisches Funktionsniveau‘ aus RCT CORRECT und der CONCUR (in-label)



Allgemeine Anmerkung

Ergebnis nach Prüfung

(wird vom G-BA ausgefüllt)

Abbildung 16: Meta-Analyse zur QLQ-C30 Funktionsklasse ‚Rollen Funktionsniveau‘ aus RCT CORRECT und der CONCUR (in-label)

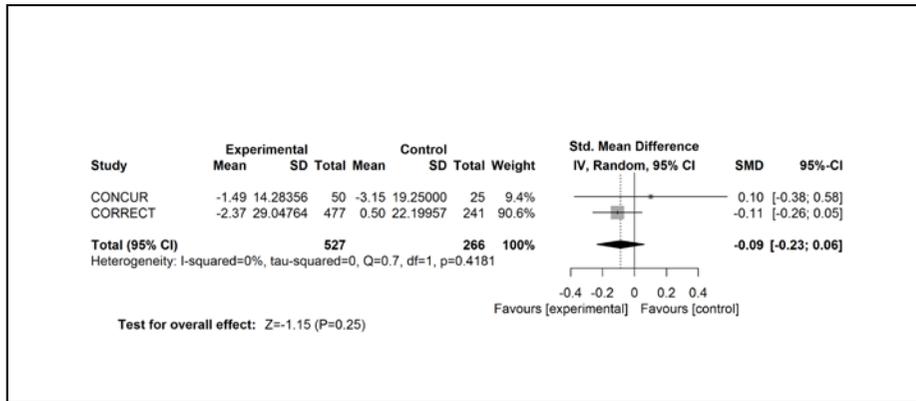
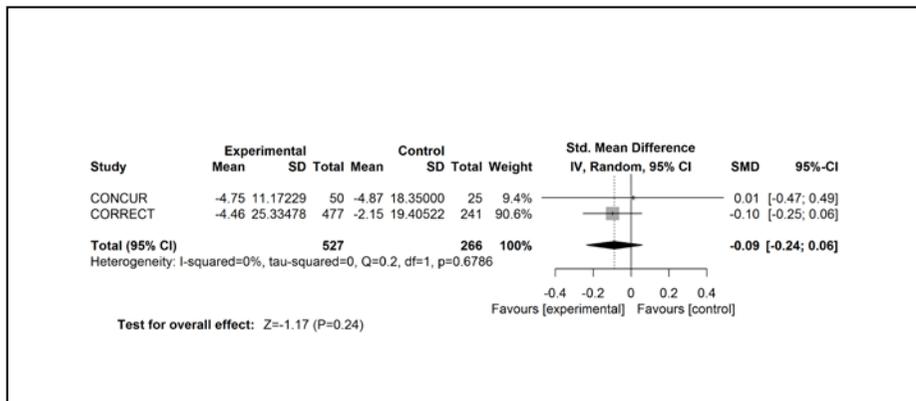


Abbildung 17: Meta-Analyse zur QLQ-C30 Funktionsklasse ‚Emotionales Funktionsniveau‘ aus RCT CORRECT und der CONCUR (in-label)



Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung

Ergebnis nach Prüfung

(wird vom G-BA ausgefüllt)

Abbildung 18: Meta-Analyse zur QLQ-C30 Funktionsklasse ‚Kognitives Funktionsniveau‘ aus RCT CORRECT und der CONCUR (in-label)

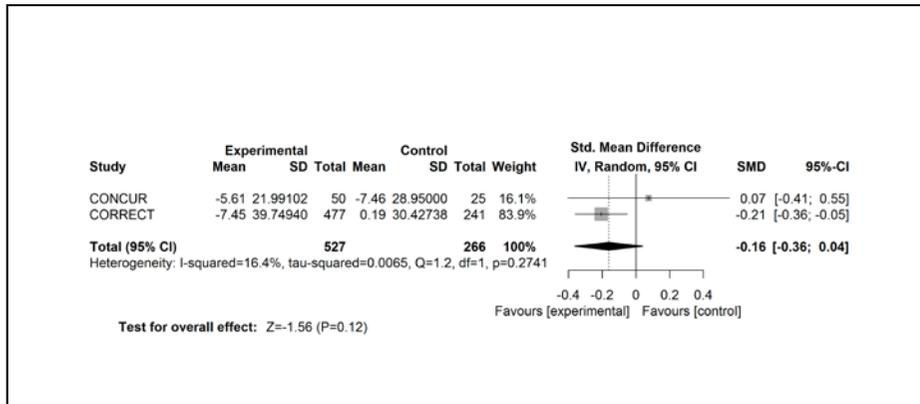
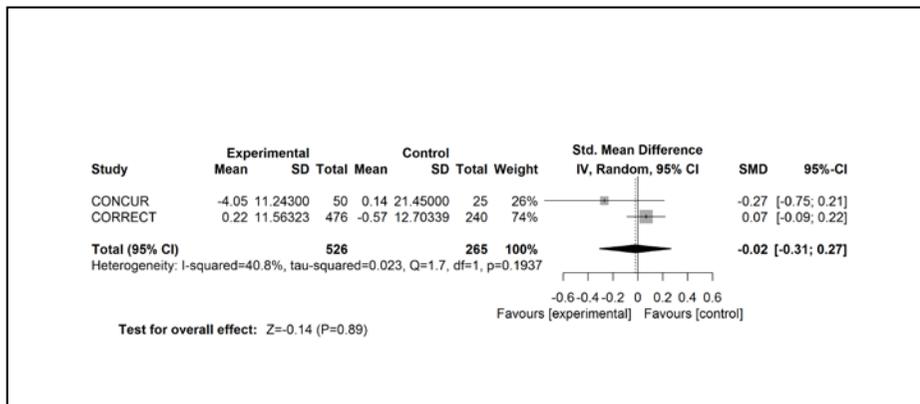


Abbildung 19: Meta-Analyse zur QLQ-C30 Funktionsklasse ‚Soziales Funktionsniveau‘ aus RCT CORRECT und der CONCUR (in-label)



Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																			
<p>Abbildung 20: Meta-Analyse zur QLQ-C30 Funktionsklasse ‚Finanzielle Schwierigkeiten‘ aus RCT CORRECT und der CONCUR (in-label)</p> <p>VII. EQ-5D Index Score</p> <p>Das IQWiG merkt an, dass eine Interpretation der einzelnen Domänen des EQ-5D nur unter Berücksichtigung des Index Score möglich sei. Um auch hier eine höchstmögliche Transparenz zu ermöglichen, wurde der Index Score analog den Einzeldomänen ausgewertet.</p> <p>Die Metaanalyse des EQ-5D Index-Score zeigt weder einen Hinweis auf Heterogenität der Studien noch einen Hinweis auf einen Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen.</p> <p>In der folgenden Tabelle sind die Ergebnisse für die beiden Studien dargestellt, gefolgt vom Forestplot der Metaanalyse.</p> <p>Tabelle 9: EQ-5D Index-Score, CORRECT und CONCUR in-label</p> <table border="1" data-bbox="165 970 1115 1380"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Studie</th> <th colspan="3">Regorafenib 160 mg</th> <th colspan="3">Placebo</th> <th colspan="2">Regorafenib vs. Placebo</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>MW (STD) zu Studien- ein- schluss</th> <th>LS- MW (SE)</th> <th>N</th> <th>MW (STD) zu Studien- einschluss</th> <th>LS- MW (SE)</th> <th>LS-MWD [95%-KI] p-Wert</th> <th>SMD [95%-KI]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CORRECT</td> <td>473</td> <td>0,7 (0,3)</td> <td>-0,07 (0,02)</td> <td>239</td> <td>0,7 (0,3)</td> <td>-0,07 (0,02)</td> <td>-0,01 [-0,03; 0,01] 0,6102</td> <td>-0,01 [-0,17; 0,14]</td> </tr> <tr> <td>CONCUR in-label pop- ulation</td> <td>50</td> <td>0,8 (0,2)</td> <td>-0,1 (0,02)</td> <td>25</td> <td>0,8 (0,1)</td> <td>-0,09 (0,05)</td> <td>-0,01 [-0,11; 0,09] 0,8136</td> <td>-0,06 [-0,54; 0,42]</td> </tr> </tbody> </table>	Studie	Regorafenib 160 mg			Placebo			Regorafenib vs. Placebo		N	MW (STD) zu Studien- ein- schluss	LS- MW (SE)	N	MW (STD) zu Studien- einschluss	LS- MW (SE)	LS-MWD [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]	CORRECT	473	0,7 (0,3)	-0,07 (0,02)	239	0,7 (0,3)	-0,07 (0,02)	-0,01 [-0,03; 0,01] 0,6102	-0,01 [-0,17; 0,14]	CONCUR in-label pop- ulation	50	0,8 (0,2)	-0,1 (0,02)	25	0,8 (0,1)	-0,09 (0,05)	-0,01 [-0,11; 0,09] 0,8136	-0,06 [-0,54; 0,42]	
Studie		Regorafenib 160 mg			Placebo			Regorafenib vs. Placebo																												
	N	MW (STD) zu Studien- ein- schluss	LS- MW (SE)	N	MW (STD) zu Studien- einschluss	LS- MW (SE)	LS-MWD [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]																												
CORRECT	473	0,7 (0,3)	-0,07 (0,02)	239	0,7 (0,3)	-0,07 (0,02)	-0,01 [-0,03; 0,01] 0,6102	-0,01 [-0,17; 0,14]																												
CONCUR in-label pop- ulation	50	0,8 (0,2)	-0,1 (0,02)	25	0,8 (0,1)	-0,09 (0,05)	-0,01 [-0,11; 0,09] 0,8136	-0,06 [-0,54; 0,42]																												

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
----------------------	---

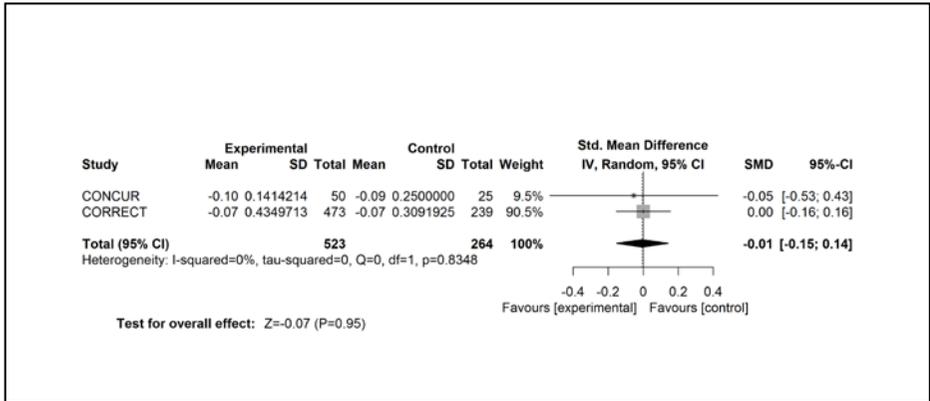


Abbildung 21: Meta-Analyse zum EQ-5D Index Score aus RCT CORRECT und CONCUR (in-label)

VIII. EQ-5D VAS

Das IQWiG merkt in seinem Bericht unter „Eingeschlossene Endpunkte“ an, dass Bayer die EQ-5D VAS der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet habe. Das Institut ordnet die über die European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions visuelle Analogskala (EQ-5D VAS) gemessenen Ergebnisse unter dem Terminus „Gesundheitszustand“ im selben Abschnitt allerdings der Endpunktkategorie Morbidität und nicht der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu. Es führt aus, dass die EQ-5D VAS den globalen Gesundheitszustand abfrage und daher in der vorliegenden Nutzenbewertung als Morbiditätsendpunkt eingeschlossen werde.

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hierzu merkt Bayer an, dass die EQ-5D VAS als sogenanntes „Ein-Item-Instrument“ zur generischen Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität international eingesetzt wird und sich auch als solches etabliert hat (44). Hierbei wird in der wissenschaftlichen Literatur unter anderem auch die Anwendung neben anderen Instrumenten der gesundheitsbezogenen Lebensqualitätserhebung empfohlen (45). Dieser Empfehlung ist auch Bayer mit der parallelen Anwendung des EORTC QLQ-C30 gefolgt. Die EQ-5D VAS ist somit nicht als Erhebungsinstrument der Morbidität sondern eindeutig der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einzuordnen. Dies wird auch in der wissenschaftlichen Literatur so untermauert, wo die Erhebung der Lebensqualität mittels EQ-5D VAS den nutzentheoretischen Lebensqualitätserhebungsverfahren zugeordnet wird, die in der Wohlfahrtstheorie fundiert sind (46). Die EQ-5D VAS liefert in diesem Zusammenhang Nutzwerte und keine dimensionslose Gesundheitszustände, wie das IQWiG durch seine eigene Zuordnung in die Endpunktkategorie Morbidität suggeriert.</p> <p>Das IQWiG hatte bereits in seiner ersten Nutzenbewertung zu Regorafenib (A13-37) vom 19.12.2013 festgehalten, dass die EQ-5D VAS einen globalen Gesundheitsstatus abbildet. Allerdings basiere der EQ-5D VAS auf einer Frage und sei alleine nicht geeignet, das komplexe Konstrukt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität abzubilden. Daraufhin hatte das IQWiG die Berücksichtigung der EQ-5D VAS ausgeschlossen. Aus dem inkongruenten Vorgehen des IQWiG im Umgang mit der EQ-5D VAS zwischen beiden, zeitlich nicht weit auseinanderliegenden Nutzenbewertungen zu Regorafenib in der Indikation mKRK entsteht der Eindruck einer gewissen Volatilität, die keine Planungssicherheit beim pharmazeutischen Unternehmen sowohl hinsichtlich der Studiendurchführung als auch hinsichtlich der Einbringung entsprechender Ergebnisse in die einzureichenden Dossiers gewährleistet.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme.

Literaturverzeichnis

1. Bayer Vital GmbH. Schriftliche Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach §35a SGB V zu Regorafenib (Stivarga) vom 23.01.2014. 2014.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch Regorafenib gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV, Beratungsanforderung 2014-B-040. 2014.
3. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Beratung zu Regorafenib - Schriftliche Stellungnahme -. 2015.
4. Bayer Vital GmbH. Anteil von Patienten im ECOG Performance Status 2 in Phase III-Studien beim metastasierten kolorektalen Karzinom. 2016.
5. Polite BN, Sing A, Sargent DJ, Grothey A, Berlin J, Kozloff M, et al. Exploring racial differences in outcome and treatment for metastatic colorectal cancer: results from a large prospective observational cohort study (BRiTE). *Cancer*. 2012 Feb 15;118(4):1083-90.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe 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 2014.
7. Elting LS, Cooksley C, Bekele BN, Frumovitz M, Avritscher EB, Sun C, et al. Generalizability of cancer clinical trial results: prognostic differences between participants and nonparticipants. *Cancer*. 2006 Jun 1;106(11):2452-8.
8. Heng DY, Choueiri TK, Rini BI, Lee J, Yuasa T, Pal SK, et al. Outcomes of patients with metastatic renal cell carcinoma that do not meet eligibility criteria for clinical trials. *Ann Oncol*. 2014 Jan;25(1):149-54.
9. Mengis C, Aebi S, Tobler A, Dahler W, Fey MF. Assessment of differences in patient populations selected for excluded from participation in clinical phase III acute myelogenous leukemia trials. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003 Nov 1;21(21):3933-9.
10. Mitchell AP, Harrison MR, Walker MS, George DJ, Abernethy AP, Hirsch BR. Clinical Trial Participants With Metastatic Renal Cell Carcinoma Differ From Patients Treated in Real-World Practice. *Journal of oncology practice / American Society of Clinical Oncology*. 2015 Nov;11(6):491-7.
11. Sorbye H, Pfeiffer P, Cavalli-Bjorkman N, Qvortrup C, Holsen MH, Wentzel-Larsen T, et al. Clinical trial enrollment, patient characteristics, and survival differences in prospectively registered metastatic colorectal cancer patients. *Cancer*. 2009 Oct 15;115(20):4679-87.
12. Unger JM, Barlow WE, Martin DP, Ramsey SD, Leblanc M, Etzioni R, et al. Comparison of survival outcomes among cancer patients treated in and out of clinical trials. *Journal of the National Cancer Institute*. 2014 Mar;106(3):dju002.
13. Zulman DM, Sussman JB, Chen X, Cigolle CT, Blaum CS, Hayward RA. Examining the evidence: a systematic review of the inclusion and analysis of older adults in randomized controlled trials. *Journal of general internal medicine*. 2011 Jul;26(7):783-90.
14. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Prausova J, Macarulla T, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012 Oct 1;30(28):3499-506.

15. Frassinetti Lea. Aflibercept + FOLFIRI for treatment of metastatic colorectal cancer after oxaliplatin failure: 4th interim safety data from the global aflibercept safety and QoL program, Poster 528P. *Ann Oncol.* 2014;25(Suppl. 4):iv167-iv209.
16. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2004 May 1;22(9):1589-97.
17. Moro-Sibilot D, Vergnenegre A, Smit EF, Toy E, Parente B, Schmitz S, et al. Second-line therapy for NSCLC in clinical practice: baseline results of the European SELECTTION observational study. *Current medical research and opinion.* 2010 Nov;26(11):2661-72.
18. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2000 May;18(10):2095-103.
19. Fossella FV, DeVore R, Kerr RN, Crawford J, Natale RR, Dunphy F, et al. Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2000 Jun;18(12):2354-62.
20. Herbst RS, Prager D, Hermann R, Fehrenbacher L, Johnson BE, Sandler A, et al. TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2005 Sep 1;23(25):5892-9.
21. Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* 2012 Mar;13(3):239-46.
22. Cioffi P, Marotta V, Fanizza C, Giglioni A, Natoli C, Petrelli F, et al. Effectiveness and response predictive factors of erlotinib in a non-small cell lung cancer unselected European population previously treated: a retrospective, observational, multicentric study. *Journal of oncology pharmacy practice : official publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners.* 2013 Sep;19(3):246-53.
23. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *The New England journal of medicine.* 2007 Jan 11;356(2):125-34.
24. Hess G, Borker R, Fonseca E. Treatment patterns: targeted therapies indicated for first-line management of metastatic renal cell carcinoma in a real-world setting. *Clinical genitourinary cancer.* 2013 Jun;11(2):161-7.
25. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *The New England journal of medicine.* 2007 Jan 11;356(2):115-24.
26. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *The New England journal of medicine.* 2013 Aug 22;369(8):722-31.
27. Perez-Valderrama B, Arranz Arijia JA, Rodriguez Sanchez A, Pinto Marin A, Borrega Garcia P, Castellano Gaunas DE, et al. Validation of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) prognostic model for first-line pazopanib in metastatic renal carcinoma: The Spanish Oncologic Genitourinary Group (SOGUG) SPAZO study. *Ann Oncol.* 2015 Dec 9.

28. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Ou SS, et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008 Nov 20;26(33):5422-8.
29. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *The New England journal of medicine*. 2007 May 31;356(22):2271-81.
30. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet*. 2008 Aug 9;372(9637):449-56.
31. Pal SK, Jonasch E, Signorovitch JE, Reichmann WM, Li N, Liu Z, et al. Real-world dosing and drug costs with everolimus or axitinib as second targeted therapies for advanced renal cell carcinoma: a retrospective chart review in the US. *Journal of medical economics*. 2015 Dec 12:1-23.
32. Bergmann L, Goebell PJ, Kube U, Kindler M, Herrmann E, Janssen J, et al. Everolimus in metastatic renal cell carcinoma after failure of initial vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor (VEGFr-TKI) therapy: results of an interim analysis of a non-interventional study. *Onkologie*. 2013;36(3):95-100.
33. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2011 Dec 3;378(9807):1931-9.
34. Flinn IW, van der Jagt R, Kahl BS, Wood P, Hawkins TE, Macdonald D, et al. Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study. *Blood*. 2014 May 8;123(19):2944-52.
35. Becker M, Tschechne B, Reeb M, Schwinger U, Bruch HR, Frank M, et al. Bendamustine as first-line treatment in patients with advanced indolent non-Hodgkin lymphoma and mantle cell lymphoma in German routine clinical practice. *Annals of hematology*. 2015 Sep;94(9):1553-8.
36. Coiffier B, Lepage S, Pedersen LM, Gadeberg O, Fredriksen H, van Oers MH, et al. Safety and efficacy of ofatumumab, a fully human monoclonal anti-CD20 antibody, in patients with relapsed or refractory B-cell chronic lymphocytic leukemia: a phase 1-2 study. *Blood*. 2008 Feb 1;111(3):1094-100.
37. Moreno C, Montillo M, Panayiotidis P, Dimou M, Bloor A, Dupuis J, et al. Ofatumumab in poor-prognosis chronic lymphocytic leukemia: a phase IV, non-interventional, observational study from the European Research Initiative on Chronic Lymphocytic Leukemia. *Haematologica*. 2015 Apr;100(4):511-6.
38. Cohen SB, Emery P, Greenwald MW, Dougados M, Furie RA, Genovese MC, et al. Rituximab for rheumatoid arthritis refractory to anti-tumor necrosis factor therapy: Results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial evaluating primary efficacy and safety at twenty-four weeks. *Arthritis and rheumatism*. 2006 Sep;54(9):2793-806.
39. Wendler J, Burmester GR, Sorensen H, Krause A, Richter C, Tony HP, et al. Rituximab in patients with rheumatoid arthritis in routine practice (GERINIS): six-year results from a prospective, multicentre, non-interventional study in 2,484 patients. *Arthritis research & therapy*. 2014;16(2):R80.
40. van Cutsem E, et al. Results from the large, open-label phase 3b CONSIGN study of regorafenib in patients with previously treated metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2015;26(Suppl. 4):iv117-iv21.
41. 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 Jan 26;381(9863):303-12.

42. Li J, Qin S, Xu R, Yau TC, Ma B, Pan H, et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2015 Jun;16(6):619-29.

43. iOMEDICO AG. Tumorregister Kolorektales Karzinom, Auswertung August 2015.

44. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Annals of medicine*. 2001 Jul;33(5):337-43.

45. Kohlmann T. [Measuring quality of life: as simple as possible and as detailed as necessary]. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen*. 2014;108(2-3):104-10.

46. Greiner W, Klose K. [Valuation of health-related quality of life and utilities in health economics]. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen*. 2014;108(2-3):120-5.

1.3 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Datum	25. Januar 2016
Stellungnahme zu	Regorafenib, Nr. 352, A15-43, Version 1.0, Stand: 23. Dezember 2015
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer; www.akdae.de

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Darmkrebs ist die zweithäufigste Krebserkrankung bei Frauen und die dritthäufigste bei Männern (1).</p> <p>Bei 20–34 % der Patienten mit kolorektalem Karzinom (CRC) sind bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Metastasen nachweisbar (2). Zusätzlich werden bei etwa 50–60 % der Patienten im weiteren Krankheitsverlauf Metastasen auftreten, darunter in ca. 80–90 % nicht resezierbare Lebermetastasen.</p> <p>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 (3):</p> <ul style="list-style-type: none">• 5-Fluorouracil/Leukovorin und Irinotecan (FOLFIRI) oder Irinotecan alleine• +/- Bevacizumab (4) oder Aflibercept (5) (monoklonaler Antikörper bzw. rekombinantes Fusionsprotein, die an den Gefäßwachstumsfaktor „Vascular Endothelial Growth Factor“ (VEGF) binden) bzw.• +/- Cetuximab (6) oder Panitumumab (7) bei Ras-Wildtyp (monoklonale Antikörper, die spezifisch gegen den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor „Epidermal Growth Factor Receptor“ (EGFR) gerichtet sind)• Mitomycin C + Fluoropyrimidin <p>Irinotecan ist gegen Oxaliplatin austauschbar, falls Irinotecan Bestandteil der Erstlinientherapie war (3).</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Regorafenib ist ein Hemmstoff multipler Proteinkinasen, der nach Versagen anderer Therapieoptionen für Patienten mit mCRC seit 2013 zur Verfügung steht. Die Proteinkinasen, die durch Regorafenib blockiert werden, beeinflussen die Angiogenese (VEGFR1, -2, -3, Tie2), Onkogenese (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAF^{V600E}) und die Mikroumgebung des Tumors (PDGFR, FGFR) (8;9).</p> <p>Die AkdÄ hatte sich bereits beim ersten Verfahren der frühen Nutzenbewertung zu Regorafenib ausführlich geäußert (10). Mehrere der damals aufgeführten Kritikpunkte sind weiterhin gültig und werden im Folgenden erneut erwähnt.</p> <p>Die aktuelle zweite Bewertung in der Indikation „erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom, die zuvor mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind“ erfolgt nach Ablauf der Befristung des ersten Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Der G-BA hat für Regorafenib „Best Supportive Care“ (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) festgelegt.</p> <p>Die AkdÄ stimmt dieser ZVT zu.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u></p> <p>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.</p> <p>Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, Patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>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-</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Care als zweckmäßige Vergleichstherapie wird von einer ausschließlich palliativen Zielsetzung der Behandlung ausgegangen.
	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>Eingeschlossen wurden die zulassungsrelevante („pivotal trial“) multinationale, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie (CORRECT) (11) sowie eine weitere multinationale, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie (CONCUR), welche in Asien durchgeführt wurde (12).</p> <p>Unsicherheiten bei den Ergebnissen, aber auch Kritikpunkte an der CORRECT- und der CONCUR-Studie (siehe Seiten 5–10) erschweren aus Sicht der AkdÄ eine aussagekräftige Bewertung des Zusatznutzens von Regorafenib.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die erneute Nutzenbewertung von Regorafenib nach Fristablauf liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>auf ältere Patienten und Patienten mit einem schlechteren ECOG-Performance-Status.</p> <p>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.</p>
	<p><u>Kritik an den Studien</u></p> <p><u>CORRECT</u></p> <p>In die CORRECT-Studie wurden nur jüngere Patienten 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 anhand epidemiologischer Untersuchungen nachgewiesenen mittleren Erkrankungsalter von Patienten mit mCRC (71 Jahre für Männer und 75 Jahre für Frauen (1)) und spiegelt deshalb das im Versorgungsalltag behandelte Patientenkollektiv unzureichend wider (8;10). Zusätzlich waren im Regorafenib-Arm weniger Patienten mit einer KRAS-</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die erneute Nutzenbewertung von Regorafenib nach Fristablauf liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.</p> <p>Die vorliegenden Ergebnisse zur Mortalität zeigen eine relevante Verlängerung der Überlebensdauer auf, der ein bedeutsamer Nachteil bei den Nebenwirkungen gegenüber steht, bei zugleich negativen</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Dossier pU, Modul 4A, S. 84</p> <p>IQWiG Dossierbewertung, S. 16</p>	<p>Mutation (54 % vs. 62 %) (11), was sowohl prognostisch, als auch für das Ausmaß der Vorbehandlung eine Rolle spielt (9).</p> <p><u>CONCUR</u></p> <p>In die CONCUR-Studie sind nur asiatische Patienten eingeschlossen worden, was die Frage der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Patienten anderer Ethnien aufwirft.</p> <p>Von den 204 im Verhältnis von 2:1 auf Regorafenib + BSC oder Placebo + BSC randomisierten Patienten sind für diese Nutzenbewertung auch nur Teilpopulationen relevant, da nicht alle Patienten mit VEGF- und, falls erforderlich, mit EGFR-Inhibitoren behandelt worden waren. Es verbleiben damit nur 50 auswertbare Patienten des Regorafenib-Arms und 25 Patienten des Placebo-Arms. Diese Subpopulation („label-konforme Teilpopulation“) wurde bereits im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) identifiziert und analysiert.</p> <p>Aufgrund der kleinen Patientenzahl ist die Aussagekraft der Ergebnisse zu Wirksamkeit und Sicherheit stark eingeschränkt.</p> <p>Das mediane Alter betrug 57 Jahre im Regorafenib-Arm und 54 Jahre im Placebo-Arm. Es handelt sich also ebenfalls um Patienten, die deutlich jünger sind als die in der täglichen klinischen Praxis behandelten Erkrankten.</p>	<p>Effekten von Regorafenib auf die Lebensqualität und auf die krankheitsbedingte Symptomatik.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>geringen Verlängerung der Überlebensdauer in der Gesamtbewertung nicht überwiegt.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>
IQWiG Dossierbe- wertung, S. 23	<p><u>Endpunkte</u></p> <p><u>CORRECT</u></p> <p>Im Gesamtüberleben (OS) zeigte sich ein geringer Vorteil 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) (10).</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die erneute Nutzenbewertung von Regorafenib nach Fristablauf liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Dossier pU, Modul 4A, S. 129	<p>Daten der Originalpublikation zeigen, dass der Vorteil für Regorafenib nur beim Kolonkarzinom besteht: Kolonkarzinom HR 0,7 (95 % CI 0,56–0,89) vs. Rektumkarzinom HR 0,95 (0,63–1,43) (11).</p> <p>Bezüglich des progressionsfreien Überlebens (PFS) zeigte sich im Regorafenib-Arm lediglich ein Vorteil von sieben 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; $p < 0,000001$) (10).</p> <p>Ob derartig geringe Effekte tatsächlich für Patienten relevant sind – auch angesichts der häufig begrenzten Übertragbarkeit von Zulassungsstudien auf die Behandlung nicht selektierter Patienten in der Routineversorgung – wird kontrovers diskutiert (13–15). Deshalb fordert die „Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man“ (15) zu Recht den Nachweis einer deutlichen Reduktion der tumorbedingten Symptome bzw. eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität des Patienten (10;14;15). Die CORRECT-Studie liefert diese wichtigen Daten nicht.</p> <p>Dazu das IQWiG: „Für die Endpunkte Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität sind die vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegten Daten basierend auf Skalen des EORTC QLQ-C30 nicht verwertbar. Der pU hat, im Gegensatz zum Vorgehen in seinem ursprünglichen Dossier, keine Auswertungen herangezogen, die den Vorgaben des Manuals entsprechen.“</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p data-bbox="161 529 286 635">IQWiG Dossierbe- wertung, S. 19</p> <p data-bbox="161 746 286 852">IQWiG Dossierbe- wertung, S. 24</p> <p data-bbox="161 963 286 1069">IQWiG Dossierbe- wertung, S. 26</p>	<p data-bbox="324 545 1218 679">Angesichts der palliativen Behandlungssituation sind diese Daten aber unverzichtbar, insbesondere aufgrund der Toxizität (s. u.) von Regorafenib und der allenfalls moderaten Verlängerung des OS durch Verabreichung des Wirkstoffes (10).</p> <p data-bbox="324 695 1218 762">Lediglich zum Gesundheitszustand lagen – basierend auf der visuellen Analogskala EQ-5D – relevante Ergebnisse vor:</p> <p data-bbox="324 778 1218 948">Nebenwirkungen waren häufiger im Regorafenib-Arm (11;16;17). Insbesondere schwere Nebenwirkungen (Grad 3) waren statistisch signifikant häufiger im Regorafenib-Arm, z. B. Fatigue, Diarrhö, Hand-Fuß-Syndrom, Exanthem. Somit entsteht durch die Behandlung mit Regorafenib ein höherer Schaden (10).</p> <p data-bbox="324 963 1218 1369">Von der European Society for Medical Oncology (ESMO) und der American Society of Clinical Oncology (ASCO) (18;19) sind inzwischen Empfehlungen publiziert worden, die Onkologen dabei unterstützen sollen, anhand eines speziellen Score den patientenrelevanten klinischen Nutzen neuer Wirkstoffe für die Behandlung solider Tumore zu ermitteln. Für diesen Score werden u. a. berücksichtigt: das Ausmaß der Verbesserung von OS bzw. PFS (berechnet anhand der HR), die Toxizität der Wirkstoffe, die Beeinflussung tumorassoziierter Symptome und die Dauer therapiefreier Intervalle. In dem von der ESMO vorgeschlagenen „magnitude of clinical benefit score“ (MCBS) haben die Ergebnisse der CORRECT-Studie für Regorafenib den niedrigsten Score (1 von maximal 5) erhalten, d. h. ein</p>	<p data-bbox="1236 545 2123 778">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.</p> <p data-bbox="1236 794 2123 995">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.</p> <p data-bbox="1236 1011 2123 1181">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.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Dossierbe- wertung, S. 23</p> <p>IQWiG Dossierbe- wertung, S. 24</p> <p>IQWiG Dossierbe- wertung, S. 26</p> <p>IQWiG Dossierbe- wertung, S. 28</p>	<p>klinischer patientenrelevanter Nutzen ist durch diese Studie nicht be- legt (18).</p> <p><u>CONCUR</u></p> <p>Bezüglich des Gesamtüberlebens zeigte sich kein statistisch signifi- kanter Unterschied zwischen den relevanten Subgruppen der Thera- piearme.</p> <p>Zu den Endpunkten Symptomatik und gesundheitsbezogene Le- bensqualität gab es keine relevanten Daten.</p> <p>Lediglich zum Gesundheitszustand lagen – ebenfalls basierend auf der visuellen Analogskala EQ-5D – relevante Daten vor, ergaben je- doch keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Sub- gruppen der Therapiearme.</p> <p>Leider gab es auch kaum aussagekräftige Daten zu Nebenwirkungen aus dieser Studie und die verfügbaren Ergebnisse, z. B. zu Diarrhö und Fatigue, unterscheiden sich von denen der CORRECT-Studie.</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossierbe- wertung, S. 7	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ hat Regorafenib keinen belegten Zusatznutzen gegenüber BSC, da in der CORRECT-Studie – an einem für den Versorgungsalltag nur sehr bedingt repräsentativem Patientenkollektiv – nur eine geringe Verlängerung von OS und PFS bei erheblicher Toxizität gezeigt werden konnte.</p> <p>Hier wird der Bewertung des IQWiG nicht gefolgt: „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/schwerwiegende Nebenwirkungen ein größerer Schaden mit dem Ausmaß erheblich (schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3, darunter mit CTCAE-Grad 3 Diarrhö, Exanthem und Hand-Fuß-Syndrom mit dem Ausmaß erheblich sowie Fatigue mit dem Ausmaß beträchtlich) erreicht. Auch wenn das Ausmaß für schwere/schwerwiegende Nebenwirkungen erheblich ist, wird dadurch der Mortalitätsvorteil von Regorafenib nicht gänzlich infrage gestellt.“</p> <p>Vielmehr wird aus Sicht der AkdÄ die geringe Verlängerung des OS durch den höheren Schaden durch Regorafenib aufgewogen, so dass kein Zusatznutzen vorliegt.</p> <p>Ohne Ergebnisse aus weiteren klinischen Studien, die dann auch eine positive Beeinflussung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bzw. der PROs durch Regorafenib belegen, ist ein</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die erneute Nutzenbewertung von Regorafenib nach Fristablauf liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>patientenrelevanter Zusatznutzen dieses Wirkstoffs in der medikamentösen Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem und multipel vorbehandeltem mCRC nicht erkennbar (8;10).</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Im Ergebnis wird nach der erneuten Nutzenbewertung nach Fristablauf festgestellt, dass für Regorafenib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom, die zuvor</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind, ein Zusatznutzen nicht belegt ist.
	<u>Fazit</u> Ein Zusatznutzen von Regorafenib in der oben genannten Indikation ist nicht belegt.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. <u>zum Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:</u> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut (RKI): 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. (Hrsg.): http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBE-DownloadsB/KID2013.pdf?__blob=publicationFile. 9. Ausgabe; Berlin; Stand: 2013.
2. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) - Colon Cancer: www.nccn.org. Version 3.2015. Fort Washington; Stand: 18. Juni 2015.
3. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): S3-Leitlinie kolorektales Karzinom (Langversion). Version 1.1; AWMF-Registernummer: 021/007OL, Stand: August 2014.
4. Roche Pharma AG: Fachinformation "Avastin® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: Mai 2013.
5. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH: Fachinformation "Zaltrap® 25 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: Februar 2013.
6. Merck KGaA: Fachinformation "Erbix® 5 mg/ml Infusionslösung". Stand: Juni 2014.
7. AMGEN GmbH: Fachinformation "Vectibix® 20 mg/ml Konzentrat". Stand: März 2015.
8. Bayer Pharma AG: Fachinformation "Stivarga® 40 mg Filmtabletten". Stand: August 2013.
9. Neues onkologisches Arzneimittel: Regorafenib (Stivarga®). Der Arzneimittelbrief (AMB) 2014; 48, 43.
10. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Regorafenib, Nr. 200, A13-37, Version 1.0, 19.12.2013. Berlin; Stand: 23. Januar 2014.
11. 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.
12. Li J, Qin S, Xu R et al.: Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 619-629.
13. Ludwig W-D, Schott G: Arzneimittelentwicklung in der Onkologie: Status quo und Ausblick unter besonderer Berücksichtigung von Surrogatendpunkten. *Monitor Versorgungsforschung* 2013; 6 (3): 29-33.
14. Ocana A, Tannock IF: When are "positive" clinical trials in oncology truly positive? *J Natl Cancer Inst* 2011; 103: 16-20.
15. European Medicines Agency (EMA): Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf. Doc. Ref. EMA/CHMP/205/95/rev.4. London; Stand: 13. Dezember 2012.
16. European Medicines Agency (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. London; Stand: 27. Juni 2013.

17. Ludwig Boltzmann Institute (LBI) - Health Technology Assessment: Horizon Scanning in Oncology. Nr. 40 - Regorafenib (Stivarga®) for heavily pretreated patients with metastatic colorectal cancer. Wien; Stand: August 2013.
18. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol* 2015; 26: 1547-1573.
19. Schnipper LE, Davidson NE, Wollins DS et al.: American Society of Clinical Oncology statement: a conceptual framework to assess the value of cancer treatment options. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2563-2577.

1.4 Stellungnahme der medac GmbH

Datum	18. Januar 2016
Stellungnahme zu	Regorafenib/Stivarga
Stellungnahme von	medac GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: medac GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Kriterien zur Bestimmung der ZVT, Recherche und Synopse der Evidenz nach § 35a SGB Vorgang „2013-D-077 Regorafenib“ sind vom Stand März 2014 [1].</p> <p>Das neue Verfahren starte auf Grund der Befristung des ersten G-BA Beschlusses zum 01.10.2015.</p> <p>Wieso wurde keine Aktualisierung der Kriterien der ZVT durchgeführt?</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Zu den Auflagen der Befristung:</u></p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: medac GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ist es unklar, warum die jetzt vorliegenden Auswertungen nicht bereits für die Erstbewertung vorgelegt wurden.</p> <p>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.</p> <p>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.¹¹ 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.</p>

¹¹ Krebs in Deutschland 2009/2010. 9. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2013

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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 die Überlebensdauer in Relation zu Effekten auf die Lebensqualität, Morbidität und Nebenwirkungen auch nicht möglich wäre.</p> <p>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.</p>
<p>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.</p> <p>Die Festlegung der Vergleichstherapie auf BSC ist kritisch zu sehen. Die Daten von klinischen 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 und Capecitabin scheint, aufgrund ihrer synergistischen Wirkung (2) bei stark mit Chemotherapien vorbehandelten Patienten, eine effektive Behandlungsoption bei geringer Toxizität darzustellen (3).</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u></p> <p>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.</p> <p>Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, Patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p>

Stellungnehmer: medac GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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 (6).</p> <p>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.</p>	<p>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.</p>
<p>Die Concur Studie wurde im südostasiatischen Raum durchgeführt.</p> <p>Wieso verwendet der pharmazeutische Unternehmer nicht S-1, das in Japan zugelassen ist und einen hohen Stellenwert in der Therapie des metastasierenden kolorektalen Karzinoms hat, nicht als Vergleichstherapie? (7)</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Zu den Auflagen der Befristung:</u></p> <p>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.</p> <p>Die Studie CORRECT lag bereits der Erstbewertung von Regorafenib im vorliegenden Anwendungsgebiet zugrunde. Für die erneute</p>

Stellungnehmer: medac GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.¹² 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</p>

¹² Krebs in Deutschland 2009/2010. 9. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2013

Stellungnehmer: medac GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>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 die Überlebensdauer in Relation zu Effekten auf die Lebensqualität, Morbidität und Nebenwirkungen auch nicht möglich wäre.</p> <p>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.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme.

Literaturverzeichnis

- [1] Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V Vorgang: 2013-D-077 – Regorafenib , Stand: März 2014
- [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.
- [6] Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Grothey et al., *Lancet*. 2013; 381(9863): 303-12
- [7] DeVita, DeVita; Lawrence, TS; Rosenberg, SA (2015). DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology (10th ed.). LWW. ISBN 978-1451192940.

1.5 Stellungnahme der Servier Deutschland GmbH

Datum	20. Januar 2016
Stellungnahme zu	Regorafenib (Stivarga®)
Stellungnahme von	Servier Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 4.1.2016 wurde der IQWiG-Bericht Nr. 352 veröffentlicht. Es handelt sich um die Neubewertung des Wirkstoffes Regorafenib nach Fristablauf in der Indikation "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" (IQWiG, 2015).</p> <p>Servier ist ein forschendes pharmazeutisches Unternehmen und entwickelt derzeit mehrere Medikamente im onkologischen Bereich. Ein Wirkstoff zur Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms, zu dem bereits ein Beratungsgespräch beim G-BA stattgefunden hat, befindet sich derzeit im Zulassungsverfahren. In diesem Zusammenhang sieht sich Servier Deutschland GmbH als betroffenes pharmazeutisches Unternehmen nach § 92 Abs. 3a SGB V und nimmt zu o.g. IQWiG-Bericht Stellung.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
Keine Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten der Bewertung	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	
S. 6	<p>Zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Patienten mit einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) ≥ 2</p> <p><i>„Die in der Dossierbewertung A13-37 bereits beschriebene reduzierte Aussagekraft der Ergebnisse der Studie CORRECT trifft aus den gleichen Gründen auch auf die Studie CONCUR zu. (...) Zudem schloss die Studie ausschließlich Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 ein.“</i></p> <p>Das IQWiG begründet eine Herabstufung der Aussagesicherheit unter anderem damit, dass in den beiden von Bayer Vital GmbH vorgelegten Studien (CORRECT und CONCUR) nur Patienten mit einem ECOG-PS < 2 eingeschlossen wurden und bezweifelt die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2.</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Bayer Vital GmbH führt derzeit in Deutschland eine nicht-interventionelle Studie durch, die auch den Status einer Post-Approval Safety Study (PASS) hat (RECORA, (ClinicalTrials.gov, 2016)) und beschreibt die Zwischenergebnisse zum Stichtag 15.07.2015 in Abschnitt 4.3.2.3. des Dossiers (Bayer Vital GmbH, 2015). Primäres Ziel der Studie ist es, das Gesamtüberleben unter derzeitigen</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die erneute Nutzenbewertung von Regorafenib nach Fristablauf liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>Praxisbedingungen zu erheben. Eingeschlossen werden Patienten, die aus dem Versorgungsalltag der teilnehmenden Zentren, vornehmlich niedergelassener Onkologen, stammen. Zum Stichtag betrug der Versorgungsanteil an Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 19,3% (Bayer Vital GmbH, 2015).</p> <p>In der vorliegenden Indikation verfolgt die Therapie ganz überwiegend eine palliative Zielsetzung. Es werden eher moderate Verlängerungen des Gesamtüberlebens erreicht, die jedoch für den einzelnen Patienten dennoch eine große Bedeutung haben können. Das Fortschreiten der Erkrankung kann meist nicht verhindert werden. So erreichten auch 11,4% der Patienten in der Zulassungsstudie CORRECT während des Behandlungszeitraumes mit Regorafenib einen ECOG-PS von ≥ 2, obwohl zu Studienbeginn nur Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen wurden. Die mediane Behandlungsdauer und Tagesdosis sowie Dosismodifikations- und Dosisreduktionsraten waren dabei mit den Placebo-Patienten mit ECOG-PS ≥ 2 vergleichbar. Die Mehrheit der Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 beendete die Therapie aufgrund einer Krankheitsprogression (Bayer Pharma AG, 2015; Bayer Vital GmbH, 2015). Die Studie umfasste während des Behandlungszeitraums also auch Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2. Die Mehrheit der Patienten hatte zwar einen ECOG-PS von 0 oder 1, das entspricht jedoch den</p>	<p>Metaanalyse beider Studien zeigt ein statistisch signifikantes Ergebnis, in der die Ergebnisse der CONCUR-Studie aufgrund der geringen Patientenzahl geringer gewichtet werden.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	
	<p>vorläufigen Ergebnissen der RECORA-Studie zufolge auch dem deutschen Versorgungsalltag.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Bei einer Übertragbarkeit auf rund 80% der Bevölkerung ist die vom IQWiG in diesem Fall dargestellte Unsicherheit nicht nachvollziehbar, zumal auch in der Zulassungsstudie 11,4% der Patienten während des Behandlungszeitraums einen ECOG-PS ≥ 2 erreichten. Wenn die Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf den Versorgungsalltag ein fraglicher Punkt in einer Dossierbewertung ist, sollten Datenquellen aus eben jenem Versorgungsalltag auch als relevant anerkannt werden.</p>	<p>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.</p>
<p>S. 45</p>	<p><i>„Der pU legt fest zu allen bereits in der Dossierbewertung A13-37 eingeschlossenen Endpunkten Daten aus der Studie CONCUR für die relevante Teilpopulation vor. Es fehlten Auswertungen für Einzelereignisse der UE mit CTCAE-Grad ≥ 3.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Hier bemängelt das IQWiG, dass der pU für die vier Einzelereignisse Diarrhö, Fatigue, Exanthem und Hand-Fuß-Syndrom, welche als schwere UE (jeweils CTCAE-Grad 3) einzustufen sind und mit einem Unterschied $>5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen auftraten,</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zu den Nebenwirkungen</u></p> <p>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)</p>

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	
	<p>keine Analysen präsentiert hat. Da die Inzidenzen hierfür aber in den Tabellen 4-61 und 4-62 von Modul 4 des Dossiers angegeben wurden, berechnet das IQWiG die entsprechenden Meta-Analysen selbst (Anhang A, Dossierbewertung A15-43; (IQWiG, 2015)).</p> <p>Während es in der CORRECT-Studie unter Regorafenib + BSC deutlich mehr Patienten mit Diarrhö und Fatigue als im Vergleichsarm gab, trat in der CONCUR-Studie nur bei einem Patient Diarrhö und bei einem Patient Fatigue (jeweils im Behandlungsarm Placebo + BSC) auf. In der CONCUR-Studie zeigte sich somit für Diarrhö bzw. Fatigue anhand des RR [95%-KI] 0,17 [0,01; 4,03]; p=0,272 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Regorafenib + BSC und Placebo + BSC. Laut Einschätzung des IQWiG zeigten die Meta-Analysen Hinweise auf Heterogenität zwischen den beiden Studien, weshalb in beiden Fällen kein Gesamtschätzer interpretierbar sei (IQWiG, 2015).</p> <p>Das IQWiG zieht für die Bewertung der Endpunkte Diarrhö und Fatigue nur noch die Ergebnisse der CORRECT-Studie heran, mit der Begründung, diese sei im Gegensatz zur CONCUR-Studie teilweise in Europa durchgeführt worden (Seite 28, (IQWiG, 2015)). Die Ergebnisse aus der CONCUR-Studie werden als „nicht verwertbar“ (Seite 7, (IQWiG, 2015)) eingestuft. Da die Ereignisse Diarrhö bzw. Fatigue auch in die Bewertung der Gesamtrate der schweren UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 einfließen, können, so das IQWiG, auch dort keine Ergebnisse aus der CONCUR-Studie berücksichtigt werden.</p>	<p>bzw. 88 % (Best-Supportive-Care). Die Ergebnisse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ werden nur ergänzend herangezogen.</p> <p>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 Exanthenen ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nicht statistisch signifikant.</p> <p>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.</p> <p>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) traten in der CORRECT-Studie sowie in der relevanten Teilpopulation der Studie</p>

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

<p>Seite, Zeile</p>	<p>Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung</p> <p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p>	
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Vorgehensweise des IQWiG ist nicht nachvollziehbar. Nach Methodik müsste die Bewertung bei einem Hinweis auf Heterogenität auf Basis der Einzelstudien erfolgen. Somit wäre für die Endpunkte Diarrhö und Fatigue anhand der CONCUR-Studie kein negativer Effekt (größerer Schaden von Regorafenib verglichen mit Placebo) festzuhalten. Zwar zeigt die CONCUR-Studie für Diarrhö bzw. Fatigue im Vergleich zur CORRECT-Studie Ergebnisse mit entgegengesetzter Effektrichtung, dennoch liefert sie Evidenz, die nicht aufgrund heterogener Datenlage missachtet werden darf.</p>	<p>CONCUR ohne statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen auf.</p> <p>Der Anteil der Patienten, die aufgrund von unerwünschten Ereignissen die Therapie abgebrochen haben, unterschied sich nicht statistisch signifikant zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>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.</p>

Literaturverzeichnis

- [1] Bayer Pharma AG. 2015. Fachinformation Regorafenib, Stand Oktober 2015. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 14.01.2016].
- [2] Bayer Vital GmbH. 2015. Regorafenib (Stivarga®) - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4A. Stand 29.09.2015. . Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1197/2015-09-29_Modul4A_Regorafenib.pdf [Aufgerufen am 14.01.2016].
- [3] ClinicalTrials.gov. 2016. NCT01959269 - Titel: Investigating the Use of Regorafenib (Stivarga®) in Patients With Metastatic Colorectal Cancer (mCRC) After Failure of Standard Therapy (RECORA). Verfügbar: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01959269> [Aufgerufen am 14.01.2016].
- [4] IQWiG. 2015. Regorafenib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag A15-43. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1198/2015-12-23_A15-43_Regorafenib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf [Aufgerufen am 11.01.2016].

1.6 Stellungnahme der Amgen GmbH

Datum	21.01.2016
Stellungnahme zu	Regorafenib / Stivarga®
Stellungnahme von	Amgen GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einschluss progressionsfreies Überleben (PFS) in die Nutzenbewertung</p> <p><u>Aussage des IQWiG (S. 43 Bewertung A15-43 bzw. S. 42 Bewertung A13-37 zu Regorafenib):</u></p> <p>„[...] Mortalität / Morbidität</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ PFS: nicht eingeschlossen <p>Zur Begründung siehe Dossierbewertung A13-37.“ (Bewertung A15-43)</p> <p>„[...] In Modul 4, Abschnitt 4.2.5.2, beschreibt er, dass er PFS und ORR (+ assoziierte Endpunkte der Tumorkontrolle) als patientenrelevante Endpunkte mit eigenem Stellenwert ansieht. Der pU gibt darüber hinaus an, dass die Validität des Endpunkts PFS als Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben nachgewiesen sei. Auch für die Tumoransprechratesei eine Korrelation mit dem Gesamtüberleben beim kolorektalen Karzinom nachgewiesen.</p> <p>Der Einschätzung des pU, dass das PFS und die ORR (und damit assoziierte Endpunkte der Tumorkontrolle) direkt patientenrelevant sind, wird nicht gefolgt. 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. [...]“ (Bewertung A13-37)</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zum Progressionsfreies Überleben</u></p> <p>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.¹³</p> <p>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], $p < 0,001$).</p> <p>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</p>

¹³ European Medicines Agency (EMA). Assessment Report Stivarga (Regorafenib). 27. Juni 2013

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Wie bereits in der Nutzenbewertung A13-37 wird auch in der Neubewertung des Wirkstoffs Regorafenib das PFS nicht als patientenrelevanten Endpunkt in die Nutzenbewertung einbezogen.</p> <p>Die Validität von PFS als Surrogat des Gesamtüberlebens wurde unter anderem durch Buyse et al. beim fortgeschrittenen kolorektalen Karzinom nachgewiesen (Buyse et al. 2007). Des Weiteren ist das PFS durch die EMA und die FDA im Rahmen der Zulassung als patientenrelevanten Endpunkt akzeptiert. Aufgrund des fortgeschrittenen Krankheitsstadiums erlaubt das PFS schnellere Aussagen zur Wirksamkeit als es der Endpunkt Gesamtüberleben ermöglicht. Zudem sind die Tumorkontrolle und das Fortschreiten der Erkrankung wesentliche Morbiditätskriterien für Patienten, insbesondere in einem weit fortgeschrittenen Krankheitsstadium. Damit ist das PFS als patientenrelevant zu definieren.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Akzeptanz und Einschluss des Endpunkts PFS in die Nutzenbewertung.</p>	<p>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.</p>
<p>Gesamtaussage zum Zusatznutzen</p> <p><u>Aussage des IQWiG (S. 32 f. Bewertung A15-43 zu Regorafenib):</u></p> <p><i>„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 / schwerwiegende Nebenwirkungen ein größerer Schaden mit dem Ausmaß erheblich (schwere UE</i></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die erneute Nutzenbewertung von Regorafenib nach Fristablauf liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>mit CTCAE-Grad ≥ 3, darunter mit CTCAE-Grad 3 Diarrhö, Exanthem und Hand-Fuß-Syndrom mit dem Ausmaß erheblich sowie Fatigue mit dem Ausmaß beträchtlich) erreicht. Auch wenn das Ausmaß für schwere / schwerwiegende Nebenwirkungen erheblich ist, wird dadurch der Mortalitätsvorteil von Regorafenib nicht gänzlich infrage gestellt.“</i></p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>In der Neubewertung von Regorafenib wägt das IQWiG, wie bereits in der Bewertung von 2013, die Effekte zur Mortalität mit denen zur Sicherheit ab. Hierbei liegen positive wie auch negative Effekte vor. Im Sinne einer transparenten Bewertung wäre hier eine Begründung bzw. ein Algorithmus nützlich um die Nachvollziehbarkeit der vorgenommenen Saldierung der Effekte sicherzustellen.</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Es sollte transparent dargelegt werden, wie eine Saldierung der Effekte erfolgt.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme.

Literaturverzeichnis

1. Buyse M., Burzykowski T., Carroll K., et al. Progression-Free Survival Is a Surrogate for Survival in Advanced Colorectal Cancer. In: Journal of Clinical Oncology, 2007, 25, S. 5218-5224

1.7 Stellungnahme der Lilly Deutschland GmbH

Datum	22.01.2016
Stellungnahme zu	Regorafenib (Styvarga®), Stellungnahme - Regorafenib - 2015-10-01-D-189
Stellungnahme von	Lilly Deutschland GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 04.01.2016 veröffentlichte der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) auf seiner Website die Nutzenbewertung gem. § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Regorafenib (Styvarga®) [1].</p> <p>Das IQWiG erläutert auf Seite 8 seiner Bewertung [1]: „Ergänzende Informationen zur Umsetzung der Befristungsaufgaben Der pU ist den vom G-BA im ersten Beschluss zu Regorafenib formulierten Befristungsaufgaben im vorliegenden Dossier nicht nachgekommen. Zur krankheitsspezifischen Morbidität (Symptomatik) sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität legt der pU inadäquate Auswertungen unter Missachtung des Manuals des verwendeten Fragebogens (EORTC QLQ-C30) vor, obwohl er für die Auswertungen im ersten Dossier die Manual-Anforderungen noch beachtet hatte. Darüber hinaus legt er keine Studien vor, die Patienten mit einem ECOG-PS von 2 oder höher eingeschlossen haben“</p> <p>Lilly nimmt als Zulassungsinhaber von Ramucirumab (Cyramza®) [2, 4] nachfolgend Stellung zur Dossierbewertung des IQWiG zu Regorafenib (Styvarga®).</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<ul style="list-style-type: none"> - Die Aufgabe des IQWiG besteht u.a. darin, Gutachten zu Arzneimitteln abzugeben [3]. Diese können behandelnden Ärzten helfen, Therapieentscheidungen abzuwägen. 	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Zu den Auflagen der Befristung:</u></p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<p>- Hier die Bewertungsskala zur Einteilung nach der ECOG⁵:</p> <table border="1" data-bbox="264 402 1030 901"> <thead> <tr> <th colspan="2">ECOG PERFORMANCE STATUS*</th> </tr> <tr> <th>Grade</th> <th>ECOG</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0</td> <td>Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Capable of only limited selfcare, confined to bed or chair more than 50% of waking hours</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Completely disabled. Cannot carry on any selfcare. Totally confined to bed or chair</td> </tr> <tr> <td>5</td> <td>Dead</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>* As published in Am. J. Clin. Oncol.: Oken, M.M., Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J., Davis, T.E., McFadden, E.T., Carbone, P.P.: Toxicity And Response Criteria Of The Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol 5:649-655, 1982.</small></p> <p>Vor dem Hintergrund der ECOG PS Skala sollte deutlich werden, dass Patienten mit einem ECOG > 2 sehr schwere Einschränkungen im alltäglichen Leben zu verzeichnen haben. Ab einem ECOG PS ≥ 2 ist jegliche systemische Therapie, damit auch die Gabe eines TKI, wie z.B. Regorafenib, sehr sorgfältig abzuwägen.</p> <p>Grundsätzlich unterstützt Lilly die Initiative, dass bei Nutzenbewertungen mehr dem Versorgungsalltag sowie den Patientenwünschen entsprochen werden sollte, zum Beispiel mittels Patientenpräferenzstudien oder auch sogenannter „Real World Evidence“.</p>	ECOG PERFORMANCE STATUS*		Grade	ECOG	0	Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction	1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work	2	Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours	3	Capable of only limited selfcare, confined to bed or chair more than 50% of waking hours	4	Completely disabled. Cannot carry on any selfcare. Totally confined to bed or chair	5	Dead	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>
ECOG PERFORMANCE STATUS*																	
Grade	ECOG																
0	Fully active, able to carry on all pre-disease performance without restriction																
1	Restricted in physically strenuous activity but ambulatory and able to carry out work of a light or sedentary nature, e.g., light house work, office work																
2	Ambulatory and capable of all selfcare but unable to carry out any work activities. Up and about more than 50% of waking hours																
3	Capable of only limited selfcare, confined to bed or chair more than 50% of waking hours																
4	Completely disabled. Cannot carry on any selfcare. Totally confined to bed or chair																
5	Dead																

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>An dieser Stelle wäre es begrüßenswert gewesen, wenn das IQWiG spezifischer formulieren könnte, wie die erwünschten Daten für das Patientenkollektiv mit ECOG ≥ 2 vor dem Hintergrund der vorhandenen wissenschaftlichen Daten zur Effektivität und Verträglichkeit sowie den Auswirkungen auf die Lebensqualität verschiedener systemischer Therapien auf ethisch einwandfreie Art und Weise erhoben sowie dargestellt werden sollten, damit diese in die erneute Nutzenbewertung einfließen können und den Befristungsaufgaben gerecht werden. Somit wäre dem pU die Möglichkeit gegeben gewesen, hier die nötige Datengrundlage vorzulegen, welche für die erneute Nutzenbewertung unterstützende Informationen für die Behandler sowie Patienten geliefert hätte.</p>	<p>klinischen Versorgung nicht selten einen ECOG-Performance Status von 2 oder höher aufweisen.</p> <p>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.¹⁴ 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.</p> <p>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 die Überlebensdauer in Relation zu Effekten auf die Lebensqualität, Morbidität und Nebenwirkungen auch nicht möglich wäre.</p>

¹⁴ Krebs in Deutschland 2009/2010. 9. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2013

Stellungnehmer: Lilly Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme.

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Regorafenib (Neubewertung nach Fristablauf) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 352 ISSN: 1864-2500
2. Lilly Deutschland GmbH. Fachinformation Cyramza ® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, August 2015
3. <https://www.iqwig.de/de/ueber-uns/aufgaben-und-ziele.2946.html>
4. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/002829/WC500198999.pdf
5. <http://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status>

1.8 Stellungnahme des Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	25.01.2016
Stellungnahme zu	Regorafenib (Stivarga®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 04.01.2016 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung zu Regorafenib (Stivarga®) von Bayer Vital GmbH veröffentlicht.</p> <p>Regorafenib wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom, 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.</p> <p>Bei der Nutzenbewertung handelt es sich um ein erneutes Bewertungsverfahren nach Ablauf der Befristung eines zurückliegenden Beschlusses aus dem Jahr 2014. In diesem Beschluss sah der G-BA einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen im Vergleich zu Best-Supportive-Care. In der nun vorliegenden Nutzenbewertung stellt das IQWiG keine qualitative Änderung der Datenlage im Vergleich zu seiner Erstbewertung fest. Beim Gesamtüberleben sieht das Institut einen Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen. Demgegenüber steht ein Anhaltspunkt für größeren Schaden mit dem Ausmaß erheblich. Insgesamt leitet das IQWiG daraus einen Anhaltspunkt für geringen Zusatznutzen ab.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Einschätzung der Aussagesicherheit durch das IQWiG ist nicht nachvollziehbar</p> <p>Zur Bewertung des Zusatznutzens liegen insgesamt 2 randomisiert-kontrollierte Studien (CONCUR und CORRECT) vor. Das Verzerrungspotenzial wird auf Studienebene in beiden Fällen als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene stuft das IQWiG das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben für beide Studien als niedrig ein.</p> <p>Dennoch können nach Auffassung des IQWiG maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Dies wird wie folgt begründet: <i>„Die in der Dossierbewertung A13-37 bereits beschriebene reduzierte Aussagekraft der Ergebnisse der Studie CORRECT trifft aus den gleichen Gründen auch auf die Studie CONCUR zu. Maßgeblicher Grund für die Unsicherheit ist, dass auch für die Studie CONCUR unklar bleibt, ob die im Rahmen der BSC ausgeschlossenen Anti-Tumor-Therapien gegebenenfalls zur Linderung von Symptomen Bestandteil von BSC hätten sein können. Zudem schloss die Studie ausschließlich Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 ein.“</i></p> <p>Diese Vorgehensweise ist nach Auffassung des vfa nicht nachvollziehbar. Gemäß dem aktuellen Methodenpapier des IQWiG lässt sich ein Beleg beim Vorliegen von 2 randomisierten Studien mit einem geringen Verzerrungspotenzial und homogenen Effekten ableiten. Die Abstufung der Ergebnissicherheit von der höchsten Kategorie „Beleg“ auf die die niedrigste Kategorie „Anhaltspunkt“ erfolgt lediglich aufgrund einer Hypothese des IQWiG, <i>„ob die im</i></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werde zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Zu den Auflagen der Befristung:</u> 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.</p> <p>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.</p> <p>Hinsichtlich neuer Studiendaten werden die Ergebnisse der Studie CONCUR vorgelegt. Wie bereits in der Studie CORRECT wurden auch in der</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Rahmen der BSC ausgeschlossenen Anti-Tumor-Therapien gegebenenfalls zur Linderung von Symptomen Bestandteil von BSC hätten sein können“.</i> Demgegenüber steht insb. der Beschluss des G-BA zur Erstbewertung von Regorafenib, worin der G-BA bezüglich der CORRECT-Studie feststellt: <i>„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.“</i></p> <p>Zudem stellt der G-BA im Beschluss vom 20.3.2014 sowie in der aktuellen Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie fest: <i>„Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, Patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.“</i></p> <p><i>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.“</i></p>	<p>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.</p> <p>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.¹⁵ 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.</p> <p>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</p>

¹⁵ Krebs in Deutschland 2009/2010. 9. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2013

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der vom IQWiG aufgeführte maßgebliche Grund für eine Abstufung der Ergebnissicherheit scheint somit offensichtlich nicht vorzuliegen. Vielmehr setzte sich das IQWiG über die Vorgaben des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie hinweg. Insbesondere die weiteren Ausführungen des G-BA zum Stellenwert weiterer anti-neoplastischen Therapien werden vom Institut schlichtweg ignoriert.</p> <p>Die weitere Begründung des IQWiG hinsichtlich der ausschließlichen Berücksichtigung von Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 rechtfertigt nach Auffassung des vfa keinesfalls die vom Institut vorgenommene Abstufung. Das IQWiG unternimmt keine Anstrengungen, um nachvollziehbar und transparent darzulegen, aus welchen Erwägungen die Einschränkung auf Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 im vorliegenden, jedoch nicht in anderen Verfahren zu einer Herabstufung des Verzerrungspotenzials führt. Insbesondere im Abgleich mit anderen Verfahren der frühen Nutzenbewertung erscheint diese Vorgehensweise als inkonsistent und damit willkürlich.</p>	<p>auf die Überlebensdauer in Relation zu Effekten auf die Lebensqualität, Morbidität und Nebenwirkungen auch nicht möglich wäre.</p> <p>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.</p>
<p>Anforderungen an die Bewertung des Endpunktes EQ-5D sind nicht antizipierbar und höchst inkonsistent</p> <p>Die EQ-5D-Auswertungen werden im vorliegenden Verfahren nicht eingeschlossen. Das IQWiG begründet dies wie folgt: „<i>Der pU stellt in Modul 4 A ausschließlich die Ergebnisse der 5 Einzeldomänen dar, nicht aber auch den Nutzwert. Aus den Studienunterlagen gehen keine Informationen hervor, dass der Bildung des Nutzwerts</i></p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die erneute Nutzenbewertung von Regorafenib nach Fristablauf liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Patienten zugrunde lagen. Aus diesem Grund ist der EQ-5D für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht relevant.“</i></p> <p>In der letzten Nutzenbewertung zu Regorafenib (A13-37) stellt das IQWiG abweichend fest: „Der Summenscore kann nur als „Nutzwert“ und damit nicht als eigentlicher Nutzenparameter interpretiert werden.“</p> <p>Hinsichtlich des Umgangs mit dem EQ-5D Index ergibt sich in der frühen Nutzenbewertung eine abermals nicht nachvollziehbare und nicht verfahrenskonsistente Situation hinsichtlich der Wertigkeit und der Interpretation dieses Endpunktes im Verfahren seitens des IQWiG und des G-BA. In einer retrospektiven chronologischen Betrachtung der abgeschlossenen Verfahren ergeben sich nunmehr mehrere, je nach Verfahren abwechselnde, heterogene Auffassungen und Anforderungen des IQWiG und des G-BA zur Berücksichtigung der Ergebnisse nach EQ-5D.</p> <p>Es wird an dieser Stelle zur Vollständigkeit auf eine Reihe der vom vfa bereits eingebrachten Stellungnahmen zu diesem Fragenkomplex verweisen (z.B. bei Verfahren zu den Wirkstoffen Acridiniumbromid / Formoterol, Ramucirumab oder Ombitasvir / Paritaprevir / Ritonavir). Daraus wird in keinster Weise ersichtlich, ob das IQWiG den EQ-5D Index (Nutzwert) grundsätzlich als Nutzenparameter akzeptiert. In dieser Hinsicht scheint das Institut seine Auffassung seit Jahren je nach Verfahren immer wieder willkürlich zu ändern.</p> <p>So begründete z.B. das IQWiG in einer Nutzenbewertung zur Wirkstoffkombination Ombitasvir / Paritaprevir / Ritonavir den</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ausschluss von EQ-5D Index noch wie folgt: <i>„Die Auswertung des Nutzwerts wird nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, weil aus den Unterlagen des pU nicht hervorgeht, dass der Nutzwert unter Verwendung einer Beurteilung der Gesundheitszustände durch Patienten ermittelt wurde. Der Nutzwert scheint vielmehr anhand von Gewichtungen durch länderspezifische Allgemeinpopulationen berechnet worden zu sein.“</i></p> <p>Es ließ sich aus dieser kurzen Begründung abermals vermuten, dass das Institut seine zwischenzeitliche Auffassung, dass der Index des EQ-5D „nur als „Nutzwert“ und damit nicht als eigentlicher Nutzenparameter interpretiert werden könne, wieder geändert haben könnte. Die Bewertung des EQ-5D Index schien hier wieder vom jeweils verwendeten Tariff abhängig zu sein, um seine Patientenrelevanz als Endpunkt einschätzen zu können.</p> <p>Im zuletzt abgeschlossenen Verfahren zum Wirkstoff Secukinumab änderte das IQWiG wiederholt seine Begründung indem festgehalten wird: <i>„Da der EQ-5D Index einen aggregierten Nutzwert darstellt und damit nicht als eigentlicher Nutzenparameter interpretiert werden kann, wird er nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.“</i></p> <p>Aus dieser knappen Kommentierung ging also hervor, dass der Summenscore wiederholt nur als Nutzwert, nicht jedoch als eigentlicher Nutzenparameter interpretiert werden kann. Offensichtlich änderte das Institut innerhalb weniger Wochen abermals seine Einschätzung, da (im Gegensatz zum Verfahren zu Ombitasvir / Paritaprevir / Ritonavir) ein Nutzwert nun gar nicht relevant zu sein</p>	<p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>schien, und auch unter einer hypothetischen Verwendung einer Beurteilung der Gesundheitszustände durch Patienten nicht mehr heranzuziehen wäre.</p> <p>In der nun vorliegenden Bewertung ändert das IQWiG wiederholt seine Meinung und geht offensichtlich wieder vom Gegenteil aus: „Der pU stellt in Modul 4 A ausschließlich die Ergebnisse der 5 Einzeldomänen dar, nicht aber auch den Nutzwert.“ Demnach wäre ein Nutzwert nach Auffassung des IQWiG offensichtlich doch bewertungsrelevant.</p> <p>Akzeptanz anderer Auswertungen des EQ-5D</p> <p>Ebenso ist es <u>völlig inkonsistent, welche Erhebung des EQ-5D überhaupt nach Vorstellungen des IQWiG als Nutzenparameter interpretiert werden könnte</u>. Der Hersteller legt hier Ergebnisse der 5 Einzeldomänen vor. Dieses Vorgehen lehnt das IQWiG ebenso ab mit dem Verweis:</p> <p>„Der pU stellt in Modul 4 A ausschließlich die Ergebnisse der 5 Einzeldomänen dar, nicht aber auch den Nutzwert. Aus den Studienunterlagen gehen keine Informationen hervor, dass der Bildung des Nutzwerts Patienten zugrunde lagen. Aus diesem Grund ist der EQ-5D für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht relevant.“</p> <p>Diese Einschätzung des Instituts stellt im eindeutigen Widerspruch zu den eigens formulierten Einschätzung und</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anforderungen (siehe insb. das erste Verfahren zu Regorafenib A13-37). Stellte IQWiG in der Bewertung A13-37 explizit fest:</p> <p><i>„Für die vorliegende Nutzenbewertung wird das Instrument als grundsätzlich valide und die Ergebnisse der Einzelkomponenten als relevant angesehen.</i></p> <p><i>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.“</i></p> <p><u>Offensichtlich ändert somit das Institut auch hinsichtlich der Akzeptanz der Auswertung der Einzeldimensionen je nach Verfahren und Zeitpunkt seine Auffassung.</u> Während in der ersten Bewertung zur Regorafenib noch die Einzelkomponenten des EQ-5D als relevante Endpunkte der Lebensqualität eingestuft wurden, sollen sie in vorliegenden Verfahren nicht vorgesehen und nicht geeignet sein, um Aussagen zum Gesundheitszustand, geschweige denn zur Lebensqualität zu treffen.</p> <p>Fazit</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Insgesamt bleiben damit der Stellenwert dieses Instruments sowie präferierte <u>Berichtsweise völlig intransparent und inkonsistent</u>. So kann hier lediglich spekuliert werden, ob ein Nutzwert überhaupt als Nutzenparameter in die Bewertung eingeschlossen werden könnte. Hinsichtlich der Ergebnisdarstellung ist unklar, ob deskriptive Auswertungen zu den einzelnen Domänen (als „health profile“) dem geforderten Standard seitens des IQWiG und des G-BA entsprechen. <u>Es handelt sich damit um einen nicht haltbaren Zustand, wenn die Anforderungen je nach Verfahren scheinbar beliebig variieren, so dass alle Anstrengungen der Hersteller stets zu einer ablehnenden Haltung führen.</u> Dem regelhaften Verweis auf ein „lernendes System“ kann dabei keinesfalls gefolgt werden, da dies eine nachvollziehbare und konstante Entwicklung in den methodischen Anforderungen erfordert.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme.

1.9 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten und der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin

Datum	25. Januar 2016
Stellungnahme zu	Regorafenib (nach Fristablauf)
Stellungnahme von	DGVS, DGIM, DGHO

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGVS, DGIM, DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die Neubewertung von Regorafenib (Stivarga®) bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom und Progress während oder innerhalb von 3 Monaten nach der letzten Standardtherapie wird nach Ablauf der im ersten Verfahren gesetzten Frist von 2 Jahren durchgeführt. In diesem Verfahren war der Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vom G-BA festgelegt worden. Der pharmazeutische Unternehmer sieht, wie im ersten Verfahren, für Regorafenib wiederum den Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Der IQWiG-Bericht berechnet einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie „Best Supportive Care“ entspricht unverändert dem Stand des Wissens und stimmt mit dem Kontrollarm der Zulassungsstudie überein. • Basis des ersten Dossiers war die CORRECT-Studie. Das Dossier wurde gegenüber dem ersten Verfahren um die Ergebnisse einer zweiten, randomisierten Studie (CONCUR) mit 204 asiatischen Patienten erweitert. Aus dieser zweiten Studie erfüllten 75 Patienten die Kriterien der europäischen Zulassung von Regorafenib. • Regorafenib führt in beiden Zulassungsstudien und in der Metaanalyse im Vergleich mit Placebo zu einer statistisch hoch signifikanten, allerdings im Median nur kurzen Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (Metaanalyse Hazard Ratio 0,76) und der progressionsfreien Überlebenszeit (Metaanalyse Hazard Ratio 0,44). Eine signifikante Steigerung der Remissionsrate wurde nicht erreicht. • Bei Analyse der Lebensqualität (Patient-reported Outcome) fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen Regorafenib und dem Vergleichsarm. Allerdings hat diese Analyse methodische Schwächen. 	<p>Die zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGVS, DGIM, DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> Sowohl für die Beurteilung der Wirksamkeit als auch der Nebenwirkungen in der realen Behandlungswelt sind die Daten der Early-Access-Studie (Phase IV) mit 2.872 Patienten hilfreich. Sie sind leider nicht Bestandteil des Dossiers und des Berichtes. Häufigste Nebenwirkungen im Grad 3/4 sind Fatigue, Hypertonie, Hand-Fuß-Syndrom und Diarrhoe. <p>Das Dossier zur Neubewertung nach Fristablauf bestätigt die Ergebnisse der ersten Nutzenbewertung mit einer etwas breiteren Datenbasis.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Das kolorektale Karzinom ist bei Frauen der zweit- und bei Männern der dritthäufigste maligne Tumor in den deutschsprachigen Ländern [1]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 70-75 Jahren. Personen mit genetischer Belastung können schon im frühen Erwachsenenalter erkranken. Die Prognose von Patienten mit Kolonkarzinom ist abhängig vom Krankheitsstadium bei Erstdiagnose und weiteren biologischen Risikofaktoren. Die Therapie orientiert sich an den Stadien.</p> <p>Für die Mehrzahl von Patienten im Stadium IV hat die Therapie einen palliativen Anspruch mit Linderung von Symptomen und Verlängerung der Überlebenszeit. Für die medikamentöse Therapie stehen sehr unterschiedliche Substanzen aus dem Bereich der Zytostatika, der monoklonalen Antikörper und der sonstigen, zielgezielten Therapie zur Verfügung. Die optimale Kombination und Sequenz ist Gegenstand der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion.</p> <p>Die Fortschritte in der Diagnostik und Therapie des kolorektalen Karzinoms haben in den vergangenen 10 Jahren zu einer kontinuierlichen Abnahme der Sterblichkeit geführt.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>3. Stand des Wissens</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: DGVS, DGIM, DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei der Mehrzahl der Patienten im Stadium IV ist die Therapieintention palliativ [2, 3, 4]. Die Auswahl der Therapiestrategie und der dafür günstigsten Medikamentenkombination werden durch zahlreiche Faktoren bestimmt. Entscheidend sind</p> <ul style="list-style-type: none">• mit dem Patienten festgelegte Behandlungsziele• bisheriger Verlauf der Erkrankung und Ausmaß der Metastasierung• molekularbiologische Charakteristika, z. B. <i>RAS</i> Mutationsstatus• vorherige Therapie, z. B. präoperative oder adjuvante Chemotherapie• therapiebedingte Faktoren, d. h. Toxizität, Lebensqualität• erkrankungsunabhängige Faktoren, wie das biologische Alter und Komorbidität <p>Bei Versagen aller etablierten Chemotherapien und zielgerichteten Therapien kann Regorafenib eingesetzt werden. Regorafenib ist ein oraler Multikinase-Inhibitor mit vor allem anti-angiogenetischer Wirkung.</p> <p>Die Wirksamkeit von Regorafenib beim metastasierten kolorektalen Karzinom wurde im Rahmen von CORRECT, einer internationalen, multizentrischen Phase III-Studie, getestet [5]. Aufgenommen in die Studie wurden Patienten im Progress während oder innerhalb von 3 Monaten nach der letzten Standardtherapie. Diese musste alle für den Patienten zugelassenen bzw. verfügbaren Therapieoptionen einschl. der Chemotherapie-Medikamente, Bevacizumab sowie einem Anti-EGFR-Antikörper bei Patienten mit <i>KRAS</i>-Wildtyp umfasst haben. CORRECT war Basis der europäischen Zulassung und der ersten Nutzenbewertung. Zwischenzeitlich wurden Daten einer zweiten multizentrischen Phase III-Studie, CONCUR, mit ausschließlich asiatischen Patienten publiziert [6]. Diese waren zudem weniger intensiv vortherapiert, so dass für diese Neubewertung nur 75 Patienten mit ähnlich intensiver Vorbehandlung wie in der CORRECT-Studie ausgewertet wurden. Diese Kriterien entsprechen der Zulassung in Deutschland.</p>	

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
Tabelle 1: Therapie mit Regorafenib bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom und Progress während oder innerhalb von 3 Monaten nach der letzten Standardtherapie						
Erstautor / Jahr	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜLZ ⁵ (HR ⁴)
Grothey [5] CORRECT	Best Supportive Care	Regorafenib	760	0,4 ⁷ vs 1,0 n. s.	1,7 vs 1,9 0,49 ⁸ p < 0,0001	5,0 vs 6,4 0,77 p = 0,0052
Li [6] CONCUR alle	Best Supportive Care	Regorafenib	204	0 vs 4 p = 0,045	1,7 vs 3,2 0,31 p < 0,0001	6,3 vs 8,8 0,55 p = 0,00016
Dossier CONCUR intensive Vortherapie	Best Supportive Care	Regorafenib	75		1,7 vs 1,9 0,32 p < 0,0001	6,7 vs 6,0 0,68 n. s.
CONSIGN, 2015 [7]	-	Regorafenib	2872		2,7	
¹ N - Anzahl Patienten; ² RR - Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ Therapie: BSC – Best Supportive Care; ⁷ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁸ Hazard Ratio für Neue Therapie; ⁹ n. s. – nicht signifikant;						

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGVS, DGIM, DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Regorafenib</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Der G-BA hat Best Supportive Care als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das entspricht unverändert dem Stand des Wissens und der Behandlungsrealität.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u></p> <p>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.</p> <p>Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, Patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: DGVS, DGIM, DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers enthält die Daten der CORRECT- und der CONCUR-Studie, siehe Kapitel 3. Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben. Die Studie wurden in Peer-Review-Journals publiziert [5, 6].</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die erneute Nutzenbewertung von Regorafenib nach Fristablauf liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: DGVS, DGIM, DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Mortalität</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom nach intensiver Vortherapie und mit begrenzter Lebenserwartung. In der CORRECT-Studie wurde die Gesamtüberlebenszeit statistisch signifikant mit einem Hazard Ratio von 0,77 und einem Median von 1,4 Monaten verlängert (p=0,0052). In der zulassungskonformen Kohorte aus der CONCUR-Studie war der Unterschied im Vergleich mit Placebo statistisch nicht signifikant, im Median sogar kürzer. In der Metaanalyse bestätigt sich der Hazard Ratio von 0,76.</p> <p>Nicht im Dossier und im IQWiG Bericht enthalten sind die kürzlich publizierten Daten zur Relevanz molekularbiologisch definierter Subgruppen wie KRAS Mutationsstatus, PIK3CA Mutationsstatus und Menge an zirkulierender DNS [8]. Darin zeigte sich, dass der Überlebensvorteil zugunsten von Regorafenib konstant über alle analysierten Subgruppen war.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Mortalität</u></p> <p><i>Gesamtüberleben</i></p> <p>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).</p> <p>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.</p> <p>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).</p> <p>Die Meta-Analyse der Ergebnisse beider Studien zeigt ein statistisch signifikantes Ergebnis, das nur unwesentlich von dem der CORRECT-Studie</p>

Stellungnehmer: DGVS, DGIM, DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		allein abweicht. Die relativ kleine relevante Teilpopulation der CONCUR-Studie hat dabei ein nur geringes Gewicht in der Meta-Analyse.
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreie Überlebenszeit</p> <p>Die progressionsfreie Überlebenszeit wurde in der Metaanalyse mit einem Hazard Ratio von 0,44 statistisch hoch signifikant verlängert, im Median um 0,2 Monate.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Morbidität</u></p> <p><i>Progressionsfreies Überleben</i></p> <p>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.¹⁶</p> <p>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).</p>

¹⁶ European Medicines Agency (EMA). Assessment Report Stivarga (Regorafenib). 27. Juni 2013

Stellungnehmer: DGVS, DGIM, DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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.
	<p>4. 3. 2. 2. Remissionsrate</p> <p>Die Raten partieller und kompletter Remissionen sind niedrig. Bei Kombination mit der Rate stabiler Krankheitsverläufe als Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate) ergeben sich mit 41,0% vs 14,9% in der CORRECT-Studie und von 40,0% vs 0% in der CONCUR-Studie deutliche Unterschiede zugunsten von Regorafenib.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGVS, DGIM, DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-reported Outcome</p> <p>Zur Erfassung der Lebensqualität und des Patient-Reported Outcome wurde der EORTC QLQ30 Fragebogen eingesetzt. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen in der CORRECT-Studie. Allerdings ist hierbei zu bemerken, dass die Studie auf Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG Status 0/1) begrenzt war. Die Analyse hat methodische Schwächen, da nur wenige Parameter mittels E-ORTC Standardfragebögen erfragt wurden, die den Besonderheiten dieser Studienpopulation nur bedingt Rechnung tragen. Nur wenige Patienten der Studienpopulation haben die Bögen kontinuierlich ausgefüllt. Progrediente Patienten wurden vom weiteren Follow-up nach Progress ausgeschlossen.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie CORRECT mit den Funktionsskalen sowie dem globalen Gesundheitsstatus des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben.</p> <p>Für die vorliegende Bewertung wird die Auswertung aus dem Addendum des IQWiG zur Dossierbewertung herangezogen, dass 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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: DGVS, DGIM, DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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.
	<p>4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen</p> <p>Regorafenib führt bei vielen Patienten zu Therapiebeginn zu symptomatischer Toxizität. Hauptnebenwirkungen sind Fatigue, Hand-Fuß-Hautreaktion sowie weitere kutane und mukosale Toxizitäten einschl. Diarrhoe, Anorexie und Stimmveränderungen. 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-Reaktion (+17%) und Hypertonie (+6%).</p> <p>Diese Daten wurden in der Early-Access-Studie CONSIGN (Phase IV) mit 2.872 Patienten überprüft und weitgehend bestätigt. Nebenwirkungen im Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Patienten unter Regorafenib auftraten, waren Fatigue (18%), Hypertonie (17%), Hand-Fuß-Syndrom (14%), Hypophosphatämie (7%) und Diarrhoe (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</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zu den Nebenwirkungen</u></p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: DGVS, DGIM, DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Therapiebeginn ein engmaschiges Monitoring und ggf. eine konsequente Dosisreduktion und –anpassung in der Folge.</p>	<p>unter Regorafenib auf. Bei den aufgetretenen schweren (CTCAE-Grad 3) Hand-Fuß-Syndromen sowie Exanthenen ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nicht statistisch signifikant.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Der Anteil der Patienten, die aufgrund von unerwünschten Ereignissen die Therapie abgebrochen haben, unterschied sich nicht statistisch signifikant zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: DGVS, DGIM, DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Aus methodischen Gründen werden die zusätzlichen Daten der CONCUR-Studie und die Metaanalyse nicht zur Steigerung der Ergebnissicherheit herangezogen. Maßgeblicher Grund für die Autoren des IQWiG Berichtes ist die Einschätzung, dass im Rahmen von Best Supportive Care ausgeschlossene Anti-Tumor-Therapien gegebenenfalls zur Linderung von Symptomen auch bei Best Supportive Care hätten eingesetzt werden können. Diese Vermutung wird im Bericht des IQWiG allerdings nicht weiter belegt.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>5. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Regorafenib ist eine zusätzliche Therapieoption bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, die bei Progress nach oder während der Standardtherapie weiterhin in gutem Allgemeinzustand sind. Die Behandlung führt zu einer signifikanten, allerdings nur kurzen Verlängerung der mittleren Lebenserwartung mit einem Median von 1-2 Monaten bei leichter Zunahme klinisch relevanter Nebenwirkungen. Die Daten des Dossiers entsprechen im Wesentlichen dem ersten Verfahren. Die kleine zusätzliche Kohorte aus der CONCUR-Studie bestätigen die Ergebnisse der CORRECT-Studie.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die erneute Nutzenbewertung von Regorafenib nach Fristablauf liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: DGVS, DGIM, DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>(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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: DGVS, DGIM, DGHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind, ein Zusatznutzen nicht belegt ist.

Literaturverzeichnis

1. 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, 2016. <http://www.dgho-onkopedia.org/de/onkopedia/leitlinien/kolonkarzinom>
3. Hofheinz RD, Arnold D, Borner M et al.: Rektumkarzinom, 2016. <http://www.dgho-onkopedia.org/de/onkopedia/leitlinien/rektumkarzinom>
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
5. Grothey A, van Cutsem E, Sobrero A et al.: Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multi-centre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 381:303-312, 2013. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61900-X
6. Li J, Qin S, Xu R et al.: Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 16:619-629, 2015. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70156-7
7. Tabernero J, Lenz HJ, Siena S et al.: Analysis of circulating DNA and protein biomarkers to predict the clinical activity of regorafenib and assess prognosis in patients with metastatic colorectal cancer: a retrospective, exploratory analysis of the CORRECT trial. *Lancet Oncol* 16:937-948, 2015. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00138-2
8. Van Cutsem E, Ciardiello F, Seitz JF et al.: Results from the large, open-label phase 3b CONSIGN study of regorafenib in patients with previously treated metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 26 (Supplement 4): iv117–iv121, LBA05, 2015.

1.10 Stellungnahme der Merck Serono GmbH

Datum	25.Januar 2016
Stellungnahme zu	Regorafenib/Stivarga®
Stellungnahme von	Merck (Merck Serono GmbH)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 04.01.2016 wurde IQWiG-Bericht Nr. 352 publiziert mit der Neubewertung nach Fristablauf zum Zusatznutzen des Wirkstoffs Regorafenib (Stivarga®) bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mCRC). Regorafenib ist für Patienten indiziert, die mit Fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie, einer Anti-VEGF-Therapie und einer Anti-EGFR-Therapie vorbehandelt wurden. Die IQWiG Erstbewertung erfolgte in Bericht Nr. 200.</p> <p>Merck vermarktet den Wirkstoff Cetuximab (Erbix®) zur Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms (mCRC) und entwickelt gegenwärtig Wirkstoffe zur Behandlung von soliden Tumoren, u.a. zur Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms (mCRC). Merck nimmt hiermit als pharmazeutischer Unternehmer Stellung zum Bericht Nr. 352.</p> <p>Die Nutzenbewertung von Regorafenib beruht auf den beiden randomisierten, doppelblinden, placebo-kontrollierten Studien (RCT) CORRECT und CONCUR. In diesen Studien wurde ein direkter Vergleich von Regorafenib + Best Supportive Care (BSC) vs. Placebo + BSC durchgeführt. BSC ist die durch den G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT). Außerdem wurden unterstützende Daten aus der nicht-interventionellen RECORA Studie für die Nutzenbewertung herangezogen.</p> <p>Durch Behandlung mit Regorafenib wurde eine signifikante Verbesserung der patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben (OS) und progressionsfreies Überleben (PFS) gegenüber der zVT erreicht. Zwar traten mehr Unerwünschten Ereignissen (UE) in der Verumgruppe auf. Diese UE waren jedoch überwiegend behandelbar und reversibel. Die Bedeutung der UE für die gesundheitsbezogene Lebensqualität</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(HrQoL) konnte mittels des validierten Instruments EORTC QLQ-C30 erfasst werden. Hier wurde keine signifikante Verschlechterung festgestellt.</p>	
<p>Stellungnahme zum Endpunkt „progressionsfreies Überleben (PFS)“</p> <p>In der Erstbewertung (Bericht Nr. 200) ist keine dezidierte Begründung für den Ausschluss des patientenrelevanten Endpunktes PFS von der Nutzenbewertung erfolgt. In der vorliegenden Nutzenbewertung schließt das IQWiG mit Verweis auf Bericht Nr. 200 diesen Endpunkt erneut von der Nutzenbewertung aus, ohne dies weiter zu begründen.</p> <p>Die Validität von PFS ist im Dossier (Modul 4A, S.825ff) kohärent dargestellt. Die Bedeutung von PFS aus Patientensicht war wiederholt Gegenstand von Diskussionen in Bewertungsverfahren. Dabei zeigte sich auch eine Evolution in der Argumentation zu diesen Endpunkt. Dieser Diskurs sollte Anwendungsgebiet-bezogen fortgesetzt werden.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Morbidität</u></p> <p><i>Progressionsfreies Überleben</i></p> <p>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.¹⁷</p> <p>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], $p < 0,001$).</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunkt Komponente „Mortalität“ wurde in den Studien</p>

¹⁷ European Medicines Agency (EMA). Assessment Report Stivarga (Regorafenib). 27. Juni 2013

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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.
<p>Stellungnahme zu „Verträglichkeit“</p> <p>Die Bewertung des Schadenpotenzials von Regorafenib erfolgt reduktionistisch durch Betrachtung der Zeit bis zum Auftreten von UE (time to event). Basierend auf der statistischen Analyse gab es keinen geringeren/höheren Schaden in den Endpunkten „schwerwiegende UE (SUE)“ und „Abbruch wegen UE“. Anders bei den Endpunkten „Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3)“ und bei spezifischen UE mit CTCAE Grad ≥ 3 (Exanthem, Fatigue, Hand-Fuß-Syndrom, Diarrhoe): hier ergab sich laut IQWiG ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden erheblichen oder beträchtlichen Ausmaßes. Aufgrund dieses Schadens schlägt das IQWiG in der Gesamtbeschau eine Herabstufung des Zusatznutzens vor.</p> <p>Basis für die Bewertung der Verträglichkeit von Regorafenib sollte jedoch eine medizinisch-wissenschaftliche Bewertung sein. In Anbetracht der besonderen Therapiesituation erscheint diese primär statistische Betrachtung nicht ausreichend. Für die klinische Praxis und damit die Bewertung des Schadenspotenzials ist zu klären, ob die beobachteten UE tatsächlich ein größeres Schadenspotenzial haben als andere in der Praxis zum Einsatz kommenden Präparate. Es sollte darüber hinaus berücksichtigt werden, ob und in welchem Umfang die auftretenden Ereignisse im Rahmen der BSC behandelbar waren. Dass es nicht zu vermehrten</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zu den Nebenwirkungen</u></p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Merck Serono GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Abbrüchen der Therapie wegen UE kam, spricht für eine große Tolerabilität der therapiebedingten UE durch für die Patienten.</p>	<p>schweren (CTCAE-Grad 3) Hand-Fuß-Syndromen sowie Exanthemen ist der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen nicht statistisch signifikant.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Der Anteil der Patienten, die aufgrund von unerwünschten Ereignissen die Therapie abgebrochen haben, unterschied sich nicht statistisch signifikant zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>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.</p>
<p>Stellungnahme zu Patienten mit ECOG-PS \geq 2</p> <p>Der Ausschluss von Patienten mit ECOG-PS \geq 2 aus den Studienpopulationen der CORRECT Studie wurde in der Erstbewertung vom IQWiG</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>Zu den Auflagen der Befristung:</u></p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>kritisiert. Der G-BA ist dieser Betrachtungsweise gefolgt und hat ebenfalls Daten zu dieser Patientengruppe eingefordert.</p> <p>Die gegenwärtig noch laufende nicht-interventionelle RECORA Studie hat Patienten mit ECOG-PS ≥ 2 nicht ausgeschlossen. Diese Studie liefert daher einen Überblick über den deutschen Versorgungskontext im Anwendungsgebiet, insbesondere mit Hinblick auf den ECOG-PS.</p> <p>In einer Zwischenanalyse der RECORA Studie hatten 19,3 % der Patienten einen ECOG-PS ≥ 2. Dieser Anteil ist nicht wesentlich höher als der Anteil von 11,4 % der Patienten der CORRECT Studie, bei denen sich der ECOG-PS im Laufe der Studie auf 2-3 verschlechtert hat.</p> <p>Daher lässt sich aus dem Ausschluss von Patienten mit ECOG-PS ≥ 2 zu Studienbeginn keine fehlende Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ableiten. Ebenso ergibt sich daraus keine erhöhte Ergebnis-Unsicherheit zum Gesamtnutzen der Behandlung mit Regorafenib.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>klinischen Versorgung nicht selten einen ECOG-Performance Status von 2 oder höher aufweisen.</p> <p>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.¹⁸ 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.</p> <p>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 die Überlebensdauer in Relation zu Effekten auf die Lebensqualität, Morbidität und Nebenwirkungen auch nicht möglich wäre.</p>

¹⁸ Krebs in Deutschland 2009/2010. 9. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (Hrsg). Berlin, 2013

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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.
<p>Stellungnahme zur „Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen“</p> <p>Das IQWiG führt bei seiner Bewertung eine Aggregation der Ergebnisse auf Endpunktebene zu einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen durch (S.7f):</p> <p><i>„In der Gesamtschau ergeben sich positive und negative Effekte gleicher Ergebnissicherheit (Anhaltspunkt).</i></p> <p><i>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 / schwerwiegende Nebenwirkungen ein größerer Schaden mit dem Ausmaß erheblich (schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3, darunter mit CTCAE-Grad 3 Diarrhö, Exanthem und Hand-Fuß-Syndrom mit dem Ausmaß erheblich sowie Fatigue mit dem Ausmaß beträchtlich) erreicht. Auch wenn das Ausmaß für schwere / schwerwiegende Nebenwirkungen erheblich ist, wird dadurch der Mortalitätsvorteil von Regorafenib nicht gänzlich infrage gestellt.</i></p> <p><i>Zusammenfassend gibt es für Patienten mit mKRK einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Regorafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.“</i></p> <p>Wie auch schon in der Erstbewertung ist dieses Aufrechnen von Nutzenkategorien intransparent und nicht methodisch begründet. Damit ist der letzte und wichtigste Schritt des Nutzenbewertungsprozesses nicht</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur Gesamtbewertung</u></p> <p>Für die erneute Nutzenbewertung von Regorafenib nach Fristablauf liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen vor.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>nachvollziehbar. Daher sollte dies nicht zu einer Herabsetzung des aufgrund der verlängerten Überlebenszeiten festgestellten erheblichen Zusatznutzens führen.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>
<p>In beiden Studien wurden patientenrelevante Endpunkte für die Herleitung des Zusatznutzens herangezogen. Unter Zugrundelegung der IQWiG-Methodik wird die Verlängerung des Überlebens als beträchtlicher Zusatznutzen bewertet. Dabei erfolgt hier ein rein statistisches</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p><u>zur zweckmäßige Vergleichstherapie:</u></p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vorgehen, ohne der besonderen Situation der 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.</p> <p>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.</p> <p>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 Bestandteil 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.</p>	<p>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.</p> <p>Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, Patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>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.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Keine Stellungnahme.

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des
Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Regorafenib

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 8. Februar 2016
von 15.52 Uhr bis 16.52 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma Bayer Vital GmbH:

Frau Dr. Dietze
Herr Dr. Schwenke
Herr Dr. Strauss
Herr Tamoschus

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma Amgen GmbH:

Frau Lebioda
Frau Schmid

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

Herr Dr. Fetscher
Herr Dr. Paulides

Angemeldete Teilnehmer der Firma Lilly Deutschland GmbH:

Herr Dr. Brück
Frau Dr. Hanne

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer der Firma medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH:

Herr Dr. Erdmann

Angemeldete Teilnehmer der Firma Servier Deutschland GmbH:

Herr Ezernieks
Frau Glaser

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

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 15.52 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen zur mündlichen Anhörung im Nutzenbewertungsverfahren beim Gemeinsamen Bundesausschuss, erneute Bewertung nach Fristablauf für Regorafenib. Wir haben als Basis der heutigen Anhörung eine Dossierbewertung des IQWiG vom 23. Dezember 2015, zu der eine ganze Reihe von Stellungnahmen eingereicht worden sind: von Bayer Vital, von der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, DGVS, von der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin, von der DGHO, von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, von Amgen, von Lilly, von medac, von Merck Serono, von Servier und vom Verband forschender Arzneimittelhersteller.

Ich begrüße zur heutigen Anhörung Frau Dr. Dietze, Herrn Dr. Schwenke, Herrn Dr. Strauss und Herrn Tamoschus von Bayer Vital, Frau Lebioda und Frau Schmid von Amgen, Herrn Dr. Fetscher und Herrn Dr. Paulides von der AkdÄ, Herrn Dr. Brück und Frau Dr. Hanne vom Lilly, Herrn Professor Dr. Wörmann von der DGHO, Herrn Dr. Erdmann von medac, Herr Ezernieks und Frau Glaser von Servier sowie Herrn Dr. Rasch und Herrn Dr. Werner vom vfa. Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist nicht der Fall.

Ein geschäftsleitender Hinweis: Bitte benutzen Sie das Mikrofon – wir führen Wortprotokoll –, und nennen Sie jeweils Ihren Namen sowie das entsendende Unternehmen, die Institution, wenn Sie sich zu Wort melden.

Ich würde zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, kurz seine wesentlichen Punkte darzulegen, die sich aus der Dossierbewertung des IQWiG ergeben. Für mich wäre die Fragestellung von besonderem Interesse, wie relevant die Nebenwirkungen sind, die in der Dossierbewertung eine Rolle gespielt haben, insbesondere vor dem Hintergrund der hier vorliegenden Last-Line-Indikation auf der einen Seite und des nur geringen Unterschiedes beim Gesamtüberleben auf der anderen Seite. Ganz wichtig: Wie ist der Stellenwert von Antitumorthérapien in der vorliegenden Therapiesituation einzuordnen, die gegebenenfalls unter palliativen Gesichtspunkten eher zur Systemkontrolle und nicht primär mit dem Ziel der Überlebenszeitverlängerung eingesetzt werden? Das soll aber keine Beschränkung dessen sein, was hier diskutiert werden kann. – Wer möchte beginnen? – Bitte schön, Herr Tamoschus.

Herr Tamoschus (Bayer Vital): Vielen Dank, Herr Hecken, für die kurze Einführung in den Kontext, in dem wir uns schon nach zwei Jahren wieder treffen – Sie haben das angesprochen –, Regorafenib in der Indikation mKRK, in der sich die Therapie in den letzten zweieinhalb Jahren wirklich etabliert hat. Einige Punkte, die Sie gerade angesprochen haben, werde ich auch adressieren.

Ich möchte kurz das Team vorstellen. Melita Dietze aus dem Bereich Market Access ist dabei, Herr Carsten Schwenke, unser Biostatistiker, und mein Kollege Phillip Strauss aus dem Bereich Medizin/Onkologie. Ich vertrete den Bereich Market Access Onkologie.

Sie hatten das kurz angerissen. Wir hatten letztendlich 18 Monate Zeit, weitere klinische Daten vorzulegen, die die bereits im Rahmen des ersten Verfahrens vorgelegten positiven Wirksamkeits- und Sicherheitsdaten bestätigen oder eventuell sogar eine Verbesserung zeigen. Dementsprechend haben wir eine zweite randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie für dieses erneute Bewertungsverfahren vorgelegt. Damit haben wir neben den positiven

Gesamtergebnissen aus der ersten Studie, der CORRECT-Studie, die wir bereits im ersten Verfahren vorgelegt haben, weitere positive Ergebnisse einer zweiten Studie sowie eine relevante Metaanalyse. Diese Metaanalyse entspricht der Population des europäischen Labels. Damit haben wir ein sehr hohes Evidenzniveau, das sich in Bezug auf das erste Verfahren deutlich erhöht hat und gleichzeitig alle Ergebnisse bestätigt.

Die IQWiG-Bewertung bezieht sich auf diese beiden Studien und auch auf die Metaanalyse. Das IQWiG erkennt hier einen Zusatznutzen an. Das ist natürlich grundsätzlich etwas, dem wir zustimmen. Aber auch wir haben, wie Sie sich denken können, einige wichtige Kritikpunkte, vor allen Dingen hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens. Auf die möchte ich hier ganz kurz eingehen.

Zum einen ist das ein Punkt, den Sie bereits angesprochen haben, Herr Hecken. Der maßgebliche Grund der Herabstufung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens ist der Ausschluss von Antitumorthérapien im Rahmen der Best Supportive Care. Das ist eine Argumentation, die aus unserer Sicht weder aus medizinischer Perspektive noch aus Verfahrenssicht wirklich nachvollziehbar ist. Zum einen hätten Patienten im Regorafenib-Arm zwei Antitumorthérapien bekommen, zum anderen hat der G-BA selber bei der Beschließung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und noch einmal im Rahmen der Tragenden Gründe bei der ersten Bewertung zu Regorafenib im mKRK die Antitumorthérapien als nicht regelhaft festgelegt und vorgesehen. Von daher können wir dieser Argumentation tatsächlich nicht folgen.

Ein wichtiges Thema, das immer wieder angesprochen wurde und das auch für uns wichtig und bedeutsam ist, ist die Repräsentativität der Daten. Wir haben Daten aus einer deutschen nicht interventionellen Studie, der RECORA-Studie, gezeigt, aus denen Sie ersehen, dass eine große Mehrheit der Patienten in dem Stadium, die dort behandelt werden, tatsächlich einen ECOG von PS 0 oder 1 haben. Wir gehen davon aus, dass am Ende in dieser Studie vielleicht 15 Prozent der Patienten einen schlechteren Performancestatus haben, der sich im Übrigen im Verlaufe der Therapie verbessern kann, insbesondere dann, wenn die Morbiditäten entsprechend durch den Tumor bedingt sind und durch die antitumoröse Therapie abgemildert werden können.

De facto werden im Versorgungsalltag mit Regorafenib gemäß der Leitlinie Patienten in dritter und vierter Linie behandelt. Da ist davon auszugehen, dass die Patienten, die für die Therapie infrage kommen, häufig einen ECOG 0 oder 1 haben. Sollten sie in einem schlechteren Gesundheitszustand sein, wird natürlich der Arzt mit dem Patienten individuell entscheiden, inwiefern überhaupt noch antitumoröse Therapien bzw. Regorafenib infrage kommen. Auch diesen Patienten sollte natürlich die Therapie nicht vorenthalten werden.

Ein weiterer Punkt, den ich gerne betonen möchte, ist die Tatsache, dass sich auch unsere beiden hier vorgelegten Studien nicht maßgeblich von anderen Phase-III-Studien unterscheiden. Wir haben uns im Rahmen der Stellungnahme 30 publizierte Phase-III-Studien in der Indikation mKRK angeschaut. Von denen hatten 23 Studien weniger als 5 Prozent ECOG-2-Patienten, 10 umfassten gar keine ECOG-2-Patienten. Wir sehen, dass auch in keinem anderen Verfahren außerhalb des metastasierten kolorektalen Karzinoms bisher das Fehlen oder der repräsentative Anteil von ECOG-2-Patienten zu einer maßgeblichen Beeinträchtigung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens geführt haben.

De facto liegen hier zwei Phase-III-Studien mit einem hohen Evidenzgrad und einem geringen Verzerrungspotenzial auf Studienebene vor, sodass sich hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens aus unserer Sicht ein Beleg ergibt, insbesondere auch aufgrund der durchgeführten Metaanalyse.

Ein paar wenige Punkte noch zum Ausmaß des Zusatznutzens, die für uns wirklich bedeutend sind. Zum einen haben wir ein hoch signifikantes PFS, einen hoch signifikanten Therapieeffekt mit Hazard Ratios von 0,49 bzw. 0,31 in den beiden Studien. Das wird nach wie vor bisher nicht in die Bewertung einbezogen. Auch die unerwünschten Ereignisse müssen unseres Erachtens im Hinblick auf das temporäre Auftreten und die in der Regel gute Therapierbarkeit noch einmal betrachtet und auch bewertet werden, wie das in einigen anderen Verfahren zum Teil schon geschehen ist. Sie führen damit für uns in der Abwägung zwischen Nutzen und unerwünschten Ereignissen nicht zu einer maßgeblichen Herabstufung. Wir sehen auch einige Inkonsistenzen in der Betrachtung der UE durch das IQWiG, beispielsweise die UE vom Grad ≥ 4 , die nicht in die Bewertung einbezogen werden, obwohl sie in der Schwere durchaus einen Unterschied zum Grad 3 darstellen. In den UE vom Grad ≥ 4 zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Regorafenib und Best Supportive Care.

Zu meinem letzten Punkt, hinsichtlich des Ausmaßes des Zusatznutzens, möchte ich kurz auf die Lebensqualität eingehen, die am Rande des Verfahrens schon ein großes Thema war. Sie sehen, dass wir hier mit großer Sorgfalt analysiert und ausführlich zum Thema Lebensqualität dargestellt haben, und zwar auf der Einzelfragenebene wie auch im Rahmen der Stellungnahme zusätzlich auf Basis der Funktionsklassen, wie das vom IQWiG gewünscht war. Insgesamt ist festzuhalten, dass sich auch in der neuen Analyse keine signifikanten Unterschiede in der Lebensqualität zwischen Regorafenib und Best Supportive Care ergeben.

Für uns ist es so, dass wir nach mittlerweile fast drei Jahren Erfahrung sagen können, dass die Behandler im klinischen Alltag mit der Substanz gut umgehen und damit lebensverlängernd und progressionsverzögernd behandeln können. Das bestätigen die Studiendaten insofern, als es sich unseres Erachtens für den Patienten tatsächlich um einen beträchtlichen Zusatznutzen handelt. – Das ist unser abschließendes Statement für das erste Plädoyer. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Ich schaue in die Runde. – Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Vielen Dank für die Ausführungen. Zwei Anmerkungen dazu und dann konkrete Nachfragen zu den Daten, die Sie in den Stellungnahmen nachgeliefert haben.

Zunächst einmal muss man feststellen, dass die Studie, die Sie nachgereicht haben, weniger als 10 Prozent des Gesamtgewichts ausmacht, die Daten in ihrem Umfang durch die japanische Studie kaum erweitert worden sind – damit hier kein falscher Eindruck entsteht. Dass Sie gerade nicht kongruente Ergebnisse haben, sehen Sie beim Gesamtüberleben. Das sehen Sie im Bereich der unerwünschten Ereignisse nicht. Vielmehr haben Sie hier sowohl eine inhaltliche als auch eine statistische Heterogenität in vielen Fällen, obwohl die Studie sehr klein ist. Zum Beispiel treten im Bereich der Diarrhö unter Regorafenib gar keine Ereignisse auf, was deutlich unterschiedlich ist zu der anderen Studie. Insofern ist es überhaupt nicht sinnvoll, das in einer Metaanalyse zusammenzufassen. Das haben wir entsprechend beschrieben. Damit reduziert sich die Verwendbarkeit jeglicher Ergebnisse zur Lebensqualität aus dieser Studie, um nicht zu sagen: Sie sind damit nicht zu verwenden.

Zu den Antitumorthapien. Sie haben meines Erachtens eben falsch wiedergegeben, welche Konsequenzen daraus entstehen würden. Es geht nicht darum, zu sagen, dass im Regorafenib-Arm eine definierte zweite oder in dem anderen Arm eine definierte Antitumorthapie gegeben werden müsste, sondern dass Sie das den Patienten in der Vergleichsgruppe untersagt

haben. Es geht sowieso nur um die Vergleichsgruppe. Dort ist Best Supportive Care. Ihre eigene Studie zeigt, dass das nicht sinnvoll war. Denn nachdem das freigegeben worden ist, ist das in großem Umfang genutzt worden. Ganz offensichtlich haben die Studienärzte und -ärztinnen den Bedarf gesehen, bestimmte Therapien anzuwenden. Das haben Sie durch Ihr Studiendesign verhindert. Das ist auch in der japanischen Studie nicht anders. Insofern bleibt das Problem nach wie vor bestehen.

Jetzt aber ganz konkret zu den Daten. Zwei Punkte dazu, zum einen zu den unerwünschten Ereignissen und zum anderen zur Lebensqualität.

Sie haben die unerwünschten Ereignisse wieder so aufbereitet, dass man die Grad-4-Ereignisse nicht verwenden konnte. Das sehen Sie an den diskrepanten Daten, die Sie in Ihrer Tabelle 4-55 und 4-61 haben. Wenn Sie sich in der Tabelle 4-55 die Gesamtsumme der Ereignisse mit Grad 3 und 4 anschauen, dann sehen Sie, Sie sprechen von 75 Prozent, weil Sie da den sogenannten Worst Grade nicht als ein Ausschlusskriterium genommen haben. Auch diejenigen, die ein Ereignis mit Grad 5 hatten, sind in diese Auswertung eingeflossen. Schauen wir uns nun die Einzelereignisse in Tabelle 4-61 an. Dort ist die Summe von Grad 3 und 4 nur 64,6 Prozent. Sie unterschätzen hier also dramatisch den Anteil der Grad-4-Ereignisse wieder durch die Worst-Grade-Analyse. Das ist ein bisschen „Und täglich grüßt das Murmeltier“. Der Murmeltiertag war erst vor kurzem. Das ist schon in der Anhörung gewesen, das haben Sie in den entsprechenden Daten, die Sie für das erste Verfahren nachgereicht haben, auch so gemacht, und hier haben wir das gleiche Problem. Sie haben das nur für die Gesamtrate adressiert, aber nicht für die Einzelereignisse. Man sieht am Inhalt Ihres Dossiers, dass die Summen von Grad 3 und 4 schlicht und einfach nicht übereinstimmen. Das können Sie bei diesen Tabellen vergleichen.

Insofern lässt sich nicht separat eine Aussage zu den Grad-4-Ereignissen treffen, weil Sie die spezifischen unerwünschten Ereignisse gar nicht bewerten können, weil Sie wieder die Worst-Grade-Analyse gemacht haben.

Zu den Lebensqualitätsdaten. Ich habe es schon in der Stellungnahme gelesen, und Sie haben es jetzt noch einmal gesagt: wie das IQWiG das gewünscht hat. Es geht hier nicht darum, was sich IQWiG wünscht. Es gibt ein EORTC-Manual. Das kennen Sie sicherlich. Sonst hätten Sie die Studie nicht durchgeführt, und sonst hätten Sie das nicht verwendet. Sie kennen sicherlich schon ganz viele Bewertungen des G-BA und des IQWiG. Was Sie in dem Dossier gemacht haben, hat mit keiner Sache etwas zu tun, weder mit dem EORTC-Manual noch mit irgendeiner Bewertung von G-BA oder IQWiG, also dass Sie Einzelfragen analysieren. Vielmehr finden die Analysen selbstverständlich in den Komplexen statt, in den Funktionsskalen und in den Symptomskalen. Das haben Sie nicht gemacht. Sie haben jetzt für das Stellungnahmeverfahren Dinge nachgereicht, aber das hätte vorher schon klar sein müssen.

Ganz konkret dazu Fragen: Sie haben Analysen einmal mit standardisierter Mittelwertdifferenz gemacht und einmal mit Least Square Means. Diese beiden unterscheiden sich qualitativ deutlich. Mir ist unklar, warum das so ist. Es mag durch gewisse Adjustierungen so sein. Aber wenn gewisse Adjustierungen zu qualitativ erheblichen Unterschieden führen, insbesondere im Bereich tatsächlicher statistischer Signifikanz – das sehen Sie bei den meisten Lebensqualitätsskalen –, dann ist da irgendein Problem; so will ich es einmal benennen. Denn die standardisierte Mittelwertdifferenz wird nur angewandt, um eine Relevanzbetrachtung zu machen. Die eigentliche Unterschiedsbetrachtung findet auf den Least Square Means statt. Die standardisierte Mittelwertbetrachtung wird dann für die Relevanzbetrachtung genommen. Wenn Sie bei den Least Square Means einen deutlichen Unterschied sehen, statistisch signifikant, den Sie

in der standardisierten Mittelwertdifferenz nicht mehr sehen, auch nicht mehr statistische Signifikanz, dann kann man hinterher nicht behaupten, das sei alles nicht relevant.

Insofern die erste Nachfrage: Wie kommt es zu diesen qualitativ erheblichen Abweichungen? Ich habe nicht gefunden – aber das kann ich auch übersehen haben –, wie genau die entsprechende Methodik der Berechnung war, welche Adjustierungen vorgenommen worden sind, ob eine Adjustierung nur für die Square Means und für die standardisierte Mittelwertdifferenz keine Adjustierung vorgenommen worden ist.

Die zweite Frage ist: Sie haben im ersten Dossier von Responderanalysen gesprochen respektive von Minimal Important Differences. Das ist ein ganz übliches Verfahren, um für Symptomskalen und für Lebensqualitätsskalen eine individuelle Response, eine relevante Response festzulegen. Somit kann man die Relevanz von Unterschieden bei Lebensqualität oder Symptomen beschreiben. Sie haben in dem ersten Dossier einen entsprechenden Cutoff-Wert von 10 Punkten auf der EORTC-Skala als eine Möglichkeit benannt. Sie haben noch zwei andere angegeben. Wie sind die Ergebnisse der Responderanalysen? Denn das ist einfach zu rechnen. Wenn man aus Ihren Angaben die Responderanalysen unter Normalverteilungsannahmen zurückrechnet, haben Sie einen statistisch signifikanten Nachteil der sozialen Funktion für Regorafenib. Das heißt, der Eindruck entsteht, dass durch die Art der Analyse und die mehrfach wiederholte Art der Analyse, die nicht am Manual war, die nicht an den Informationen aus den vorhergehenden Bewertungen war und die jetzt auch in den nachgereichten Dingen ist, möglicherweise etwas nicht dargestellt wird, was einen Nachteil von Regorafenib zeigt. Das legen die Daten nahe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Tamoschus, bitte.

Herr Tamoschus (Bayer Vital): Ich würde kurz zwei, drei Dinge zu dem CONCUR-Thema sagen und dann an meine Kollegen zum Thema unerwünschte Ereignisse bzw. Lebensqualität in der Medizin und in der Biostatistik übergeben. – Ganz kurz zu Ihrem Punkt der recht klein dazugekommenen Population aus der CONCUR-Studie. Ich würde es genau andersherum sehen. Es ist eine recht kleine, selektiv ausgewählte Population, die sich aber dennoch mit der anderen Studie zur Metaanalyse zusammenführen ließ. Das haben Sie in Ihrem Bericht bestätigt. Trotz dieser kleinen Population zeigen sich in der Mehrheit der relevanten Punkte die gleichen Effekte. Darüber hinaus haben wir diese Population sehr konservativ ausgewählt. Möglicherweise war bei der übrigen Population, die wir nicht in das EMA-Label geschoben haben, noch ein Anteil an Patienten dabei, die beispielsweise für die Vortherapien nicht geeignet waren und in diese Population hätten hineinkommen können. Von daher haben wir das sehr konservativ durchgeführt.

Mein letzter wichtiger Punkt ist, dass de facto – das haben wir im Dossier hinreichend geschrieben, auch in der Stellungnahme – die Gesamtpopulation der CONCUR-Studie unseres Erachtens gerade in Bezug auf den Versorgungsalltag durchaus eine Rolle spielt, weil wir im Versorgungsalltag sehen, dass nicht alle Patienten adäquat vollständig vortherapiert sind, wie es dem Label entsprechend in der CORRECT-Studie und der EMA-Zulassung vorgegeben war.

Jetzt würde ich gerne an meine Kollegen übergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Schwenke. Der hat sich schon warmgelaufen.

Herr Dr. Schwenke (Bayer Vital): Genau, ich habe mir ein paar Notizen gemacht. Mal schauen, ob ich alle Punkte greife; sonst erinnern Sie mich noch einmal.

Der erste Punkt war zur Heterogenität der zwei Studien CORRECT und CONCUR. In der Tat haben wir bei den Metaanalysen geschaut, ob es eine bedeutsame Heterogenität zwischen den Studien gibt. Wir sehen einige Endpunkte wie zum Beispiel PFS oder auch Diarrhö, die Sie angesprochen haben, wo es eine beträchtliche Heterogenität gibt. Das heißt, da muss man sich die Einzelstudien anschauen, so wie wir es auch gemacht haben. Auf der anderen Seite kann man bei wichtigen Endpunkten wie OS oder den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, wo wir keine Heterogenität sehen, die Metaanalysen machen, die wir dann auch durchgeführt haben und das dann in die Bewertung aufgenommen haben.

Ich komme zu den unerwünschten Ereignissen Grad 4. Was wir analysiert haben, sind unterschiedliche Operationalisierungen, unter anderem die UE mit CTCAE-Grad 3 und 4, wo die Patienten, die einen Grad 5 erlitten haben, nicht drin sind, wenn sie vorher Grad 4 hatten. Das ist klar, weil da der Schweregrad eingeht. Deswegen haben wir zusätzlich die unerwünschten Ereignisse mit Grad ≥ 3 und ≥ 4 dargestellt. Da sieht man im Unterschied zwischen ≥ 3 und ≥ 4 , wo hauptsächlich die Nebenwirkungen auftreten. Das ist genau bei Grad 3. Würden sie hauptsächlich bei Grad 4 auftreten, dann würden die Patienten, die zwar auch Grad 3 hatten, aber auch Grad 4, nur als Grad 4 gezählt, so wie es in den Analysen passiert, dann hätte auch da ein größerer Schaden auftreten müssen. Aber in der Tat ist es so, dass der Hauptunterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen genau bei den Patienten liegt, die hauptsächlich einen Grad höchstens 3 hatten.

Zur Lebensqualität. Ja, wir haben hier einen neuen Ansatz gefahren. Wir hatten im ersten Verfahren die Analyse nach den Funktionsklassen gemacht. Wir haben da gesehen, die Rücklaufquoten waren nicht so hoch, dass die Daten vom IQWiG und von Ihnen akzeptiert wurden. Deswegen haben wir jetzt einen neuen Versuch gemacht, dass wir uns auf der einen Seite die Einzelfragen angeschaut haben, weil wir in den Einzelfragen, wenn denn da ein großer Unterschied wäre, den auch da hätten sehen können. Wir haben dann aber in der Stellungnahme natürlich noch die entsprechenden üblichen Analysen nachgeschoben. Das heißt, Sie haben alle Daten vorliegen. Wir haben auch diesmal entgegen einem früheren Verfahren alle Tabellen, alle Graphiken in die Stellungnahme hineingepackt, damit Sie sie auch sehen. Das letzte Mal hatten wir das Problem, dass der Anhang nicht allen zugänglich war.

Wir haben uns explizit nicht die Responderanalysen angeschaut. Die Responderanalysen haben „das Problem“, dass man sich bestimmte Zeitpunkte anschauen muss. Das heißt, man schaut sich ein gewisses Zeitintervall an, zum Beispiel zwölf Monate, und schaut sich an, wie viele Responder vorliegen. Wenn ich aber relativ viele Patienten habe, die relativ frühzeitig aus der Studie ausscheiden, sodass ich für neun Monate, zehn Monate gar keine Daten habe, kann ich gar nicht wissen, ob es Responder gibt. Das heißt, sinnvollerweise wende ich da, wo ich sowieso schon ein Problem mit den Rücklaufquoten habe, ein Verfahren wie das MMRM an, also das Modell mit gemischten Faktoren, sodass ich die Analysen auch interpretieren kann, weil in diesen Analysen alle Patienten eingehen, die mindestens den Baseline-Wert und mindestens einen Follow-up-Wert haben. Daher kann ich mir insgesamt den Verlauf über die Zeit anschauen.

Den Punkt „Nachteile im sozialen Status bei den Responderanalysen“ müssten wir prüfen. Dazu kann ich so nichts sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser, Nachfrage.

Herr Dr. Kaiser: Es ist noch eine Frage unbeantwortet, aber dazu komme ich gleich. – Zum Punkt, den Sie zuletzt genannt haben, mit den MMRM-Analysen und dass das gegen die Responderanalysen spricht. Das ist kein Argument. Sie können selbstverständlich auch mit MMRM-Analysen – Sie machen da nichts anderes, als quasi Werte zu simulieren, also sich zu überlegen, wie die Werte der Patienten, für die Sie keine Nachbeobachtung haben, wären – entweder – das haben Sie hier gemacht – Mittelwertdifferenzen ausrechnen, oder Sie machen damit Responderanalysen. Das hat mit der Aussage, Mittelwertdifferenz berechnen oder Responderanalysen, gar nichts zu tun. Sie haben eine gewisse Unsicherheit, das ist klar, aber die haben Sie bei beiden Verfahren. Dies gilt übrigens auch für die Mittelwertdifferenz. Sie machen doch eine Mittelwertdifferenz zu einem bestimmten Zeitpunkt, nämlich End of Treatment bzw. End of Beobachtung bzw. End of simulierter Beobachtung. Das ist bei Responderanalysen so, und das ist bei Mittelwertdifferenzen so. Also das, was Sie gerade als Argumente gegen Responderanalysen gesagt haben, würde gegen jede Analyse sprechen. Das verstehe ich also nicht. Das müssten Sie mir noch erklären.

Die Frage, die Sie nicht beantwortet haben, ist, wie die qualitativen Unterschiede nicht nur bei der sozialen Funktion, sondern generell zwischen den Berechnungen zu den Least Square Means und den standardisierten Mittelwertdifferenzen zu erklären sind und wie genau die Methodik der jeweiligen Berechnung dieser beiden Effektparameter war.

Herr Dr. Schwenke (Bayer Vital): Zu den Responderanalysen. Nur damit ich das richtig verstanden habe: Aus Ihrer Sicht sollte man die Responderanalysen so durchführen, dass man die Werte für Patienten extrapoliert, die frühzeitig keine Daten mehr haben, und daraus Responder generiert. Richtig?

Herr Dr. Kaiser: Ja. Nichts anderes machen Sie doch auch bei den Mittelwertdifferenzen. Sie überlegen sich, ob Sie ein Ersetzungsverfahren haben, weil Werte fehlen, das mehr oder weniger plausibel einen bestimmten Wert für diesen Patienten nach einer späteren Beobachtung liefert. Das heißt, wenn Sie sagen, das wäre ein Problem, dann wäre das auch für Mittelwertdifferenzen ein Problem, weil dieser Wert in die Mittelwertdifferenzen eingeht. Sie beurteilen bei den Mittelwertdifferenzen doch über alle Patienten im Mittel, bei Responderanalysen auch im Mittel, aber auf individueller Ebene gerechnet, wie die Veränderung war, und orientiert und beurteilt an einem Cutoff, ob es relevant war oder nicht. Das ist überhaupt kein inhaltlicher Unterschied, den Sie für diese beiden Auswertungsmethoden haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (Bayer Vital): Es ist sogar ein sehr relevanter und großer Unterschied, dass ich bei den Responderanalysen wirklich Daten inputiere im Sinne von: Ich muss mir simulieren, wie der Patient ausgefüllt hätte, wenn er zu einem späteren Zeitpunkt ausgefüllt hätte, muss extrapolieren. Bei den MMRM-Analysen verwende ich die Daten, die vorliegen, ich extrapoliere aber nicht auf Patientenebene, sondern auf Populationsebene. Auf Populationsebene schaue ich mir an, wie die Mittelwertdifferenz sich über die Zeit verhält, gemittelt über die Patienten, aber nicht pro individuellem Patient. Das ist der Unterschied.

Herr Dr. Kaiser: Sie wenden das doch dadurch, dass Sie das auf alle Patienten beziehen, quasi im Mittel dann auf alle Patienten einzeln wieder an. Das könnten Sie doch genauso gut für die einzelnen Patienten machen, auch für die Responderanalyse. Sie machen da nichts

anderes. Sie machen nichts anderes, als dass Sie Werte, die Sie nicht haben, mit einem Verfahren ersetzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schwenke darf jetzt noch einmal replizieren. Dann würde ich den Dialog mit dem IQWiG gerne auf Herrn Strauss und Herrn Müller erweitern und würde dann gerne an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft die Frage richten, wie sie die Gesamtbewertung des Wirkstoffs sehen angesichts der relativ kurzen Verlängerung der Überlebenszeit und andererseits der Toxizität, damit wir von der jetzt sehr wichtigen Lebensqualitätsdebatte zum Kern der Diskussion kommen; denn da gibt es eine Differenz zwischen AkdÄ und DGHO. Mir wäre ganz wichtig, dass wir darüber auch noch ein paar Minuten diskutieren. – Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (Bayer Vital): Vielleicht kann Herr Strauss erst einmal weitermachen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Herr Strauss.

Herr Dr. Strauss (Bayer Vital): Ich wollte jetzt nicht zu diesem Thema etwas sagen, sondern zu Ihrem anderen Aspekt, der von Ihnen, Herr Kaiser, angeführten maßgeblichen Begründung für die Herabstufung der Ergebnissicherheit, nämlich die Nichtzulassung von anderen Antitumorthérapien, die, wie Sie sagen, jetzt nur im Best-Supportive-Care-plus-Placebo-Arm zugelassen hätten sein sollen, wenn ich Sie richtig verstanden habe. Da ergeben sich für mich ganz erhebliche Probleme in der Planung einer solchen Zulassungsstudie, die ja verblindet durchgeführt wurde. Wie soll es Ärzten erlaubt sein, nur im Placebo-Arm andere Antitumorthérapien zu applizieren, wenn sie gar nicht wissen, um welches Arzneimittel es sich handelt? Auf der anderen Seite würde diese Zulassung zu einem so starken Confounding führen, dass eine Interpretation bzw. ein Vergleich zwischen den beiden Behandlungsgruppen meiner Meinung nach nicht valide durchführbar ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte, Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Zu dem letzten Punkt. Das beschreibt genau den Umstand, dass Sie mit einer Zulassungsstudie, die das Nutzen-Risiko-Verhältnis für das Arzneimittel darstellen soll, nicht zwingend in der Nutzenbewertung eine relevante Studie haben. Wenn Sie eine Therapie im Vergleichsarm so deckeln, dass möglichst kein Confounding an dieser Stelle ist – was Sie beschreiben, ist kein statistisches Confounding, sondern das, was Sie feststellen möchten, ist ein isolierter Effekt von Regorafenib gegenüber Nichtstun; das ist das, was Sie damit machen –, und sagen, die Vergleichsbehandlung ist eigentlich nicht Nichtstun, ich kann also Regorafenib gar nicht gegenüber Nichtstun bewerten, oder es ist nicht die richtige Frage der Nutzenbewertung, dann ist die Zulassungsstudie, die Sie durchgeführt haben, so nicht für die Nutzenbewertung geeignet.

Sie hatten eben, Herr Hecken, Herrn Schwenke erwähnt, denn die eine Frage war noch nicht beantwortet. Sie hatten eben so weitergegeben. Ich weiß nicht, ob das gleich noch kommt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Richtig, die muss er noch beantworten. Da lassen wir ihn auch nicht vom Haken. Er hat jetzt auch nachgeschaut. – Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (Bayer Vital): Es ging um die unterschiedlichen Ergebnisse für die standardisierte Mittelwertdifferenz und die Least Square Means. Die Analysen sind analog gelaufen. Das heißt, die Least Square Means – oder die kleinsten Quadratmittelwerte – sind adjustiert für die Stratifizierungsfaktoren durchgeführt worden, und aufgrund dieser Ergebnisse – Least Square Means und Standardfehler – wurde dann die standardisierte Mittelwertdifferenz berechnet. Von den Punktschätzern gibt es da eine völlige Konsistenz. Bei den Konfidenzintervallen: Ja, sie sind teilweise unterschiedlich, was viele Gründe haben kann, die ich mir aber noch einmal im Detail anschauen müsste. Mehr kann ich dazu auch nicht sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ganz konkret noch einmal eine Nachfrage. Ich denke, man kann das jetzt nicht auflösen. An welcher Stelle im Dossier oder in den Stellungnahmen oder in den Anhängen der Stellungnahmen steht die genaue Methodik, wie Sie diese Dinge berechnet haben, auch, nach welchen Dingen adjustiert wurde, was da genau gemacht worden ist?

Herr Dr. Schwenke (Bayer Vital): Steht im Dossier in Modul 4. Die Analysen für die Stellungnahme wurden genauso gemacht wie im Dossier.

Herr Dr. Kaiser: Das heißt, was Sie für die Einzelfragen gemacht haben, haben Sie von der statistischen Methodik her genauso gemacht, nur jetzt unter Zusammenführung der Rohwerte für die Fragen?

Herr Dr. Schwenke (Bayer Vital): Genau.

Herr Dr. Kaiser: Das heißt, Sie haben erst die Summen aus den Rohwerten berechnet und mit den Summen dann – –

Herr Dr. Schwenke (Bayer Vital): Bei den Einzelfragen haben wir die Werte genommen, die berichtet wurden, also die Rohwerte, und bei den Funktionsklassen haben wir erst die Funktionsklasse pro Patient gebildet und dann über die Funktionsklassen die Analysen gemacht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Dietze, zur Ergänzung.

Frau Dr. Dietze (Bayer Vital): Ich möchte gern zu zwei Punkten ergänzen, einmal zur Lebensqualität und dann auch zur ZVT. Unabhängig von der Diskussion über die Statistik, die natürlich die Basis bildet, möchte ich betonen, wir hatten schon valide Gründe, die auch die eigene Historie einbeziehen, warum wir das Ganze auf Einzelfragenebene dargestellt haben. Ich kann nur sagen, wir haben das à la der Methodik des letzten Dossiers entsprechend aufgearbeitet, und die Ergebnisse zeigen nach wie vor keine statistischen Unterschiede zwischen unserer Therapie und BSC. – Dies zusammenfassend unabhängig von der statistischen Diskussion, die wir hier hatten. Dies wäre mir sehr wichtig.

Der zweite Punkt, die ZVT. Auch da können wir sagen, sowohl in unserem Beratungsgespräch, aber auch im G-BA-Beschluss ist ganz klar definiert, was ZVT ist, auch entsprechend so formuliert, dass Antitumortherapien nicht regelhaft vorgesehen sind, was auch aus unserer Sicht Sinn macht, da es in diesem Therapiestadium nach den entsprechenden Vortherapien auch keine zugelassene Substanz mit einem entsprechenden Wirksamkeitsvorteil gibt, die wir hätten geben können. Das sind die für uns entscheidenden Gründe, die das Ganze infrage

stellen, warum das so aufgeworfen wird oder zur Verwunderung führt. Aus unserer Sicht ist relativ klar, wie die BSC auch Ihrerseits gemeint war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Chr. Müller: Ich glaube, ich ziehe zurück. Wir sind schon weitergegangen. Es ging um die Ersetzungsstrategie und eine geeignete Auswertungsstrategie. Aber ich glaube, das lassen wir jetzt lieber.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann die Frage an die AkdÄ. Sie schreiben in Ihrer Stellungnahme, dass aus Ihrer Sicht kein belegter Zusatznutzen gegenüber Best Supportive Care gegeben sei, da wir es insgesamt bei der CORRECT-Studie mit einem im Versorgungsalltag nur sehr bedingt repräsentativen Patientenkollektiv zu tun hätten, bei dem – ich betone das jetzt – eine nur geringe Verlängerung sowohl von OS wie auch PFS bei erheblicher Toxizität gezeigt werden konnte. Deswegen aus Ihrer Sicht jenseits der Fragestellungen, die wir eben diskutiert haben, insgesamt kein Beleg für einen positiven Nutzen. Vielleicht können Sie das noch ein bisschen ausführen, denn die DGHO sieht demgegenüber nur eine sehr kurze erwartete Verlängerung der Lebenszeit, die sie aber als signifikant bezeichnet, sieht die Nebenwirkungen zwar als behandelbar an, aber betrachtet sie auch als generell reversibel, und sieht allein in dem Vorhandensein einer zusätzlichen Therapieoption oder irgendeiner Therapieoption statt BSC einen Wert an sich. Wer möchte das machen? – Herr Fetscher.

Herr Dr. Fetscher (AkdÄ): Vielen Dank, Herr Hecken. – Ich fasse das jetzt einfach anders zusammen, aus der schlichten Sicht des Anwenders, die Diskussion, die heute geführt wurde, einbeziehend. Aus den Daten lässt sich kein Vorteil für die Lebensqualität der mit Regorafenib behandelten Patienten ableiten. Das ist schon einmal nicht erfreulich, weil wir das eigentlich tun wollen: die Lebensqualität der Menschen verbessern, deren Lebenserwartung äußerst limitiert ist und die wir auch nur bedingt beeinflussen können.

Wir können zweitens den Lebensqualitätsnachteil meiner Meinung nach nicht ausschließen, da die Tiefe und Vollständigkeit der vorgelegten Lebensqualitätsdaten für den klinischen Anwender nicht überzeugend sind. Bei einer Substanz, die fast 100 Prozent Nebenwirkungen hat und bei 50 Prozent drei, vier Nebenwirkungen hat, auszuschließen, dass die Lebensqualität nachteilig beeinflusst wird, wenn wir einmal PROs und ein paar andere Dinge hätten, die gefordert wurden, kann ich als Kliniker in keiner Weise zugrunde legen. Die Daten sind so, wie sie sind, erst einmal in Ordnung. Schon in der Primärpublikation hat wahrscheinlich ein Reviewer die Diskussion eingebracht. Das Hand-Fuß-Syndrom als die wichtigste Nebenwirkung wurde von der in der Primärpublikation im *Lancet* erwähnten Questionnaire gar nicht erfasst, und es ist auch auffällig, dass die wichtigste Nebenwirkung in der Primärpublikation in deren Analyse der Lebensqualität gar nicht eingeht. Es bleibt eine gewisse Skepsis bestehen gegenüber den möglicherweise bei anständiger Betrachtung dieses Themas gegebenen Nachteilen. Es ist wahrscheinlich die toxischste Substanz, die ich überhaupt je beurteilt gesehen habe. Ich habe gerade einen Todesfall im stationären Rahmen zu betreuen gehabt, durch Leberversagen, eindeutig bedingt durch die Substanz. Also: Der klinische Eindruck ist ein anderer.

Drittens. Es gibt bei dieser Medikation auch eine Mortalitätsdifferenz. In der primären Publikation wurden 500 Patienten behandelt, es gab 5 Patienten mit Remissionen. Eine Remissionsrate von 1 Prozent ist exzeptionell. Es gab 8 Todesfälle. Eine Publikation, die mehr Todesfälle

als Ansprechener dokumentiert, weist schon auf ein Problem hin, das in den Bereich der Irreversibilität geht. Tödliche Nebenwirkungen sind nicht reversibel, und die gibt es bei dieser Substanz ohne den allergeringsten Zweifel. Die muss man in die klinische Beurteilung einbeziehen.

Wenn dann am Ende – das hatten Sie alle betont – ein progressionsfreies Überleben von einer Woche und ein Überlebensvorteil von knapp fünf, sechs Wochen herauskommen, ist natürlich für den Kliniker die Frage: Wie kann ich diese beiden Beobachtungen, so gut sie auch dokumentiert sein mögen oder auch nicht, zusammenrechnen? Für den Anwender, den ich jetzt darstelle – ich habe jetzt eine Fläche von der Größe Berlins abgefragt, 22 Onkologen persönlich ins Gespräch verwickelt zu der Frage, wie sie es anwenden, wie die Erfahrungen sind, ob sie Remissionen gesehen haben –, kann ich nur sagen, in meinem geografischen Umfeld sind die Anwender der Meinung, dass die Bilanz dieser beiden Aspekte ungünstig ist und die Substanz keinen Zusatznutzen bringt und im Wesentlichen in der Anwendung aus unserem Bereich am Verschwinden ist. Der Umsatz bundesweit ist vor zwei Jahren meines Wissens 23 Millionen Euro gewesen. Es wird also angewendet, aber die Mehrzahl der mit mir verbundenen Anwender wendet es aus den Gründen, die ich genannt habe, nicht an. Das entspricht auch einer Wiederholung unserer Stellungnahme von vor zwei Jahren. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Paulides, möchten Sie ergänzen?

Herr Dr. Paulides (AkdÄ): Ich wollte nur kurz ergänzen, dass die Befristungsaufgaben nicht erfüllt wurden und wir der Einschätzung des IQWiG zustimmen, dass sich an der Datenlage seit unserer ersten Bewertung qualitativ nichts geändert hat. Deswegen hat sich bei unserer Stellungnahme nichts Grundlegendes geändert. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir pflegen in dieser Frage den konstruktiven fachlichen Dialog mit der AkdÄ. Auch wir bleiben bei unserer Meinung. Wir denken, dass sich die Daten gegenüber der ersten Bewertung nicht wesentlich geändert haben. Wir sehen, dass 75 Patienten aus dem asiatischen Raum dazugekommen sind. Wir finden es interessant, aber wir glauben, dass die Daten ungefähr dasselbe sagen. Was wir viel wichtiger finden – wir fanden es schade, dass es im Dossier nicht drin ist –: Es gibt inzwischen über 2.800 Patienten in der Early-Access-Studie – die Firma hat es als Phase IIIb bezeichnet, wir haben es als Phase-IV-Studie bezeichnet –, wo Patienten mit Regorafenib nachbeobachtet werden. Es wird eingesetzt. Was wir wichtig finden, ist, dass die Diarrhörate ziemlich genau identisch ist und auch die Hand-Fuß-Syndrom-Rate fast identisch mit dem ist, was vorher da war. Unsere Kollegen, die wir befragen – das sind die Gastroenterologen und die internistischen Onkologen zusammen –, sehen, dass man bei einer Reihe von Patienten frühzeitig die Dosis etwas reduzieren muss, damit die Nebenwirkungen beherrschbar sind.

Die Mediandaten, die Herr Fetscher zitiert hat, sind korrekt, aber das hilft uns nichts. Ich glaube, hier sind die Hazard Ratios richtig. Median ist immer hübsch, aber um zu sehen, ob es nicht auch Langzeitprofiteure unter den Patienten gibt, muss man die Hazard Ratio anschauen. Die ist mit 0,49 oder knapp 0,5 schon ziemlich beeindruckend. Wir bleiben bei unserer Meinung: Wir halten es nicht für den Durchbruch in der Onkologie des kolorektalen Karzinoms, aber es gibt keine andere Substanz in dieser Situation. Die einzige noch zugelassene

Substanz war Aflibercept, die können wir nicht als Monotherapie einsetzen, weil nicht wirksam. Die geht nur in Kombination mit Chemotherapie. Also haben wir nur diese Therapie. Deswegen bleiben wir bei der Einschätzung: Wir sehen einen Zusatznutzen und finden es auch wichtig, dass das Präparat zur Verfügung steht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dr. Strauss.

Herr Dr. Strauss (Bayer Vital): Ich möchte noch einmal auf das Ergebnis zum medianen Gesamtüberleben eingehen. 1,4 Monate erscheinen in der Tat recht dürftig. Wenn wir uns allerdings das gesamte Therapieumfeld beim kolorektalen Karzinom über die letzten 20 Jahre anschauen und uns alle Zulassungen vor Augen führen, die in der Erst- und Zweitlinie generiert wurden, so sehen wir immer einen Unterschied von 1,4 – die kommen sehr häufig in sehr vielen Phase-III-Studien vor – bis 2,5 Monate. Der mediane Unterschied ist in der Tat auch in früheren Therapielinien nicht so toll. Wir müssen, wie Professor Wörmann sagte, auf die Hazard Ratios reflektieren, und wir müssen sehen, dass es innerhalb der letzten 25, 30 Jahre durch die schrittweise aufkommenden neuen Arzneimittel zu einer bedeutenden Verlängerung des Gesamtüberlebens der Patienten, die mit einem metastasierten kolorektalen Karzinom eine Behandlung bekamen, von durchschnittlich 12 Monaten noch vor 25 Jahren auf jetzt mehr als 30 Monate gekommen ist. Dieser Fortschritt wäre ohne die Einführung dieser neuen Arzneimittel, die im Median jeweils nur wenige Monate bringen, nicht möglich gewesen.

Herr Professor Wörmann sprach die von Bayer durchgeführte Phase-IIIb-Studie an, die definiert ist vom Zeitpunkt der Einreichung der Zulassungsunterlagen bis zur erfolgten Zulassung. Es ist eine Phase-IIIb-Studie, die CONSIGN-Studie, eine einarmige Studie, die insbesondere der Zurverfügungstellung der Medikation dienen sollte. Hier wurden weltweit 2.800 Patienten eingeschlossen. Der primäre Endpunkt war Sicherheit, es gab keinen Endpunkt Gesamtüberleben. Als Wirksamkeitsendpunkt gab es lediglich das progressionsfreie Überleben. Das progressionsfreie Überleben mit 2,5 Monaten bestätigt die Daten, die wir aus der CORRECT- und der CONCUR-Studie kennen. Für die Daten zur Sicherheit, zur Toxizität gilt das Gleiche. Regorafenib ist natürlich keine einfache Substanz. Sie hat ihre Probleme. Deshalb gehört sie auch in die Hand des erfahrenen Onkologen. Wenn man jedoch adäquat die Therapie begleitet mit den Informationsmaterialien, die auch wir von Bayer zur Verfügung stellen, oder auch selbst die Anleitungen zur Dosismodifikation in der Fachinformation berücksichtigt, kann man einen guten Teil von Patienten unter der Therapie halten. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dr. Rodewyk.

Herr Dr. Rodewyk: Herr Professor Wörmann, Sie haben gerade vom kolorektalen Karzinom gesprochen. Bei der AkdÄ las sich das so, als wenn die sagen, Rektumkarzinome gar nicht, Kolonkarzinome vielleicht. Sie würden das aber zusammenfassen? Sie sehen da keinen Unterschied?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Im Bereich der metastasierten Situation fällt es uns schwer, die Unterschiede zu zeigen. Wir diskutieren zurzeit, wo die Grenze zwischen Kolon- und Rektumkarzinom ist. Wir merken gerade, dass sich zwischen 10 und 15 cm sitzende Karzinome wie Kolonkarzinome verhalten, während die Rektumkarzinome sich etwas anders verhalten. Ganz klar für die Zukunft: Das wird nicht die Therapie dirigieren. Die Biomarker, die wir jetzt haben, die Mikrosatelliteninstabilität oder bestimmte Mutationen, auch die BRAF-Mutationen,

die wir vorhin diskutiert haben, werden die Therapie auf Dauer dirigieren, glaube ich, nicht der Sitz des Tumors.

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

Herr Tamoschus (Bayer Vital): Eine kurze Ergänzung der Vollständigkeit halber zur CON-SIGN-Studie, die Herr Wörmann angesprochen hat und die Herr Strauss netterweise noch einmal ausführlich beleuchtet hat. Zum Zeitpunkt des Schreibens und der Einreichung des Dossiers lagen uns dazu der Studienbericht und die Daten noch nicht in Gänze vor. Die wurden erst kürzlich auf einem Kongress vorgestellt, und eine Publikation erfolgt in Kürze. Wer an den Daten interessiert ist, kann diese natürlich zur Verfügung gestellt bekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Fragen? – Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Herr Dr. Fetscher hat gerade dargestellt, wie sehr er sich in seinem Umfeld mit den Kollegen abgesprochen hat und für seine Aussage eine Informationsbasis zu generieren versucht hat. Ich wollte Herrn Wörmann fragen. Auch Sie sind Fachgesellschaftsvertreter. Haben Sie sich in Ihrem Einzugsbereich denn umgehört, was Ihre Kollegen davon halten?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das machen wir aber nicht nur hierfür, sondern das machen wir inzwischen regelhaft. Wir hatten als Vertreter der DGVS Herrn Professor Seufferlein, der in Ulm sicher eine der größten Ambulanzen hat, die beteiligt sind. Ich habe jetzt nicht gezählt, wie viele Kollegen dabei sind. Wir fragen immer alle Kollegen, im niedergelassenen Bereich, im universitären Bereich, kommunale Krankenhäuser, machen eine kurze Umfrage. An allen Stellungnahmen haben wir mindestens fünf Leute beteiligt, die die Patienten in ihrem Umfeld auch betreuen. Ich kann jetzt nicht sagen, wie viele Patienten damit abgefragt werden, aber wir schauen schon sehr kritisch, ob die Daten auch stimmen, so wie sie da sind. Der Hauptpunkt bei einer solchen Therapie wie hier ist: Wir haben am Anfang, auch bei der ersten Stellungnahme, sehr sorgfältig die Nebenwirkungen angeschaut, um zu sehen, ob das wirklich eine händelbare Substanz ist. Da kommt bei uns etwas anderes heraus, als es vielleicht im Moment in Lübeck der Eindruck ist. Es scheint absolut managebar zu sein, wenn man frühzeitig auf die Nebenwirkungen reagiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen? – Sehe ich keine. Anmerkungen? – Herr Rasch, bitte.

Herr Dr. Rasch (vfa): Zum Abschluss eine Ergänzung zu den Lebensqualitätsdaten hinsichtlich des EQ-5D. Wir halten die Bewertung des IQWiG in diesem Fall für – wie man häufig so schön sagt – nicht sinnvoll interpretierbar, weil daraus wieder nicht erkenntlich ist, ob die Nutzwerte generell zu verwerten sind oder nicht. Je nach Nutzenbewertung begegnet es uns in den letzten Wochen und Monaten immer wieder: Einmal passt es, und einmal passt es nicht. Da wäre vielleicht eine klare Botschaft sinnvoll.

Abgesehen davon möchte ich hier darauf hinweisen, dass das IQWiG bei der ersten Nutzenbewertung zu Regorafenib die Bewertung der einzelnen Komponenten explizit als relevant eingestuft hat. Umso weniger verstehe ich, warum jetzt bei dieser Bewertung die Ergebnisse nicht einmal deskriptiv beschrieben wurden. – Danke.

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

Herr Dr. Kaiser: Ganz kurz. – Sie haben – schauen Sie sich die vergangenen Bewertungen an – völlig konsistente Bewertungen. Worauf Sie, auch in Ihrer Stellungnahme, anspielen – da haben Sie einen Vergleich mit der Bewertung zu Secukinumab gemacht –, ist, man kann sagen, es fehlt der Satz: weil Daten nicht bei Patienten, sondern bei der allgemeinen Bevölkerung erhoben worden sind. Aber auch das, was dort gemacht worden ist, ist völlig konsistent mit allen Bewertungen und auch mit dieser Bewertung. Insofern: Von Inkonsistenz zu sprechen, ist nicht richtig. Gerne gestehe ich aber zu, dass man bei Secukinumab noch zwei Worte dazu geschrieben hätte.

Wir haben uns in der ersten Bewertung, die etwas zurückliegt, natürlich mit diesen Dingen beschäftigt, und der G-BA und das IQWiG haben sich weiter damit beschäftigt. Wir reden nicht das erste Mal, Herr Rasch, über EQ-5D. Sie haben ja eine Frage gestellt. Ich sage dann aber immer wieder, dass wir uns damit ausführlich beschäftigt haben. Der entsprechende Umgang mit diesem Thema ist über die letzten zweieinhalb Jahre konsistent. Dass bei Regorafenib die entsprechende Einschätzung zu diesen fünf Fragen möglicherweise eine andere war, als sie dann zwei Monate später, aber dann konsistent über alle anderen Verfahren, war, kann sein. Aber wenn man sich inhaltlich mit bestimmten Dingen beschäftigt, kann man auch lernen. Wir gehen davon aus, dass das nicht nur für uns, sondern für alle gilt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dieser Hoffnung verleihen wir gemeinsam Ausdruck. – Weitere Fragen, Anmerkungen? – Frau Dr. Grell, bitte.

Frau Dr. Grell: Gibt es denn beim Kolonkarzinom gar keine palliative Indikation mehr für die Strahlentherapie?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): In dieser Situation – das sind die intensiv vorbehandelten Patienten, die mindestens zwei Chemotherapien gehabt haben – gibt es fast keine lokalen Probleme. Dominierend beim Kolonkarzinom ist die Lebermetastasierung. Beim Rektumkarzinom geht es um die Lungenmetastasierung. Die sind beide nicht für Strahlen sensitiv. Es ginge nur dann, wenn es ein lokales Problem geben würde. Dann wäre aber das Rektumkarzinom potenziell eine Indikation. Aber es geht nicht im fortgeschrittenen Stadium, wenn wir die Indikation zur systemischen Therapie schon zweimal gestellt haben. Dann gibt es eigentlich keinen mehr, der alleine ein lokales Problem hat. Wenn, dann sind es die Patienten mit sogenannten Kloaken, und die darf man auch nicht bestrahlen.

Frau Dr. Grell: Aber wir hatten relativ viele Rektumkarzinome, gerade in der jetzt nachgereichten Studie.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ja. Aber wenn sie zweimal vortherapiert sind, was auch in der Subgruppe der asiatischen Studie der Fall ist, dann reden wir nicht mehr über lokal inoperable oder lokal behandelbare Rezidive. Wir haben alle welche, die schon eine Indikation zur systemischen Therapie hatten. Das sind beim Rektumkarzinom dominierend Lungen- oder beim Kolonkarzinom dominierend Lebermetastasen. Da ist Strahlentherapie nicht mehr drin. Auch im asiatischen Raum ist beim Rektumkarzinom der Standard die Primärtherapie als

präoperative Radiochemotherapie. Die haben alle ihre 60 Gray schon hinter sich. Da ist keine Luft mehr für Strahlentherapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend, Herr Fetscher.

Herr Dr. Fetscher (AkdÄ): Ich muss Herrn Wörmann im konstruktiven Dialog ergänzen. Die Frage zielt darauf: Ist die einzig denkbare Möglichkeit, einem Patienten in dieser Lage zu helfen, ihm ein Pharmazeutikum zu verabreichen? Das ist natürlich völlig falsch, weil wir uns als Onkologen gerade auch deswegen für die Therapie der onkologischen Patienten verantwortlich fühlen, weil wir über alle Therapiemodalitäten ein Wissen haben und dieses Wissen strategisch einsetzen. Mein Hauptjob ist eigentlich, über Therapien zu entscheiden, als welche zu verordnen, und Kollegen dazu einzubinden. Herr Wörmann weiß sehr genau, dass die Bestrahlung von Metastasen inzwischen eine ganz große Rolle spielt, ob es Lungenmetastasen, Lebermetastasen sind. Die stereotaktische Strahlentherapie und die Techniken sind unheimlich effektiv. Es gibt eine Menge andere – Bisphosphonate – wirksame Tumortherapien, die zwischen den supportiven Therapien und der formellen Zytostase stehen und selbstverständlich, je nachdem, wo die Metastasen sitzen, wo sie Beschwerden machen, Sinn machen können. Es gibt interventionelle Therapien, es gibt die RFTA, die Radiofrequenzthermoapplikation von Lebermetastasen, es werden Stents eingelegt, es werden Betastrahler eingelegt, es werden Leberperfusionstherapien gemacht, wo die Partikel der Lebermetastasen isoliert werden. Es gibt also eine Vielfalt von wirksamen Methoden, die sich durchaus auch für diese Population eignen und im geeigneten Fall, gerade bei fiten Patienten, zum Einsatz kommen könnten. Wir sind nicht in einer Welt, wo die Pharmakotherapie die einzige Form der Krebsbehandlung darstellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Strauss.

Herr Dr. Strauss (Bayer Vital): Als Ergänzung möchte ich auf Ihre Frage, Frau Grell, antworten, dass beide Studien, CONCUR und CORRECT, anders als andere Antitumortherapien eine palliative Radiotherapie durchaus erlaubt haben und unter Best Supportive Care zu subsumieren waren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller.

Frau Dr. Chr. Müller: Eine kurze Rückfrage an Herrn Dr. Fetscher wegen der Metastasenbehandlung mit Radiotherapie. Sie haben eben die verschiedensten Möglichkeiten geschildert. Sind das nicht doch eher Therapien für isolierte Metastasen? Ist das in dieser Indikation denn so häufig der Fall?

Herr Dr. Fetscher (AkdÄ): Eine kleine Minderheit. Bei einer sehr speziellen Indikation, wenn jetzt jemand inoperabel wäre und drei Lungenmetastasen hätte, die sich strahlentherapeutisch gut behandeln lassen mit den modernen Techniken. Es gibt jetzt in Lübeck ein Cyberknife. Das haben sich vier Unis zusammen gekauft. Da kann man eine singuläre Metastase oder eine Oligometastasierung bei einem jüngeren Patienten, der fit ist und aus bestimmten Gründen nicht operabel ist, bestrahlen. Die Effekte sind nicht schlechter, als wenn man diese Metastase reseziert. Es findet auch eine ungeheure Metastasen Chirurgie statt, die sich zum Teil auch der Kontrolle der Sinnhaftigkeit entzieht. Gerade in diesem Bereich ist die

Metastasenbestrahlung eine rationalere und intelligentere Variante. Es betrifft sicher einen einstelligen Prozentsatz der Patienten, der gut ausgewählt sein will.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das war genau die Ergänzung. Auch wenn die Kassen die Kosten für uns nicht immer nachvollziehbar übernehmen: Keine von den lokalen Maßnahmen kann bisher zeigen, dass sie das Überleben verlängert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen, Ergänzungen? – Keine. Dann würde ich Ihnen, Herr Tamoschus, die Gelegenheit geben, kurz zusammenzufassen.

Herr Tamoschus (Bayer Vital): Ich würde noch zu einem Punkt ergänzen, den wir eben leider unbeantwortet gelassen haben, bevor ich zum Abschluss komme. Es war der Punkt der AkdÄ zum Thema, ob hier Daten adäquat nachgereicht wurden. Ich möchte ergänzen, dass das ein Thema ist, das wir auch unmittelbar nach der Beschlussfassung im März 2014 hier beim G-BA in einem Beratungsgespräch erörtert haben und wo die Aussage war, dass randomisierte kontrollierte Studien, verblindete Studien hier als primäre Evidenz vorzulegen seien. Wir haben zu diesem Zeitpunkt diskutiert, inwieweit eine weitere erneute verblindete randomisierte Studie noch einmal möglich ist. Das ist zum einen aus ethisch-medizinischen Gründen sicherlich nicht möglich. Wir haben uns da auch mit dem BfArM beraten. Zum anderen wäre es natürlich in 18 Monaten nicht möglich gewesen. Deswegen wollen wir noch einmal festhalten, dass wir durch die zweite Studie, die glücklicherweise lief und in diesem Zeitraum auch beendet wurde, natürlich neue Evidenz vorliegt und man gerade das Thema Repräsentativität der Daten jetzt noch einmal unter dem jetzigen Zeitpunkt bewerten muss. Denn vor zwei Jahren, denke ich, war die Substanz gerade auf dem Markt, und wir waren uns möglicherweise alle noch nicht so sicher, bei welchen Patienten sie tatsächlich zur Anwendung kommen würde, weil man möglicherweise davon ausging, dass durch das Last-Line-Setting viele Patienten in einem schlechten Zustand sind. Aber wir sehen – das bestätigt die Ausführungen von Herrn Wörmann – tatsächlich, dass im Behandlungsalltag die Behandler mit der Substanz gut umgehen können und Patienten in der absoluten Mehrheit in einem Gesundheitszustand von ECOG 0 oder 1 behandeln. Daher können wir nur wiederholen, dass die Daten, die wir hier vorlegen, nicht allzu fernab von dem deutschen Versorgungsalltag sind und wir sie als repräsentativ erachten.

Um zum Abschluss unserer Diskussion zu kommen: Das mit der Lebensqualität kann man hier wahrscheinlich noch länger ausführen. Es ist auch eine wichtige Diskussion. Wir haben uns, wie Sie sehen können, große Mühe gegeben und sehr sorgfältig analysiert und Daten vorgelegt, und wir können nur schlussfolgern, dass aus den nicht signifikanten Unterschieden bzw. den Unterschieden, die wir hier nicht sehen, sich das Bild ergibt, dass die Substanz im Alltag natürlich vernünftig angewendet werden kann, weil sich die Toxizitäten sonst sicherlich deutlicher in der Lebensqualität widerspiegeln würden. Wir haben zwei RCTs vorgelegt, dadurch eine neue Evidenz, ein niedriges Verzerrungspotenzial auf Studienebene vorgelegt. Wir halten weiterhin das Argument mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und der Best Supportive Care bzw. den Antitumorthérapien für nicht haltbar und sehen es als durch den G-BA-Beschluss bereits abgedeckt an. Wir halten fest, dass in der Mortalität und in der Morbidität bzw. im PFS wirklich zwei wichtige Endpunkte vorliegen, bei denen die HR gerade beim PFS in Betracht gezogen werden muss, und dass die Nebenwirkungen temporär und in der Regel gut

behandelbar und handhabbar sind. Für uns liegt hier, auch wenn wir uns den Behandlungsalltag anschauen, ein Zusatznutzen vor. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. Herzlichen Dank auch dafür, dass Sie Verständnis für die Wartezeit hatten. Es hat jetzt alles eine Dreiviertelstunde länger gedauert als geplant. Aber das lag nicht an Ihnen, sondern an unserem verzögerten Beginn. Wir werden das jetzt zu wägen haben und dann eine entsprechende Bewertung vornehmen. Ich erkläre die Anhörung für beendet.

Schluss der Anhörung: 16.52 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: 2013-D-077 Regorafenib

Stand: März 2014

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

Aflibercept (kolorektales Karzinom): Beschluss vom 15. August 2013 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

siehe Recherche und Synopse der Evidenz

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
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®)	Fortgeschrittenes kolorektales Karzinom
Tegafur L01BC03 (UFT®)	UFT ist indiziert zur primären Chemotherapie bei metastasiertem kolorektalem Karzinom, in Kombination mit Calciumfolinat.
Capecitabin L01BC06 (Xeloda®)	Zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms.
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
Oxaliplatin L01XA03 (Oxaliplatin-GRY®)	Oxaliplatin in Kombination mit 5-Fluoruracil (5-FU) und Folsäure (FA) ist angezeigt zur: ▪ Behandlung des metastasierenden kolorektalen Karzinoms
Cetuximab L01XC06 (Erbix®)	Erbix ist indiziert zur Behandlung des metastasierenden, EGFR (epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor) exprimierenden Kolorektalkarzinoms mit Ras-Wildtyp • in Kombination mit einer Irinotecanbasierten 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.
Bevacizumab L01XC07 (Avastin®)	In Kombination mit einer Chemotherapie auf Fluoropyrimidin-Basis zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem Kolon- oder Rektumkarzinom.

Panitumumab L01XC08 (Vectibix®)	zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mCRC) mit Wildtyp-KRAS <ul style="list-style-type: none"> ▪ in der Erstlinientherapie in Kombination mit FOLFOX. ▪ in der Zweitlinientherapie in Kombination mit FOLFIRI bei Patienten, die in der Erstlinientherapie eine Fluoropyrimidinhaltige Chemotherapie erhalten haben (ausgenommen Irinotecan). ▪ als Monotherapie nach Versagen von Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-haltigen Chemotherapieregimen.
Irinotecan L01XX19 (Irinotesin®)	Zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem kolorektalem Karzinom: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 epidermalemem Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR)-exprimierendem metastasierten kolorektalem 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.
Aflibercept L01XX44 Zaltrap®	ZALTRAP in Kombination mit einer Chemotherapie, bestehend aus Irinotecan/5-Fluorouracil/Folinsäure (FOLFIRI), wird angewendet bei Erwachsenen mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (MCRC), das unter oder nach einem Oxaliplatin-haltigen Regime fortgeschritten ist.
Calciumfolinat V03AF03 (Bendafolin®)	In Kombination mit 5-Fluorouracil in der zytotoxischen Therapie <ul style="list-style-type: none"> – bei fortgeschrittenem oder metastasiertem kolorektalem Karzinom

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	
<p>Best et al. <u>Palliative chemotherapy</u> for advanced or metastatic colorectal cancer. Stand: 2008. Cochrane Database of Systematic Reviews 2000; (1): CD001545.</p>	<p>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."</p> <p>Anmerkung FBMed: keine näheren Hinweise zur Second-line, Third-line Chemotherapie oder späteren Therapiestadien.</p>
<p>Roqué i Figuls et al. <u>Second-line chemotherapy</u> in advanced and metastatic CRC. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009; (2): CD006875.</p>	<p>Systematischer Review. 7 RCTs eingeschlossen. <u>Second-line Chemotherapie vs. Best Supportive Care</u></p> <ul style="list-style-type: none">• 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). <p><u>Wirksamkeit von Irinotecan-basierenden Therapien</u></p> <ul style="list-style-type: none">• 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 neutropenischen 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.) <p><u>Wirksamkeit von Oxaliplatin-basierenden Therapien</u></p> <ul style="list-style-type: none">• 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

	<p>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).</p> <ul style="list-style-type: none"> 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.“
<p>Wagner et al. <u>Anti-angiogenic therapies</u> for metastatic colorectal cancer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2009; (3): CD005392.</p>	<p><u>Second-line Therapie mit vs. ohne Bevacizumab</u></p> <ul style="list-style-type: none"> 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). Die Behandlung mit Bevacizumab nicht statistisch signifikant unterschiedlich bezüglich der behandlungsbezogenen Mortalität und 60-Tage Mortalität. Statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Therapie ohne Bevacizumab bei folgenden Toxizität-Outcomes: Any adverse events (Grade 3 or 4), Hypertonie (Grade 3 or 4), Blutungen (Grade 3 or 4).
Systematische Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichte	
<p>Cao et al. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing <u>chemotherapy plus bevacizumab</u> with chemotherapy alone in metastatic colorectal cancer. Int J Colorectal Dis 2009; 24 (6): 677-85.</p>	<p>Systematischer Review mit Meta-Analyse aus 5 RCTs. Darunter 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.)</p> <ul style="list-style-type: none"> 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). <p>Anmerkung FBMed: 12,9 Monate vs. 10,8 Monate (FOLFOX) und 10,2 Monate (Bevacizumab) (p=0,001; Angaben aus der Originalpublikation).</p>
<p>Clarke et al. <u>Single-agent irinotecan or FOLFIRI as second-line chemotherapy</u> for advanced colorectal cancer; results of a randomised phase II study (DaVINCI) and meta-analysis. Eur J Cancer 2011; 47 (12): 1826-36.</p>	<p>Phase II RCT (DaVINCI) und ein systematischer Review (mit Meta-Analyse) zum Einsatz von Irinotecan vs. FOLFIRI als Second-line Therapie.</p> <p>Ergebnis des RCT:</p> <ul style="list-style-type: none"> 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) <p>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.).</p> <ul style="list-style-type: none"> 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) <p>Anmerkung FBMed: Ergebnisse der Meta-Analyse mit unkontrollierten Studien nicht übernommen.</p>
<p>Galfrascoli et al. Risk/benefit profile of</p>	<p>Systematischer Review mit Meta-Analyse aus 6 RCTs. Darunter ein RCT zu FOLFOX vs. FOLFOX+Bevacizumab vs. Bevacizumab Monotherapie nach Vorbehandlung mit</p>

<p><u>bevacizumab</u> in metastatic colon cancer: a systematic review and meta-analysis. Dig Liver Dis 2011; 43 (4): 286-94.</p>	<p>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).</p> <p>Anmerkung FBMed: 12,9 Monate vs. 10,8 Monate (FOLFOX) und 10,2 Monate (Bevacizumab) (p=0,001; Angaben aus der Originalpublikation).</p>
<p>Ibrahim et al. <u>Cetuximab-based therapy</u> for metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of the effect of K-ras mutations. Int J Colorectal Dis 2010; 25 (6): 713-21</p>	<p>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)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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).
<p>Ibrahim et al. Clinical outcome of <u>panitumumab</u> for metastatic colorectal cancer with wild-type KRAS status: a meta-analysis of randomized clinical trials. Med Oncol 2011; 28 (Suppl 1): S310-S317.</p>	<p>Systematischer Review mit Meta-Analyse. 4 RCTs eingeschlossen, darunter ein zu Panitumumab in der späteren Therapiesequenz und ein RCT in der Second-Line Therapie (<u>Amado et al.</u> Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2008;26(10):1626–34; <u>Peeters et al.</u> 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).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Meta-Analyse aus den oberen 2 RCTs zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied beim Gesamtüberleben.
<p>Lin et al. Effect of KRAS mutational status in advanced colorectal cancer on the outcomes of <u>anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy</u>: a systematic review and meta-analysis. Clin Colorectal Cancer 2011; 10 (1): 63-9.</p>	<p>Systematischer Review mit Meta-Analyse. Darunter 4 RCTs (Wild-Typ) nach Vorbehandlung eingeschlossen. Ein RCT zu Panitumumab nach mind. 2 Chemotherapie (<u>Amado et al.</u> 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 (<u>Karapetis et al.</u> 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 (<u>Peeters et al.</u> 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)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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).
<p>Liu et al. <u>Cetuximab-based therapy</u> vs noncetuximab therapy in advanced or metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of seven randomized controlled trials. Colorectal Dis 2010; 12 (5): 399-406.</p>	<p>Systematischer Review mit Meta-Analyse. Darunter ein RCT zu Cetuximab+Irinotecan vs. Irinotecan Monotherapie nach Fluoropyrimidin+Oxaliplatin Versagen (<u>Sobrero et al.</u> 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 (<u>Jonker et al.</u> Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. N Engl J Med. 2007;357:2040–2048.)</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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)
<p>Oostendorp et al. Systematic review of benefits and risks of second-line <u>irinotecan</u></p>	<p>Systematischer Review mit 30 eingeschlossenen Studien (25 Phase II und 5 Phase III Studien). Die Ergebnisse der Studien werden nur für einzelne Studienarme mit Irinotecan-Monotherapie berichtet (kein Vergleich zu Kontrollgruppen berichtet).</p>

<p><u>monotherapy</u> for advanced colorectal cancer. Anticancer Drugs 2010; 21 (8): 749-58.</p>	
<p>Petrelli et al. <u>Cetuximab and panitumumab</u> in KRAS wild-type colorectal cancer: a meta-analysis. Int J Colorectal Dis 2011; 26 (7): 823-33.</p>	<p>Systematischer Review mit Meta-Analyse. Von den eingeschlossenen Studien ein RCT zu Cetuximab nach Chemotherapie-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) und zwei RCTs zu Panitumumab in der Second-line Therapie oder einer späteren Therapiesequenz (<u>Amado et al.</u> Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2008;26(10):1626–34.; <u>Peeters et al.</u> 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).</p> <p>Ergebnisse der Meta-Analyse zu den oberen drei RCTs:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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).
<p>Tol et al. <u>Monoclonal antibodies</u> in the treatment of metastatic colorectal cancer: a review. Clin Ther 2010; 32 (3): 437-53.</p>	<p>Systematischer Review. Darunter ein RCT zu Cetuximab+Irinotecan vs. Irinotecan Monotherapie nach Fluoropyrimidin+Oxaliplatin Versagen (<u>Sobrero et al.</u> 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.), ein RCT zu Cetuximab+BSC vs. BSC nach Versagen von Fluoropyrimidin+Irinotecan und Oxaliplatin (<u>Jonker et al.</u> Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. N Engl J Med. 2007;357:2040-2048.) und ein RCT zu Panitumumab+BSC vs. BSC nach Versagen von Fluoropyrimidin, Irinotecan und Oxaliplatin (<u>Van Cutsem et al.</u> 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 (<u>Giantonio et al.</u> 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.)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kein statistisch signifikanter Vorteil beim Gesamtüberleben bei Sobrero et al. 2008. • 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).
<p>Vale et al. Does anti-EGFR therapy improve outcome in advanced colorectal cancer? A systematic review and meta-analysis. Cancer Treat Rev 2011.</p>	<p>Systematischer Review mit Meta-Analyse. Darunter ein RCT zu Panitumumab in der Second-line Therapie (<u>Peeters et al.</u> 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), ein RCT zu Panitumumab+BSC vs. BSC nach Versagen von Fluoropyrimidin, Irinotecan und Oxaliplatin (<u>Van Cutsem et al.</u> 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.) und ein RCT zu Cetuximab nach Chemotherapie-</p>

	<p>Vorbehandlung (Karapetis et al. 2008 K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. N Engl J Med 359:1757–1765)</p> <ul style="list-style-type: none"> 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. in der Studie von Karapetis et al. 2008 zeigt sich 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). 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, I²=88%
<p>Welch et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for patients with advanced colorectal cancer: a systematic review. Ann Oncol 2010; 21 (6): 1152-62.</p>	<p>Systematischer Review mit Meta-Analyse. Ein RCT zu Bevacizumab+FOLFOX vs. Bevacizumab in der Second-line Therapie (nach Vorbehandlung mit Irinotecan und einem Fluoropyrimidin) eingeschlossen (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.)</p> <ul style="list-style-type: none"> Schlussfolgerung der Autoren (Ausschnitt): “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.” <p>Anmerkung FBMed: vgl. Wagner et al. 2009 und Welch et al./CCO 2008.</p>
<p>Zhang et al. 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.</p>	<p>Systematischer Review mit Meta-Analyse. Darunter ein RCT zu Cetuximab+Irinotecan 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.)</p> <ul style="list-style-type: none"> Kein statistisch signifikanter Vorteil beim Gesamtüberleben bei Sobrero et al. 2008.

RCTs	
	- Keine eingeschlossen

Leitlinien	
<p>Schmiegel 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). Z Gastroenterol 2008; 46 1-73.</p> <p>siehe auch: Schmiegel et al. S3-Leitlinie "Kolorektales</p>	<p><u>Therapeutisches Vorgehen bei Metastasierung und in der palliativen Situation</u> <u>Chemotherapieprotokolle in der Zweit- und Drittlinientherapie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> „Aufgrund unzureichender Evidenz soll <u>mit Ausnahme</u> der Fluoropyrimidine oder der Gabe von Irinotecan in Kombination mit Cetuximab nach Versagen einer irinotecanhaltigen Therapie <u>keines der oben beschriebenen</u> Therapeutika nach dokumentiertem Progress unter Therapie <u>weiter appliziert</u> werden. Dies gilt auch für Cetuximab und Bevacizumab.“ Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 2, starker Konsens. <p><u>Aufgeführte Kombinationstherapien in der Zweit- und Drittlinientherapie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Irinotecan oder Oxaliplatin + Fluoropyrimidin Irinotecan + Cetuximab Oxaliplatin + 5-FU-Folinsäure + Bevacizumab Mitomycin C + Fluoropyrimidin

<p>Karzinom" - Aktualisierung 2008. Z Gastroenterol 2008; 46 (8): 799-840.</p>	<p><u>Aufgeführte Monotherapie mit biologischen Substanzen in der Drittlinientherapie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Cetuximab • Panitumumab
<p>ACCC (NL) - Dutch Association of Comprehensive Cancer Centres. Rectal cancer (english version). National evidence-based guideline. Utrecht: Integraal Kankercentrum Nederland, 2008.</p> <p>ACCC (NL) - Dutch Association of Comprehensive Cancer Centres. Colon cancer (english version). National evidence-based guideline. Utrecht: Integraal Kankercentrum Nederland, 2008.</p>	<p>Anmerkung FBMed: keine expliziten Hinweise zur Behandlung nach einer vorangegangenen Chemotherapie.</p>
<p>Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland (ACPGBI) Guidelines for the Management of Colorectal Cancer. 2007.</p>	<p>"Palliative treatment using fluoropyrimidines alone or 5FU in combination with oxaliplatin or irinotecan are NICE approved for the treatment of metastatic colorectal cancer." (GoR A)</p>
<p>NICE Colorectal cancer. The diagnosis and management of colorectal Cancer. (CG 131) 2011.</p> <p>auf der Basis von: NICE Colorectal cancer: the diagnosis and management of colorectal cancer. Evidence review. 2011.</p> <p>Hinweis: 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</p>	<p><u>Chemotherapy for advanced and metastatic colorectal cancer</u> <u>Oxaliplatin and irinotecan in combination with fluoropyrimidines</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • "When offering multiple chemotherapy drugs to patients with advanced and metastatic colorectal cancer, consider one of the following sequences of chemotherapy unless they are contraindicated: <ul style="list-style-type: none"> - FOLFOX (folinic acid plus fluorouracil plus oxaliplatin) as first-line treatment then single agent irinotecan as second-line treatment <i>or</i> - FOLFOX as first-line treatment then FOLFIRI (folinic acid plus fluorouracil plus irinotecan) as second-line treatment <i>or</i> - XELOX (capecitabine plus oxaliplatin) as first-line treatment then FOLFIRI (folinic acid plus fluorouracil plus irinotecan) as second-line treatment." <p>Verweis der Autoren zu FOLFIRI: "At the time of publication (November 2011), irinotecan did not have UK marketing authorisation for second-line combination therapy. Informed consent should be obtained and documented."</p>

<p>for the treatment of advanced colorectal cancer: systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2008;12 (15): iii-162.</p>	
<p>NICE Bevacizumab in combination with oxaliplatin and either fluorouracil plus folinic acid or capecitabine for the treatment of metastatic colorectal cancer. (TA 212) 2010.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • “Bevacizumab in combination with oxaliplatin and either fluorouracil plus folinic acid or capecitabine is not recommended for the treatment of metastatic colorectal cancer.”
<p>NICE Colorectal cancer (metastatic) 2nd line - cetuximab, bevacizumab and panitumumab (review) (TA242) 2012.</p> <p>Hinweis: Ersetzt TA 150 “Cetuximab for the 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)</p>	<p>Alternativer Titel: “Cetuximab, bevacizumab and panitumumab for the treatment of metastatic colorectal cancer after first-line chemotherapy”</p> <ul style="list-style-type: none"> • “Cetuximab monotherapy or combination chemotherapy is not recommended for the treatment of people with metastatic colorectal cancer that has progressed after first-line chemotherapy. • Bevacizumab in combination with non-oxaliplatin (fluoropyrimidine-based) chemotherapy is not recommended for the treatment of people with metastatic colorectal cancer that has progressed after first-line chemotherapy. • Panitumumab monotherapy is not recommended for the treatment of people with metastatic colorectal cancer that has progressed after first-line chemotherapy.”
<p>NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Colon Cancer. Version 3.2012</p> <p>NCCN (National Comprehensive Cancer Network) Rectal Cancer. Version 3.2012</p>	<p><u>Patienten, die für eine intensive Therapie geeignet sind</u> <u>Chemotherapie bei fortgeschrittener oder metastasierter Erkrankung</u> <u>Initiale Vorbehandlung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Therapieoptionen nach erster Progression ➔ nach zweiter Progression <ul style="list-style-type: none"> • <u>Nach Vorbehandlung mit FOLFOX±Bevacizumab oder CapeOX±Bevacizumab oder FOLFIRI±Panitumumab (GoR 2A):</u> <ul style="list-style-type: none"> - FOLFIRI oder - Irinotecan ➔ Irinotecan+(Cetuximab oder Panitumumab) (nur für KRAS-Wildtyp) - FOLFIRI+(Cetuximab oder Panitumumab) (nur für KRAS-Wildtyp) oder - Irinotecan+(Cetuximab oder Panitumumab) (nur für KRAS-Wildtyp) ➔ Klinische Studie oder Best Supportive Care • <u>Nach Vorbehandlung mit FOLFIRI+ Bevacizumab oder FOLFIRI±(Cetuximab oder Panitumumab) (GoR 2A):</u>

	<ul style="list-style-type: none"> - FOLFOX oder CapeOX <ul style="list-style-type: none"> ➔ 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) <ul style="list-style-type: none"> ➔ FOLFOX oder CapeOX <ul style="list-style-type: none"> • <u>Nach Vorbehandlung mit 5-FU/Folinsäure oder Capecitabin± Bevacizumab (GoR 2A):</u> <ul style="list-style-type: none"> - FOLFOX oder CapeOX <ul style="list-style-type: none"> ➔ 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 <i>oder</i> - FOLFIRI <ul style="list-style-type: none"> ➔ Irinotecan+(Cetuximab oder Panitumumab), bei Patienten, die die Kombination nicht vertragen, kann eine Monotherapie mit Cetuximab oder Panitumumab (nur für KRAS-Wildtyp) • <u>Nach Vorbehandlung mit FOLFOXIRI:</u> <ul style="list-style-type: none"> - 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) <p><u>Patienten, die für eine intensive Therapie geeignet sind</u> 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)</p> <p>Nach erster Progression: bei Verbesserung des funktionalen Status -> Fortführung der initialen Therapie keine Verbesserung des funktionalen Status -> Best Supportive Care</p> <p>Anmerkung FBMed: identische Empfehlungen in der „Colon Cancer“- und „Rectal Cancer“-Leitlinie.</p>
<p>SIGN Diagnostic and management of colorectal cancer. 2011</p>	<p><u>Management der Patienten mit dem kolorektalen Karzinom</u> <u>Second-line Chemotherapie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • “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) <p>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.”</p>

	<p><u>Biologische Therapie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • “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)
<p>Van Cutsem et al. / ESMO Advanced colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for treatment. Annals of Oncology 2010; 21 (Suppl 5): v93–v97.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • “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, progression-free 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 and 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 style="list-style-type: none"> 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]."
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 Recommendations. 2008.	<ul style="list-style-type: none"> "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. 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." <p>Second line Behandlungsoptionen beim fortgeschrittenen Kolorektalkarzinom:</p> <ul style="list-style-type: none"> FOLFOX ± Bevacizumab nach First-line FOLFIRI FOLFIRI ± Bevacizumab nach First-line FOLFOX Irinotecan

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren	
National Horizon Scanning Centre Regorafenib for metastatic colorectal cancer. August 2011.	<p>"First line chemotherapy options include:</p> <ul style="list-style-type: none"> Oxaliplatin plus 5FU/FA (FOLFOX). Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX). Irinotecan plus 5FU/FA (FOLFIRI). 5FU plus folinic acid (5FU/FA). 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). <p>Second line chemotherapy options include:</p> <ul style="list-style-type: none"> Irinotecan. FOLFOX. FOLFOX and irinotecan. XELIRI. XELOX. <p>Third line chemotherapy options include:</p> <ul style="list-style-type: none"> Panitumumab as monotherapy in EGFR-expressing non-mutated KRAS metastatic colorectal cancer. <p>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)."</p>

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

Suchschritt	Suchfrage	Treffer
#4	Search (#2) AND #3	75102
#5	Search (#1) OR #4	138985
#6	Search ("colorectal neoplasms/drug therapy"[MeSH Terms]) OR "colorectal surgery/therapy"[MeSH Terms]	16785
#7	Search (((therapy[Title/Abstract]) OR therapeutic[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]) OR treatment[Title/Abstract]) OR treatments[Title/Abstract]	3582895
#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 advanced[Title/Abstract]) OR recurrent[Title/Abstract]) OR non resectable[Title/Abstract]) OR non-resectable[Title/Abstract])	620187
#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 "metaanalysis"[Title/Abstract]) OR metaanalyt*[Title/Abstract]	37654
#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	140
#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 (cancer or tumor or tumors or tumour or tomours or carcinoma or carcinomas or adenocarcinoma or adenocarcinomas or adenoma or neoplasm or neoplasms)	206772
#4	Search (#2) OR #3	222364
#5	Search guideline[Title]	6164
#9	Search #4 Filters: Publication date from 2007/01/01 to 2012/12/31	61104
#10	Search #4 Filters: Publication date from 2007/01/01 to 2012/12/31; Practice Guideline	122
#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 Database 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/coloncancer>, 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. http://www.oncoline.nl/index.php?pagina=/richtlijn/item/pagina.php&id=28108&richtlijn_id=615&tab=1, 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/gi_login.aspx?ReturnURL=http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colorectal.pdf, Zugriff am 14.05.2012.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Rectal cancer. Vers. 3.2012. Fort Washington, PA: NCCN, 2012. https://subscriptions.nccn.org/gi_login.aspx?ReturnURL=http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf, Zugriff am 14.05.2012.

National Horizon Scanning Centre. Regorafenib for metastatic colorectal cancer. Stand August 2011. Birmingham: NHSC, 2011. <http://www.nhsc-healthhorizons.org.uk/files/downloads/1630/2075.58eb294f.Regorafenib.pdf>, 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. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13291/52091/52091.pdf>, 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. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13651/57924/57924.pdf>, 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 Database 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. <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign126.pdf>, 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 Database 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.
<http://www.cancercare.on.ca/pdf/pebc2-25f.pdf>, 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.