

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Regorafenib (Stivarga®)

Bayer Vital GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 29.09.2015

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	7
1.1 Administrative Informationen.....	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	11
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	20
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	23
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	28

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	8
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	8
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	9
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-8: Ergebnisse der Meta-Analyse bzw. der Einzelstudien CORRECT und Labelkonforme Teilpopulation CONCUR auf Endpunktebene	14
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-10: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene	17
Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	24
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)	25
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	27
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BRAF	B-Rapidly Accelerated Fibrosarcoma-Protein
BSC	Best Supportive Care
CORRECT	Colorectal cancer treated with Regorafenib or placebo after failure of standard therapy (Phase-III-Studie)
CR	Complete response (komplette Remission)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events (geläufige Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse)
CYP	Cytochrom P450
DCR	Disease Control Rate (Krankheitskontrollrate)
DILI	Drug-Induced Liver Injury (arzneimittelinduzierte Hepatotoxizität)
ECOG (PS)	Eastern Cooperative Oncology Group (Performance Status)
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor)
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittelagentur)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire-5 Dimensions
FGFR	Fibroblast Growth Factor Receptor (Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor)
FOIB	Fluoropyrimidine, Oxaliplatin, Irinotecan, Bevacizumab
FOIBE	Fluoropyrimidine, Oxaliplatin, Irinotecan, Bevacizumab, EGFR-Antikörper
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GI	Gastrointestinal
GIST	Gastrointestinale Stromatumore
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
HrQoL	Health-related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
KIT	Stammzellfaktor-Rezeptor
KRAS	Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog
KRK	Kolorektalkarzinom
MITT	Modified Intention to treat-Population
mKRK	Metastasiertes Kolorektalkarzinom
n	Anzahl
NIS	Nicht-interventionelle Studie
ORR	Objective Response Rate (objektive Tumoransprechrte)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
p	Überschreitungswahrscheinlichkeit
PDGRF	Platelet-derived Growth Factor Receptor
PFS	Progression-free Survival (progressionsfreies Überleben)
PR	Partial Response (partielle Remission)
QLQ-C30	Core Quality of Life Questionnaire C30
RAF	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma-Protein
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECORA	R egorafenib in patients with metastatic c olorectal cancer a fter failure of standard therapy
RET	REarranged during Transfection (Tyrosinkinase-Rezeptor)
RMP	Risk-Management-Plan
RR	Relatives Risiko
RTK	Rezeptor-Tyrosinkinase
SAF	Safety Analysis Set (Sicherheitspopulation)
SD	Stable disease (Krankheitsstabilisierung)
SGB	Sozialgesetzbuch
STK	Serin-Threoninkinase
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TIE2	Endothelspezifischer Tyrosinkinase-Rezeptor 2
TKK	Tumorregister zum kolorektalen Karzinom

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
UE	Unerwünschtes Ereignis
UGT	Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase
UICC	Union Internationale Contre le Cancer (internationale Vereinigung gegen Krebs)
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)
VEGRF	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor)
VerfO-GBA	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Bayer Vital GmbH
Anschrift:	Gebäude K56 51366 Leverkusen

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

Name:	David Tamoschus
Position:	Market Access Manager
Adresse:	Gebäude K56 51366 Leverkusen
Telefon:	+49 214 30 58241
Fax:	+49 214 30 68406
E-Mail:	david.tamoschus@bayer.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Bayer Pharma AG
Anschrift:	13342 Berlin

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Regorafenib
Handelsname:	Stivarga®
ATC-Code:	L01XE21

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Regorafenib ist ein kleinmolekulares, oral zu applizierendes Medikament, das multiple Proteinkinasen wirksam blockiert. Es hemmt Signalwege der Tumorzellen an den drei Hauptprozessen des Tumorwachstums, der Angiogenese (Entstehung neuer Blutgefäße aus vorbestehenden Blutgefäßen), Onkogenese (Entstehung / Vermehrung von [malignen] Tumorzellen) und Interaktion mit dem Stroma (unterstützendes Zwischengewebe von Organen). Dadurch werden die Proliferation des Tumors sowie die Progression der Erkrankung inhibiert. Im Einzelnen wirkt der Multikinase-Inhibitor Regorafenib hemmend auf angiogene (VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, TIE2) und onkogene (KIT, RET, RAF 1, BRAF, BRAF^{V600E}) Rezeptor-Tyrosinkinasen (RTK) bzw. Serin-Threoninkinasen (STK) sowie auf RTK, die für das Mikromilieu des Tumors und seine Progression eine Rolle spielen (PDGFR, FGFR).

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) *Best Supportive Care* (BSC) benannt. BSC ist keine einheitlich definierte Therapieform, sondern wird im Zuge der Tumorbehandlung patientenindividuell festgelegt und durchgeführt (z. B. Physiotherapie, psychoonkologische Beratung, Schmerztherapie). Aufgrund der vielfältigen therapeutischen Behandlungsformen kann keine nähere Spezifizierung der im Rahmen von BSC angewendeten Therapien erfolgen und auch nicht von einem bestimmten einheitlichen Wirkmechanismus gesprochen werden. Da Regorafenib als Multikinase-Inhibitor zur Therapie des Kolorektalkarzinoms (KRK) direkte, das Tumorwachstum und die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tumorproliferation hemmende Eigenschaften besitzt und lebensverlängernd wirkt, grenzt es sich klar von der auf die alleinige Verbesserung der Lebensqualität und Verringerung der Symptome ausgerichteten Therapie mit BSC ab.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
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.	26.08.2013	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
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.	28.07.2014

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	mKRK (metastasiertes Kolorektalkarzinom)	Best Supportive Care
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Im Rahmen des Beratungsgespräches gemäß § 8 Absatz 1 AM-NutzenV, das am 11.06.2012 beantragt wurde und am 08.08.2012 in der Geschäftsstelle des G-BA in Berlin stattfand (Vorgangsnummer: 2012-B-026), wurde BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) bestimmt. Die Geschäftsstelle des G-BA hat in ihrer Empfehlung konstatiert, dass sich das Anwendungsgebiet von Regorafenib auf ein fortgeschrittenes Erkrankungsstadium bezieht, „[...] in dem die empfohlenen Therapieregime bereits durchlaufen worden sind und für das sich nach derzeitigem Stand der medizinischen Erkenntnisse kein Therapiestandard eindeutig bestimmen lässt. [...]“. Da bis heute (Stand: 29.09.2015) keine weiteren Arzneimittel für das hier vorliegende Anwendungsgebiet durch die EMA zugelassen wurden und sich als Standard etabliert haben, besitzt die durch den G-BA festgelegte ZVT aus Sicht der Bayer Vital GmbH (kurz BAYER) nach wie vor Gültigkeit.

BSC und die im Rahmen von BSC angewendeten Therapien werden aufgrund der vielfältigen therapeutischen Behandlungsformen durch den G-BA nicht näher spezifiziert. Es wird lediglich der palliative Charakter der therapeutischen Maßnahmen hervorgehoben.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Dieses Nutzendossier wird zur erneuten Nutzenbewertung nach Ablauf der Befristung des Zusatznutzens für Regorafenib nach § 35a SGB V vorgelegt. Zur erneuten Bewertung sollen *„Daten vorgelegt werden, die in einer klinischen Studie anhand patientenrelevanter Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen erhoben wurden und [...] auch Aussagen zur krankheitsspezifischen Morbidität und zur Lebensqualität erlauben. Dabei soll die Studienpopulation der deutschen Versorgungsrealität hinreichend entsprechen, weshalb insbesondere auch Patienten mit einem ECOG-Performance Status von 2 oder höher zu Studienbeginn einzuschließen sind.“* (Tragende Gründe zum Beschluss vom 20. März 2014, S. 10). BAYER hat diesbezüglich im Rahmen eines Beratungsgesprächs gem. § 8 AM-NutzenV in der Geschäftsstelle des G-BA (Beratungsanforderung 2014-B-040) 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 TKK 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 von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens vorrangig randomisierte und kontrollierte direkte Vergleichsstudien zu berücksichtigen seien (Niederschrift zum Beratungsgespräch 2014-B-040).

BAYER kam zu dem Schluss, dass aus medizinischen und ethischen Gründen keine erneute randomisierte klinische Studie (RCT) im Vergleich zur ZVT *Best Supportive Care* unter Einschluss von Patienten mit einem ECOG PS von ≥ 2 durchgeführt werden kann, da den Patienten die leitliniengemäße Therapie mit Regorafenib vorenthalten werden würde. BAYER hat zur Fragestellung der Genehmigungsfähigkeit einer erneuten RCT eine Beratung durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) in Anspruch genommen. Das BfArM stellt hierzu fest: *„Sofern die klinische Prüfung wie skizziert Patienten in allen ECOG PS-Stadien einschließen soll, wäre sie nicht genehmigungsfähig.“*

Die Bayer Vital GmbH legt somit in diesem Dossier als Basis der Analyse zum medizinischen Zusatznutzen die Phase III-Zulassungsstudie CORRECT sowie die der deutschen Indikation entsprechende Teilpopulation einer weiteren abgeschlossenen Phase III-Studie CONCUR vor.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Ergebnisse der Studie CORRECT sowie die der Teilpopulation der Studie CONCUR werden in einer Meta-Analyse zusammengefasst.

Die durch den G-BA geforderte Repräsentativität dieser Phase III-Studien erachtet BAYER aus medizinischer und methodischer Sicht als hinreichend und belegt dies mit Daten aus der deutschen nicht-interventionellen Phase IV-Studie RECORA. Diese zeigen, dass lediglich 19,3% der mit Regorafenib behandelten Patienten im nicht-interventionellen Therapiesetting einen ECOG PS von 2 oder höher aufweisen. Ein ECOG PS ≥ 2 wurde zudem in der Studie CORRECT während des Behandlungszeitraums mit Regorafenib bei 11,4% der Patienten festgestellt.

Zusammenfassend zeigen sich auf Basis der vorgelegten Studien folgende Ergebnisse:

Tabelle 1-8: Ergebnisse der Meta-Analyse bzw. der Einzelstudien CORRECT und Label-konforme Teilpopulation CONCUR auf Endpunktebene

Endpunktkategorie	Endpunkt	Effektschätzer (95%-KI) Ereignisanteil Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC p-Wert (wenn vorhanden)
Mortalität	Gesamtmortalität (OS)	Meta-Analyse Intention to treat (ITT) (Zeitschnitt CORRECT-Studie 21.07.2011) Hazard Ratio (HR) 0,76 (0,63; 0,92) p = 0,004
	Gesamtmortalität (OS) (Zusätzliche Analyse [zum Cross-over-Zeitpunkt in der CORRECT-Studie])	Meta-Analyse ITT (Zeitschnitt CORRECT-Studie 13.11.2011) HR 0,78 (0,66; 0,92) p = 0,003
Mortalität/Morbidität	PFS*	CORRECT ITT HR 0,49 (0,42; 0,58) p < 0,000001
		CONCUR Label-konforme Population ITT HR 0,32 (0,18; 0,57) p < 0,0001
Morbidität	Symptomfragen aus dem Instrument EORTC QLQ-C30	Meta-Analyse Modified Intention to treat-Population (MITT) In allen Domains zeigt sich kein Behandlungseffekt bezüglich der Relevanzschwelle (-0,20; 0,20). Die Nachteile in Frage 17 zur Diarrhoe sind in der Verträglichkeit

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie	Endpunkt	Effektschätzer (95%-KI) Ereignisanteil Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC p-Wert (wenn vorhanden)
		abgebildet und hier nicht doppelt genannt.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	EORTC QLQ-C30 und EQ-5D	Meta-Analyse MITT In allen Domains zeigt sich kein Behandlungseffekt bezüglich der Relevanzschwelle (-0,20; 0,20).
Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit	Zeit bis zum Auftreten des ersten UE vom Grad 3 + 4	Meta-Analyse Sicherheitspopulation (SAF) HR 1,67 (1,36; 2,03) p < 0,00001
	Zeit bis zum Auftreten des ersten UE vom Grad ≥ 3	Meta-Analyse SAF HR 1,61 (1,32; 1,95) p < 0,00001
	Zeit bis zum Auftreten des ersten UE vom Grad $\geq 4^*$	CORRECT SAF HR 0,85 (0,61; 1,17) p = 0,3139 CONCUR Label-konforme Population SAF HR 2,74 (0,605; 12,395) p = 0,1729
	Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden UE	Meta-Analyse SAF HR 0,92 (0,73; 1,17) p = 0,50
	Zeit bis zum Auftreten des UE, das zum Studienabbruch führte	Meta-Analyse SAF RR 1,42 (0,98; 2,07) p = 0,06
*Für die Endpunkte PFS und Zeit bis zum Auftreten des ersten UE vom Grad ≥ 4 kann der Zusatznutzen nicht auf der Basis der Meta-Analyse hergeleitet werden, da die Label-konforme Teilpopulation aus der CONCUR-Studie und die CORRECT-Studienpopulation eine bedeutsame Heterogenität zeigen. Daher wird der Zusatznutzen aus den Ergebnissen der beiden Einzelstudien hergeleitet.		

Die Ergebnisse der vorgelegten Analysen aus den beiden Phase III-Studien bestätigen die Ergebnisse und die Therapieeffekte von Stivarga® in der Indikation mKRRK, die bereits im Nutzendossier am 01.10.2013 dargestellt wurden, nunmehr mit einer erhöhten Ergebnissicherheit.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	mKRK (metastasiertes Kolorektalkarzinom)	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

In der Gesamtschau der Ergebnisse zeigt sich für Regorafenib zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom für die Gesamtpopulation ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**. Die Ergebnisse der vorgelegten Analysen aus den beiden Phase III-Studien bestätigen die Ergebnisse und die Therapieeffekte von Stivarga[®] in der Indikation mKRK, die bereits im Nutzendossier am 01.10.2013 dargestellt wurden, nunmehr mit einer erhöhten Ergebnissicherheit.

Der Zusatznutzen leitet sich aus den Endpunkten Gesamtmortalität und PFS ab, die einen Beleg für einen beträchtlichen (OS) bzw. erheblichen (PFS, auf Basis der Einzelstudien) Zusatznutzen darstellen. Demgegenüber wurde für die Zeit bis zum Auftreten eines UE mit CTCAE-Grad 3 + 4 bzw. bis zum Auftreten eines UE vom Grad ≥ 3 ein größerer Schaden mit Ausmaß erheblich gegenüber Placebo + BSC gefunden. Für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität“ konnte kein Unterschied von Regorafenib + BSC gegenüber Placebo + BSC nachgewiesen werden. Die Einschränkungen durch die UE mit CTCAE-Grad 3 + 4 bzw. Grad ≥ 3 werden als relevant angesehen, schränken aber - auf Grund der guten prophylaktischen und therapeutischen Beeinflussbarkeit - den Zusatznutzen im Gesamtüberleben und progressionsfreien Überleben nicht ein.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Ergebnissicherheit „Beleg“ ergibt sich dabei aus dem Vorliegen von zwei unabhängigen RCT, der Meta-Analyse der beiden relevanten Studienpopulationen, der hohen internen und externen Validität der Studien, der hohen klinischen Relevanz des Therapieeffektes, dem Grad der statistischen Signifikanz sowie der hohen Datenqualität. Demnach handelt es sich um einen Nachweis der Evidenzstufe Ia i.S.d. § 5 Abs. 6 Satz 4 Nr. 2 Verfo-GBA.

Die folgende Tabelle stellt die maßgeblichen Ergebnisse auf Endpunktebene und die entsprechenden Ausprägungen und Ergebnissicherheiten zum beanspruchten Zusatznutzen dar:

Tabelle 1-10: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Endpunktkategorie	Endpunkt	Effektschätzer (95%-KI) Ereignisanteil Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC p-Wert (wenn vorhanden) Wahrscheinlichkeit	Ableitung des Ausmaßes
Mortalität	Gesamt mortalität (OS)	Meta-Analyse Intention to treat (ITT) (Zeitschnitt CORRECT-Studie 21.07.2011) Hazard Ratio (HR) 0,76 (0,63; 0,92) p = 0,004 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: Überlebenszeit Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich
	Gesamt mortalität (OS) (Zusätzliche Analyse [zum Cross-over- Zeitpunkt in der CORRECT-Studie])	Meta-Analyse ITT (Zeitschnitt CORRECT-Studie 13.11.2011) HR 0,78 (0,66; 0,92) p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: Überlebenszeit Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich
Morbidität / Mortalität	PFS*	CORRECT ITT HR 0,49 (0,42; 0,58) p < 0,000001 CONCUR Label- konforme Population ITT HR 0,32 (0,18; 0,57) p < 0,0001	Endpunktkategorie: Überlebenszeit Zusatznutzen Ausmaß: erheblich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie	Endpunkt	Effektschätzer (95%-KI) Ereignisanteil Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC p-Wert (wenn vorhanden) Wahrscheinlichkeit	Ableitung des Ausmaßes
		Wahrscheinlichkeit: Beleg	
Morbidität	Symptomfragen aus dem Instrument EORTC QLQ-C30	Meta-Analyse MITT In allen Domains zeigt sich kein Behandlungseffekt bezüglich der Relevanzschwelle (-0,20; 0,20). Die Nachteile in Frage 17 zur Diarrhoe sind in der Verträglichkeit abgebildet und hier nicht doppelt genannt.	Endpunktkategorie: Morbidität Zusatznutzen Ausmaß: Kein Zusatznutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)	EORTC QLQ-C30 und EQ-5D	Meta-Analyse MITT In allen Domains zeigt sich kein Behandlungseffekt bezüglich der Relevanzschwelle (-0,20; 0,20).	Endpunktkategorie: Lebensqualität Zusatznutzen Ausmaß: Kein Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit	Zeit bis zum Auftreten des ersten UE vom Grad 3 + 4	Meta-Analyse Sicherheitspopulation (SAF) HR 1,67 (1,36; 2,03) p < 0,00001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Größerer Schaden Ausmaß: erheblich
	Zeit bis zum Auftreten des ersten UE vom Grad ≥ 3	Meta-Analyse SAF HR 1,61 (1,32; 1,95) p < 0,00001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Größerer Schaden Ausmaß: erheblich
	Zeit bis zum Auftreten des ersten UE vom Grad ≥ 4*	CORRECT SAF HR 0,85 (0,61; 1,17) p = 0,3139	Kein geringerer oder grösserer Schaden belegt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie	Endpunkt	Effektschätzer (95%-KI) Ereignisanteil Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC p-Wert (wenn vorhanden) Wahrscheinlichkeit	Ableitung des Ausmaßes
		CONCUR Label- konforme Population SAF HR 2,74 (0,60; 12,39) p = 0,1729	
	Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden UE	Meta-Analyse SAF HR 0,92 (0,73; 1,17) p = 0,50	Kein geringerer oder grösserer Schaden belegt
	Zeit bis zum Auftreten des UE, das zum Studienabbruch führte	Meta-Analyse SAF RR 1,42 (0,98; 2,07) p = 0,06	Kein geringerer oder grösserer Schaden belegt
*Für die Endpunkte PFS und Zeit bis zum Auftreten des ersten UE vom Grad ≥ 4 kann der Zusatznutzen nicht auf Basis der Meta-Analyse hergeleitet werden, da die Label-konforme Teilpopulation aus der CONCUR-Studie und die CORRECT-Studienpopulation eine bedeutsame Heterogenität zeigen. Daher wird der Zusatznutzen aus den Ergebnissen der beiden Einzelstudien hergeleitet.			

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Das kolorektale Karzinom ist typischerweise eine Erkrankung des höheren Alters und tritt überwiegend ab dem 50. Lebensjahr auf. Mehr als die Hälfte der Betroffenen erkrankt sogar erst jenseits des 70. Lebensjahres und nur ca. 10 % bereits vor dem 55. Lebensjahr. Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Erkrankung liegt bei Männern bei 69 Jahren und bei Frauen bei 75 Jahren. Hinsichtlich des Erkrankungsrisikos und des Verlaufs zeigen sich bei Männern und Frauen insgesamt keine nennenswerten Unterschiede.

Die Zielpopulation von Regorafenib besteht aus erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom (mKRRK), 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.

Die Wirkung von Regorafenib wurde in zwei randomisierten Placebo-kontrollierten Phase III-Studien für alle Patienten der Zielpopulation nachgewiesen. Somit entspricht die Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen der Zielpopulation von Regorafenib.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Das Anwendungsgebiet von Regorafenib beinhaltet mehrfach vorbehandelte Patienten des UICC-Stadiums IV, welche durch die Fernmetastasierung eine sehr schlechte Prognose aufweisen. In dieser Situation konnte den Patienten nach Anwendung der bisher verfügbaren evidenzbasierten Therapien keine weitere Therapieoption mit nachgewiesener lebensverlängernder Wirkung angeboten werden. Die Patienten galten als „austherapiert“ und wurden mit nicht-antitumorös wirkenden palliativen BSC-Maßnahmen oder mit kostenintensiven nicht-evidenzbasierten antitumorösen Therapien behandelt. So kommen folgende Wirkstoffe zum Einsatz, die bisher in diesem Therapiesetting keine Verlängerung

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

der Überlebenszeit nachweisen konnten: Panitumumab, Cetuximab ± Irinotecan, Fluoropyrimidine ± Bevacizumab, Mitomycin C, Oxaliplatin. Beim Einsatz dieser Wirkstoffe können zusätzlich hohe Therapiekosten entstehen, so z. B. bei Anwendung der Kombinationstherapie von Bevacizumab + FOLFIRI mit Jahrestherapiekosten von bis zu 108.976,01 €/Patient. Auch das IQWiG hat in seiner ersten Dossierbewertung von Regorafenib beim mKRRK darauf hingewiesen, dass im klinischen Alltag im Rahmen von BSC weitere Anti-Tumorthérapien zum Einsatz kommen können. Im Vergleich zu diesen verursacht Regorafenib deutlich geringere Behandlungskosten.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass Regorafenib für Patienten im UICC-Stadium IV, die bisher nach Ausschöpfung der evidenzbasierten Therapien nur palliativ unterstützend behandelt werden konnten oder kostenintensive antitumoröse Therapien ohne nachgewiesene Überlebenszeitverlängerung erhielten, die einzige, nachweislich lebensverlängernde Therapieoption darstellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-11 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-11: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	mKRRK (metastasiertes Kolorektalkarzinom)	9.087
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-12 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	mKRK (metastasiertes Kolorektalkarzinom)	Alle Patienten des Anwendungsgebietes: 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.	beträchtlich	9.087
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	mKRK (metastasiertes Kolorektalkarzinom)	Regorafenib: max. 39.394,16 € (13 x 3.030,32 €) ^c	Regorafenib: max. 357.974.731,92 € ^d
		Kosten zusätzlicher Leistungen: 73,65 €	Kosten zusätzlicher Leistungen: 669.257,55 €
		Kosten von BSC „Durchschnittsverbrauch“: 3.355,20 € bis 25.797,60 €	Kosten von BSC „Durchschnittsverbrauch“: 30.488.702,40 € bis 234.422.791,20 € ^b
		„Kostenspanne“: 0 € bis 66.600 €	„Kostenspanne“: 0 € bis 605.194.200 €
		Gesamt „Durchschnittsverbrauch“: 42.823,01 € bis 65.265,41 €	Gesamt „Durchschnittsverbrauch“: 389.132.691,87 € bis 593.066.780,67 €
		„Kostenspanne“: 39.467,81 € bis 106.067,81 €	„Kostenspanne“: 358.643.989,47 € bis 963.838.189,47 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-12 sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-13 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.

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

d: Für die sich aus der CORRECT-Studie ergebende durchschnittliche Behandlungsdauer von 3 Zyklen mit Regorafenib + BSC ergeben sich für die Zielpopulation Kosten zwischen ca. 82.763.997,57 € und 222.424.197,57 €.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
„Kostenspanne“: 358.643.989,47 € bis 963.838.189,47 €

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	mKRK (metastasiertes Kolorektalkarzinom)	Erwachsene 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.	Regorafenib: max. 39.394,16 € (13 x 3.030,32 €) ^c	Regorafenib: max. 357.974.731,92 € ^d
			Kosten zusätzlicher Leistungen: 73,65 €	Kosten zusätzlicher Leistungen: 669.257,55 €
			Kosten von BSC „Durchschnittsverbrauch“: 3.355,20 € bis 25.797,60 € „Kostenspanne“: 0 € bis 66.600 €	Kosten von BSC „Durchschnittsverbrauch“: 30.488.702,40 € bis 234.422.791,20 € ^b „Kostenspanne“: 0 € bis 605.194.200 €
			Gesamt „Durchschnittsverbrauch“: 42.823,01 € bis 65.265,41 € „Kostenspanne“: 39.467,81 € bis 106.067,81 €	Gesamt „Durchschnittsverbrauch“: 389.132.691,87 € bis 593.066.780,67 € „Kostenspanne“: 358.643.989,47 € bis 963.838.189,47 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-12 sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-13 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.

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

d: Für die sich aus der CORRECT-Studie ergebende durchschnittliche Behandlungsdauer von 3 Zyklen mit Regorafenib + BSC ergeben sich für die Zielpopulation Kosten zwischen ca. 82.763.997,57 € und 222.424.197,57 €.

Geben Sie in Tabelle 1-16 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-15.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
„Kostenspanne“: 358.643.989,47 € bis 963.838.189,47 €

Geben Sie in Tabelle 1-17 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	mKRK (metastasiertes Kolorektalkarzinom)	Erwachsene 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.	„Kostenspanne“: 0 € bis 175.576,01 € ^c	„Kostenspanne“: 0 € bis 1.595.459.202,87 € ^c
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-12 sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-13 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>c: Da keine Durchschnittsverbrauchswerte für die im Rahmen von BSC eingesetzten Anti-Tumorthérapien ermitteln wurden, wird für die unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC anfallenden Kosten nur die Variante „Kostenspanne“ angegeben.</p>				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Anforderungen

Stivarga® sollte nur von Ärzten verschrieben werden, die Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien haben.

Stivarga® ist in der Originalverpackung aufzubewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Die Flasche muss fest verschlossen gehalten und das Trockenmittel in der Flasche aufbewahrt werden. Nach Anbruch der Flasche ist Stivarga® sieben Wochen lang haltbar. Danach muss Stivarga® entsorgt werden. Die Anwendung des Bestandteils Regorafenib kann eine Gefahr für Oberflächengewässer und Sedimente darstellen. Daher darf Stivarga® nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall entsorgt werden. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Die empfohlene Dosis Regorafenib ist 160 mg (4 Tabletten zu je 40 mg), die drei Wochen lang einmal täglich eingenommen wird, gefolgt von einer einwöchigen Therapiepause. Diese vierwöchige Periode entspricht einem Therapiezyklus. Wurde eine Dosis ausgelassen, sollte der Patient sie am selben Tag einnehmen, sobald er dies bemerkt. Der Patient sollte nicht zwei Dosen am selben Tag einnehmen, um eine vergessene Einnahme nachzuholen. Falls es nach der Einnahme von Regorafenib zu Erbrechen kommt, darf der Patient keine zusätzlichen Tabletten einnehmen.

Die Behandlung sollte fortgesetzt werden, solange ein Nutzen besteht oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität.

Bei folgenden anderen Arzneimitteln und Lebensmitteln sind **Interaktionen** zu beachten:

- CYP3A4- und UGT1A9-Inhibitoren / CYP3A4-Induzierer
- UGT1A1- und UGT1A9-Substrate
- Breast Cancer Resistance Protein- und P Glykoprotein-Substrate
- Antibiotika
- Gallensalz komplexbildende Substanzen

Bedingungen oder Einschränkungen

Nicht zutreffend, da keine in Anhang IV des EPARs gelisteten Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels existieren.

Informationen zum Risk-Management-Plan (RMP)

Die Informationen über Regorafenib in der Fachinformation und die entsprechenden nationalen Angaben wie Indikationen, Dosierungsempfehlungen, Kontraindikationen, Warnhinweise und Nebenwirkungen bilden eine solide Basis für eine individuelle Abwägung von Risiko und Nutzen durch medizinisches Fachpersonal und Patienten und tragen somit zur Minimierung des Risikos bei. Die im RMP genannten wichtigen identifizierten Risiken sind die folgenden:

- Schwere medikamenteninduzierte Leberschädigung (DILI)
- Ischämische kardiale Ereignisse
- Hypertonie und hypertensive Krise
- Blutung
- Hand-Fuß-Hautreaktion
- Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom
- GI-Perforation und -Fisteln
- Stevens-Johnson-Syndrom / Toxische epidermale Nekrolyse

Es wurden keine Sicherheitsprobleme erkannt, die über die vorliegenden Informationen in der vorgeschlagenen Fach- und Patienteninformation für medizinisches Fachpersonal und Patienten hinaus zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung erfordern.