

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2014-09-01-D-134 Regorafenib

Stand: Juli 2014

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

Regorafenib zur Behandlung von nicht resezierbaren oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST)

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“</i>
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	<ul style="list-style-type: none">- Operation- Ablation
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Es liegen keine Beschlüsse vor.
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche.</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Regorafenib L01XE21 Stivarga®	Geplantes Anwendungsgebiet laut EMA „Summary of opinion“ (26. Juni 2014): Stivarga is indicated for treatment of adult patients with: - [...] <ul style="list-style-type: none"> - unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST) who progressed on or are intolerant to prior treatment with imatinib and sunitinib.”
Imatinib L01XE01 Glivec®	Glivec ist angezeigt zur <ul style="list-style-type: none"> - Behandlung c-Kit-(CD 117)-positiver nicht resezierbarer und/oder metastasierter maligner gastrointestinaler Stromatumoren (GIST) bei Erwachsenen. - adjuvanten Behandlung Erwachsener mit signifikantem Risiko eines Rezidivs nach Resektion c-Kit-(CD 117)-positiver GIST. Patienten mit einem niedrigen oder sehr niedrigen Rezidivrisiko sollten keine adjuvante Behandlung erhalten. (Stand: 10/2013)
Sunitinib L01XE04 SUTENT®	Gastrointestinale Stromatumoren (GIST) SUTENT wird bei Erwachsenen zur Behandlung nicht resezierbarer und/oder metastasierter maligner gastrointestinaler Stromatumoren (GIST) eingesetzt, wenn eine Behandlung mit Imatinib wegen Resistenz oder Unverträglichkeit fehlgeschlagen ist. Die Erfahrung mit SUTENT als First-line-Behandlung ist begrenzt (siehe Abschnitt 5.1). (Stand: 01/2014)

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zVT:

Inhalt

Indikation für die Recherche bei Wirkstoff Regorafenib:	4
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:	4
Systematische Recherche:	4
IQWIG Berichte/ G-BA Beschlüsse.....	5
Cochrane Reviews	5
Systematische Reviews.....	6
Leitlinien	6
Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren.....	7
Primärstudien	7
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:.....	8
Literatur:	9

Indikation für die Recherche bei Wirkstoff Regorafenib:

Stivarga is indicated for treatment of adult patients with:

- [...]

- unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST) who progressed on or are intolerant to prior treatment with imatinib and sunitinib.

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Imatinib, Sunitinib

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „**gastrointestinale Stromatumoren (GIST)**“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am **11.07.2014** abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of

Effects, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP.

Aufgrund der onkologischen Indikation wurde zusätzlich in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgende Organisationen gesucht: CCO, ESMO, NCI.

Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 272 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Davon wurden 14 Quellen in die Volltextsuchung eingeschlossen. Insgesamt ergab dies 3 Quellen, die in die synoptische Evidenzübersicht aufgenommen wurden.

Abkürzungen

ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
<i>DGHO-Onkopedia</i>	<i>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie</i>
<i>ESMO</i>	<i>European Society for Medical Oncology</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<i>NCCN</i>	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIHR HSC	National Institute for Health Research Horizon Scanning Centre
TRIP	Turn Research into Practice Database

IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse

Zur gesuchten Fragestellung liegen keine IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse vor.

Cochrane Reviews

Zur gesuchten Fragestellung liegen keine Cochrane Reviews vor.

Systematische Reviews

<p>Lai EC, 2012</p> <p>Current management of gastrointestinal stromal tumors--a comprehensive review [1]</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>This review highlights the overall management of GISTs and its recent developments.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: Menschen mit GIST</p> <p>Intervention: Diagnostik und Therapie</p> <p>Komparator: nicht definiert</p> <p>Endpunkt: nicht definiert</p> <p>Suchzeitraum: January 1995 to December 2011</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): keine Angabe</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>7. Treatment for locally advanced inoperable disease, metastatic disease and recurrent disease (14 Quellen zitiert)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Imatinib: first-line treatment for metastatic or unresectable GIST (Joensuu H (2001) N Engl J Med, van Oosterom AT (2001) Lancet, Verweij J (2003) Eur J Cancer, Demetri GD (2002) N Engl J Med, Blanke CD (2008) J Clin Oncol) • progressive diseases, or intolerant of imatinib, treated with a second-line tyrosine kinase inhibitor, sunitinib malate at a dose of 50 mg per day in a 4-weeks-on/2-weeks-off regimen
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>... Large multi-institutional clinical trials to investigate the efficacy of imatinib as adjuvant or neoadjuvant therapy for GISTs are now required.</p> <p>(5. <i>Im Einzelfall:</i> Hinweise durch FB Med)</p> <ul style="list-style-type: none"> • CoI and funding unclear • no inclusion/exclusion criteria defined • quality of included studies not mentioned • no further therapeutic options (after imatinib/sunitinib) discussed

Leitlinien

Zur gesuchten Fragestellung liegen keine Leitlinien vor, die den methodischen Ansprüchen genügen.

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

<p>NIHR Horizon Scanning Centre (NIHR HSC), 2012 [3] Masitinib for gastrointestinal stromal tumours - second line (Quelle)</p>	<p>Target group Gastrointestinal stromal tumours (GIST): unresectable and/or metastatic – second line, after progression with imatinib.</p> <p>Existing comparators and treatments ... Surgery for advanced or metastatic GIST is not recommended unless there is an immediate clinical need (NICE. Imatinib for the treatment of unresectable and/or metastatic gastrointestinal stromal tumours. Part review of NICE technology appraisal guidance 86. Technology appraisal TA209. 2010). Advanced or metastatic GIST is resistant to conventional cytotoxic chemotherapy and radiotherapy (NICE. Imatinib for the treatment of unresectable and/or metastatic gastro-intestinal stromal tumours. Technology appraisal TA86. 2004). NICE guidelines recommend (NICE. Sunitinib for the treatment of gastrointestinal stromal tumours. Technology appraisal TA179. 2009, NICE 2004):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Imatinib 400mg/day for the first line treatment of people with unresectable and/or metastatic GIST. • Sunitinib for the second line treatment of people with unresectable and/or metastatic GIST, resistant or intolerant to imatinib. <p>Innovation and/or advantages If licensed, masitinib would provide an additional treatment option for this patient group whose therapeutic options are limited.</p>
<p>NIHR Horizon Scanning Centre (NIHR HSC), 2008 [2] Nilotinib (Tasigna) for advanced, unresectable and/or metastatic gastrointestinal stromal tumours - third line.</p>	<p>Target group Gastrointestinal stromal tumours (GISTs).</p> <p>Existing comparators and treatments</p> <ul style="list-style-type: none"> • Imatinib - approved for first line therapy. • Sunitinib - approved for second line therapy. <p>Innovation and/or advantages There are no drugs currently licensed for the third line treatment of advanced GISTs. Nilotinib may improve survival in this group which has a poor prognosis.</p>

Primärstudien

Eine Suche nach Primärstudien wurde nicht durchgeführt.

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) **am 10.07.2014**

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Gastrointestinal stromal tumors] explode all trees
2	Gastrointestinal Stromal:ti,ab,kw
3	Gastrointestinal:ti,ab,kw
4	(cancer*):ti,ab,kw or (tumor*):ti,ab,kw or (tumour*):ti,ab,kw or (carcinoma*):ti,ab,kw or (adenocarcinoma*):ti,ab,kw or (neoplasm*):ti,ab,kw or (lesions*):ti,ab,kw or (mass*):ti,ab,kw or (sarcoma*):ti,ab,kw
5	(#2 or #3) and #4
6	gist*:ti,ab,kw
7	#1 or #5 or #6
8	#7 from 2009 to 2014

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 11.07.2014

#	Suchfrage
1	Gastrointestinal stromal tumor
2	(Gastrointestinal[Title/Abstract]) AND Stromal[Title/Abstract]
3	GIST*[Title/Abstract]
4	(((((tumor*[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract]) OR adenocarcinoma*[Title/Abstract]) OR neoplasm*[Title/Abstract]) OR sarcoma*[Title/Abstract])
5	#2 OR #3
6	#4 AND #5
7	#1 OR #6
8	(#7) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
9	(#7) AND ((((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract]))) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR ((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR (((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract])))
10	#8 OR #9
11	(#10) AND ("2009/07/01"[PDAT] : "2014/07/11"[PDAT])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 11.07.2014

#	Suchfrage
1	Gastrointestinal stromal tumor
2	(Gastrointestinal[Title/Abstract] AND Stromal[Title/Abstract])
3	GIST*[Title/Abstract]
4	(((((tumor*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract]) OR adenocarcinoma*[Title/Abstract]) OR neoplasm*[Title/Abstract]) OR sarcoma*[Title/Abstract])
5	#2 OR #3
6	#4 AND #5
7	#1 OR #6
12	(#7) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] AND guideline*[Title])
13	(#12) AND ("2009/07/01"[PDAT] : "2014/07/11"[PDAT])

Literatur:

1. **Lai EC, Lau SH, Lau WY.** Current management of gastrointestinal stromal tumors: a comprehensive review. Int J Surg 2012; 10 (7): 334-40.
2. **NIHR Horizon Scanning Centre (NIHR HSC).** Nilotinib (Tasigna) for advanced, unresectable and/ or metastatic gastrointestinal stromal tumours - third line. Birmingham (UK): NIHR HSC 2008; <http://www.hsc.nihr.ac.uk/topics/nilotinib-tasigna-for-advanced-unresectable-and-or/>, Zugriff am 10.07.2014.
3. **NIHR Horizon Scanning Centre (NIHR HSC).** Masitinib for gastrointestinal stromal tumours - second line. Birmingham (UK): NIHR HSC 2012; <http://www.hsc.nihr.ac.uk/topics/masitinib-for-gastrointestinal-stromal-tumours-and/>, Zugriff am 10.07.2014.