Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Regorafenib (Stivarga®)

Bayer Vital GmbH

Modul 4 A

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.

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 29.09.2015

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... 4
Abbildungsverzeichnis ... 19
Abkürzungsverzeichnis ... 46
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 51
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 52
4.2 Methodik ... 67
4.2.1 Fragestellung ... 67
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 68
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 70
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 70
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 70
4.2.3.3 Suche in Studienregistern ... 72
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien ... 73
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 74
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 76
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 76
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 78
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 82
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 83
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 84
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 89
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 91
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 91
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 91
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 91
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 92
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 94
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 96
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 97
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 97
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 109
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 112
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT ... 113
4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT ... 114
4.3.1.3.1.2 Morbidität / Mortalität: Progressionsfreies Überleben (PFS) – RCT ... 126
4.3.1.3.1.3 Morbidität anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30 - RCT ... 136

4.3.1.3.1.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL) – RCT 163
4.3.1.3.1.5 Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit – RCT 182
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT 209
4.3.1.3.2.1 Gesamtüberleben - RCT 211
4.3.1.3.2.2 Morbidität / Mortalität: Progressionsfreies Überleben (PFS) - RCT 220
4.3.1.3.2.3 Morbidität anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30 - RCT 229
4.3.1.3.2.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL) - RCT 433
4.3.1.3.2.5 Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit - RCT 548
4.3.1.3.2.6 Meta-Analysen nach Subgruppen 613
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 804
4.3.1.3.3.1 Zur Vergleichbarkeit der Ergebnisse der CONCUR-Studie mit denen der CORRECT-Studie unter besonderer Berücksichtigung ethnischer Zugehörigkeiten der Studienpopulationen 810
4.3.2 Weitere Unterlagen 817
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien 817
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche 817
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche 817
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen 818
4.3.2.1.4 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT 818
4.3.2.1.5 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT 821
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien 821
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien 821
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien 822
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien 823
4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 823
4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien 824
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen 824
Zum Versorgungsanteil von Patienten mit einem ECOG PS ≥ 2 824
PFS-unterstützende Endpunkte Krankheitskontrollrate (DCR), objektive Tumoransprechrate (ORR) und Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG PS 825
Biomarkeranalysen 835
4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen 839
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen 840
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen 840
4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen 840
4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen 841
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen 841
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens 842
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise 842
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß 843

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 847
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 848
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 848
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 848
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 849
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 849
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien ... 851
4.7 Referenzliste ... 855
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche ... 862
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern ... 868
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) ... 873
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) ... 874
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT ... 884
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten ... 911

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Regorafenib 54

Tabelle 4-2: Berücksichtigte Endpunkte bei der Bewertung des Zusatznutzens von Regorafenib im Anwendungsgebiet – Patientenrelevanz und Validität..... 56

Tabelle 4-3: Subgruppenanalysen der Meta-Analyse CORRECT (14387) und der Label-konformen Teilpopulation der CONCUR (15808) 57

Tabelle 4-4: Ausmaß des Zusatznutzens von Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC auf Endpunktebene auf Basis von Meta-Analysen aus CORRECT- und Label-konformer Teilpopulation der CONCUR-Studie 60

Tabelle 4-5: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Regorafenib 69

Tabelle 4-6: In der CORRECT-Studie geplante Subgruppenanalysen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 85

Tabelle 4-7: In der CONCUR-Studie geplante Subgruppenanalysen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 86

Tabelle 4-8: In der Meta-Analyse geplante und durchgeführte Subgruppenanalysen 87

Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 92

Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 92

Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 95

Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 96

Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 98

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 100

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 100

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT CONCUR (Label-konforme Teilpopulation) mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 102

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT CONCUR (Gesamtpopulation) mit dem zu bewertenden Arzneimittel 104

Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 110

Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 112

Tabelle 4-20: Operationalisierung von „Gesamtüberleben“ 115

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesamtüberleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 116
Tabelle 4-22: Ergebnisse für „Gesamtüberleben“ aus RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (21. Juli 2012; ITT-Population) 116
Tabelle 4-23: Sensitivitätsanalyse für „Gesamtüberleben“ aus RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT) 118
Tabelle 4-24: Ergebnisse für „Gesamtüberleben“ aus RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (deskriptive Zusatzanalyse, ITT-Population) 120
Tabelle 4-25: Ergebnisse für „Gesamtüberleben“ der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 121
Tabelle 4-26: Ergebnisse für „Gesamtüberleben“ der Gesamtpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 123
Tabelle 4-27: Präspezifizierte Sensitivitätsanalysen für „Gesamtüberleben“ der Gesamtpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel 125
Tabelle 4-28: Operationalisierung von „Progressionsfreies Überleben“ 127
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Progressionsfreies Überleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 128
Tabelle 4-30: Ergebnisse für „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 129
Tabelle 4-31: Sensitivitätsanalyse für „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 131
Tabelle 4-32: Ergebnisse für „Progressionsfreies Überleben“ für die Label-konforme Teilpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT) 132
Tabelle 4-33: Ergebnisse für „Progressionsfreies Überleben“ für die Gesamtpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT) 133
Tabelle 4-34: Präspezifizierte Sensitivitätsanalysen für „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel 135
Tabelle 4-35: Operationalisierung von „Morbidität anhand von Symptomfragen aus dem Instrument EORTC QLQ-C30“ 137
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidität anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 139
Tabelle 4-37: Ergebnisse für „Morbidität anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30“ aus RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 140
Tabelle 4-38: Ergebnisse für „Morbidität anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30“ in der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel 144
Tabelle 4-39: Ergebnisse für „Morbidität anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30“ in der Gesamtpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel 147
Tabelle 4-40: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ ... 164

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 167

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 167

Tabelle 4-43: Durchschnittliche Rücklaufquote zum Zyklus 2 der HrQoL-Instrumente in der CORRECT-Studie unter Berücksichtigung der noch lebenden Patienten 169

Tabelle 4-44: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand des EORTC QLQ-C30 aus RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 170

Tabelle 4-45: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand des EORTC QLQ-C30 in der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 15808 mit dem zu bewertenden Arzneimittel 171

Tabelle 4-46: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand des EORTC QLQ-C30 in der Gesamtpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel 172

Tabelle 4-47: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand des EQ-5D aus RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 173

Tabelle 4-48: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand des EQ-5D in der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel 174

Tabelle 4-49: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand des EQ-5D in der Gesamtpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel 175

Tabelle 4-50: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit“ 183

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit“ mit dem zu bewertenden Arzneimittel 185

Tabelle 4-52: Time to Event-Analysen für „Unerwünschte Ereignisse“ – Ergebnisse eines logistischen Regressionsmodells angepasst für die Gesamtpopulation aus RCT CORRECT (SAF) 186

Tabelle 4-53: Time to Event-Analysen für „Unerwünschte Ereignisse“ – Ergebnisse eines logistischen Regressionsmodells angepasst für die Label-konforme Teilpopulation aus RCT CONCUR (SAF) 187

Tabelle 4-54: Time to Event-Analysen für „Unerwünschte Ereignisse“ – Ergebnisse eines logistischen Regressionsmodells angepasst für die Gesamtpopulation aus RCT CONCUR (SAF) 188

Tabelle 4-55: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ nach CTCAE-Grad und Zusammenfassung von UE-Kategorien in RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und abgeleiteten Inzidenzeffektmaßen 191

Tabelle 4-56: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ in der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel und abgeleiteten Inzidenzeffektmaßen 192

Tabelle 4-57: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ in der Gesamtpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel und abgeleiteten Inzidenzeffektmaßen 193

Tabelle 4-58: Inzidenzen von unerwünschten Ereignissen (alle Grade), die bei mind. 10% aller Patienten in einer der Behandlungsgruppen in der Studie CORRECT auftraten (SAF) 194

Tabelle 4-59: Inzidenzen von unerwünschten Ereignissen (alle Grade), die bei mind. 10% aller Patienten in einer der Behandlungsgruppen in der Label-konformen Teilpopulation der Studie CONCUR auftraten (SAF) 196

Tabelle 4-60: Inzidenzen von unerwünschten Ereignissen (alle Grade), die bei mind. 10% aller Patienten in einer der Behandlungsgruppen in der Gesamtpopulation der Studie CONCUR auftraten (SAF) 198

Tabelle 4-61: Inzidenzen von UE von CTCAE-Grad 3 und 4 in der Studie CORRECT, die bei mind. 2% aller Patienten in einer der Behandlungsgruppen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten 200

Tabelle 4-62: Inzidenzen von UE von CTCAE-Grad 3 und 4 in der Label-konformen Teilpopulation der Studie CONCUR, die bei mind. 2% aller Patienten in einer der Behandlungsgruppen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten 202

Tabelle 4-63: Inzidenzen von UE von CTCAE-Grad 3 und 4 in der Gesamtpopulation der Studie CONCUR, die bei mind. 2% aller Patienten in einer der Behandlungsgruppen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten 204

Tabelle 4-64: Subgruppenanalyse für „Gesamtüberleben“ aus RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 211

Tabelle 4-65: Subgruppenanalyse für „Gesamtüberleben“ zum Zeitpunkt des Cross-overs (*data cut-off* 13.11.2011) aus RCT CORRECT 213

Tabelle 4-66: Subgruppenanalyse für „Gesamtüberleben“ in der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel 216

Tabelle 4-67: Subgruppenanalyse für „Gesamtüberleben“ in der Gesamtpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel 218

Tabelle 4-68: Subgruppenanalyse für „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 220

Tabelle 4-69: Subgruppenanalyse für „Progressionsfreies Überleben“ in der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel 223

Tabelle 4-70: Subgruppenanalyse für „Progressionsfreies Überleben“ in der Gesamtpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel 225

Tabelle 4-71: Subgruppenanalyse für „Morbidität anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30“ nach Geschlecht aus RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 229

Tabelle 4-72: Subgruppenanalyse für „Morbidität anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30“ nach Alter aus RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 234

Tabelle 4-73: Subgruppenanalyse für „Morbidität anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30“ nach Ethnie aus RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 240

Tabelle 4-74: Subgruppenanalyse für „Morbidität anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30“ nach ECOG-Status zu Studieneinschluss aus RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 245

Tabelle 4-75: Subgruppenanalyse für „Morbidität anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30“ nach Region aus RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 251

Tabelle 4-76: Subgruppenanalyse für „Morbidität anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30“ nach Zeit seit Diagnosestellung der Erkrankung aus RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 258

Tabelle 4-77: Subgruppenanalyse für „Morbidität anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30“ nach vorheriger antitumoröser Therapie aus RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 265

Tabelle 4-78: Subgruppenanalyse für „Morbidität anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30“ nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 271

Tabelle 4-79: Subgruppenanalyse für „Morbidität anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30“ nach Anzahl vorheriger Therapielinien nach Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 276

Tabelle 4-80: Subgruppenanalyse für „Morbidität anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30“ nach KRAS-Mutation aus RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 282

Tabelle 4-81: Subgruppenanalyse für „Morbidität anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30“ nach dem primären Ort der Erkrankung aus RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 289

Tabelle 4-82: Subgruppenanalyse für „Morbidität anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30“ nach Geschlecht in der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel 297

Tabelle 4-83: Subgruppenanalyse für „Morbidität anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30“ nach Alter in der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel 302

Tabelle 4-84: Subgruppenanalyse für „Morbidität anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30“ nach ECOG-Status zu Studieneinschluss in der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel 308

Tabelle 4-85: Subgruppenanalyse für „Morbidität anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30“ nach Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung in der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel 315

Tabelle 4-86: Subgruppenanalyse für „Morbidität anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30“ nach Art der Metastasierung in der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel 321

Tabelle 4-87: Subgruppenanalyse für „Morbidität anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30“ nach Anzahl vorheriger Therapielinien in der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel 326

Tabelle 4-88: Subgruppenanalyse für „Morbidität anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30“ nach Anzahl vorheriger Therapielinien nach Diagnose der metastasierten Erkrankung in der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel 332

Tabelle 4-89: Subgruppenanalyse für „Morbidität anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30“ nach KRAS-Mutation in der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel 340

Tabelle 4-90: Subgruppenanalyse für „Morbidität anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30“ nach vorheriger antitumoröser Therapie (1) in der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel 347

Tabelle 4-91: Subgruppenanalyse für „Morbidität anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30“ nach vorheriger antitumoröser Therapie (2) in der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel 355

Tabelle 4-92: Subgruppenanalyse für „Morbidität anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30“ nach Geschlecht in der Gesamtpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel 360

Tabelle 4-93: Subgruppenanalyse für „Morbidität anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30“ nach Alter in der Gesamtpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel 366

Tabelle 4-94: Subgruppenanalyse für „Morbidität anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30“ nach ECOG-Status bei Studieneinschluss in der Gesamtpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel 371

Tabelle 4-95: Subgruppenanalyse für „Morbidität anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30“ nach Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung in der Gesamtpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel 377

Tabelle 4-96: Subgruppenanalyse für „Morbidität anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30“ nach Art der Metastasierung in der Gesamtpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel 384

Tabelle 4-97: Subgruppenanalyse für „Morbidität anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30“ nach Anzahl vorheriger Therapielinien in der Gesamtpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel 389

Tabelle 4-98: Subgruppenanalyse für „Morbidität anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30“ nach Anzahl vorheriger Therapielinien nach Diagnose der metastasierten Erkrankung in der Gesamtpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel 396

Tabelle 4-99: Subgruppenanalyse für „Morbidität anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30“ nach KRAS-Mutation in der Gesamtpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel 403

Tabelle 4-100: Subgruppenanalyse für „Morbidität anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30“ nach vorheriger antitumoröser Therapie (1) in der Gesamtpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel 410

Tabelle 4-101: Subgruppenanalyse für „Morbidität anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30“ nach vorheriger antitumoröser Therapie (2) in der Gesamtpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel 423

Tabelle 4-102: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30 nach Geschlecht aus RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 433

Tabelle 4-103: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30 nach Alter aus RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 434

Tabelle 4-104: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30 nach Ethnie aus RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 436

Tabelle 4-105: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30 nach ECOG-Status zu Studieneinschluss aus RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 437

Tabelle 4-106: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30 nach Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 439

Tabelle 4-107: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30 nach Region aus RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 440

Tabelle 4-108: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30 nach vorheriger antitumoröser Therapie aus RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 442

Tabelle 4-109: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 443

Tabelle 4-110: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien seit Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 445

Tabelle 4-111: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30 nach KRAS-Mutation aus RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 446

Tabelle 4-112: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30 nach dem primären Ort der Erkrankung aus RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 448

Tabelle 4-113: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30 nach Geschlecht in der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel 451

Tabelle 4-114: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30 nach Alter in der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel 452

Tabelle 4-115: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30 nach ECOG-Status zu Studieneinschluss in der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 15808 mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 454

Tabelle 4-116: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30 nach Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung in der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 455

Tabelle 4-117: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30 nach Art der Metastasierung in der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 457

Tabelle 4-118: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien in der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel 458

Tabelle 4-119: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien seit Diagnose der metastasierten Erkrankung in der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 459

Tabelle 4-120: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30 nach KRAS-Mutation in der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... 461

Tabelle 4-121: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30 nach vorheriger antitumoröser Therapie (1) in der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel 463

Tabelle 4-122: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30 nach vorheriger antitumoröser Therapie (2) in der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel 465

Tabelle 4-123: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30 nach Geschlecht in der Gesamtpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel 467

Tabelle 4-124: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30 nach Alter in der Gesamtpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel 468

Tabelle 4-125: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30 nach ECOG-Status zu Studieneinschluss in der Gesamtpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel 470

Tabelle 4-126: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30 nach Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung in der Gesamtpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel 471

Tabelle 4-127: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30 nach Art der Metastasierung aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel 473

Tabelle 4-128: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien in der Gesamtpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel 475

Tabelle 4-129: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien seit Diagnose der metastasierten Erkrankung in der Gesamtpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel 476

Tabelle 4-130: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30 nach KRAS-Mutation in der Gesamtpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel 478

Tabelle 4-131: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30 nach vorheriger antitumoröser Therapie (1) in der Gesamtpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel 479

Tabelle 4-132: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30 nach vorheriger antitumoröser Therapie (2) in der Gesamtpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel 482

Tabelle 4-133: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EQ-5D nach Geschlecht aus RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 485

Tabelle 4-134: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EQ-5D nach Alter aus RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 487

Tabelle 4-135: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EQ-5D nach Ethnie aus RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 489

Tabelle 4-136: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EQ-5D nach ECOG-Status zu Studieneinschluss aus RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 490

Tabelle 4-137: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EQ-5D nach Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 492

Tabelle 4-138: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EQ-5D nach Region aus RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 494

Tabelle 4-139: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EQ-5D nach vorheriger antitumoröser Therapie (2) aus RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 496

Tabelle 4-140: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EQ-5D nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 498

Tabelle 4-141: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EQ-5D nach Anzahl vorheriger Therapielinien seit Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 500

Tabelle 4-142: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EQ-5D nach KRAS-Mutation aus RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 502

Tabelle 4-143: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EQ-5D nach dem primären Ort der Erkrankung aus RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 504

Tabelle 4-144: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EQ-5D nach Geschlecht in der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel 506

Tabelle 4-145: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EQ-5D nach Alter in der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel 508

Tabelle 4-146: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus EQ-5D nach ECOG-Status zu Studieneinschluss in der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel 509

Tabelle 4-147: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EQ-5D nach Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung in der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel 512

Tabelle 4-148: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EQ-5D nach Art der Metastasierung in der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel 514

Tabelle 4-149: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EQ-5D nach Anzahl vorheriger Therapielinien in der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel 516

Tabelle 4-150: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EQ-5D nach Anzahl vorheriger Therapielinien seit Diagnose der metastasierten Erkrankung in der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel 518

Tabelle 4-151: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EQ-5D nach KRAS-Mutation in der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel 520

Tabelle 4-152: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EQ-5D nach vorheriger antitumoröser Therapie (1) in der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel 522

Tabelle 4-153: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EQ-5D nach vorheriger antitumoröser Therapie (2) in der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel 524

Tabelle 4-154: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EQ-5D nach Geschlecht in der Gesamtpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel 526

Tabelle 4-155: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EQ-5D nach Alter in der Gesamtpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel 528

Tabelle 4-156: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EQ-5D nach ECOG-Status zu Studieneinschluss in der Gesamtpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel 530

Tabelle 4-157: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EQ-5D nach Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung in der Gesamtpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel 532

Tabelle 4-158: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EQ-5D nach Art der Metastasierung in der Gesamtpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel 534

Tabelle 4-159: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EQ-5D nach Anzahl vorheriger Therapielinien in der Gesamtpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel 536

Tabelle 4-160: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EQ-5D nach Anzahl vorheriger Therapielinien seit Diagnose der metastasierten Erkrankung in der Gesamtpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel 538

Tabelle 4-161: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus EQ-5D nach KRAS-Mutation in der Gesamtpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel 540

Tabelle 4-162: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EQ-5D nach vorheriger antitumoröser Therapie (1) in der Gesamtpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel 542

Tabelle 4-163: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EQ-5D nach vorheriger antitumoröser Therapie (2) in der Gesamtpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel 545

Tabelle 4-164: Subgruppenanalyse der „Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses vom Grad 3 + 4“ – Ergebnisse eines logistischen Regressionsmodells angepasst für die Gesamtpopulation aus RCT CORRECT (SAF) 548

Tabelle 4-165: Subgruppenanalyse für „Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses vom Grad ≥ 3“ – Ergebnisse eines logistischen Regressionsmodells angepasst für die Gesamtpopulation aus RCT CORRECT (SAF) 550

Tabelle 4-166: Subgruppenanalyse der „Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses vom Grad ≥ 4“ – Ergebnisse eines logistischen Regressionsmodells angepasst für die Gesamtpopulation aus RCT CORRECT (SAF) 553

Tabelle 4-167: Subgruppenanalyse der „Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses“ – Ergebnisse eines logistischen Regressionsmodells angepasst für die Gesamtpopulation aus RCT CORRECT (SAF) 555

Tabelle 4-168: Subgruppenanalyse der „Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses, das zum Studienabbruch führte“ – Ergebnisse eines logistischen Regressionsmodells angepasst für die Gesamtpopulation aus RCT CORRECT (SAF) 558

Tabelle 4-169: Subgruppenanalyse der „Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses vom Grad 3 + 4“ – Ergebnisse eines logistischen Regressionsmodells angepasst für die Label-konforme Teilpopulation aus RCT CONCUR (SAF) 560

Tabelle 4-170: Subgruppemananlyse der „Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses vom Grad ≥ 3“ – Ergebnisse eines logistischen Regressionsmodells angepasst für die Label-konforme Teilpopulation aus RCT CONCUR (SAF) 562

Tabelle 4-171: Subgruppenanalyse der „Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses“ – Ergebnisse eines logistischen Regressionsmodells angepasst für die Label-konforme Teilpopulation aus RCT CONCUR (SAF) 564

Tabelle 4-172: Subgruppenanalyse der „Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses vom Grad 3 + 4“ – Ergebnisse eines logistischen Regressionsmodells angepasst für die Gesamtpopulation aus RCT CONCUR (SAF) 566

Tabelle 4-173: Subgruppenanalyse der „Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses vom Grad ≥ 3“ – Ergebnisse eines logistischen Regressionsmodells angepasst für die Gesamtpopulation aus RCT CONCUR (SAF) 568

Tabelle 4-174: Subgruppenanalyse der „Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses vom Grad ≥ 4“ – Ergebnisse eines logistischen Regressionsmodells angepasst für die Gesamtpopulation aus RCT CONCUR (SAF) 570

Tabelle 4-175: Subgruppenanalyse der „Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses“ – Ergebnisse eines logistischen Regressionsmodells angepasst für die Gesamtpopulation aus RCT CONCUR (SAF) 572

Tabelle 4-176: Subgruppenanalyse der „Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses, das zum Studienabbruch führte“ – Ergebnisse eines logistischen Regressionsmodells angepasst für die Gesamtpopulation aus RCT CONCUR (SAF)..... 574

Tabelle 4-177: Subgruppenanalyse für „Unerwünschte Ereignisse (UE) vom Grad 3 + 4“ – Ergebnisse eines logistischen Regressionsmodells angepasst für RCT CORRECT (SAF) 577

Tabelle 4-178: Subgruppenanalyse für unerwünschte Ereignisse (UE) vom Grad ≥ 3 – Ergebnisse eines logistischen Regressionsmodells angepasst für RCT CORRECT (SAF)... 580

Tabelle 4-179: Subgruppenanalyse für unerwünschte Ereignisse (UE) vom Grad ≥ 4 – Ergebnisse eines logistischen Regressionsmodells angepasst für RCT CORRECT (SAF)... 583

Tabelle 4-180: Subgruppenanalyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) – Ergebnisse eines logistischen Regressionsmodells angepasst für RCT CORRECT (SAF)... 586

Tabelle 4-181: Subgruppenanalyse für unerwünschte Ereignisse (UE), die zum Studienabbruch führten – Ergebnisse eines logistischen Regressionsmodells angepasst für RCT CORRECT (SAF)..... 589

Tabelle 4-182: Subgruppenanalyse für unerwünschte Ereignisse (UE) von Grad 3 + 4 – Ergebnisse eines logistischen Regressionsmodells angepasst für die Label-konforme Teilpopulation der Studie CONCUR (SAF) 592

Tabelle 4-183: Subgruppenanalyse für unerwünschte Ereignisse (UE) Grad ≥ 3 – Ergebnisse eines logistischen Regressionsmodells angepasst für die Label-konforme Teilpopulation aus RCT CONCUR (SAF)..... 594

Tabelle 4-184: Subgruppenanalyse für unerwünschte Ereignisse (UE) Grad ≥ 4 – Ergebnisse eines logistischen Regressionsmodells angepasst für die Label-konforme Teilpopulation aus RCT CONCUR (SAF)..... 596

Tabelle 4-185: Subgruppenanalyse für schwerwiegenden unerwünschte Ereignisse (SUE) – Ergebnisse eines logistischen Regressionsmodells angepasst für die Label-konforme Teilpopulation aus RCT CONCUR (SAF)..... 598

Tabelle 4-186: Subgruppenanalyse für unerwünschte Ereignisse (UE), die zum Studienabbruch führten – Ergebnisse eines logistischen Regressionsmodells angepasst für die Label-konforme Teilpopulation der Studie CONCUR (SAF) 600

Tabelle 4-187: Subgruppenanalyse für unerwünschte Ereignisse (UE) Grad 3 + 4 – Ergebnisse eines logistischen Regressionsmodells angepasst für die Gesamtpopulation aus RCT CONCUR (SAF) 603

Tabelle 4-188: Subgruppenanalyse für unerwünschte Ereignisse (UE) Grad ≥ 3 – Ergebnisse eines logistischen Regressionsmodells angepasst für die Gesamtpopulation aus RCT CONCUR (SAF) 605

Tabelle 4-189: Subgruppenanalyse für unerwünschte Ereignisse (UE) Grad ≥ 4 – Ergebnisse eines logistischen Regressionsmodells angepasst für die Gesamtpopulation aus RCT CONCUR (SAF) 607

Tabelle 4-190: Subgruppenanalyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) – Ergebnisse eines logistischen Regressionsmodells angepasst für die Gesamtpopulation aus RCT CONCUR (SAF) 609

Tabelle 4-191: Subgruppenanalyse für unerwünschte Ereignisse (UE), die zum Studienabbruch führten – Ergebnisse eines logistischen Regressionsmodells angepasst für die Gesamtpopulation aus RCT CONCUR (SAF) 611
Tabelle 4-192: Überblick zu den Ergebnissen aus den Einzelstudien zum primären Endpunkt „Gesamtüberleben“ 805
Tabelle 4-193: Überblick zu den Ergebnissen aus den Einzelstudien zur sekundären Wirksamkeitsvariablen „Progressionsfreies Überleben“ 806
Tabelle 4-194: Überblick zu den Ergebnissen aus den Einzelstudien für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit“ 808
Tabelle 4-195: Überblick über Kategorien therapiebedingter unerwünschter Ereignisse (UE) – CORRECT + CONCUR + GRID (asiatische vs. nicht-asiatische Patienten, SAF) ... 811
Tabelle 4-196: Überblick über einzelne therapiebedingte unerwünschte Ereignisse (UE) - CORRECT + CONCUR + GRID (asiatische vs. nicht-asiatische Patienten, SAF) 812
Tabelle 4-197: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 818
Tabelle 4-198: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden 819
Tabelle 4-199: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 819
Tabelle 4-200: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche 820
Tabelle 4-201: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche 820
Tabelle 4-202: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 822
Tabelle 4-203: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> 823
Tabelle 4-204: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien 823
Tabelle 4-205: Für das Gesamtüberleben prädiktive Schwellenwerte für Effektgrößen von Veränderungen in Wirksamkeitsparametern nach Stichprobengröße 828
Tabelle 4-206: Korrelation zwischen Gesamtüberleben und anderen Wirksamkeitsendpunkten 829
Tabelle 4-207: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Objektive Tumoransprechrate (ORR) und Krankheitskontrollrate (DCR)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 830
Tabelle 4-208: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Zeit bis zur ECOG PS-Verschlechterung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel 831
Tabelle 4-209: Ergebnisse für „Objektive Tumoransprechrate (ORR) und Krankheitskontrollrate (DCR)“ aus RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population) 832
Tabelle 4-210: Ergebnisse für „Objektive Tumoransprechrate (ORR) und Krankheitskontrollrate (DCR)“ für die Label-konforme Teilpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel 833

Tabelle 4-211: Ergebnisse für „Objektive Tumoransprechrate (ORR) und Krankheitskontrollrate (DCR)“ für die Gesamtpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel 834
Tabelle 4-212: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen..... 840
Tabelle 4-213: Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene auf der Basis von Meta-Analysen aus CORRECT- und Label-konformer Teilpopulation der CONCUR-Studie 844
Tabelle 4-214: Begleitende Resultate zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen 847
Tabelle 4-215: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens..... 848
Tabelle 4-216: Bibliografische Literaturrecherche zu Regorafenib in MEDLINE®..... 863
Tabelle 4-217: Bibliografische Literaturrecherche zu Regorafenib in EMBASE® 863
Tabelle 4-218: Bibliografische Literaturrecherche zu Regorafenib in Cochrane 865
Tabelle 4-219: Suche im Studienregister Clinicaltrials.gov nach Regorafenib 868
Tabelle 4-220: Such im Studienregister EU-CTR nach Regorafenib 868
Tabelle 4-221: Suche im Studienregister Klinische Prüfungen PharmNet.Bund nach Regorafenib– Suchtabellen 1-3 868
Tabelle 4-222: Suche im Studienregister der International Clinical Trial Registry Platform (WHO) nach Regorafenib – Suchtabellen 1-7 870
Tabelle 4-223: Aus der Bewertung ausgeschlossene Studien aus der Studienregisterrecherche mit Ausschlussgrund gemäß der Regorafenib-Suchstrategie 874
Tabelle 4-224 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CORRECT (14387) 884
Tabelle 4-225 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CONCUR (15808)..... 898
Tabelle 4-226 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CORRECT (14387)..... 912
Tabelle 4-227 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CONCUR (15808)..... 928

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Flussdiagramm der durchgeführten bibliografischen Literaturrecherche (05.08.2015) – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Regorafenib 94

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für „Gesamtüberleben“ aus RCT CORRECT (ITT-Population) (37) 117

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für „Gesamtüberleben“ aus RCT CONCUR (Label-konforme ITT-Teilpopulation) (44) 122

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für „Gesamtüberleben“ aus RCT CONCUR (ITT-Gesamtpopulation; Quelle: CSR RCT CONCUR: Abbildung 9-1, 14.2/1 (38)) 124

Abbildung 5: Meta-Analyse für „Gesamtüberleben“ aus RCT CORRECT (Datenschnittpunkt 21.07.2011) und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR; Regorafenib + BSC versus Placebo + BSC 126

Abbildung 6: Meta-Analyse für „Gesamtüberleben“ aus RCT CORRECT (Datenschnittpunkt 13.11.2011) und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR; Regorafenib + BSC versus Placebo + BSC 126

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT CORRECT (ITT-Population) (37) 130

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT CONCUR (Label-konforme ITT-Teilpopulation) (44) 133

Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für „Progressionsfreies Überleben“ aus CONCUR (ITT-Gesamtpopulation) (Quelle: CSR RCT CONCUR: Abbildung 9-2 und Tabelle 14.2/7 (38)) 134

Abbildung 10: Meta-Analyse für „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT CORRECT versus der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR; Regorafenib + BSC versus Placebo + BSC 136

Abbildung 11: Meta-Analyse zur Frage 1: „Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen?“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT CORRECT versus der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 152

Abbildung 12: Meta-Analyse zur Frage 2: „Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 152

Abbildung 13: Meta-Analyse zur Frage 3: „Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 153

Abbildung 14: Meta-Analyse zur Frage 4: „Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 153

Abbildung 15: Meta-Analyse zur Frage 5: „Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 154

Abbildung 16: Meta-Analyse zur Frage 6: „Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 154

Abbildung 17: Meta-Analyse zur Frage 7: „Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 155

Abbildung 18: Meta-Analyse zur Frage 8: „Waren Sie kurzatmig?“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR ... 155

Abbildung 19: Meta-Analyse zur Frage 9: „Hatten Sie Schmerzen?“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR ... 156

Abbildung 20: Meta-Analyse zur Frage 10: „Mussten Sie sich ausruhen?“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 156

Abbildung 21: Meta-Analyse zur Frage 11: „Hatten Sie Schlafstörungen?“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 156

Abbildung 22: Meta-Analyse zur Frage 12: „Fühlten Sie sich schwach?“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 157

Abbildung 23: Meta-Analyse zur Frage 13: „Hatten Sie Appetitmangel?“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 157

Abbildung 24: Meta-Analyse zur Frage 14: „War Ihnen übel?“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 158

Abbildung 25: Meta-Analyse zur Frage 15: „Haben Sie erbrochen?“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR ... 158

Abbildung 26: Meta-Analyse zur Frage 16: „Hatten Sie Verstopfung?“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR ... 158

Abbildung 27: Meta-Analyse zur Frage 17: „Hatten Sie Durchfall?“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR ... 159

Abbildung 28: Meta-Analyse zur Frage 18: „Waren Sie müde?“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 159

Abbildung 29: Meta-Analyse zur Frage 19: „Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR..... 160

Abbildung 30: Meta-Analyse zur Frage 20: „Hatten Sie Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren?“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 160

Abbildung 31: Meta-Analyse zur Frage 21: „Fühlten Sie sich angespannt?“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 161

Abbildung 32: Meta-Analyse zur Frage 22: „Haben Sie sich Sorgen gemacht?“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 161

Abbildung 33: Meta-Analyse zur Frage 23: „Waren Sie reizbar?“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 162

Abbildung 34: Meta-Analyse zur Frage 24: „Fühlten Sie sich niedergeschlagen?“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 162

Abbildung 35: Meta-Analyse zur Frage 25: „Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR..... 163

Abbildung 36: Meta-Analyse zur Frage 26: „Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?“ aus dem EORTC QLQ-C30 aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 176

Abbildung 37: Meta-Analyse zur Frage 27: „Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt?“ aus dem EORTC QLQ-C30 aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 176

Abbildung 38: Meta-Analyse zur Frage 28: „Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?“ aus dem EORTC QLQ-C30 aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 177

Abbildung 39: Meta-Analyse zur Frage 29: „Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR ... 177

Abbildung 40: Meta-Analyse zur Frage 30: „Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 178

Abbildung 41: Meta-Analyse zum EQ-VAS aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 178

Abbildung 42: Meta-Analyse zum EQ-5D „Mobilität“ aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR..... 179

Abbildung 43: Meta-Analyse zum EQ-5D „Self-Care“ aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR..... 179

Abbildung 44: Meta-Analyse zum EQ-5D „Usual Activities“ aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 180

Abbildung 45: Meta-Analyse zum EQ-5D „Pain/Discomfort“ aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 180

Abbildung 46: Meta-Analyse zum EQ-5D „Anxiety/Depression“ aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 181

Abbildung 47: Meta-Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten UE vom Grad 3 + 4 aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR..... 189

Abbildung 48: Meta-Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten UE vom Grad ≥ 3 aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation der RCT CONCUR 189

Abbildung 49: Meta-Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten UE vom Grad ≥ 4 aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 189

Abbildung 50: Meta-Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 190

Abbildung 51: Meta-Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, das zum Studienabbruch führte, aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 190

Abbildung 52: Meta-Analyse für UE (insgesamt) aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 207

Abbildung 53: Meta-Analyse für UE Grad 3 + 4 aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 207

Abbildung 54: Meta-Analyse für UE Grad ≥ 3 aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 207

Abbildung 55: Meta-Analyse für UE Grad ≥ 4 aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 208

Abbildung 56: Meta-Analyse für SUE aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 208

Abbildung 57: Meta-Analyse für UE, die zum Studienabbruch führten aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 209

Abbildung 58: Meta-Analyse für das Gesamtüberleben nach Geschlecht aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 613

Abbildung 59: Meta-Analyse für das Gesamtüberleben nach Alter aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 613

Abbildung 60: Meta-Analyse für das Gesamtüberleben nach ECOG PS aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 614

Abbildung 61: Meta-Analyse für das Gesamtüberleben nach der Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 614

Abbildung 62: Meta-Analyse für das Gesamtüberleben nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 615

Abbildung 63: Meta-Analyse für das Gesamtüberleben nach Anzahl vorheriger Therapielinien nach Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 615

Abbildung 64: Meta-Analyse für das Gesamtüberleben nach KRAS-Mutation aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 616

Abbildung 65: Meta-Analyse für das progressionsfreie Überleben nach Geschlecht aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 617

Abbildung 66: Meta-Analyse für das progressionsfreie Überleben nach Alter aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 617

Abbildung 67: Meta-Analyse für das progressionsfreie Überleben nach ECOG PS bei Studieneinschluss aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 618

Abbildung 68: Meta-Analyse für das progressionsfreie Überleben nach Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 618

Abbildung 69: Meta-Analyse für das progressionsfreie Überleben nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 619

Abbildung 70: Meta-Analyse für das progressionsfreie Überleben nach Anzahl vorheriger Therpapielinien bei Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 619

Abbildung 71: Meta-Analyse für das progressionsfreie Überleben nach KRAS-Mutation aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 620

Abbildung 72: Meta-Analyse zur Frage 1: „Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten sich körperlich anzustrengen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Geschlecht aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 620

Abbildung 73: Meta-Analyse zur Frage 1: „Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten sich körperlich anzustrengen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Alter aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 621

Abbildung 74: Meta-Analyse zur Frage 1: „Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten sich körperlich anzustrengen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach ECOG-Status zu Studieneinschluss aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 621

Abbildung 75: Meta-Analyse zur Frage 1: „Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten sich körperlich anzustrengen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach der Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 622

Abbildung 76: Meta-Analyse zur Frage 1: „Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten sich körperlich anzustrengen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 622

Abbildung 77: Meta-Analyse zur Frage 1: „Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten sich körperlich anzustrengen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien nach Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 623

Abbildung 78: Meta-Analyse zur Frage 1: „Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten sich körperlich anzustrengen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach KRAS-Mutation aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 623

Abbildung 79: Meta-Analyse zur Frage 2: „Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Geschlecht aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 624

Abbildung 80: Meta-Analyse zur Frage 2: „Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Alter aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 624

Abbildung 81: Meta-Analyse zur Frage 2: „Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach ECOG-Status zu Studieneinschluss aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 625

Abbildung 82: Meta-Analyse zur Frage 2: „Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach der Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 625

Abbildung 83: Meta-Analyse zur Frage 2: „Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 626

Abbildung 84: Meta-Analyse zur Frage 2: „Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien nach Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 626

Abbildung 85: Meta-Analyse zur Frage 2: „Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach KRAS-Mutation aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 627

Abbildung 86: Meta-Analyse zur Frage 3: „Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Geschlecht aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 628

Abbildung 87: Meta-Analyse zur Frage 3: „Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Alter aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 628

Abbildung 88: Meta-Analyse zur Frage 3: „Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach ECOG-Status zu Studieneinschluss aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 629

Abbildung 89: Meta-Analyse zur Frage 3: „Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach der Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 629

Abbildung 90: Meta-Analyse zur Frage 3: „Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 630

Abbildung 91: Meta-Analyse zur Frage 3: „Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach der Anzahl vorheriger Therapielinien nach Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 630

Abbildung 92: Meta-Analyse zur Frage 3: „Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach KRAS-Mutation aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 631

Abbildung 93: Meta-Analyse zur Frage 4: „Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Geschlecht aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 632

Abbildung 94: Meta-Analyse zur Frage 4: „Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Alter aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 632

Abbildung 95: Meta-Analyse zur Frage 4: „Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach ECOG-Status zu Studieneinschluss aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 633

Abbildung 96: Meta-Analyse zur Frage 4: „Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach der Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 633

Abbildung 97: Meta-Analyse zur Frage 4: „Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 634

Abbildung 98: Meta-Analyse zur Frage 4: „Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien nach Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 634

Abbildung 99: Meta-Analyse zur Frage 4: „Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach KRAS-Mutation aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 635

Abbildung 100: Meta-Analyse zur Frage 5: „Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Geschlecht aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 636

Abbildung 101: Meta-Analyse zur Frage 5: „Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Alter aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 636

Abbildung 102: Meta-Analyse zur Frage 5: „Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach ECOG-Status zu Studieneinschluss aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 637

Abbildung 103: Meta-Analyse zur Frage 5: „Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach der Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 637

Abbildung 104: Meta-Analyse zur Frage 5: „Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl

vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 638

Abbildung 105: Meta-Analyse zur Frage 5: „Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien nach Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 638

Abbildung 106: Meta-Analyse zur Frage 5: „Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach KRAS-Mutation aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 639

Abbildung 107: Meta-Analyse zur Frage 6: „Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen täglichen Beschäftigungen eingeschränkt?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Geschlecht aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 640

Abbildung 108: Meta-Analyse zur Frage 6: „Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen täglichen Beschäftigungen eingeschränkt?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Alter aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 640

Abbildung 109: Meta-Analyse zur Frage 6: „Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen täglichen Beschäftigungen eingeschränkt?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach ECOG-Status zu Studieneinschluss aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 641

Abbildung 110: Meta-Analyse zur Frage 6: „Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen täglichen Beschäftigungen eingeschränkt?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 641

Abbildung 111: Meta-Analyse zur Frage 6: „Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen täglichen Beschäftigungen eingeschränkt?“ aus dem EORTC QLQ-C30 Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 642

Abbildung 112: Meta-Analyse zur Frage 6: „Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen täglichen Beschäftigungen eingeschränkt?“ aus dem EORTC QLQ-C30 Anzahl vorheriger Therapielinien nach Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 642

Abbildung 113: Meta-Analyse zur Frage 6: „Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen täglichen Beschäftigungen eingeschränkt?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach KRAS-Mutation aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 643

Abbildung 114: Meta-Analyse zur Frage 7: „Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Geschlecht aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 644

Abbildung 115: Meta-Analyse zur Frage 7: „Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Alter aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 644

Abbildung 116: Meta-Analyse zur Frage 7: „Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach ECOG-Status

zu Studieneinschluss aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 645
Abbildung 117: Meta-Analyse zur Frage 7: „Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 645
Abbildung 118: Meta-Analyse zur Frage 7: „Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 646
Abbildung 119: Meta-Analyse zur Frage 7: „Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien nach Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 646
Abbildung 120: Meta-Analyse zur Frage 7: „Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach KRAS-Mutation aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 647
Abbildung 121: Meta-Analyse zur Frage 8: „Waren Sie kurzatmig?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Geschlecht aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 648
Abbildung 122: Meta-Analyse zur Frage 8: „Waren Sie kurzatmig?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Alter aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 648
Abbildung 123: Meta-Analyse zur Frage 8: „Waren Sie kurzatmig?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach ECOG-Status zu Studieneinschluss aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 649
Abbildung 124: Meta-Analyse zur Frage 8: „Waren Sie kurzatmig?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach der Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 649
Abbildung 125: Meta-Analyse zur Frage 8: „Waren Sie kurzatmig?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 650
Abbildung 126: Meta-Analyse zur Frage 8: „Waren Sie kurzatmig?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien nach Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 650
Abbildung 127: Meta-Analyse zur Frage 8: „Waren Sie kurzatmig?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach KRAS-Mutation aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 651
Abbildung 128: Meta-Analyse zur Frage 9: „Hatten Sie Schmerzen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Geschlecht aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 652

Abbildung 129: Meta-Analyse zur Frage 9: „Hatten Sie Schmerzen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Alter aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 652

Abbildung 130: Meta-Analyse zur Frage 9: „Hatten Sie Schmerzen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach ECOG-Status zu Studieneinschluss aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 653

Abbildung 131: Meta-Analyse zur Frage 9: „Hatten Sie Schmerzen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach der Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 653

Abbildung 132: Meta-Analyse zur Frage 9: „Hatten Sie Schmerzen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 654

Abbildung 133: Meta-Analyse zur Frage 9: „Hatten Sie Schmerzen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien nach Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 654

Abbildung 134: Meta-Analyse zur Frage 9: „Hatten Sie Schmerzen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach KRAS-Mutation aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 655

Abbildung 135: Meta-Analyse zur Frage 10: „Mussten Sie sich ausruhen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Geschlecht aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 656

Abbildung 136: Meta-Analyse zur Frage 10: „Mussten Sie sich ausruhen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Alter aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 656

Abbildung 137: Meta-Analyse zur Frage 10: „Mussten Sie sich ausruhen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach ECOG-Status zu Studieneinschluss aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 657

Abbildung 138: Meta-Analyse zur Frage 10: „Mussten Sie sich ausruhen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach der Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 657

Abbildung 139: Meta-Analyse zur Frage 10: „Mussten Sie sich ausruhen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 658

Abbildung 140: Meta-Analyse zur Frage 10: „Mussten Sie sich ausruhen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien nach Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 658

Abbildung 141: Meta-Analyse zur Frage 10: „Mussten Sie sich ausruhen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach KRAS-Mutation aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 659

Abbildung 142: Meta-Analyse zur Frage 11: „Hatten Sie Schlafstörungen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Geschlecht aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 660

Abbildung 143: Meta-Analyse zur Frage 11: „Hatten Sie Schlafstörungen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Alter aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 660

Abbildung 144: Meta-Analyse zur Frage 11: „Hatten Sie Schlafstörungen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach ECOG-Status zu Studieneinschluss aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 661

Abbildung 145: Meta-Analyse zur Frage 11: „Hatten Sie Schlafstörungen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach der Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 661

Abbildung 146: Meta-Analyse zur Frage 11: „Hatten Sie Schlafstörungen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 662

Abbildung 147: Meta-Analyse zur Frage 11: „Hatten Sie Schlafstörungen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien nach Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 662

Abbildung 148: Meta-Analyse zur Frage 11: „Hatten Sie Schlafstörungen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach KRAS-Mutation aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 663

Abbildung 149: Meta-Analyse zur Frage 12: „Fühlten Sie sich schwach?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Geschlecht aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 664

Abbildung 150: Meta-Analyse zur Frage 12: „Fühlten Sie sich schwach?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Alter aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 664

Abbildung 151: Meta-Analyse zur Frage 12: „Fühlten Sie sich schwach?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach ECOG-Status zu Studieneinschluss aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 665

Abbildung 152: Meta-Analyse zur Frage 12: „Fühlten Sie sich schwach?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach der Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 665

Abbildung 153: Meta-Analyse zur Frage 12: „Fühlten Sie sich schwach?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 666

Abbildung 154: Meta-Analyse zur Frage 12: „Fühlten Sie sich schwach?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien nach Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 666

Abbildung 155: Meta-Analyse zur Frage 12: „Fühlten Sie sich schwach?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach KRAS-Mutation aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 667

Abbildung 156: Meta-Analyse zur Frage 13: „Hatten Sie Appetitmangel?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Geschlecht aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 668

Abbildung 157: Meta-Analyse zur Frage 13: „Hatten Sie Appetitmangel?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Alter aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 668

Abbildung 158: Meta-Analyse zur Frage 13: „Hatten Sie Appetitmangel?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach ECOG-Status zu Studieneinschluss aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 669

Abbildung 159: Meta-Analyse zur Frage 13: „Hatten Sie Appetitmangel?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach der Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 669

Abbildung 160: Meta-Analyse zur Frage 13: „Hatten Sie Appetitmangel?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 670

Abbildung 161: Meta-Analyse zur Frage 13: „Hatten Sie Appetitmangel?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien nach Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 670

Abbildung 162: Meta-Analyse zur Frage 13: „Hatten Sie Appetitmangel?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach KRAS-Mutation aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 671

Abbildung 163: Meta-Analyse zur Frage 14: „War Ihnen übel?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Geschlecht aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 672

Abbildung 164: Meta-Analyse zur Frage 14: „War Ihnen übel?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Alter aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 672

Abbildung 165: Meta-Analyse zur Frage 14: „War Ihnen übel?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach ECOG-Status zu Studieneinschluss aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 673

Abbildung 166: Meta-Analyse zur Frage 14: „War Ihnen übel?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach der Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 673

Abbildung 167: Meta-Analyse zur Frage 14: „War Ihnen übel?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 674

Abbildung 168: Meta-Analyse zur Frage 14: „War Ihnen übel?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien nach Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 674

Abbildung 169: Meta-Analyse zur Frage 14: „War Ihnen übel?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach KRAS-Mutation aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 675

Abbildung 170: Meta-Analyse zur Frage 15: „Haben Sie erbrochen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Geschlecht aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 676

Abbildung 171: Meta-Analyse zur Frage 15: „Haben Sie erbrochen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Alter aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 676

Abbildung 172: Meta-Analyse zur Frage 15: „Haben Sie erbrochen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach ECOG-Status zu Studieneinschluss aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 677

Abbildung 173: Meta-Analyse zur Frage 15: „Haben Sie erbrochen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 677

Abbildung 174: Meta-Analyse zur Frage 15: „Haben Sie erbrochen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 678

Abbildung 175: Meta-Analyse zur Frage 15: „Haben Sie erbrochen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien nach Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 678

Abbildung 176: Meta-Analyse zur Frage 15: „Haben Sie erbrochen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach KRAS-Mutation aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 679

Abbildung 177: Meta-Analyse zur Frage 16: „Hatten Sie Verstopfung?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Geschlecht aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 680

Abbildung 178: Meta-Analyse zur Frage 16: „Hatten Sie Verstopfung?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Alter aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 680

Abbildung 179: Meta-Analyse zur Frage 16: „Hatten Sie Verstopfung?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach ECOG-Status zu Studieneinschluss aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 681

Abbildung 180: Meta-Analyse zur Frage 16: „Hatten Sie Verstopfung?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 681

Abbildung 181: Meta-Analyse zur Frage 16: „Hatten Sie Verstopfung?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 682

Abbildung 182: Meta-Analyse zur Frage 16: „Hatten Sie Verstopfung?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien seit Diagnose der

metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 682
Abbildung 183: Meta-Analyse zur Frage 16: „Hatten Sie Verstopfung?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach KRAS-Mutation aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 683
Abbildung 184: Meta-Analyse zur Frage 17: „Hatten Sie Durchfall?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Geschlecht aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 684
Abbildung 185: Meta-Analyse zur Frage 17: „Hatten Sie Durchfall?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Alter aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 684
Abbildung 186: Meta-Analyse zur Frage 17: „Hatten Sie Durchfall?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach ECOG-Status zu Studieneinschluss aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 685
Abbildung 187: Meta-Analyse zur Frage 17: „Hatten Sie Durchfall?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach der Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 685
Abbildung 188: Meta-Analyse zur Frage 17: „Hatten Sie Durchfall?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 686
Abbildung 189: Meta-Analyse zur Frage 17: „Hatten Sie Durchfall?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien seit Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 686
Abbildung 190: Meta-Analyse zur Frage 17: „Hatten Sie Durchfall?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach KRAS-Mutation aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 687
Abbildung 191: Meta-Analyse zur Frage 18: „Waren Sie müde?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Geschlecht aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 688
Abbildung 192: Meta-Analyse zur Frage 18: „Waren Sie müde?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Alter aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 688
Abbildung 193: Meta-Analyse zur Frage 18: „Waren Sie müde?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach ECOG-Status zu Studieneinschluss aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 689
Abbildung 194: Meta-Analyse zur Frage 18: „Waren Sie müde?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 689
Abbildung 195: Meta-Analyse zur Frage 18: „Waren Sie müde?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 690

Abbildung 196: Meta-Analyse zur Frage 18: „Waren Sie müde?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien seit Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 690

Abbildung 197: Meta-Analyse zur Frage 18: „Waren Sie müde?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach KRAS-Mutation aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 691

Abbildung 198: Meta-Analyse zur Frage 19: „Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Geschlecht aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 692

Abbildung 199: Meta-Analyse zur Frage 19: „Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Alter aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 692

Abbildung 200: Meta-Analyse zur Frage 19: „Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach ECOG-Status zu Studieneinschluss aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 693

Abbildung 201: Meta-Analyse zur Frage 19: „Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 693

Abbildung 202: Meta-Analyse zur Frage 19: „Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 694

Abbildung 203: Meta-Analyse zur Frage 19: „Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien seit Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 694

Abbildung 204: Meta-Analyse zur Frage 19: „Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach KRAS-Mutation aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 695

Abbildung 205: Meta-Analyse zur Frage 20: „Hatten Sie Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Geschlecht aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 696

Abbildung 206: Meta-Analyse zur Frage 20: „Hatten Sie Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Alter aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 696

Abbildung 207: Meta-Analyse zur Frage 20: „Hatten Sie Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach ECOG-Status zu Studieneinschluss aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 697

Abbildung 208: Meta-Analyse zur Frage 20: „Hatten Sie Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 697

Abbildung 209: Meta-Analyse zur Frage 20: „Hatten Sie Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 698

Abbildung 210: Meta-Analyse zur Frage 20: „Hatten Sie Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien nach Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 698

Abbildung 211: Meta-Analyse zur Frage 20: „Hatten Sie Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach KRAS-Mutation aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 699

Abbildung 212: Meta-Analyse zur Frage 21: „Fühlten Sie sich angespannt?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Geschlecht aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 700

Abbildung 213: Meta-Analyse zur Frage 21: „Fühlten Sie sich angespannt?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Alter aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 700

Abbildung 214: Meta-Analyse zur Frage 21: „Fühlten Sie sich angespannt?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach ECOG-Status zu Studieneinschluss aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 701

Abbildung 215: Meta-Analyse zur Frage 21: „Fühlten Sie sich angespannt?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 701

Abbildung 216: Meta-Analyse zur Frage 21: „Fühlten Sie sich angespannt?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 702

Abbildung 217: Meta-Analyse zur Frage 21: „Fühlten Sie sich angespannt?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien seit Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 702

Abbildung 218: Meta-Analyse zur Frage 21: „Fühlten Sie sich angespannt?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach KRAS-Mutation aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 703

Abbildung 219: Meta-Analyse zur Frage 22: „Haben Sie sich Sorgen gemacht?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Geschlecht aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 704

Abbildung 220: Meta-Analyse zur Frage 22: „Haben Sie sich Sorgen gemacht?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Alter aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 704

Abbildung 221: Meta-Analyse zur Frage 22: „Haben Sie sich Sorgen gemacht?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach ECOG-Status zu Studieneinschluss aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 705

Abbildung 222: Meta-Analyse zur Frage 22: „Haben Sie sich Sorgen gemacht?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 705

Abbildung 223: Meta-Analyse zur Frage 22: „Haben Sie sich Sorgen gemacht?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR..... 706

Abbildung 224: Meta-Analyse zur Frage 22: „Haben Sie sich Sorgen gemacht?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien seit Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 706

Abbildung 225: Meta-Analyse zur Frage 22: „Haben Sie sich Sorgen gemacht?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach KRAS-Mutation aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR..... 707

Abbildung 226: Meta-Analyse zur Frage 23: „Waren Sie reizbar?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Geschlecht aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR..... 708

Abbildung 227: Meta-Analyse zur Frage 23: „Waren Sie reizbar?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Alter aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR..... 708

Abbildung 228: Meta-Analyse zur Frage 23: „Waren Sie reizbar?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach ECOG-Status zu Studieneinschluss aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR..... 709

Abbildung 229: Meta-Analyse zur Frage 23: „Waren Sie reizbar?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 709

Abbildung 230: Meta-Analyse zur Frage 23: „Waren Sie reizbar?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR..... 710

Abbildung 231: Meta-Analyse zur Frage 23: „Waren Sie reizbar?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien seit Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 710

Abbildung 232: Meta-Analyse zur Frage 23: „Waren Sie reizbar?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach KRAS-Mutation aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR..... 711

Abbildung 233: Meta-Analyse zur Frage 24: „Fühlten Sie sich niedergeschlagen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Geschlecht aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR..... 712

Abbildung 234: Meta-Analyse zur Frage 24: „Fühlten Sie sich niedergeschlagen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Alter aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR..... 712

Abbildung 235: Meta-Analyse zur Frage 24: „Fühlten Sie sich niedergeschlagen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach ECOG-Status zu Studieneinschluss aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 713

Abbildung 236: Meta-Analyse zur Frage 24: „Fühlten Sie sich niedergeschlagen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 713

Abbildung 237: Meta-Analyse zur Frage 24: „Fühlten Sie sich niedergeschlagen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 714

Abbildung 238: Meta-Analyse zur Frage 24: „Fühlten Sie sich niedergeschlagen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien seit Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 714

Abbildung 239: Meta-Analyse zur Frage 24: „Fühlten Sie sich niedergeschlagen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach KRAS-Mutation aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 715

Abbildung 240: Meta-Analyse zur Frage 25: „Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Geschlecht aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 716

Abbildung 241: Meta-Analyse zur Frage 25: „Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Alter aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 716

Abbildung 242: Meta-Analyse zur Frage 25: „Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach ECOG-Status zu Studieneinschluss aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 717

Abbildung 243: Meta-Analyse zur Frage 25: „Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 717

Abbildung 244: Meta-Analyse zur Frage 25: „Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 718

Abbildung 245: Meta-Analyse zur Frage 25: „Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien seit Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 718

Abbildung 246: Meta-Analyse zur Frage 25: „Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach KRAS-Mutation aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 719

Abbildung 247: Meta-Analyse zur Frage 26: „Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Geschlecht aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 720

Abbildung 248: Meta-Analyse zur Frage 26: „Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Alter aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 721

Abbildung 249: Meta-Analyse zur Frage 26: „Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach ECOG-Status zu Studieneinschluss aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR..... 721

Abbildung 250: Meta-Analyse zur Frage 26: „Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 722

Abbildung 251: Meta-Analyse zur Frage 26: „Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR..... 722

Abbildung 252: Meta-Analyse zur Frage 26: „Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien seit Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 723

Abbildung 253: Meta-Analyse zur Frage 26: „Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach KRAS-Mutation aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 723

Abbildung 254: Meta-Analyse zur Frage 27: „Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Geschlecht aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 724

Abbildung 255: Meta-Analyse zur Frage 27: „Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Alter aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR..... 724

Abbildung 256: Meta-Analyse zur Frage 27: „Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach ECOG-Status zu Studieneinschluss aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 725

Abbildung 257: Meta-Analyse zur Frage 27: „Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR..... 725

Abbildung 258: Meta-Analyse zur Frage 27: „Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl

vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 726

Abbildung 259: Meta-Analyse zur Frage 27: „Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien seit Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 726

Abbildung 260: Meta-Analyse zur Frage 27: „Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach KRAS-Mutation aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 727

Abbildung 261: Meta-Analyse zur Frage 28: „Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Geschlecht aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR..... 728

Abbildung 262: Meta-Analyse zur Frage 28: „Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Alter aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR..... 728

Abbildung 263: Meta-Analyse zur Frage 28: „Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach ECOG-Status zu Studieneinschluss aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR..... 729

Abbildung 264: Meta-Analyse zur Frage 28: „Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 729

Abbildung 265: Meta-Analyse zur Frage 28: „Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR..... 730

Abbildung 266: Meta-Analyse zur Frage 28: „Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien seit Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 730

Abbildung 267: Meta-Analyse zur Frage 28: „Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach KRAS-Mutation aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR..... 731

Abbildung 268: Meta-Analyse zur Frage 29: „Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Geschlecht aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 732

Abbildung 269: Meta-Analyse zur Frage 29: „Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Alter aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 732

Abbildung 270: Meta-Analyse zur Frage 29: „Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach ECOG-Status zu Studieneinschluss aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 733

Abbildung 271: Meta-Analyse zur Frage 29: „Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 733

Abbildung 272: Meta-Analyse zur Frage 29: „Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 734

Abbildung 273: Meta-Analyse zur Frage 29: „Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien seit Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 734

Abbildung 274: Meta-Analyse zur Frage 29: „Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach KRAS-Mutation aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 735

Abbildung 275: Meta-Analyse zur Frage 30: „Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Geschlecht aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 736

Abbildung 276: Meta-Analyse zur Frage 30: „Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Alter aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 736

Abbildung 277: Meta-Analyse zur Frage 30: „Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach ECOG-Status zu Studieneinschluss aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 737

Abbildung 278: Meta-Analyse zur Frage 30: „Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 737

Abbildung 279: Meta-Analyse zur Frage 30: „Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 738

Abbildung 280: Meta-Analyse zur Frage 30: „Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien seit Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 738

Abbildung 281: Meta-Analyse zur Frage 30: „Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach KRAS-Mutation aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 739

Abbildung 282: Meta-Analyse zum EQ-VAS nach Geschlecht aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 740

Abbildung 283: Meta-Analyse zum EQ-VAS nach Alter aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR..... 740

Abbildung 284: Meta-Analyse zum EQ-VAS nach ECOG-Satus zu Studieneinschluss aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 741

Abbildung 285: Meta-Analyse zum EQ-VAS nach Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 741

Abbildung 286: Meta-Analyse zum EQ-VAS nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 742

Abbildung 287: Meta-Analyse zum EQ-VAS nach Anzahl vorheriger Therapielinien seit Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR..... 742

Abbildung 288: Meta-Analyse zum EQ-VAS nach KRAS-Mutation aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 743

Abbildung 289: Meta-Analyse zum EQ-5D für „Mobility“ nach Geschlecht aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 744

Abbildung 290: Meta-Analyse zum EQ-5D für „Mobility“ nach Alter aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 744

Abbildung 291: Meta-Analyse zum EQ-5D für „Mobility“ nach ECOG-Status zu Studieneinschluss aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 745

Abbildung 292: Meta-Analyse zum EQ-5D für „Mobility“ nach Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 745

Abbildung 293: Meta-Analyse zum EQ-5D für „Mobility“ nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 746

Abbildung 294: Meta-Analyse zum EQ-5D für „Mobility“ nach Anzahl vorheriger Therapielinien seit Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR..... 746

Abbildung 295: Meta-Analyse zum EQ-5D für „Mobility“ nach KRAS-Mutation aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 747

Abbildung 296: Meta-Analyse zum EQ-5D für „Self-Care“ nach Geschlecht aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 748
Abbildung 297: Meta-Analyse zum EQ-5D für „Self-Care“ nach Alter aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 748
Abbildung 298: Meta-Analyse zum EQ-5D für „Self-Care“ nach ECOG-Status zu Studieneinschluss aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 749
Abbildung 299: Meta-Analyse zum EQ-5D für „Self-Care“ nach Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 749
Abbildung 300: Meta-Analyse zum EQ-5D für „Self-Care“ nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 750
Abbildung 301: Meta-Analyse zum EQ-5D für „Self-Care“ nach Anzahl vorheriger Therapielinien seit Diagnose der Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 750
Abbildung 302: Meta-Analyse zum EQ-5D für „Self-Care“ nach KRAS-Mutation aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 751
Abbildung 303: Meta-Analyse zum EQ-5D für „Usual Activities“ nach Geschlecht aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 752
Abbildung 304: Meta-Analyse zum EQ-5D für „Usual Activities“ nach Alter aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 752
Abbildung 305: Meta-Analyse zum EQ-5D für „Usual Activities“ nach ECOG-Status zu Studieneinschluss aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 753
Abbildung 306: Meta-Analyse zum EQ-5D für „Usual Activities“ nach Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 753
Abbildung 307: Meta-Analyse zum EQ-5D für „Usual Activities“ nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 754
Abbildung 308: Meta-Analyse zum EQ-5D für „Usual Activities“ nach Anzahl vorheriger Therapielinien seit Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 754
Abbildung 309: Meta-Analyse zum EQ-5D für „Usual Activities“ nach KRAS-Mutation aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 755
Abbildung 310: Meta-Analyse zum EQ-5D für „Pain/Discomfort“ nach Geschlecht aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 756
Abbildung 311: Meta-Analyse zum EQ-5D für „Pain/Discomfort“ nach Alter aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 756

Abbildung 312: Meta-Analyse zum EQ-5D für „Pain/Discomfort“ nach ECOG-Status zu Studieneinschluss aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 757
Abbildung 313: Meta-Analyse zum EQ-5D für „Pain/Discomfort“ nach Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 757
Abbildung 314: Meta-Analyse zum EQ-5D für „Pain/Discomfort“ nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 758
Abbildung 315: Meta-Analyse zum EQ-5D für „Pain/Discomfort“ nach Anzahl vorheriger Therapielinien seit Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 758
Abbildung 316: Meta-Analyse zum EQ-5D für „Pain/Discomfort“ nach KRAS-Mutation aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 759
Abbildung 317: Meta-Analyse zum EQ-5D für „Anxiety/Depression“ nach Geschlecht aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 760
Abbildung 318: Meta-Analyse zum EQ-5D für „Anxiety/Depression“ nach Alter aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 760
Abbildung 319: Meta-Analyse zum EQ-5D für „Anxiety/Depression“ nach ECOG-Status zu Studieneinschluss aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 761
Abbildung 320: Meta-Analyse zum EQ-5D für „Anxiety/Depression“ nach Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 761
Abbildung 321: Meta-Analyse zum EQ-5D für „Anxiety/Depression“ nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 762
Abbildung 322: Meta-Analyse zum EQ-5D für „Anxiety/Depression“ nach Anzahl vorheriger Therapielinien seit Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 762
Abbildung 323: Meta-Analyse zum EQ-5D für „Anxiety/Depression“ nach KRAS-Mutation aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 763
Abbildung 324: Meta-Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten UE vom Grad 3 + 4 nach Geschlecht aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 764
Abbildung 325: Meta-Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten UE vom Grad 3 + 4 nach Alter aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 764
Abbildung 326: Meta-Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten UE vom Grad 3 + 4 nach ECOG-Status aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 765

Abbildung 327: Meta-Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten UE vom Grad 3 + 4 nach Zeit seit Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 765
Abbildung 328: Meta-Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten UE vom Grad 3 + 4 nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 766
Abbildung 329: Meta-Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten UE vom Grad 3 + 4 nach Anzahl vorheriger Therapielinien bei Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 766
Abbildung 330: Meta-Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten UE vom Grad 3 + 4 nach KRAS-Status aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 767
Abbildung 331: Meta-Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten UE vom Grad ≥ 3 nach Geschlecht aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 768
Abbildung 332: Meta-Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten UE vom Grad ≥ 3 nach Alter aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 768
Abbildung 333: Meta-Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten UE vom Grad ≥ 3 nach ECOG-Status aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 769
Abbildung 334: Meta-Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten UE vom Grad ≥ 3 nach Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 769
Abbildung 335: Meta-Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten UE vom Grad ≥ 3 nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 770
Abbildung 336: Meta-Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten UE vom Grad ≥ 3 nach Anzahl vorheriger Therapielinien bei Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 770
Abbildung 337: Meta-Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten UE vom Grad ≥ 3 nach KRAS-Status aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 771
Abbildung 338: Meta-Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE nach Geschlecht aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 772
Abbildung 339: Meta-Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE nach Alter aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 772
Abbildung 340: Meta-Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE nach ECOG-Status aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 773
Abbildung 341: Meta-Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE nach der Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 773

Abbildung 342: Meta-Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 774

Abbildung 343: Meta-Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE nach Anzahl vorheriger Therapielinien bei Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 774

Abbildung 344: Meta-Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE nach KRAS-Mutation aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 775

Abbildung 345: Meta-Analyse für UE von Grad 3 + 4 nach Geschlecht aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 776

Abbildung 346: Meta-Analyse für UE von Grad 3 + 4 nach Alter aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 777

Abbildung 347: Meta-Analyse für UE von Grad 3 + 4 nach ECOG-Status aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 778

Abbildung 348: Meta-Analyse für UE von Grad 3 + 4 nach der Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 779

Abbildung 349: Meta-Analyse für UE von Grad 3 + 4 nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 780

Abbildung 350: Meta-Analyse für UE von Grad 3 + 4 nach Anzahl vorheriger Therapielinien bei Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 781

Abbildung 351: Meta-Analyse für UE von Grad 3 + 4 nach KRAS-Status aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 782

Abbildung 352: Meta-Analyse der UE vom Grad ≥ 3 nach Geschlecht aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 783

Abbildung 353: Meta-Analyse der UE vom Grad ≥ 3 nach Alter aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 784

Abbildung 354: Meta-Analyse der UE vom Grad ≥ 3 nach ECOG-Status aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 785

Abbildung 355: Meta-Analyse der UE vom Grad ≥ 3 nach der Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 786

Abbildung 356: Meta-Analyse der UE vom Grad ≥ 3 nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 787

Abbildung 357: Meta-Analyse der UE vom Grad ≥ 3 nach Anzahl vorheriger Therapielinien bei Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 788

Abbildung 358: Meta-Analyse der UE vom Grad ≥ 3 nach KRAS-Status aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 789
Abbildung 359: Meta-Analyse der UE vom Grad ≥ 4 nach Geschlecht aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 790
Abbildung 360: Meta-Analyse der UE vom Grad ≥ 4 nach Alter aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 791
Abbildung 361: Meta-Analyse der UE vom Grad ≥ 4 nach ECOG-Status aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 792
Abbildung 362: Meta-Analyse der UE vom Grad ≥ 4 nach der Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 793
Abbildung 363: Meta-Analyse der UE vom Grad ≥ 4 nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 794
Abbildung 364: Meta-Analyse der UE vom Grad ≥ 4 nach der Anzahl vorheriger Therapielinien bei Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 795
Abbildung 365: Meta-Analyse der UE vom Grad ≥ 4 nach KRAS-Status aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 796
Abbildung 366: Meta-Analyse der SUE nach Geschlecht aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 797
Abbildung 367: Meta-Analyse der SUE nach Alter aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 798
Abbildung 368: Meta-Analyse der SUE nach ECOG-Status aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 799
Abbildung 369: Meta-Analyse der SUE nach der Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 800
Abbildung 370: Meta-Analyse der SUE nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 801
Abbildung 371: Meta-Analyse der SUE nach Anzahl vorheriger Therapielinien bei Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 802
Abbildung 372: Meta-Analyse der SUE nach KRAS-Status aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation der RCT CONCUR 803
Abbildung 373: Flow-Chart zum Patientenfluss der CORRECT-Studie (primärer Datenauswertungspunkt 21. Juli 2011) 897
Abbildung 374: Flow-Chart zum Patientenfluss der CONCUR-Studie 910

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
AKT	Siehe PKB
ALP	Alkalische Phosphatase
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln
ANG	Angiopoietin
AR	Absolutes Risiko
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	Area Under the Curve (Fläche unter der Kurve)
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BMP	Bone Morphogenic Protein
BRAF	B-Rapidly Accelerated Fibrosarcoma-Protein
BSC	Best Supportive Care
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CORRECT	Colorectal cancer treated with Regorafenib or placebo after failure of standard therapy (Phase III-Studie)
CR	Complete Response (komplette Remission)
CRF	Case Report Form
CRO	Clinical Research Organization (klinische Forschungsorganisation)
CSR	Clinical Study Report (klinischer Studienbericht)
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events (geläufige Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse)
DCR	Disease Control Rate (Krankheitskontrollrate)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DMC	Data Monitoring Committee
DNA	Deoxyribonucleic Acid (Desoxyribonukleinsäure)
EbM	Evidenzbasierte Medizin
ECOG (PS)	Eastern Cooperative Oncology Group (Performance Status)
EG	Europäische Gemeinschaft
EGF	Epidermal Growth Factor (epidermaler Wachstumsfaktor)
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktor-

Abkürzung	Bedeutung
	Rezeptor)
EKG	Elektrokardiogramm
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire-5 Dimensions
ERK	Extracellular Signal-Regulated Kinase
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FGF	Fibroblast Growth Factor (Fibroblasten-Wachstumsfaktor)
FGFR	Fibroblast Growth Factor Receptor (Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor)
FOIB	Fluoropyrimidin, Oxaliplatin, Irinotecan, Bevacizumab
FOIBE	Fluoropyrimidin, Oxaliplatin, Irinotecan, Bevacizumab, EGFR-Antikörper
FOLFIRI	Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan
FPFV	First Patient, First Visit (erster Patient, erste Visite)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GGT	Gamma-Glutamyltransferase
GI	Gastrointestinal
GRID	**G**IST - **R**egorafenib **I**n Progressive **D**isease (Zulassungsstudie von Regorafenib bei gastrointestinalen Stromatumoren)
HFHR	Hand-Fuß-Hautreaktion
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
HrQoL	Health-related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität)
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IL	Interleukin
INR	International Normalized Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
IVRS	Interactive Voice Response System (interaktives Sprach-dialogsystem)

Abkürzung	Bedeutung
KI	Konfidenzintervall
KM	Kaplan-Meier
KRAS	Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog
KRK	Kolorektalkarzinom
LPLV	Last Patient, Last Visit (letzter Patient, letzte Visite)
LS-MW	Least Square-Mittelwertdifferenz
LV	Leucovorin
mCRC	Metastic Colorectal Cancer (metastasiertes Kolorektalkarzinom)
M-CSF	Macrophage Colony Stimulating Factor
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEK	Mitogen-activated protein Kinase / Extracellular signal-regulated Kinase
mind.	Mindestens
MITT	Modified Intention to treat-Population
mKRK	Metastasiertes Kolorektalkarzinom
MMRM	Mixed Model Repeated Measures (gemischten Modells mit Wiederholmessungen)
MTC	Mixed Treatment Comparison
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin (Ziel des Rapamycins im Säugetier)
MUGA	Multi Gated Acquisition
MW	Mittelwert
n	Anzahl
NCI	National Cancer Institute
NE	Nicht erreicht
NIS	Nicht-interventionelle Studie
NYHA	New York Heart Association
ONW	Oberer Normwert
OR	Odds Ratio
ORR	Objective Response Rate (objektive Tumoransprechrate)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
p	Überschreitungswahrscheinlichkeit

Abkürzung	**Bedeutung**
PASS	Post-Approval Safety Study
PD	Progressive Disease (progressive Erkrankung)
PDGF	Platelet-derived Growth Factor
PDGFR	Platelet-derived Growth Factor Receptor
PFS	Progression-free Survival (progressionsfreies Überleben)
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinasen
PKB	Proteinkinase B
Pla	Placebo
PlGF	Placental Growth Factor (Plazenta-Wachstumsfaktor)
PR	Partial Response (partielle Remission)
PTEN	Phosphatase and Tensin homolog
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
QLQ-C30	Core Quality of Life Questionnaire C30
QOL-CS	Cancer-specific Health-related Quality of Life Questionnaires
RAF	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma-Protein
RAS	Rat Sarcoma
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RD	Risikodifferenz
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RECORA	**Re**gorafenib in patients with metastatic **co**lo**r**ectal cancer **a**fter failure of standard therapy
Reg	Regorafenib
RR	Relatives Risiko
SAF	Safety Analysis Set (Sicherheitspopulation)
SAP	Statistischer Analyseplan
SD	Stable Disease
SDF	Stromal cell Derived Factor
SE	Standard error (Standardfehler)
SF-36	36-Item Short-Form Health Survey
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	System Organ Class

Abkürzung	Bedeutung
STD	Standard Deviation (Standardabweichung)
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
Tbl.	Tablette(n)
TIE1	Endothelspezifischer Tyrosinkinase-Rezeptor 1
TIMP	Tissue Inhibitor of Metalloproteinase
TKK	Tumorregister zum kolorektalen Karzinom
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTP	Time to progression (Zeit bis zur Progression)
Tx	Therapie
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visual Analogue Scale (visuelle Analogskala)
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor (vaskulärer entdothelialer Wachstumsfaktor)
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor)
VerfO-GBA	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
vgl.	Vergleiche
vs.	Versus
VWF	Von-Willebrand-Faktor
WHO	World Health Organization
WT	Wildtyp
Z. n.	Zustand nach
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

– Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)

– Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)

– Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)

– eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)

– ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.4.2)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Mit Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vom 14.03.2014 wurde im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Regorafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) „*Best Supportive Care*“ (BSC) in der Indikation metastasiertes Kolorektalkarzinom (KRK) ein „Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen“ zuerkannt. Dieser wurde bis zum 01.10.2015 befristet vergeben (1). Die Bayer Vital GmbH (kurz BAYER) war daher aufgefordert, zwecks erneuter Nutzenbewertung zum 01.10.2015 ein neues Nutzendossier beim G-BA einzureichen.

Zur erneuten Bewertung sollen entsprechend den Tragenden Gründen zum Beschluss vom 20. März 2014 „*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.*“ (2). Der G-BA erachtete hierfür eine Frist von 18 Monaten als ausreichend. BAYER hat diesbezüglich gemäß § 8 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ein Beratungsgespräch in der Geschäftsstelle des G-BA erbeten (Beratungsanforderung 2014-B-040; durchgeführt am 09. Juli 2014). BAYER legte einen Vorschlag zur Erfüllung der Datennachforderung vor. Dieser umfasste neben weiteren Auswertungen der bereits in der ersten Nutzenbewertung zugrundegelegten randomisierten kontrollierten Zulassungsstudie CORRECT eine weitere randomisierte kontrollierte Phase III-Studie (CONCUR), eine international durchgeführte große nicht-interventionelle internationale Phase IV-Studie (NIS), eine nur in Deutschland durchgeführte NIS sowie die Verwendung des Tumorregisters zum kolorektalen Karzinom (TKK III), die in der Gesamtbetrachtung die vom G-BA geforderten Daten zur erneuten Nutzenbewertung generieren würden. Da die Gesamtergebnisse der NIS erst im ersten Quartal 2019 vorliegen werden, erbat BAYER eine entsprechende Fristverlängerung. Die Geschäftsstelle des G-BA verwies darauf, dass für die vorliegende Fragestellung aus methodischer Sicht eine randomisierte kontrollierte Studie (RCT, engl. *Randomized Controlled Trial*) zu präferieren, aber kein bestimmtes Studiendesign vorgegeben sei. Eine Fristverlängerung könne auf Basis der vorliegenden Studien nicht gewährt werden (3).

BAYER kam zu dem Schluss, dass aus medizinischen und ethischen Gründen keine erneute klinische RCT im Vergleich zur ZVT BSC bei Patienten mit einem ECOG PS von ≥ 2 durchgeführt werden kann, da Patienten die leitliniengemäße Therapie mit Regorafenib vorenthalten werden würde. Diese Auffassung von BAYER wurde durch eine wissenschaftliche Beratung durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) bestätigt (4). Darüber hinaus liegt der Anteil an Patienten mit einem ECOG PS ≥ 2 im Versorgungsalltag unter 20% (siehe Abschnitt 4.3.2.3), weshalb Bayer die in diesem

Nutzendossier vorgelegten Ergebnisse als repräsentativ für die Gesamtpopulation an Patienten mit einer entsprechenden Behandlungsindikation ansieht.

Die Bayer Vital GmbH legt 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. Die Ergebnisse der Studie CORRECT sowie die der Teilpopulation der Studie CONCUR werden in einer Meta-Analyse zusammengefasst. Das Anwendungsgebiet bzw. die Zielpopulation beinhaltet dabei „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).

Die Bewertung des Zusatznutzens von Regorafenib erfolgt im Vergleich zu BSC. Best Supportive Care wurde am 08.08.2012 im Beratungsgespräch vom G-BA als ZVT bestimmt (6). Unter „Best Supportive Care“ wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und eine Verbesserung der Lebensqualität bewirkt. Da bis heute (Stand: 07.09.2015) 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 nach wie vor Gültigkeit.

Um nachzuweisen, dass die Behandlung mit Regorafenib einen medizinischen Zusatznutzen gegenüber der ZVT hat, werden folgende Endpunkte berücksichtigt:

- Wichtigster patientenrelevanter Endpunkt in Bezug auf die **Mortalität** ist die **Verlängerung des Gesamtüberlebens**, gemessen als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod (nicht krankheitsspezifisch).

- Eng verknüpft mit diesem Endpunkt ist der Endpunkt zur **Morbidität / Mortalität: Progressionsfreies Überleben (PFS)**.

- Als Endpunkt zur **Morbidität** werden die **symptombezogenen Fragen aus dem 30 *Items* umfassenden Fragebogen zur Lebensqualität (QLQ-C30, engl. *Core Quality of Life Questionnaire C30*) (Fragen 1-25) der *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC)** dargestellt.

- Daten zur **Gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HrQoL)** während der Behandlung werden in Form der globalen Fragen zur Lebensqualität aus dem Instrument EORTC QLQ-C30 (Fragen 26-30) sowie dem *European Quality of Life Questionnaire-5 Dimensions* (EQ-5D) berücksichtigt.

- Der Parameter **Verträglichkeit** wird anhand der Zeiten bis zum Auftreten von unerwünschten Ereignissen (UE) während der Behandlung dargestellt.

Datenquellen

Zur Identifizierung relevanter Studien für die Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Regorafenib wurde eine umfassende systematische Recherche in Studienregistern und in bibliografischen Datenbanken durchgeführt. Des Weiteren wurden alle von BAYER durchgeführten Studien sowie Studien, an welchen BAYER finanziell beteiligt war, hinsichtlich ihrer Relevanz für die Nutzenbewertung überprüft. Im Rahmen dieser Suchen wurden zwei randomisierte, placebokontrollierte, doppelt-verblindete Phase III-Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit von Regorafenib bei Patienten mit metastasiertem KRK (mKRK), die zuvor mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder für diese nicht geeignet sind, identifiziert. Als Datenquellen für das Dossier wurden die vollständigen Studienberichte herangezogen. Außerdem wurden ergänzende Analysen durchgeführt, um den Anforderungen des G-BA gemäß Beratungsgespräch und Verfahrensordnung Rechnung zu tragen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Kriterien für den Ein- und Ausschluss von Studien wurden entsprechend der Vorgaben des G-BA in Abschnitt 4.2.2 gewählt und in Bezug auf das zugelassene Anwendungsgebiet präzisiert. Als Intervention wurde Regorafenib 160 mg einmal täglich für drei Wochen mit anschließend einer Woche Pause definiert. Mindestens einer der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität (OS), Morbidität / Mortalität (PFS), Morbidität, HrQoL oder therapiebedingte Morbidität (Verträglichkeit) sollte untersucht worden sein. Eine weitere Begrenzung erfolgte auf abgeschlossene RCT. Die ZVT ist BSC, d. h. Therapieoptionen, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und eine Verbesserung der Lebensqualität bewirken. Tabelle 4-1 fasst diese prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien zusammen.

Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Regorafenib

Kürzel	Kategorie	Prädefinierte Einschlusskriterien (E)	Prädefinierte Ausschlusskriterien (A)
E1/A1	Patientenpopulation	Patienten mit mKRK O. g. Patienten, 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.	Patienten mit einer anderen Diagnose als einem mKRK Patienten mit einer anderen als der genannten Vorbehandlung Studienpopulation, die für einen indirekten Vergleich nicht geeignet ist
E2/A2	Intervention	Regorafenib 160 mg einmal täglich für drei Wochen mit anschließend einer Woche	Regorafenib in einem anderen als dem zugelassenen

Kürzel	Kategorie	Prädefinierte Einschlusskriterien (E)	Prädefinierte Ausschlusskriterien (A)
		Pause	Behandlungsregime
E3/A3	Vergleichsintervention	BSC, d. h. Therapieoptionen, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und eine Verbesserung der Lebensqualität bewirken.	Kein adäquater Komparator
E4/A4	Endpunkte	Mindestens einer der patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet: • Mortalität: Gesamtüberleben (OS) • Morbidität / Mortalität: progressionsfreies Überleben (PFS) • Morbidität: EORTC QLQ-C30 • Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL) • Therapiebedingte Morbidität/Verträglichkeit: Rate an unerwünschten Ereignissen (UE)	Kein patientenrelevanter Endpunkt
E5/A5	Studientyp	Abgeschlossene RCT der Phasen II, III oder IV	Alle nicht-RCT
E6/A6	Publikationstyp	keine Einschränkung	
E7/A7	Studiendauer	keine Einschränkung	
E8/A8	Sprache	keine Einschränkung	

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Gemäß § 5 Abs. 5 Satz 1 5. Kap. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO-GBA) ist ein Zusatznutzen gegenüber der ZVT dann festgestellt, wenn die Verbesserung patienten-relevanter Endpunkte gegenüber der ZVT nachgewiesen werden kann (7). Vorrangig sind für den Nachweis randomisierte, verblindete und kontrollierte direkte Vergleichsstudien nach internationalem Standard der evidenzbasierten Medizin (EbM) zu berücksichtigen, die für die Behandlungssituation in der klinischen Routine repräsentativ und relevant sind (§ 5 Abs. 5 Satz 2, 5. Kap. VerfO-GBA) (7).

Darstellung des Designs und der Methodik: Die als relevant identifizierten Studien wurden gemäß der *Items* 1 bis 14 des *Consolidated Standards of Reorting Trials* (CONSORT)-Statements beurteilt (8). Dabei wurden sowohl die Checkliste des CONSORT-Statements als auch die weiteren Ausführungen zu einzelnen *Items* zur besseren Beurteilung der internen und externen Validität der Studie herangezogen.

Gegenüberstellung der Ergebnisse: Die Charakteristika der Studienpopulation sowie die Ergebnisse aller berichteten patientenrelevanten Endpunkte werden dargestellt. Für die patientenrelevanten Endpunkte werden Angaben zur Validität gemacht. In diesem Dossier müssen die Morbiditätsendpunkte nicht als Surrogat für das Gesamtüberleben validiert werden, da das Gesamtüberleben der primäre Endpunkt der Studie war und somit bereits enthalten ist. Die Morbiditätsendpunkte werden in dieser Indikation als separate valide patientenrelevante Endpunkte angesehen.

Als patientenrelevant im Anwendungsgebiet wurden folgende Endpunkte identifiziert und werden somit in der Darstellung der Ergebnisse berücksichtigt (siehe Tabelle 4-2):

Tabelle 4-2: Berücksichtigte Endpunkte bei der Bewertung des Zusatznutzens von Regorafenib im Anwendungsgebiet – Patientenrelevanz und Validität

Endpunkt	**Patientenrelevanz, Validität**
Mortalität: medianes Gesamtüberleben (OS)	Das mediane Gesamtüberleben ist ein akzeptierter patientenrelevanter Endpunkt.
Morbidität/Mortalität: progressionsfreies Überleben (PFS)	Das Überleben ohne Fortschreiten der Erkrankung, progressionsfreies Überleben, ist für die Indikation kolorektales Karzinom ein anerkannter eigenständiger patientenrelevanter Endpunkt.
Morbidität: symptombezogene Fragen aus dem Instrument EORTC QLQ-C30	Konkrete Fragen nach Symptomen aus dem Instrument EORTC QLQ-C30, die Rückschlüsse auf die Symptomatik der zugrundeliegenden Erkrankung und den Einfluß der Therapie geben können, werden ausgewertet (Fragen 1 – 25).
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)	Die Lebensqualität ist ein akzeptierter patientenrelevanter Endpunkt; die eingesetzten Fragebögen werden hinsichtlich ihrer Validität beurteilt. Nur validierte Fragebögen (EORTC QLQ-C30 und EQ-5D) werden zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Die Auswertung erfolgt anhand der Fragen 26-30 des validierten Fragebogens EORTC QLQ-C30 sowie der fünf Domains des validierten Fragebogens EQ-5D.
Verträglichkeit: unerwünschte Ereignisse (UE)	Unerwünschte Ereignisse reflektieren vor allem in Form der therapieassoziierten unerwünschten Ereignisse die Verträglichkeit der Therapie. Die Zeit bis zum Auftreten von UE verschiedener Schweregrade (UE Grad 3 + 4; UE Grad ≥ 3; UE Grad ≥ 4; schwerwiegende UE [SUE]; UE, die zur dauerhaften

Endpunkt	Patientenrelevanz, Validität
	Studienbeendigung führten), ist patientenrelevant. Die Erfassung der unerwünschten Ereignisse in den im vorliegenden Dossier dargestellten Studien folgt den internationalen Standards und ist somit validiert.

Bewertung der Aussagekraft: Ausschlaggebend für eine Bewertung der Studien bezüglich der unverzerrten Aussagekraft sind die angewandten Methoden zur Fallzahlbestimmung, die Art und Weise der Randomisierung, insbesondere die Generierung der Randomisierungssequenz und die verdeckte Zuteilung der Patienten zu den Gruppen, die Verblindung und die adäquate Anwendung von statistischen Analysemethoden. Weiterhin wurden die Darstellung der Ergebnisse, die Vollständigkeit berichteter Ergebnisse und der Patientenfluss zur Beurteilung eines potentiellen Verzerrungspotentials herangezogen.

Subgruppenmerkmale und -effekte: Für die zur Bewertung identifizierten Studien wurde geprüft, inwiefern die dargestellten Patientencharakteristika für die Studienpopulation als relevant zu betrachten sind und inwiefern diese mit den in den Studien *a priori* gewählten Subgruppenkategorien übereinstimmen. Für die zu untersuchende Patientenpopulation werden folgende prospektiv geplanten Subgruppenmerkmale betrachtet (siehe Tabelle 4-3):

Tabelle 4-3: Subgruppenanalysen der Meta-Analyse CORRECT (14387) und der Label-konformen Teilpopulation der CONCUR (15808)

Subgruppe	Subgruppenlevel
Alter (Jahre)	< 65, ≥ 65
Geschlecht	Männlich, weiblich
ECOG PS bei Studieneinschluss	0, 1
KRAS-Mutationsstatus bei Studieneinschluss	Nein, ja
Anzahl vorheriger Therapielinien	≤ 3, > 3
Anzahl vorheriger Therapielinien nach Diagnose der metastasierten Erkrankung	≤ 3, > 3
Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung	< 18 Monate, ≥ 18 Monate

Sensitivitätsanalysen: Für die identifizierten Studien wurde geprüft, welche Art von Sensitivitätsanalysen geplant und welche Sensitivitätsanalysen *post hoc* durchgeführt wurden. Die für die patientenrelevanten Endpunkte durchgeführten Sensitivitätsanalysen werden im Dossier unter Beschreibung der Methoden angegeben.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Regorafenib gegenüber BSC wurden folgende Daten herangezogen:

1. die prospektive, zwei-armige, randomisierte, kontrollierte, doppelt verblindete, multizentrische Phase III-Zulassungsstudie 14387 (CORRECT);

2. eine Teilpopulation aus der prospektiven, zwei-armigen, randomisierten, kontrollierten, doppelt verblindeten, multizentrischen Phase III-Zulassungsstudie 15808 (CONCUR), und zwar jene Patienten, die entsprechend des genauen Indikationswortlauts von Stivarga® behandelt wurden;

3. die Gesamtpopulation der Studie 15808 (CONCUR) als Sensitivitätsanalyse;

4. die Meta-Analyse aus der Studienpopulation der CORRECT- und der nach dem genauen Indikationswortlaut von Stivarga® behandelten Teilpopulation der CONCUR-Studie.

Demnach handelt es sich um einen Nachweis der **Evidenzstufe Ia** i. S. d. § 5 Abs. 6 Satz 4 Nr. 2 VerfO-GBA.

Intervention und Vergleichstherapie

Die Patienten in den beiden Studien wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert und mit Regorafenib + BSC oder Placebo + BSC behandelt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens wurde aus den Studien gemäß dem zugelassenen Anwendungsgebiet der Vergleich des Regorafenib + BSC-Armes mit dem Placebo + BSC-Arm herangezogen. Dieser Vergleich war in den beiden Studien prospektiv geplant. Die Studie CORRECT wurde nach einer geplanten zweiten Zwischenanalyse anhand der Daten von 432 Todesereignissen vorzeitig auf Empfehlung des *Data Monitoring Committee* (DMC) beendet, da eine signifikante Überlegenheit des Regorafenib + BSC-Armes gegenüber dem Placebo + BSC-Arm gezeigt werden konnte. Die Studie CONCUR wurde beendet, nachdem - der statistischen Planung zufolge - 154 Todesfälle aufgetreten waren.

Studienpopulationen

Die Einschlusskriterien der CORRECT-Studie umfassten erwachsene Patienten mit einem metastasierten kolorektalen Karzinom, die mindestens eine vorangegangene Fluoropyrimidin-basierte Chemotherapie, eine Anti-VEGF-Therapie, und - insofern ein KRAS-Wildtyp vorliegt - eine Anti-EGFR-Therapie erhalten hatten, oder für eine solche Therapie nicht infrage kamen. Unter den vorangegangenen Therapien kam es entweder zum Nichtansprechen oder zum Fortschreiten der Tumorerkrankung, oder es bestand eine Unverträglichkeit, so dass somit alle evidenzbasierten Therapieoptionen ausgeschöpft waren, jedoch weiterhin eine Behandlungsindikation bestand.

Die CONCUR-Studie unterscheidet sich von der CORRECT-Studie lediglich in Bezug auf die erforderliche Vortherapie. Die Einschlusskriterien der CONCUR-Studie umfassten erwachsene Patienten mit einem mKRK, die mindestens zwei vorangegangene Therapielinien mit zugelassenen Arzneimitteln erhalten haben und deren Krankheit während bzw. innerhalb von drei Monaten nach der letzten Medikamentengabe progredient war, jedoch für die weiterhin eine Behandlungsindikation bestand. Das Einschlusskriterium in der CONCUR-Studie weicht von dem in der CORRECT-Studie insofern ab, als dass eine vorherige zielgerichtete Therapie mit Anti-VEGF- bzw. Anti-EGFR-Medikamenten nicht obligatorisch vorgeschrieben war. Demzufolge sind die Patienten der CONCUR-Studie durchschnittlich weniger vortherapiert, wenngleich sie auch alle ein Fluoropyrimidin, Irinotecan und Oxaliplatin als Vortherapie erhalten haben mussten.

Berücksichtigung im Rahmen dieser Nutzenbewertung findet die Teilpopulation der Patienten der CONCUR Studie, die entsprechend des genauen Indikationswortlauts von Stivarga® behandelt wurden (in diesem Dossier als „Label-konforme Teilpopulation“ bezeichnet). In die Analyse einbezogen wurden demnach Patienten, die eine Fluoropyrimidin-basierte Chemotherapie, eine Anti-VEGF-Therapie und - insofern ein KRAS-Wildtyp vorliegt - eine Anti-EGFR-Therapie erhalten haben, oder für eine solche Therapie nicht infrage kamen. Patienten mit einem unbekannten KRAS-Mutationsstatus mussten keine Anti-EGFR-Therapie erhalten haben, da sich eine solche Therapie bei Patienten mit KRAS-Mutation als ineffektiv oder sogar als schädlich erwiesen hat (9-11).

Zur Vervollständigung und als Sensitivitätsanalyse werden die Ergebnisse für die Gesamtpopulation der Studie CONCUR ebenfalls dargestellt.

Als maßgeblich für die Ableitung des Zusatznutzens werden die Ergebnisse der Meta-Analyse aus der Studienpopulation der CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation der CONCUR-Studie dargestellt.

Beleg des medizinischen Zusatznutzens

Die folgende Tabelle 4-4 fasst die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte aus der Meta-Analyse der Studie CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation der Studie CONCUR mit dem jeweils abgeleiteten Zusatznutzen von Regorafenib + BSC gegenüber Placebo + BSC zusammen.

Tabelle 4-4: Ausmaß des Zusatznutzens von Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC auf Endpunktebene auf Basis von Meta-Analysen aus CORRECT- und Label-konformer Teilpopulation der CONCUR-Studie

Endpunktkategorie	**Endpunkt**	**Effektschätzer (95%-KI)** **Ereignisanteil Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC** **p-Wert (wenn vorhanden)** **Wahrscheinlichkeit**	**Ableitung des Ausmaßes**
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 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: Überlebenszeit Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich
	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 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 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: Überlebenszeit Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
Morbidität	Symptomfragen aus dem Instrument EORTC QLQ-C30	Meta-Analyse Modified Intention to treat-Population (MITT) In allen Domains zeigt sich kein Behandlungs-	Endpunktkategorie: Morbidität Zusatznutzen Ausmaß: Kein Zusatznutzen

Endpunktkategorie	**Endpunkt**	**Effektschätzer (95%-KI)** **Ereignisanteil Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC** **p-Wert (wenn vorhanden)** **Wahrscheinlichkeit**	**Ableitung des Ausmaßes**
		effekt bezüglich der Relevanzschwelle (-0,20; 0,20). Die Nachteile in Frage 17 zur Diarrhoe sind in der Verträglichkeit abgebildet und hier nicht doppelt genannt.	
Gesundheitsbezogene Lebens-qualität (HrQoL)	EORTC QLQ-C30 und EQ-5D	Meta-Analyse MITT In allen Domains zeigt sich kein Behandlungs-effekt 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 CONCUR Label-konforme Population SAF HR 2,74 (0,60; 12,39) p = 0,1729	Kein geringerer oder grösserer Schaden belegt

Endpunktkategorie	**Endpunkt**	**Effektschätzer (95%-KI)** **Ereignisanteil Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC** **p-Wert (wenn vorhanden)** **Wahrscheinlichkeit**	**Ableitung des Ausmaßes**
	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.			

Insgesamt wird, basierend auf den Ergebnissen der einzelnen Endpunkte, ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet. 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.

Patientenrelevanter Endpunkt Mortalität (Gesamtüberleben)

Regorafenib zeigt hinsichtlich des Gesamtüberlebens einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Die Meta-Analyse der CORRECT-Studie und der Label-konformen Teilpopulation der CONCUR-Studie ergibt eine HR von 0,76 (95%-KI [0,63; 0,92], p = 0,004; siehe Tabelle 4-4).

Weiterhin zeigt der Vergleich zwischen der Regorafenib + BSC- und der Placebo + BSC-Gruppe

- in der CORRECT-Studie einen statistisch signifikanten Vorteil von Regorafenib + BSC gegenüber Placebo + BSC bei einer HR von 0,774 (95%-KI [0,636; 0,942], p = 0,005178). Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen ergeben konsistente Ergebnisse (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1);

- in der Label-konformen Teilpopulation der CONCUR-Studie eine HR von 0,704 (95%-KI [0,404; 1,225]; p = 0,1859). Aufgrund der kleinen Fallzahl wird das Signifikanzniveau nicht erreicht. Für die CONCUR-Gesamtpopulation - als Sensitivitätsanalyse - zeigt sich eine HR von 0,55 (95%-KI [0,395; 0,765], p = 0,000159).

Die Wirksamkeit von Regorafenib + BSC auf das Gesamtüberleben ist weitgehend konsistent über die Subgruppen. Die Signifikanz des Behandlungseffektes auf das Gesamtüberleben ist nach der Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren in einer multivariaten Analyse robust: Die adjustierte HR beträgt in der CORRECT-Studie 0,773 (95%-KI [0,634; 0,942], p = 0,005255) und in der CONCUR-Studie 0,564 (95%-KI [0,406; 0,784], p = 0,000278).

Zusammenfassend belegen die Analysen für die Studien CORRECT (14387), die Label-konforme Teilpopulation der Studie CONCUR (15808), die Gesamtpopulation der Studie CONCUR (15808) sowie der Meta-Analyse aus der CORRECT-Studie und der Label-konformen Teilpopulation der CONCUR-Studie gemäß § 5 Abs. 7 Satz 1 Nr. 1 5. Kap. VerfO-GBA für Regorafenib im bedeutendsten patientenrelevanten Endpunkt Mortalität eine nachhaltige und gegenüber der vom G-BA festgelegten ZVT BSC bisher nicht erreichte Verbesserung des therapierelevanten Nutzens durch die deutliche Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens.

Patientenrelevanter Endpunkt Morbidität / Mortalität: Progressionsfreies Überleben (PFS)

Regorafenib zeigt bei den behandelten Patienten einen erheblichen Zusatznutzen bei der Verbesserung des PFS.

Die Meta-Analyse aus der CORRECT-Studie und der Label-konformen Teilpopulation der CONCUR-Studie ergibt eine HR von 0,44 (95%-KI [0,30; 0,64], p < 0,0001) zugunsten von Regorafenib. Die beiden Studienpopulationen zeigen eine bedeutsame Heterogenität (p = 0,16), so dass das Ergebnis der Meta-Analyse nicht für die Herleitung des Zusatznutzens verwendet werden kann. Zu beachten ist jedoch, dass die Punktschätzer in beiden Populationen ähnlich sind und nur quantitative Unterschiede zeigen.

Auf Basis der Einzelstudien zeigt sich bei der Behandlung mit Regorafenib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC

- in der CORRECT Studie eine HR von 0,494 (95%-KI [0,419; 0,582], p < 0,000001) von Regorafenib + BSC gegenüber Placebo + BSC. Die Signifikanz des Behandlungseffektes auf das PFS ist nach der Adjustierung für die Stratifizierungs-faktoren in einer multivariaten Analyse robust: die adjustierte HR beträgt 0,479 (95%-KI [0,405; 0,565], p < 0,000001).

- in der Label-konformen ITT-Population der CONCUR eine HR von 0,322 (95%-KI [0,181; 0,572], p < 0,0001) von Regorafenib + BSC gegenüber Placebo + BSC. In der CONCUR-Gesamtpopulation, als Sensitivitätsanalyse, zeigt sich eine HR von 0,311 (95%-KI [0,222; 0,435], p < 0,000001). Die Signifikanz des Behandlungseffektes auf

das progressionsfreie Überleben ist auch nach der Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren in einer multivariaten Analyse robust: Die adjustierte HR beträgt 0,310 (95%-KI [0,222; 0,433], p < 0,000001).

Patientenrelevanter Endpunkt Morbidität anhand von 25 Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30

Die Auswertung spezifischer Symptome, die sowohl in Zusammenhang mit der zugrundeliegenden Tumorerkrankung als auch mit einer durchgeführten Therapie stehen können, erfolgte anhand der symptomorientierten Fragen aus dem Instrument EORTC QLQ-C30. In allen untersuchten 25 Domains zeigt sich kein Behandlungseffekt bezüglich der Relevanzschwelle (-0,20; 0.20). Lediglich in der Frage 17 zum Symptom Diarrhoe ist ein relevanter Nachteil in der Behandlungsgruppe mit Regorafenib + BSC zu konstatieren. Da Diarrhoe auch unter dem Endpunkt Verträglichkeit abgebildet wird, wird dieser Endpunkt hier lediglich benannt jedoch nicht detailiert ausgewertet. Hierzu wird auf Abschnitt 4.3.1.3.1.5 verwiesen.

Insgesamt zeigt dieser Endpunkt für Regorafenib keinen Zusatznutzen.

Patientenrelevanter Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand von 5 globalen Fragen zur Lebensqualität aus dem EORTC QLQ-C30 sowie dem EQ-5D

Die HrQoL nahm in beiden Studien und den darin betrachteten Studiengruppen während der Behandlungsphase jeweils nur wenig ab: Für die verschiedenen Dimensionen der Lebensqualität, die mit den Fragen 25-30 des Instruments EORTC QLQ-C30 sowie den fünf Domains des Instruments EQ-5D erfasst wurden, zeigt sich in der Meta-Analyse in den untersuchten Domains der beiden Instrumente kein Behandlungseffekt bezüglich der Relevanzschwelle (-0,20; 0.20).

Aufgrund der relativ geringen Rücklaufrate bezogen auf die jeweilige Studiengesamtpopulation wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft, sodass folglich nur ein Hinweis auf einen möglichen Zusatznutzen abgeleitet werden könnte. Die Rücklaufquoten waren in der CONCUR-Studie höher als in der CORRECT-Studie. Die Rücklaufquoten für die beiden Lebensqualitätsinstrumente EORTC QLQ-C30 bzw. EQ-5D liegen jedoch im Bereich von 85-95% (12), wenn man davon ausgeht, dass das Ausfüllen eines Fragebogens nur von einem Patienten erwartet werden kann, der auch noch in der Studie behandelt und betreut wird. Aus Sicht von Bayer sollte die Rücklaufrate nicht anhand der zu Studienbeginn randomisierten Patienten, von denen bis zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt eine bestimmte Anzahl die Studie aus unterschiedlichen Gründen verlassen hat, berechnet werden. Diese Ansicht wird auch von Wissenschaftlern in der Lebensqualitätsforschung geteilt (13).

Zusammenfassend lässt sich für Regorafenib in Bezug auf die HrQoL kein Zusatznutzen ableiten.

Patientenrelevanter Endpunkt therapiebedingte Morbidität (Verträglichkeit)

Die Verträglichkeit wurde anhand von *Time to Event*-Analysen zu den relevanten Endpunkten UE vom CTCAE-Grad 3 + 4, UE vom CTCAE-Grad ≥ 3, UE vom CTCAE-Grad ≥ 4, SUE, sowie UE, die zum Studienabbruch führten, operationalisiert.

Bei den Meta-Analysen der beiden Kategorien UE vom CTCAE-Grad 3 + 4 und UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 ergibt sich eine HR von 1,67 (95%-KI [1,36; 2,03], p < 0,00001) bzw. eine HR von 1,61 (95%-KI [1,32; 1,95], p < 0,00001). Für beide UE zeigt sich somit ein signifikanter erheblicher Nachteil für die Behandlungsgruppe Regorafenib + BSC gegenüber Placebo + BSC.

In der Meta-Analyse der beiden Studienpopulationen für die Endpunkte „Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE“ sowie der „Zeit bis zum Auftreten des UE, das zum Studienabbruch führte“ beträgt die HR 0,92 (95%-KI [0,73; 1,17], p = 0,50) bzw. 1,42 (95%-KI [0,98; 2,07], p = 0,06). Es zeigen sich somit keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

In Bezug auf den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE mit CTCAE Grad ≥ 4 zeigt sich eine bedeutsame Heterogenität zwischen den beiden Studienpopulationen, sodass diese Meta-Analyse nicht in die Herleitung des Zusatznutzens eingehen kann. In der Sicherheitspopulation der CORRECT-Studie beträgt die HR von Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC 0,85 (95%-KI [0,61; 1,17], p = 0,3139). In der Sicherheitspopulation der Label-konformen Teilpopulation der CONCUR-Studie beträgt die HR von Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC 2,74 (95%-KI [0,60; 12,39], p = 0,1729). Die Einzelstudien zeigen somit keine gleichgerichteten Punktschätzer, allerdings zeigt sich in beiden Studien auch kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Für die Bewertung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Regorafenib wurden die Studien CORRECT (14387) und CONCUR (15808) herangezogen. Diese Studien sind RCT von hoher Evidenz und Ergebnissicherheit, da die methodischen Anforderungen an eine qualitativ gut durchgeführte RCT erfüllt wurden und sich somit nach Überprüfung ein niedriges Verzerrungspotential auf Studienebene ergibt.

Die Ergebnisse der Meta-Analyse zum patientenrelevanten Endpunkt Mortalität (Gesamtüberleben) belegen für die Patienten unter Behandlung mit Regorafenib gegenüber der ZVT BSC in diesem Therapiesetting in beiden Studien einen signifikanten Überlebensvorteil, der das Ausmaß „beträchtlich“ mit der Wahrscheinlichkeit „Beleg“ rechtfertigt. Die in der CORRECT-Studie bis dato nicht erreichte Verbesserung des therapierelevanten Nutzens ist gegeben durch die beträchtliche, sogar erstmalig überhaupt nachgewiesene signifikante Verlängerung des medianen Überlebens gegenüber BSC. Die zweite durchgeführte Phase III-Studie CONCUR bestätigt diese Ergebnisse sowohl in der Analyse der Label-konformen Teilpopulation als auch in der Gesamtpopulation.

Die Ergebnisse zum patientenrelevanten Endpunkt Progressionsfreies Überleben zeigen in beiden Studien jeweils eine signifikante Überlegenheit bei den Patienten in der Regorafenib + BSC-Gruppe gegenüber der Placebo + BSC-Gruppe und demonstrieren die Konsistenz des Vorteils einer Behandlung mit Regorafenib für das Gesamtüberleben gegenüber der Kontrollgruppe. Der therapierelevante Nutzen wird für den Endpunkt PFS als „erheblich" eingestuft.

Für den patientenrelevanten Endpunkt Morbidität anhand der Symptomfragen des Instruments EORTC QLQ-C30 zeigte sich, bis auf die Symptomfrage zur Diarrhoe, die unter Verträglichkeit ausgewertet wird, kein relevanter Behandlungseffekt. Somit wird daraus kein Zusatznutzen abgeleitet.

Für den patientenrelevanten Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität aus den entsprechenden Domains des Instruments EORTC QLQ-C30 sowie des Instruments EQ-5D ergeben sich keine relevanten Behandlungseffekte, so dass zu diesem Endpunkt kein Zusatznutzen abgeleitet wird.

Für den patientenrelevanten Endpunkt Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit lässt sich für Regorafenib und für die die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE vom Grad 3 + 4 sowie bis zum Auftreten des ersten UE vom Grad ≥ 3 ein grösserer Schaden vom Ausmaß erheblich feststellen.

Kein geringerer oder grösserer Schaden besteht von Regorafenib gegenüber Placebo bei der Zeit bis zum Auftreten des ersten UE vom Grad ≥ 4, bei der Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE sowie bei der Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, das zum Studienabbruch führte. Das Verträglichkeitsprofil zeigt die für die Substanz(klasse) zu erwartenden UE, die gegenüber dem nicht-antineoplastisch wirkenden Placebo in den substanzspezifischen Nebenwirkungskategorien signifikant häufiger vorkommen. 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

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der Bewertung beider RCT einen **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Regorafenib gegenüber der ZVT BSC für erwachsene Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom, die eine vorangegangene Fluoropyrimidin-basierte Chemotherapie, eine Anti-VEGF-Therapie, und - insofern ein KRAS-Wildtyp vorliegt - eine Anti-EGFR-Therapie gehabt haben, oder für eine solche Therapie nicht infrage kommen.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Vergleichstherapie
– Endpunkte
– Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Es wurde untersucht, ob die Behandlung mit dem Multikinase-Inhibitor Regorafenib im Anwendungsgebiet zu einem Zusatznutzen gegenüber der ZVT im Sinne des § 35a SGB V führt. Das Anwendungsgebiet bzw. die Zielpopulation beinhaltet dabei „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“ (5). Der Nachweis des Zusatznutzens erfolgt auf Basis klinischer, randomisierter kontrollierter Studien (RCT), welche die Endpunkte Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität / Mortalität (progressionsfreies Überleben), Morbidität (Symptomfragen aus dem Instrument EORTC QLQ-C30), gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit untersuchten.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Regorafenib erfolgt im Vergleich zu „Best Supportive Care“ (BSC). Diese Therapie wurde vom G-BA als ZVT bestimmt. Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und eine Verbesserung der Lebensqualität bewirkt (6).

Um nachzuweisen, dass die Behandlung mit Regorafenib einen medizinischen Zusatznutzen im Vergleich zur ZVT hat, werden folgende Endpunkte berücksichtigt:

- Wichtigster patientenrelevanter Endpunkt in Bezug auf die **Mortalität** ist die **Verlängerung des Gesamtüberlebens**, gemessen als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod (nicht krankheitsspezifisch).

- Eng verknüpft mit diesem Endpunkt ist der Endpunkt zur **Morbidität / Mortalität: Progressionsfreies Überleben (PFS)**.

- Als Endpunkt zur **Morbidität** werden die **symptombezogenen Fragen aus dem Instrument EORTC QLQ-C30** (Fragen 1-25) dargestellt.

- Daten zur **gesundheitsbezogenen Lebensqualität** während der Behandlung werden in Form der globalen Fragen zur Lebensqualität auf Basis der Instrumente EORTC QLQ-C30 (Fragen 26-30) sowie EQ-5D berücksichtigt.

- Zusätzlich wird der Parameter **Verträglichkeit**, beurteilt anhand der Zeiten bis zum Auftreten von unerwünschten Ereignissen während der Behandlung, in die Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens mit einbezogen. Dazu unterstützend werden auch die Inzidenzen von unerwünschten Ereignissen (nach CTCAE [*Common Terminology Criteria for Adverse Event]*-Grad und SOC [*System Organ Class*]) ausgewertet; aus diesen wird jedoch kein der Verfahrensordnung des G-BA entsprechender formaler Zusatznutzen abgeleitet.

Die Fragestellung lautet daher: Wie sind Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens von Regorafenib hinsichtlich der Endpunkte Mortalität, progressionfreies Überleben, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit im Vergleich zu BSC zu bewerten?

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Folgende Selektionskriterien zum Einschluss für Studien wurden definiert: Patientenpopulation, Intervention, Endpunkte (Zielgrößen), Studientyp, Vergleichstherapie, Studiendauer und Sprache (siehe Tabelle 4-5). Sprache und Studiendauer sind dabei keine relevanten Ein- und Ausschlusskriterien.

Tabelle 4-5: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Regorafenib

Kürzel	**Kategorie**	**Prädefinierte Einschlusskriterien (E)**	**Prädefinierte Ausschlusskriterien (A)**
E1/A1	Patientenpopulation	Patienten mit mKRK O. g. Patienten, 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.	Patienten mit einer anderen Diagnose als einem mKRK Patienten mit einer anderen als der genannten Vorbehandlung Studienpopulation, die für einen indirekten Vergleich nicht geeignet ist
E2/A2	Intervention	Regorafenib 160 mg einmal täglich für drei Wochen mit anschließend einer Woche Pause	Regorafenib in einem anderen als dem zugelassenen Behandlungsregime
E3/A3	Vergleichsintervention	BSC, d. h. Therapieoptionen, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und eine Verbesserung der Lebensqualität bewirken	Kein adäquater Komparator
E4/A4	Endpunkte	Mindestens einer der patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet: • Mortalität: Gesamtüberleben (OS) • Morbidität / Mortalität: progressionsfreies Überleben (PFS) • Morbidität: EORTC QLQ-C30 • Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL) • Therapiebedingte	Kein patientenrelevanter Endpunkt

Kürzel	Kategorie	Prädefinierte Einschlusskriterien (E)	Prädefinierte Ausschlusskriterien (A)
		Morbidität/Verträglichkeit: Rate an unerwünschten Ereignissen (UE)	
E5/A5	Studientyp	Abgeschlossene RCT der Phasen II, III oder IV	Alle nicht-RCT
E6/A6	Publikationstyp	keine Einschränkung	
E7/A7	Studiendauer	keine Einschränkung	
E8/A8	Sprache	Deutsche, Englische oder andere westeuropäischen Sprache	

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Im vorliegenden Dossier wurde eine Recherche nach Studien für den zu bewertenden Wirkstoff Regorafenib in der Indikation „metastasiertes Kolorektalkarzinom“ durchgeführt. Die Recherche wurde mit dem Ziel durchgeführt, Studien mit einem direkten Vergleich von Regorafenib zur ZVT im zugelassenen Anwendungsschema zu identifizieren und, falls solche Studien nicht vorliegen, Studien gemäß der Anforderung der Abschnitte 4.2.3.2 und 4.2.5.6 für einen indirekten Vergleich zu identifizieren.

Für die seitens des Gemeinsamen Bundeszuschusses (G-BA) bestimmte ZVT Best Supportive Care wurde keine gesonderte Recherche durchgeführt, da BSC keine – in deutschen oder europäischen Leitlinien – einheitlich geregelte Therapieform ist, sondern im Zuge der Tumorbehandlung patientenindividuell bestimmt und durchgeführt wird (z. B. Physiotherapie, psychoonkologische Beratung oder Schmerztherapie). So bezeichnet BSC gemäß den Angaben des G-BA im Beratungsgespräch die Therapie, „[…]…*die eine bestmögliche, Patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet*.“ (6). Aufgrund der vielfältigen therapeutischen Behandlungsformen erfolgte seitens des G-BA keine nähere Spezifizierung der im Rahmen von BSC angewendeten Therapien, es wurde lediglich der palliative Charakter der therapeutischen Maßnahmen hervorgehoben.

Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gemäß den Vorgaben des G-BA wurde am 05.08.2015 eine bibliografische Literatur-recherche für das zu bewertende Arzneimittel Regorafenib in der Indikation „metastasiertes Kolorektalkarzinom“ durchgeführt.

Die bibliografische Literaturrecherche für die im vorliegenden Dossier formulierte Fragestellung erfolgte systematisch in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane-Library. Für die Datenbank EMBASE wurde die Suchoberfläche des Deutschen

Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) verwendet, die Recherche für die Datenbank MEDLINE erfolgte anhand der Suchoberfläche auf der Internetpräsenz PubMed (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/) und die Recherche für die Cochrane Library auf der Internetpräsenz der Cochrane-Collaboration mittels der Suchoption ‘Advanced Search‘.

Die Identifizierung randomisierter klinischer Studien erfolgte in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE nach validierten Suchfiltern (MEDLINE: validierter Filter von Robinson & Dickersin 2002 (14); EMBASE: validierter Filter des Scottish Intercollegiate Guidelines Network: siehe unter http://www.sign.ac.uk/methodology/filters.html#random, aufgerufen am 11.02.2014). Bei der Literaturrecherche in der Cochrane-Datenbank wurden Suchbegriffe, eingeteilt nach Indikation und Intervention, verwendet. Generell wurden in Bezug auf die Sprache keine Einschränkungen vorgenommen. Bei der Sichtung der jeweiligen Abstracts durch zwei unabhängige Reviewer wurden jedoch nur Publikationen berücksichtigt, die in deutscher, englischer oder einer anderen westeuropäischen Sprache publiziert wurden. Dies entspricht der vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beschriebenen Vorgehensweise für die Literaturrecherche im Methodenpapier 4.2 (15).

In Anhang 4-A, Tabelle 4-216 bis Tabelle 4-218 sind die Suchstrategien sowie Ergebnisse für das zu bewertende Arzneimittel Regorafenib dargestellt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: http://apps.who.int/trialsearch/) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer

Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Suche in Studienregistern nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Recherchen nach RCT für Regorafenib erfolgten am 05.08.2015 in den Studienregistern ClinicalTrials.gov (http://www.clinicaltrials.gov/), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm) und dem International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx).

In Anhang 4-B1, Tabelle 4-219 bis Tabelle 4-222 sind die Suchstrategien für das zu bewertende Arzneimittel Regorafenib dargestellt. Die Suche in den jeweiligen Studienregistern wurde mittels Screenshots dokumentiert (16-19).

Für die ZVT BSC wurde ebenfalls bei der Suche in Studienregistern keine gesonderte Recherche durchgeführt, da - wie im Fall der bibliographischen Registerrecherche - BSC keine – in deutschen oder europäischen Leitlinien – einheitlich geregelte Therapieform darstellt, sondern im Zuge der Tumorbehandlung patientenindividuell bestimmt und durchgeführt wird. Aufgrund der vielfältigen therapeutischen Behandlungsformen erfolgte auch seitens des G-BA keine nähere Spezifizierung der im Rahmen von BSC angewendeten Therapien (6).

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechercheschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Ergebnisse der bibliografischen Literaturrecherchen wurden für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß der Verfahrensordnung in jeweils eine RIS-Datei pro durchsuchte Datenbank importiert (siehe Modul 5). Doppelte Publikationen (Duplikate) wurden jeweils gelöscht. Die verbliebenen Literaturstellen wurden anhand ihrer Titel und der Zusammenfassung (Abstract) von zwei Reviewern nach dem Vier-Augen-Prinzip unabhängig

voneinander auf Übereinstimmung mit den unter Abschnitt 4.2.2. vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Falls die Publikationen anhand der Zusammenfassung als potenziell relevant galten, wurden die Studien im Volltext von zwei Reviewern getrennt voneinander bewertet.

Die Ergebnisse aus den Recherchen in den Studienregistern wurden ebenfalls für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß der Verfahrensordnung in jeweils eine RIS-Datei pro durchsuchtes Register importiert (siehe Modul 5). Die Ergebnisse wurden auf doppelte Treffer (Dubletten) untersucht, doppelte Studien wurden gekennzeichnet und nicht erneut berücksichtigt. Alle Studien wurden mit dem Identifier des jeweiligen Studienregisters, z. B. der NCT-Nummer von ClinicalTrials.gov, erfasst. Die Studien wurden gemäß ihren Einträgen in den Registern von zwei Reviewern nach dem Vier-Augen-Prinzip unabhängig voneinander auf Übereinstimmung mit den für die Recherche definierten Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Die Ausschlussgründe wurden pro Studie benannt und sind in einer Tabelle in Anhang 4-D angeführt (siehe Tabelle 4-223).

Im Fall der im Rahmen der Literaturrecherche aus den Studienregistern ausgeschlossenen Studien (siehe Anhang 4-D) wurde die jeweilige Website eines Registereintrages im PDF-Format abgespeichert und in Modul 5 an entsprechender Stelle hinterlegt (siehe Modul5\Dateien_Modul4\AWG_D\Infobeschaffung\Anhang-4-D\Anhang-4-D1).

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

– Erzeugung der Randomisierungssequenz *(bei randomisierten Studien)*
– Verdeckung der Gruppenzuteilung *(bei randomisierten Studien)*
– zeitliche Parallelität der Gruppen *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren *(bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)*
– Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

– Verblindung der Endpunkterheber
– Umsetzung des ITT-Prinzips

– ergebnisgesteuerte Berichterstattung
– sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig" oder „hoch" eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig" oder „hoch" eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch" erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch" bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch" soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise wurden Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie und separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt beschrieben. Zusätzlich wurde die Präzision der Ergebnisse überprüft.

A - Aspekte des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Auf die Aspekte „zeitliche Parallelität der Gruppen" und „Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren" wurde nicht eingegangen, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien eingeschlossen wurden.

B - Aspekte des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention to treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Die Studien sind im Einzelnen mit Hilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F evaluiert worden.

Das Verzerrungspotenzial wurde entweder als niedrig oder hoch eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial lag vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden konnte, dass die Ergebnisse relevant verzerrt waren. Unter einer hohen Verzerrung wurde verstanden, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Für die Bewertung eines Endpunkts wurde zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend (= auf Studienebene) anhand der oben aufgeführten Aspekte als niedrig oder hoch eingestuft. Falls dieses bereits als hoch eingestuft wurde, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch als hoch bewertet. Ansonsten fanden die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als hoch führte nicht zum Ausschluss aus der Nutzenbewertung. Die Klassifizierung diente vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusste die Sicherheit der Schlussfolgerungen.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)[1]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und

[1] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[2] bzw. STROBE-Statements[3] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die selektierten randomisierten kontrollierten Studien (RCT) wurden gemäß dem CONSORT-Statement beurteilt. Beim CONSORT-Statement handelt es sich um ein Instrument zur Analyse von RCT anhand von 25 *Items*.

In den ersten sechs *Items* soll das Ziel der Studie (*Item* 2b), die Studienpopulation (*Item* 4), die Interventionen (*Item* 5) und die Zielgrößen (*Item* 6) mittels entsprechender Kriterien klar definiert sein. Ausschlaggebend für eine Bewertung der Studie hinsichtlich der unverzerrten Aussagekraft sind die angewandten Methoden zur Bestimmung der Fallzahl, die Randomisierung, insbesondere die Erzeugung der Behandlungsfolge und die verdeckte Zuteilung der Patienten zu den Gruppen, die Verblindung und die adäquate Anwendung von statistischen Analysemethoden (*Items* 7, 8-12). Da letztere Punkte eine zentrale Größe in der Beurteilung des Verzerrungspotenzials der Aussagekraft von Studien haben, wurden hierzu zusätzlich die vom IQWiG herausgegebenen Methoden herangezogen (15).

In den *Items* 13-16 müssen die Ergebnisse nach den Angaben zu der Zahl an geplanten und tatsächlich eingeschlossenen Patienten, zu relevanten Basis-Patientencharakteristika, der grafischen Darstellung des Patientenflusses sowie hinsichtlich Studienabbrüche und evtl. Therapiewechsel dargestellt und transparent beschrieben sein. Die Ergebnisse selbst müssen anschaulich dargestellt und beschrieben sein. Zur Beurteilung der Wirksamkeit ist es erforderlich, dass Angaben der statistischen Analysen vorliegen, die über die Angaben eines p-Wertes hinausgehen, wie z. B. Konfidenzintervalle der Effektschätzer. Weiterhin ist eine Überprüfung auf Vollständigkeit der berichteten Ergebnisse in Bezug auf die geplanten Zielgrößen empfehlenswert. Sofern Subgruppenanalysen durchgeführt wurden, sollten sie dahingehend überprüft werden, inwieweit die Subgruppen bereits bei der Randomisierung bspw. durch Stratifizierung definiert wurden. Abschließend wurde beurteilt, inwiefern die dargestellten Kriterien eingehalten werden. Daraus wurde das Verzerrungspotential für die berichteten Endpunkte und für die Studie abgeleitet.

Alle relevanten Informationen sind in Anhang 4-E hinterlegt.

[2] Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.
[3] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Patientencharakteristika

Die Studienpopulationen umfassen gemäß den definierten Einschlusskriterien zur Studienselektion Patienten mit mKRK, die bereits zuvor mit einer Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie, einer Anti-VEGF-Therapie, und - insofern ein KRAS-Wildtyp vorliegt - einer Anti-EGFR-Therapie behandelt wurden, oder für eine solche Therapie nicht infrage kamen.

Bestimmte Patientencharakteristika können prognostische Faktoren für den Krankheitsverlauf darstellen und somit potentiell Ergebnisse von Interventionsstudien beeinflussen. In Subgruppenanalysen kann der mögliche Einfluss von Patientencharakteristika untersucht werden.

Therapeutisch relevante Charakteristika sind Geschlecht, Alter, ECOG PS zum Therapiebeginn, Zeit seit der Diagnose der metastasierten Erkrankung, vorherige Anti-VEGF-Therapie, vorherige antitumoröse Therapie, Anzahl der Therapielinien, Anzahl der Therapielinien nach Diagnose der metastasierten Erkrankung und KRAS-Mutationsstatus. Die Details der potentiellen Effektmodifikatoren finden sich in Abschnitt 4.2.5.5.

Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens wurden gemäß § 3 Abs. 2 und 1 5. Kap. VerfO-GBA Ergebnisse bezüglich der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit herangezogen.

In dem vorliegenden Dossier müssen Morbiditätsendpunkte nicht als Surrogat für das Gesamtüberleben validiert werden, da das Gesamtüberleben der primäre Endpunkt beider Studien war und somit bereits enthalten ist. Die Morbiditätsendpunkte werden in dieser Indikation als separate valide patientenrelevante Endpunkte angesehen.

Mortalität: Das mediane Gesamtüberleben (OS) gilt in der Onkologie unbestritten als gesicherter patientenrelevanter Endpunkt. Auch in einem kürzlich veröffentlichten *Rapid Report* des IQWiG zur Bewertung von Surrogatendpunkten in der Onkologie wird das OS als herausragendes Therapieziel beschrieben (20). Die Darstellung der Ergebnisse zum Endpunkt Mortalität erfolgt, wie in Studien dieser Art üblich, über eine Überlebenszeitanalyse nach der Kaplan-Meier-Methode und mittels Cox-Proportional-Hazard-Modells ebenso wie durch eine Darstellung von Überlebensraten für bestimmte Zeitintervalle (bspw. 1-Jahres-Überlebensrate).

Operationalisierung: Das Gesamtüberleben (OS) als Maß für die Mortalität wurde in beiden Studien gemessen vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Tod (aufgrund jeglicher Ursache) operationalisiert.

Morbidität / Mortalität - PFS: Das PFS, d. h. das Überleben ohne Fortschreiten der Erkrankung, ist für die Indikation KRK als Surrogatparameter anerkannt (21-23). Zudem stellt das PFS für sich einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Es wird ebenfalls mittels Überlebenszeitenanalysen bestimmt und beschrieben.

Operationalisierung: Das PFS als Maß für die Zeit ohne Krankheitsprogression oder Tod wurde in beiden Studien gemessen vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zur ersten beobachteten Krankheitsprogression (radiologisch oder klinisch) oder dem Tod operationalisiert.

Morbidität - EORTC QLQ-C30: Spezifische Symptome, die sowohl mit der zugrundeliegenden Erkrankung als auch mit der durchgeführten Therapie in kausaler Verbindung stehen können, sind ein patientenrelevanter Endpunkt. Sie wurden mittels der Fragen 1-25 des validierten Instruments EORTC QLQ-C30 erhoben.

Operationalisierung: Der Fragebogen wurde jeweils zu Beginn der Visite an die Patienten ausgegeben, bevor sie den Prüfarzt trafen oder andere studienspezifische Maßnahmen begonnen wurden. Der Fragebogen sollte am Tag 1 des Zyklus 1, am Tag 1 der Zyklen 2 bis 4, und danach am Tag 1 jedes zweiten Zyklus (Zyklus 6, 8 usw.), sowie bei der Visite zum Therapieende ausgefüllt werden. Zur Analyse der Morbidität wurden 25 von 30 Fragen zu spezifischen Symptomen (z. B. Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhoe, Dyspnoe, Fatigue, Schlafstörungen, Übelkeit/Erbrechen und Schmerzen) ausgewertet. Die Analyse aller Domains des Fragebogens basiert auf einem gemischten Modell mit Wiederholmessungen (MMRM, engl. *Mixed Model Repeated Measures*) und berechnet den mittleren Behandlungseffekt der Änderungen zu Baseline über die Zeit. Der Faktor Visit geht als Zufallseffekt in das Modell ein. Das Modell beinhaltet zudem den Baseline-Wert als Co-Faktor und den Faktor Behandlung, den Tag des Visits nach Randomisierung und die

Interaktion aus Behandlung und Tag. Der Behandlungseffekt wurde berechnet als *Least Square*-Mittelwertdifferenz (LS-MW) der Änderungen zu Baseline. Zudem wurde die standardisierte Mittelwertdifferenz auf Basis von Hedges'g berechnet. Für die Effektmaße wurden zudem 95%-KI berechnet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Die HrQoL, gemessen mit den Fragen 26-30 des Instruments EORTC QLQ-C30 sowie den fünf Domains des Instruments EQ-5D, ist ein akzeptierter patientenrelevanter Endpunkt. Die eingesetzten Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EQ-5D sind validiert, werden routinemäßig in der Onkologie eingesetzt und wurden bereits in mehreren Bewertungen von Onkologika anerkannt (24-26).

Operationalisierung: Mit dem Fragebogen ***EORTC QLQ-C30*** werden die wichtigsten Dimensionen der HrQoL (allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität, physische Funktionalität, Rollen-Funktionalität, kognitive Funktionalität, emotionale Funktionalität, soziale Funktionalität) und Effekte auf die finanzielle Situation erfasst. Der Fragebogen wurde zu Beginn der Visite an die Patienten ausgegeben, bevor sie den Prüfarzt trafen oder andere studienspezifische Maßnahmen begonnen wurden. Der Fragebogen sollte am Tag 1 des Zyklus 1, am Tag 1 der Zyklen 2 bis 4, und danach am Tag 1 jedes zweiten Zyklus (Zyklus 6, 8 usw.), sowie bei der Visite zum Therapieende ausgefüllt werden.
Der ***EQ-5D*** ist ein Gesundheitsfragebogen, der die HrQoL eines Patienten in einer eindimensionalen Maßzahl von 0 (sehr schlecht) bis 1 (best möglicher Gesundheitszustand) ausdrückt. Der Fragebogen wurde 1987 von der EuroQol Group, einer internationalen interdisziplinären Gruppe bestehend aus Medizinern, Psychologen, Philosophen, Ökonomen, Pflegern und Soziologen mit Sitz in Rotterdam, als Selbstberichtsinstrument des Patienten entwickelt. Fünf Dimensionen beschreiben den Gesundheitszustand: Beweglichkeit, Mobilität; die Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen; Alltägliche Tätigkeiten (z. B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familie, Freizeit); Schmerzen, körperliche Beschwerden; Angst, Niedergeschlagenheit. Der EQ-5D liegt derzeit in ca. 70 Sprachen übersetzt vor und ist der weltweit am häufigsten eingesetzte Fragebogen zur Messung der HrQoL.

Die Analyse aller Domains der beiden Fragebögen basiert auf einem MMRM und berechnet den mittleren Behandlungseffekt der Änderungen zu Baseline über die Zeit. Der Faktor Visit geht als Zufallseffekt in das Modell ein. Das Modell beinhaltet zudem den Baseline-Wert als Co-Faktor und den Faktor Behandlung, den Tag des Visits nach Randomisierung und die Interaktion aus Behandlung und Tag. Der Behandlungseffekt wurde berechnet als LS-MW der Änderungen zu Baseline. Zudem wurde die standardisierte Mittelwertdifferenz auf Basis von Hedges'g berechnet. Für die Effektmaße wurden zudem 95%-KI berechnet.

Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit: Die Verträglichkeit (i. S. der Zeit bis zum Auftreten des ersten UE vom Grad 3 + 4, UE Grad ≥ 3, UE Grad ≥ 4, SUE sowie für UE, die zum Studienabbruch führten) ist gemäß der IQWiG-Definition ein Aspekt der therapiebedingten Morbidität und damit ein patientenrelevanter Endpunkt (15).

Operationalisierung: Unerwünschte Ereignisse, einschließlich Labor-UE, wurden in beiden Studien nach dem Kodiersystem des *Medical Dictionary for Regulatory Activities*

(MedDRA®, Version 8.1 oder höher) kodiert und nach den CTCAE, Version 3.0 des *National Cancer Institute* (NCI) in Grad 1-5 eingestuft (wobei ein höherer Grad einen höheren Schweregrad bedeutet).

Ein ***UE*** wurde definiert als eine Reaktion, eine Nebenwirkung oder ein anderes unerwünschtes medizinisches Ereignis, unabhängig von einer Verbindung zur Studienmedikation, das zu jeder Zeit vom Beginn der Verabreichung der Studienmedikation in Zyklus 1 bis zur letzten Studienvisite oder bis zum Studienabbruch auftrat. Ein UE konnte jegliches ungünstige und unbeabsichtigte Zeichen (einschließlich abnormer Laborergebnisse), Symptome oder eine Erkrankung sein, egal ob in kausalem Zusammenhang mit dem medizinischen Produkt stehend oder nicht.
Ein ***SUE*** ist durch die *International Conference of Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) definiert als jegliches ungünstige medizinische Ereignis, das bei jeglicher Dosierung zum Tod führt, lebensbedrohlich ist, einen stationären Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthaltes erforderlich macht, zu einer andauernden oder erheblichen Behinderung/ Beeinträchtigung oder einer angeborenen Anomalie oder zu einem Geburtsschaden führt.

Unerwünschte Ereignisse / SUE wurden ab der ersten Behandlung zu allen im Prüfplan vorgesehenen Visiten bis 30 Tage nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation erfasst, ebenfalls bei Abbruch der Behandlung (welche zu jeder geplanten oder ungeplanten Visite erfolgen konnte). Eine Nachbeobachtung der UE war für die folgenden 30 Tage nach der letzten Dosis erforderlich, um jegliche neue oder fortlaufende medikamentenbezogenen UE oder SUE zu bestimmen, ungeachtet eines Zusammenhangs mit dem Medikament. Die Nachbeobachtung durch die Zentren konnte telefonisch erfolgen und musste in den Quelldokumenten verzeichnet sein. Wegen der unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiten in den Behandlungsgruppen wurden die UE mittels *Time-to-first-Event* Modellen analysiert. Es wurden jeweils die HR mit den dazugehörigen 95%-KI und Log-Rank-Tests berechnet. Der Vollständigkeit halber werden zudem die Inzidenzeffektmaße OR, RR und die Risikodifferenz (RD) dargestellt. Als ergänzende Analyse werden die aufgetretenen UE/SUE in Inzidenztabellen dargestellt, zusammengefasst nach Häufigkeit (mindestens 10% bei UE, mindestens 2% bei SUE) oder Grad (insbesondere Grad 3, 4 oder 5).

Die oben genannten Endpunkte werden für die Bewertung eines größeren Nutzens bzw. Schadens herangezogen.

Nicht im Rahmen der Nutzenbewertung berücksichtigte Endpunkte

Ergänzend zu dem patientenrelevanten Endpunkt PFS werden weitere Parameter (Krankheitskontrollrate [DCR], objektive Tumoransprechrate [ORR] und Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG PS) im vorliegenden Dossier dargestellt (siehe Abschnitt 4.3.2.3). Diese Endpunkte werden nicht zur Herleitung eines Zusatznutzens gemäß Verfahrensordnung des G-BA herangezogen, da der G-BA bereits in den Tragenden Gründen zum Beschluss vom 20. März 2014 für Regorafenib in der Indikation mKRK konstatierte, dass die Endpunkte „Objektive Tumoransprechrate (ORR“ sowie die assoziierten Endpunkte

„Krankheitskontrollrate (DCR)“ und „Dauer der Tumorstabilisierung“ nicht in die Bewertung eingeschlossen werden, da keine patientenrelevante Operationalisierung eingesetzt wurde und die Erhebung dieses Endpunkts ausschließlich mittels bildgebender Verfahren erfolgte (G-BA Tragende Gründe zum Beschluss vom 20. März 2014, S. 8) (2).

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten[4] erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges’ g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[5] werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität[6] erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe

[4] *DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.*
[5] *Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.*
[6] *Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.*

Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Es wurden Meta-Analysen auf Basis zweier Studien durchgeführt. Dazu wurden die prospektive, zwei-armige, randomisierte, kontrollierte, doppelt verblindete, multizentrische Phase III-Zulassungsstudie 14387 (CORRECT) sowie eine Teilpopulation aus der prospektiven, zwei-armigen, randomisierten, kontrollierten, doppelt verblindeten, multizentrischen Phase III-Zulassungsstudie 15808 (CONCUR), und zwar jene Patienten, die entsprechend des genauen Indikationswortlauts von Stivarga® behandelt wurden, herangezogen. Im vorliegenden Dossier wurden alle Meta-Analysen auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten durchgeführt und als Forest-Plot dargestellt. Der Grad der Heterogenität der Studienergebnisse und ein zusammenfassender Effektschätzer mit dem entsprechenden KI wurden berechnet. Zur Durchführung der Meta-Analyse wurde die Software Review Manager 5.3 (Version 5.3.5; Build date 30.10.14, The Cochrane Collaboration) verwendet. Dabei wurden die Effektmaße pro Studie verwendet, die als Hauptanalyse berechnet wurden. Für metrische Endpunkte wurde die standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD) verwendet, für binäre Endpunkte das Odds Ratio (OR) und das Relative Risiko (RR), für *Time to Event*-Analysen das HR.

Die Untersuchung auf statistische Heterogenität erfolgte mittels Cochran-Q-Statistik und I^2-Maß. Lag der p-Wert des Tests auf Heterogenität unterhalb des Signifikanzniveaus von 0,2, so lag eine bedeutsame Heterogenität vor. In diesem Fall wurden zur Illustration Meta-Analysen durchgeführt, aber die Einzelstudien für die Herleitung des Zusatznutzens verwendet.

Subgruppenanalysen im Rahmen von Meta-Analysen

In den Subgruppenanalysen wurde zusätzlich jeweils ein Test auf Interaktion von Subgruppe und Behandlung durchgeführt. Bei einem p-Wert von > 0,05 bis 0,2 lag ein Hinweis auf eine Interaktion vor, bei einem p-Wert von ≤ 0,05 ein Beleg für Interaktion. Bei einem Hinweis wurde die klinische Relevanz und Plausibilität der Interaktion diskutiert und gegenbenenfalls der Zusatznutzen für die Gesamtpopulation unter Berücksichtigung der Subgruppenergebnisse hergeleitet. Bei einem plausiblen Beleg für eine Interaktion wurde der Zusatznutzen auf Basis der Subgruppen hergeleitet.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Für den primären Wirksamkeitsendpunkt Gesamtüberleben und den sekundären Wirksamkeitsendpunkt PFS in der Studie CORRECT wurden zwei Sensitivitätsanalysen für den Schnittpunkt 21. Juli 2011 prospektiv geplant und durchgeführt. Die erste Sensitivitäts-analyse wurde auf Basis unstratifizierter Daten durchgeführt, die zweite mit der Stratifizierung gemäß Sprachdialogsystem (IVRS, engl. *Interactive Voice Response System*). Grund war die Misstratifizierung einiger Patienten bei der Randomisierung. Die Analysen wurden identisch zur primären Wirksamkeitsanalyse auf Basis eines Cox-Regressionsmodells berechnet, wobei die HR mit 95%-KI sowie einseitige Log-Rank-Tests berechnet wurden.

Für die Studie CONCUR wurde als Hauptanalyse eine der deutschen Fachinformation angepaßte Population definiert und analysiert, hier als „Label-konforme Teilpopulation“ bezeichnet. Als Sensitivitätsanalyse wurde im vorliegenden Dossier die Gesamtpopulation der CONCUR-Studie ergänzend dargestellt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodi-fikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

– Geschlecht
– Alter
– Krankheitsschwere bzw. –stadium
– Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

In der CORRECT- und der CONCUR-Studie wurden *a priori* im statistischen Analyseplan definierte Subgruppenanalysen durchgeführt, um den Einfluss potentieller Effekt-modifikatoren auf den Behandlungseffekt bezüglich der Wirksamkeitsendpunkte des medianen Gesamt- und des medianen progressionsfreien Überlebens zu untersuchen (siehe Tabelle 4-6 und Tabelle 4-7). Für alle anderen beschriebenen Endpunkte wurden die Subgruppenanalysen *post hoc* durchgeführt.

Tabelle 4-6: In der CORRECT-Studie geplante Subgruppenanalysen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	**Subgruppenlevel**
Geschlecht	männlich, weiblich
Alter (Jahre)	< 65, ≥ 65
Ethnische Zugehörigkeit	Kaukasier, Asiatisch
ECOG PS bei Studieneinschluss	0, 1
Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung	< 18 Monate, ≥ 18 Monate
Region[a]	1, 2, 3
Vorherige Anti-VEGF-Therapie	ja, nein
Vorherige antitumoröse Therapie	FOIB, FOIBE
Anzahl vorheriger Therapielinien	≤ 3, > 3
Anzahl vorheriger Therapielinien nach Diagnose der metastasierten Erkrankung	≤ 3, > 3
KRAS-Mutation	nein, ja
Primärer Ort der Erkrankung	Kolon, Rektum, Kolon und Rektum
a: Region 1: Nordamerika, Westeuropa, Israel, Australien; Region 2: Asien; Region 3: Südamerika, Türkei, Osteuropa FOIB: Fluoropyrimidin, Oxaliplatin, Irinotecan, Bevacizumab; FOIBE: Fluoropyrimidin, Oxaliplatin, Irinotecan, Bevacizumab, EGFR-Antikörper	

Tabelle 4-7: In der CONCUR-Studie geplante Subgruppenanalysen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppe	**Subgruppenlevel**
Geschlecht	männlich, weiblich
Alter (Jahre)	< 65, ≥ 65
ECOG PS bei Studieneinschluss	0, 1
Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung	< 18 Monate, ≥ 18 Monate
Region[a]	1, 2
Anzahl der Organe mit Metastasen	solitär, multipel
Anzahl vorheriger Therapielinien	≤ 3, > 3
Anzahl vorheriger Therapielinien nach Diagnose der metastasierten Erkrankung	≤ 3, > 3
KRAS-Mutationsstatus bei Studieneinschluss	nein, ja
BRAF-Mutationsstatus bei Studieneinschluss[b]	nein, ja
Art der vorangegangenen zielgerichteten Antitumortherapie	keine vorherige zielgerichtete Therapie (weder Anti-VEGF- noch Anti-EGFR-Therapie); vorherige Anti-VEGF-, jedoch keine Anti-EGFR-Therapie; vorherige Anti-EGFR-, jedoch keine Anti-VEGF-Therapie; vorherige Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Therapie jedwede vorherige zielgerichtete Therapie (Anti-VEGF- oder Anti-EGFR-Therapie oder beides)
a: Region China (incl. Hongkong und Taiwan), Asien (ausser China), diese Subgruppenanalysen wurde nicht durchgeführt, da alle Patienten der Placebo-Gruppe in China eingeschlossen wurden. b: BRAF Mutationsstatus bei Studieneinschluss wurde nicht analysiert, da es keinen Patienten mit positivem BRAF-Status gab, in 12 Patienten war der BRAF-Status negativ, in den restlichen 63 Patienten unbekannt. Daher wurde auf eine Subgruppenanalyse verzichtet. EGFR: Epidermal Growth Factor Recetor; VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor	

Für die CONCUR-Teilpopulation und die CONCUR-Gesamtpopulation wurden die für die CONCUR-Studie a priori Subgruppenanalysen durchgeführt.

Folgende *a priori* Subgruppenanalysen wurden nicht durchgeführt:

- Subgruppenanalysen nach Region wurden nicht durchgeführt, da alle Placebo-Patienten in China eingeschlossen wurden und somit ein Vergleich der Regionen nicht möglich war.

- Der BRAF-Mutationsstatus bei Studieneinschluss wurde nicht analysiert, da es keinen Patienten mit positivem BRAF-Status gab; bei 12 Patienten war der BRAF-Status negativ, im Fall der restlichen 63 Patienten unbekannt. Daher wurde auf eine Subgruppenanalyse verzichtet.

- Die Subgruppenanalysen für die vorherige zielgerichtete Antitumortherapie wurden nicht durchgeführt, das die Definition der label-konformen Teilpopulation der CONCUR-Studie die vorgeplanten Subgruppen nicht vollständig umfasste, sondern dem europäischen Indikationstext entsprach, womit einige der für die Gesamtpopulation geplanten Subgruppen entfielen.

Tabelle 4-8: In der Meta-Analyse geplante und durchgeführte Subgruppenanalysen

Subgruppe	**Subgruppenlevel**
Geschlecht	männlich, weiblich
Alter (Jahre)	< 65, ≥ 65
ECOG PS bei Studieneinschluss	0, 1
Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung	< 18 Monate, ≥ 18 Monate
Anzahl vorheriger Therapielinien	≤ 3, > 3
Anzahl vorheriger Therapielinien nach Diagnose der metastasierten Erkrankung	≤ 3, > 3
KRAS-Mutationsstatus bei Studieneinschluss	nein, ja

Um potenzielle Effektmodifikatoren zu untersuchen, wurden Interaktionstests durchgeführt, die auf aggregierten Daten bzw. Subgruppenergebnissen beruhen. Ein p-Wert ≥ 0,05 und < 0,2 im Interaktionstest wurde als Hinweis auf unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen gewertet. Ein p-Wert < 0,05 wurde als Beleg für unterschiedliche Effekte bezeichnet. Dabei wurde bei den Subgruppenanalysen zur Label-konformen Teilpopulation als auch zur Gesamtpopulation der CONCUR-Studie auf die Analysen nach der Region (China vs. Asien ausser China) aufgrund fehlender Relevanz verzichtet.

Für die Präsentation von separaten Subgruppenergebnissen wurden seitens BAYER zu diesem Zweck zusätzlich aggregierte Daten für die Subgruppen von Interesse zur Verfügung gestellt, falls die entsprechenden Subgruppenmerkmale erfasst wurden.

Die Interaktionstests wurden jeweils für jeden Faktor separat durchgeführt. Da die Interaktionstests nicht adjustiert sind, haben sie im Beisein anderer Effektmodifikationen nur eingeschränkte Aussagekraft. Wenn für einen Endpunkt mehr als eine Effektmodifikation gefunden wurde, dann ist eine sinnvolle Interpretation, die alle Effektmodifikationen zusammenfasst, nicht möglich.

Die Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen sollten wegen der zum Teil kleinen Stichproben mit Vorsicht interpretiert werden, da die Punktschätzer bei sehr kleinen Gruppengrößen stark schwanken können. Die Analysen pro Endpunkt waren vom gleichen Typ wie die Analysen der Gesamtpopulation.

Begründung für die Schnittpunkte in den durchgeführten Subgruppenanalysen

Alter: Die Altersgrenze von 65 Jahren ist eine übliche Grenze zur Beurteilung der Wirksamkeit bei jüngeren bzw. älteren Patienten.

Zeit seit der Diagnose der metastasierten Erkrankung (< 18 Monate, ≥ 18 Monate): Diese Zeit dient als Parameter, die Agressivität des Tumors abzuschätzen. Metastasierter Darmkrebs, der vor weniger als 18 Monaten diagnostiziert wurde und zum Studieneinschluss bereits mit allen verfügbaren Standardtherapien behandelt wurde, muss als ein aggressiv wachsender Tumor angesehen werden. Tumore, deren Erstdiagnose länger als 18 Monate zurückliegt, werden dagegen als weniger aggressiv wachsend eingestuft.

Anzahl der vorherigen Therapielinien (≤ 3, > 3): Das Ausmaß der Vorbehandlung wird mit der Anzahl der vorherigen Therapielinien bestimmt. Weniger als drei Vortherapien, d. h. der Einsatz der Studienmedikation i. d. R. in der Drittlinientherapie, weist auf eine weniger starke Vorbehandlung hin als bei Patienten, die drei oder mehr Vortherapien hatten und bei der die Studienmedikation ab der 4. Therapielinie gegeben wurde. Bei dieser Subgruppenbetrachtung zählen etwaige adjuvante Therapien mit.

Anzahl der vorherigen Therapielinien nach Diagnose der metastasierten Erkrankung (≤ 3, > 3): Das Ausmaß der Vorbehandlung wird mit der Anzahl der vorherigen Therapielinien bestimmt. Weniger als drei Vortherapien, d. h. der Einsatz der Studienmedikation i. d. R. in der Drittlinientherapie, weist auf eine weniger starke Vorbehandlung hin als bei Patienten, die drei oder mehr Vortherapien hatten und bei der die Studienmedikation ab der 4. Therapielinie gegeben wurde. Bei dieser Subgruppenbetrachtung zählen etwaige adjuvante Therapien nicht mit, sondern die Zählung beginnt mit der ersten Therapie nach Diagnose der metastasierten Erkrankung.

Biomarkeranalysen: In der CORRECT-Studie wurden drei genetische und 15 nicht-genetische Biomarker analysiert. Da sowohl Ergebnisse präklinischer Studien als auch die von Phase I- und II-Studien keine starken Hinweise auf einen prädiktiven Biomarker in Bezug auf die populationsspezifische Wirkung von Regorafenib lieferten, war die Zulassungsstudie CORRECT nicht spezifisch dafür gepowert, Biomarkerfragen zu adressieren. Die Biomarkeranalysen in dieser Studie wurden retrospektiv durchgeführt und werden als explorativ und Hypothesen-generierend angesehen. Somit wurden in den Analysen die p-

Werte nicht in Bezug auf multiples Testen korrigiert, um nicht eine potentiell wichtige Korrelation zu übersehen. Daher werden p-Werte < 0,05 formal nicht als statistisch signifikant angesehen, sondern sollten als potentiell interessantes Signal betrachtet werden.

In der CONCUR-Studie wurde der Biomarker-Status der Patienten zum Studieneinschluss mit den Behandlungseffekten auf das OS, PFS und das Tumor-Ansprechen korreliert, um zu explorieren, welche biologischen Zielstrukturen besonders wichtig bei der Definition geeigneter therapeutischer Populationen für die Substanz sind.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich[7]. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“[8], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[9] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“[10], sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[11].

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.

[7] *Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005; 9(26): 1-148.*
[8] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[9] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*
[10] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*
[11] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[12].

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Indirekte Vergleiche wurden nicht durchgeführt, da die ZVT BSC in beiden RCT CORRECT und CONCUR als Vergleichstherapie in den Kontrollgruppen verwendet wurde und somit direkte Vergleiche vorliegen.

[12] *Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.*

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

– Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
– Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
– Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-9: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Zulassungsstudie (ja/nein)**	**Sponsor (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)**	**Studiendauer**	**Therapiearme**
CORRECT 14387	ja	ja	abgeschlossen	April 2010 (FPFV) - Juli 2011 (LPLV)	Regorafenib + BSC, Placebo + BSC
CONCUR 15808	ja	ja	abgeschlossen	April 2012 (FPFV) - November 2013 (LPLV)	Regorafenib + BSC, Placebo + BSC
FPFV: First Patient, First Visit (erster Patient, erste Visite); LPLV: Last Patient, Last Visit (letzter Patient, letzte Visite)					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Information der Tabelle 4-9 bildet den Studienstatus mit Datum 05.08.2015 ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-9 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-10: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**

Nicht relevant.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

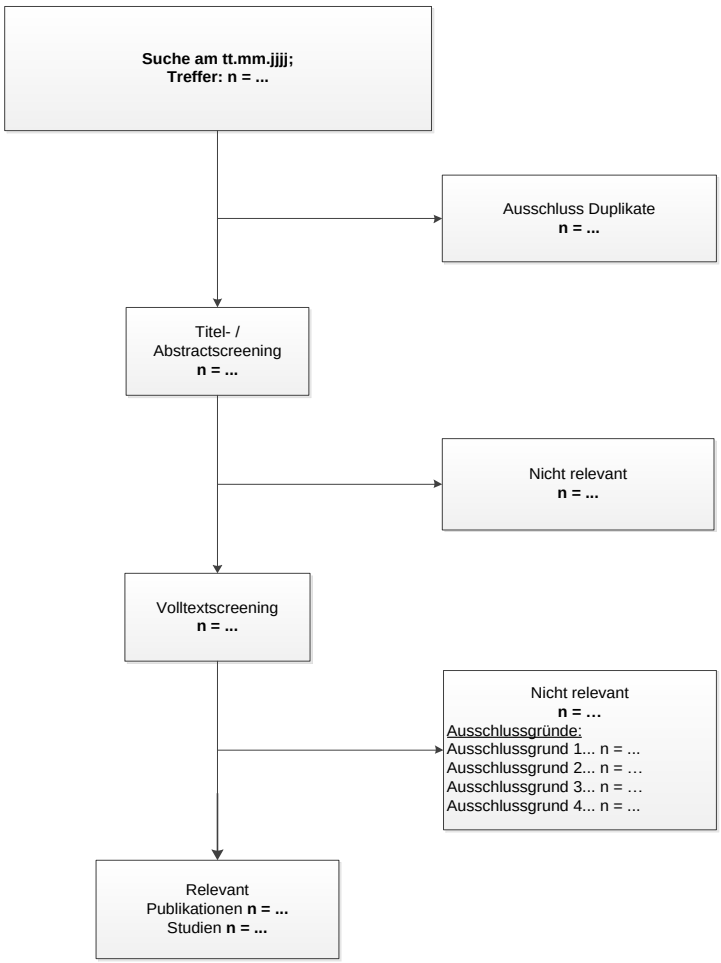
Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie

viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz" bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.



In der folgenden Abbildung 1 ist das Flussdiagramm der durchgeführten bibliografischen Literaturrecherche zur Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Regorafenib dargestellt.

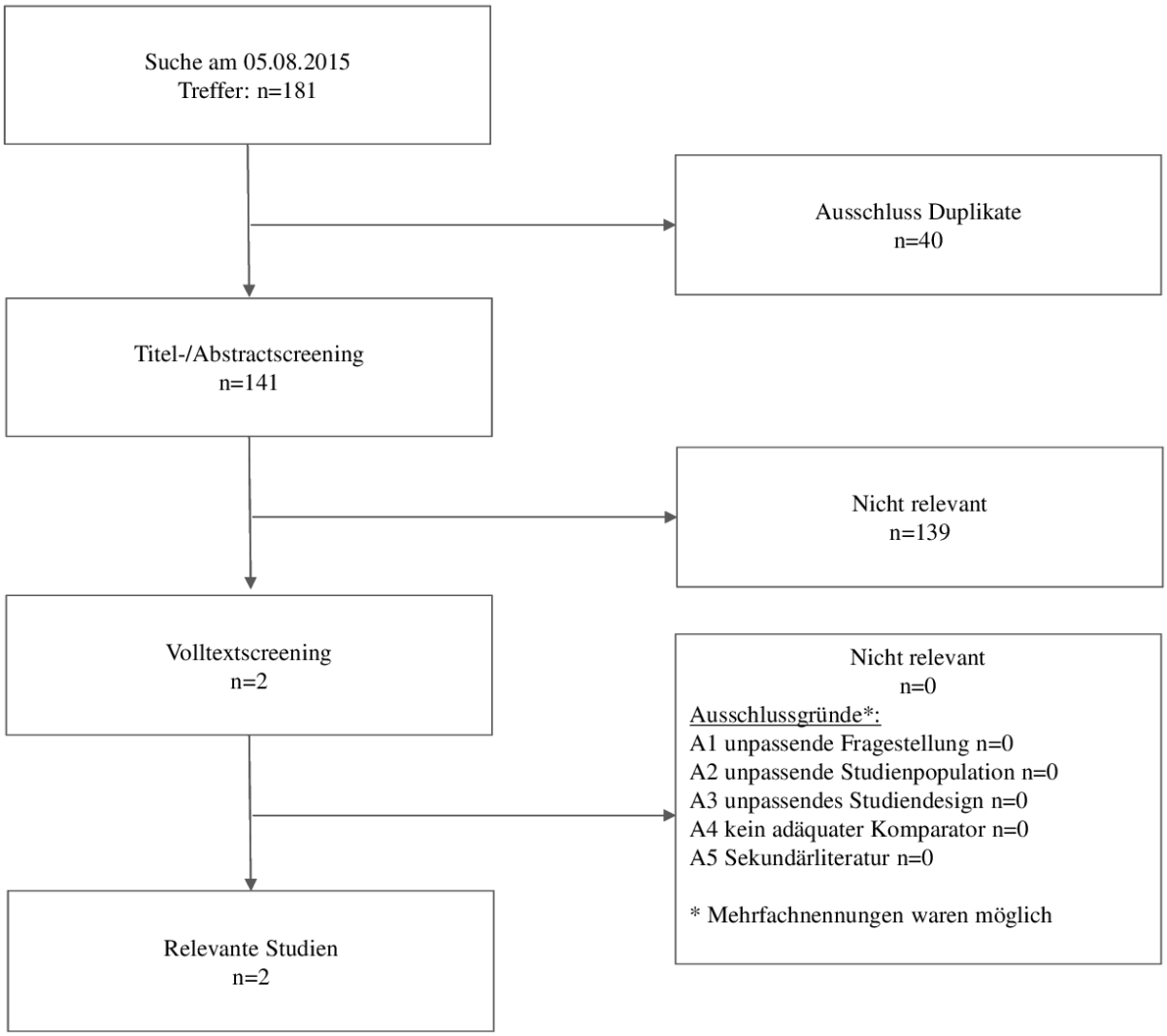


Abbildung 1: Flussdiagramm der durchgeführten bibliografischen Literaturrecherche (05.08.2015) – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Regorafenib

In der bibliografischen Literaturrecherche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel Regorafenib wurden insgesamt 181 Publikationen identifiziert (MEDLINE: 52, EMBASE: 110 und Cochrane Library: 19; siehe Screenshots (27-29). Die Recherche ergab 40 Duplikate, so dass 141 Literaturstellen in die weitere Betrachtung einbezogen wurden. Nach dem Titel-/Abstractscreening wurden von diesen 139 Publikationen als nicht relevant eingestuft. Die beiden verbliebenen Studien wurden nachfolgend im Volltext gesichtet und erfüllten die in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien, sodass beide Publikationen in die weitere Auswertung eingeschlossen wurden (siehe Abbildung 1).

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die

Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-9) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz" bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-11: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate[a])**	**Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)**	**Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)**	**Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)**
CORRECT 14387	Clinicaltrials.gov NCT01103323 EudraCT Number: 2009-012787-14 (30)	Ja	ja	abgeschlossen
CONCUR 15808	Clinicaltrials.gov NCT01584830 (31)	Ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Die Ergebnisse aus den Recherchen nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Regorafenib in den jeweiligen Studienregistern sind mittels Screenshots dokumentiert (32-35).

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-11 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Der Stand der Information in Tabelle 4-11 zu den relevanten Studien aus der Suche in Studienregistern in der Indikation „metastasiertes Kolorektalkarzinom" beruht auf dem Stand der Informationen zum Studienstatus vom 05.08.2015.

Bei der Suche in den Studienregistern vom 05.08.2015 wurden zwei relevante Studien identifiziert. Ein Großteil der Treffer in der Suche des ICTRP Search Portals erwiesen sich als Dubletten zu den im Studienregister Clinicaltrials.gov angezeigten Treffern. Bei den übrigen Treffern handelte es sich überwiegend um keine randomisierten, kontrollierten Studien oder

die Studienpopulation oder Intervention wichen von der Zulassungspopulation für Regorafenib bzw. der Intervention mittels Regorafenib ab.

Die Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund aus der Suche in Studienregistern zu Regorafenib findet sich in Anhang 4-D in Tabelle 4-223.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-12: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	Gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
CORRECT 14387	ja	ja	nein	ja (36)	ja (30)	ja (37)
CONCUR 15808	ja	ja	nein	ja (38)	ja (31)	ja (39)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
CORRECT 14387	RCT, randomisiert, Placebo-kontrolliert, doppelblind, parallel, multinational, multizentrisch, klinische Phase III	Erwachsene mit metastasiertem Kolorektalkarzinom (Stadium IV)	Regorafenib + BSC: (n = 505) Placebo + BSC (n = 255)	Behandlung bis zur Progression oder dem Tod, Nachbeobachtung bis zum Tod durch monatliche Nachverfolgung via Telefon	Multinational (114 Zentren in 16 Ländern auf 4 Kontinenten) 04/2010 – 07/2011 (FPFV-LPLV)	<u>Primärer Endpunkt</u> Gesamtüberleben <u>Sekundäre Endpunkte</u> Progressionsfreies Überleben, objektive Tumoransprechrate, Krankheitskontrollrate, Dauer der Krankheitsstabilisierung, gesundheitsbezogene Lebensqualität <u>Sicherheitsendpunkte</u> Unerwünschte Ereignisse/Verträglichkeit
CONCUR 15808 – Label-konforme Teilpopulation	RCT, randomisiert, Placebo-kontrolliert, doppelblind, parallel, multinational, multizentrisch, klinische Phase III	Erwachsene mit metastasiertem Kolorektalkarzinom (Stadium IV)	Regorafenib + BSC: (n = 50) Placebo + BSC (n = 25)	Behandlung bis zur Progression oder dem Tod, Nachbeobachtung bis zum Tod durch monatliche Nachverfolgung via Telefon	Multinational (25 Zentren in 5 Ländern Asiens) 04/2012 – 11/2013 (FPFV-LPLV)	Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, objektive Tumoransprechrate, Krankheitskontrollrate, Dauer der Krankheitsstabilisierung, gesundheitsbezogene Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse/Verträglichkeit
CONCUR	RCT, randomisiert,	Erwachsene mit	Regorafenib + BSC:	Behandlung bis zur	Multinational	<u>Primärer Endpunkt</u>

Studie	**Studiendesign** <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	**Population** <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer** <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte**
15808 – Gesamt-population	Placebo-kontrolliert, doppelblind, parallel, multinational, multizentrisch, klinische Phase III	metastasiertem kolorektalen Karzinom (Stadium IV)	(n = 136) Placebo + BSC (n = 68)	Progression oder dem Tod, Nachbeobachtung bis zum Tod durch monatliche Nachverfolgung via Telefon	(25 Zentren in 5 Ländern Asiens) 04/2012 – 11/2013 (FPFV-LPLV)	Gesamtüberleben Sekundäre Endpunkte Progressionsfreies Überleben, objektive Tumoransprechrate, Krankheitskontrollrate, Dauer der Krankheitsstabilisierung, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Sicherheitsendpunkte Unerwünschte Ereignisse/Verträglichkeit

Anmerkung zur CONCUR-Studie

Wie unter Abschnitt 4.2.5.4 bereits erwähnt, wurde im Fall der Studie CONCUR 15808 für die Hauptanalyse der Ergebnisse im vorliegenden Dossier eine an die deutschen Fachinformation angepaßte Population definiert und analysiert, die hier als „Label-konforme Teilpopulation“ bezeichnet wird. Ergänzend wird die Gesamtpopulation der CONCUR-Studie als Sensitivitätsanalyse dargestellt. Aus diesem Grund sind die Charakteristika dieser Studie getrennt für beide Populationen in Tabelle 4-13 dargestellt.

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Regorafenib + BSC**	**Placebo + BSC**	***Weitere Studien- und Behandlungscharakteristika***
CORRECT 14387	Regorafenib 160 mg (4 Tbl. à 40 mg) einmal täglich für drei Wochen, gefolgt von einer Woche Pause + BSC	Placebo 4 Tbl. einmal täglich für drei Wochen, gefolgt von einer Woche Pause + BSC	Screeningperiode (28 Tage bis einen Tag vor Beginn des ersten Zyklus), Behandlungsperiode (Zyklus von vier Wochen Dauer), Nachbeobachtungsperiode zur Sicherheit (bis 30 Tage nach der Visite zum Ende der Therapie) sowie einer Nachbeobachtungs-periode (1x monatlich telefonisch bis Studienende)
CONCUR 15808	Regorafenib 160 mg (4 Tbl. à 40 mg) einmal täglich für drei Wochen, gefolgt von einer Woche Pause + BSC	Placebo 4 Tbl. einmal täglich für drei Wochen, gefolgt von einer Woche Pause + BSC	Screeningperiode (28 Tage bis einen Tag vor Beginn des ersten Zyklus), Behandlungsperiode (Zyklus von vier Wochen Dauer), Nachbeobachtungsperiode zur Sicherheit (bis 30 Tage nach der Visite zum Ende der Therapie) sowie einer Nachbeobachtungs-periode (1x monatlich telefonisch bis Studienende)

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie CORRECT 14837		
Patientencharakteristikum	**Regorafenib + BSC** **N = 505**	**Placebo + BSC** **N = 255**
Geschlecht, n (%)		
Männlich	311 (61,6)	153 (60,0)
Weiblich	194 (38,4)	102 (40,0)
Alter (Jahre) bei Studieneinschluss		
Mittelwert (Min – Max)	60,7 (22 - 82)	60,1 (25 - 85)
Median	61,0	61,0
Altersgruppen, n (%)		
< 65	309 (61,2)	166 (65,1)
≥ 65	196 (38,8)	89 (34,9)
Body Mass Index (kg/m^2)		
Mittelwert (Min – Max)	25,405 (14,36 - 47,33)	26,339 (13,92 - 50,36)
Median	24,82	25,65
Region, n (%)		

Studie CORRECT 14837		
Patientencharakteristikum	**Regorafenib + BSC** **N = 505**	**Placebo + BSC** **N = 255**
Nordamerika, Westeuropa, Israel, Australien Asien Südamerika, Türkei, Osteuropa	420 (83,2) 69 (13,7) 16 (3,2)	212 (83,1) 35 (13,7) 8 (3,1)
Ethnische Gruppe, n (%)		
Kaukasier	392 (77,6)	201 (78,8)
Schwarze oder Afroamerikaner	6 (1,2)	8 (3,1)
Asiaten	76 (15,0)	35 (13,7)
Amerikanische Indianer oder Ureinwohner Alaskas	1 (0,2)	1 (0,4)
Nicht berichtet	29 (5,7)	10 (3,9)
Multiple	1 (0,2)	0
ECOG Performance Status vor Therapiebeginn, n (%)		
0	265 (52,5)	146 (57,3)
1	240 (47,5)	109 (42,7)
Histologie, n (%)		
Adenokarzinom *in situ*	2 (0,4)	3 (1,2)
Adenokarzinom	493 (97,6)	245 (96,1)
Mucinöses Karzinom	5 (1,0)	4 (1,6)
Adenosquamöses Karzinom	1 (0,2)	1 (0,4)
Undifferenziertes Karzinom	0	1 (0,4)
Karzinom, nicht näher bezeichnet	4 (0,8)	1 (0,4)
Lokalisation des Primärtumors, n (%)		
Kolon	323 (64,0)	172 (67,5)
Rektum	151 (29,9)	69 (27,1)
Kolon und Rektum	30 (5,9)	14 (5,5)
Nicht angegeben	1 (0,2)	0
Stadium bei Studieneinschluss, n (%)		
Stadium IV	505 (100,0)	255 (100,0)
Vorherige Therapie mit Anti-VEGF-Therapien, n (%)		
Ja	505 (100,0)	255 (100,0)
Nein	0	0
Zeit von der Erstdiagnose der metastasierten Erkrankung bis Randomisierung (Wochen)		
Mittelwert (Min – Max) Median	151,7 (18,1 - 837)	150,3 (10,4 - 553)

Studie CORRECT 14837		
Patientencharakteristikum	**Regorafenib + BSC** **N = 505**	**Placebo + BSC** **N = 255**
	133,1	128,5
Zeit von der Erstdiagnose der metastasierten Erkrankung bis Randomisierung, kategorisiert, n (%)		
< 18 Monate	91 (18,0)	49 (19,2)
≥ 18 Monate	414 (82,0)	206 (80,8)
Zeit von der letzten Progression der Erkrankung bis zur Randomisierung (Wochen)		
Mittelwert (Min – Max)	6,46 (0,1 - 50,0)	6,16 (0,3 - 52,1)
Median	4,99	4,56
Unbekannt	30 (5,9)	9 (3,5)
KRAS-Mutation, n (%)		
Nein	205 (40,6)	94 (36,9)
Ja	273 (54,1)	157 (61,6)
Unbekannt	27 (5,3)	4 (1,6)
BRAF-Mutation, n (%)		
Nein	41 (8,1)	25 (9,8)
Ja	4 (0,8)	2 (0,8)
Unbekannt	460 (91,1)	228 (89,4)
Quelle: CSR RCT CORRECT 14387: Tabelle 8-5, 8-6, 14.1/10, 14.1/11 (36)		

Tabelle 4-16: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT CONCUR (Label-konforme Teilpopulation) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie CONCUR 15808 – Label-konforme Teilpopulation		
Patientencharakteristikum	**Regorafenib + BSC** **N = 50**	**Placebo + BSC** **N = 25**
Geschlecht, n (%)		
Männlich	31 (62,0)	11 (44,0)
Weiblich	19 (38,0)	14 (56,0)
Alter (Jahre) bei Studieneinschluss		
Mittelwert (Min – Max)	56,8 (34 - 79)	54,4 (33 - 79)
Median	56,5	53
Altersgruppen, n (%)		
< 65	35 (70,0)	22 (88,0)
≥ 65	15 (30,0)	3 (12,0)

Studie CONCUR 15808 – Label-konforme Teilpopulation		
Patientencharakteristikum	**Regorafenib + BSC** **N = 50**	**Placebo + BSC** **N = 25**
Body Mass Index (kg/m²) Mittelwert (Min – Max) Median	 23,52 (17,2 - 39,2) 22,83	 22,74 (15,9 - 29,7) 23,24
Ethnische Gruppe, n (%) Asiaten	 50 (100,0)	 25 (100,0)
ECOG Performance Status vor Therapiebeginn, n (%) 0 1	 15 (30,0) 35 (70,0)	 7 (28,0) 18 (72,0)
Histologie, n (%) Adenokarzinom Mucinöses Karzinom	 48 (96) 2 (4)	 24 (96) 1 (4)
Lokalisation des Primärtumors, n (%) Kolon Rektum Kolon und Rektum	 27 (54) 22 (44) 1 (2)	 15 (60) 9 (36) 1 (4)
Stadium bei Studieneinschluss, n (%) Stadium IVa Stadium IVb	 9 (18) 41 (82)	 4 (16) 21 (84)
Vorherige Therapie mit Anti-VEGF- jedoch nicht mit Anti-EGFR-Therapien, n (%)	28 (56,0)	13 (52,0)
Vorherige Therapie mit Anti-VEGF und Anti-EGFR-Therapien, n (%)	22 (44,0)	12 (48,0)
Zeit von der Erstdiagnose der metastasierten Erkrankung bis Randomisierung (Wochen) Mittelwert (Min – Max) Median	 101,71 (26,6 - 250,9) 93,70	 101,57 (13,0 - 211,0) 90,70
Zeit von der Erstdiagnose der metastasierten Erkrankung bis Randomisierung, kategorisiert, n (%) < 18 Monate ≥ 18 Monate	 16 (32,0) 34 (68,0)	 8 (32,0) 17 (68,0)
Zeit von der letzten Progression der Erkrankung bis zur Randomisierung (Monate) Mittelwert (Min – Max)	 1,72 (0,23 - 6,81)	 1,36 (0,16 - 4,77)

Studie CONCUR 15808 – Label-konforme Teilpopulation		
Patientencharakteristikum	**Regorafenib + BSC** **N = 50**	**Placebo + BSC** **N = 25**
Median	1,18	1,12
KRAS-Mutation, n (%)		
Nein	18 (36,0)	10 (40,0)
Ja	19 (38,0)	7 (28,0)
Unbekannt	13 (26,0)	8 (32,0)
BRAF-Mutation, n (%)		
Nein	8 (16,0)	4 (16,0)
Ja	0	0
Unbekannt	42 (84,0)	21 (84,0)
Quelle: CSR RCT CONCUR 15808 (38)		

Tabelle 4-17: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT CONCUR (Gesamtpopulation) mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie CONCUR 15808 - Gesamtpopulation		
Patientencharakteristikum	**Regorafenib + BSC** **N = 136**	**Placebo + BSC** **N = 68**
Geschlecht, n (%)		
Männlich	85 (62,5)	33 (48,5)
Weiblich	51 (37,5)	35 (51,5)
Alter (Jahre) bei Studieneinschluss		
Mittelwert (Min – Max)	57,2 (31 - 79)	55,3 (30 - 84)
Median	57,5	55,5
Altersgruppen, n (%)		
< 65	95 (69,9)	58 (85,3)
≥ 65	41 (30,1)	10 (14,7)
Body Mass Index (kg/m^2)		
Mittelwert (Min – Max)	23,40 (15,4 - 39,2)	22,62 (15,9 - 26,7)
Median	23,05	22,77
Ethnische Gruppe, n (%)		
Asiaten	136 (100)	68 (100)
ECOG Performance Status vor Therapiebeginn, n (%)		
0	35 (25,7)	15 (22,1)
1	101 (74,3)	53 (77,9)
Histologie, n (%)		
Adenokarzinom	130 (95,6)	66 (97,1)

Studie CONCUR 15808 - Gesamtpopulation		
Patientencharakteristikum	**Regorafenib + BSC** **N = 136**	**Placebo + BSC** **N = 68**
Mucinöses Karzinom	6 (4,4)	2 (2,9)
Lokalisation des Primärtumors, n (%)		
Kolon	79 (58,1)	48 (70,6)
Rektum	53 (39,0)	19 (27,9)
Kolon und Rektum	4 (2,9)	1 (1,5)
Stadium bei Studieneinschluss, n (%)		
Stadium IVa	28 (20,6)	15 (22,1)
Stadium IVb	108 (79,4)	53 (77,9)
Vorherige Therapie mit Anti-VEGF Therapien, n (%)		
Ja	56 (41,2)	25 (36,8)
Nein	80 (58,8)	43 (63,2)
Vorherige Therapie mit Anti-VEGF und Anti-EGFR-Therapien, n (%)		
Ja	24 (17,6)	12 (17,6)
Zeit von der Erstdiagnose der metastasierten Erkrankung bis Randomisierung (Wochen)		
Mittelwert (Min – Max)	101,53 (15,4 - 341,3)	97,64 (13,0 - 330,3)
Median	88,35	86,50
Zeit von der Erstdiagnose der metastasierten Erkrankung bis Randomisierung, kategorisiert, n (%)		
< 18 Monate	54 (39,7)	28 (41,2)
≥ 18 Monate	82 (60,3)	40 (58,8)
Zeit von der letzten Progression der Erkrankung bis zur Randomisierung (Monate)		
Mittelwert (Min – Max)	1,57 (0,0 - 11,0)	1,41 (0,1 - 13,2)
Median	1,12	1,18
KRAS-Mutation, n (%)		
Nein	50 (36,8)	29 (42,6)
Ja	46 (33,8)	18 (26,5)
Unbekannt	40 (29,4)	21 (30,9)
BRAF-Mutation, n (%)		
Nein	28 (20,6)	14 (20,6)
Ja	0	1 (1,5)
Unbekannt	108 (79,4)	53 (77,9)

Studie CONCUR 15808 - Gesamtpopulation		
Patientencharakteristikum	**Regorafenib + BSC** **N = 136**	**Placebo + BSC** **N = 68**
Quelle: CSR RCT CONCUR 15808: Tabelle 8-6, 8-7, 8-9; 14.1/10, 14.1/11, 14.1/12, 14.1/15 (38)		

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Die **CORRECT-Studie** ist eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, zweiarmige, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie, welche in 114 Zentren in 16 Ländern in Europa, Asien, Nord- und Südamerika und Australien durchgeführt wurde. In 105 Zentren wurde mindestens ein Patient eingeschlossen, in Südamerika und in der Türkei wurde kein Patient eingeschlossen. In Deutschland wurden in 15 Zentren 64 Patienten in die Studie eingeschlossen. Untersucht wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Regorafenib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC bei erwachsenen Patienten mit einem mKRK, deren Erkrankung nach Erhalt aller zugelassenen Standardtherapeutika progredient war. Die Patienten mussten bei Studieneinschluss eine Tumorprogression während oder binnen drei Monaten nach der letzten Gabe einer zugelassenen Standardtherapie aufweisen. Die Standardtherapie musste Fluoropyrimidin, Oxaliplatin, Irinotecan, Bevacizumab und – im Falle eines KRAS-Wildtyps – Cetuximab oder Panitumumab umfassen. Die geplante Zahl zu randomisierender Patienten lag bei 690. Die Patienten wurden nach vorangegangener VEGF-basierter Therapie (ja/nein), der Zeit seit der Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung ($\geq$ 18 Monate vs. < 18 Monate) sowie nach der geographischen Region (Region 1: Nordamerika, Westeuropa, Israel, Australien, vs. Region 2: Asien, vs. Region 3: Südamerika, Türkei, Osteuropa) stratifiziert. Für die Studie wurden 1.052 Patienten gescreent, von denen 760 Patienten randomisiert wurden. Alle randomisierten Patienten bilden die ITT-Population. Die Safety-Population umfasst 753 Patienten und ist definiert als alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Auch die **CONCUR-Studie** ist eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, zweiarmige, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie, welche jedoch nur in Asien in 25 Zentren in 5 Ländern durchgeführt wurde. Die Ein- und Ausschlusskriterien unterscheiden sich bis auf einen Punkt, die erforderliche Vortherapie, zwischen den beiden Studien nicht voneinander. In Bezug auf die erforderliche Vortherapie weicht das entsprechende Einschlusskriterium in der CONCUR-Studie von dem in der CORRECT-Studie insofern ab, als dass eine vorherige zielgerichtete Therapie mit Anti-VEGF- bzw. Anti-EGFR-Medikamenten nicht obligatorisch vorgeschrieben war. Demzufolge waren die Patienten der CONCUR-Studie durchschnittlich weniger vortherapiert, wenn sie auch alle Fluoropyrimidin, Irinotecan und Oxaliplatin als Vortherapie erhalten haben mussten. Die geplante Zahl zu randomisierender Patienten lag bei 200, um 154 Ereignisse, d. h. Todesfälle,

für den primären Endpunkt analysieren zu können. Die Patienten wurden nach der Zeit seit der Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung (≥ 18 Monate vs. < 18 Monate) sowie nach der Metastasierung (Einzelorganmetastasen vs. multiple Organmetastasen) stratifiziert. Für die Studie wurden 243 Patienten gescreent, von denen 204 Patienten randomisiert wurden. Alle randomisierten Patienten bilden die ITT-Population. Die Safety-Population umfasst ebenfalls 204 Patienten und ist definiert als alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, was bei 100% der randomisierten Patienten der Fall war. Somit gibt es keinen quantitativen Unterschied zwischen der ITT- und der Safety-Population.

Um einen möglichst aussagekräftigen Vergleich beider Studien zu ermöglichen, wurde daher eine separate Teilpopulation der CONCUR-Studienpatienten gebildet, die den Einschlusskriterien der CORRECT-Studie (und dem Indikationstext von Stivarga®) entspricht. Diese im vorliegenden Dossier als „**Label-konforme Teilpopulation**“ bezeichnete Population umfasst 75 Patienten, 50 in der Regorafenib + BSC-Gruppe und 25 in der Placebo + BSC-Gruppe. Genauere Angaben zur Selektion dieser Patienten finden sich in einer tabellarischen Übersicht hinterlegt in Modul 5 (Modul5\Dateien_Modul4\AWG_A\Volltexte; (40).

Die Zuteilung zu den Behandlungsarmen erfolgte in beiden Studien randomisiert im Verhältnis 2:1 (Regorafenib + BSC zu Placebo + BSC).

Die jeweils den Behandlungsarmen zugeordneten Patienten erhielten in beiden Studien entweder 160 mg (vier Tabletten zu 40 mg) Regorafenib einmal täglich für drei Wochen, gefolgt von einer Woche Pause, oder vier Placebotabletten einmal täglich für drei Wochen, gefolgt von einer Woche Pause. Die Studienmedikation wurde morgens mit ca. 240 ml Flüssigkeit nach einem fettarmen Frühstück (< 30% Fettanteil) eingenommen. In beiden Armen wurde zusätzlich BSC angewandt. BSC umfasste jedwede Medikation oder Behandlung, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und eine Verbesserung der Lebensqualität bewirkt, wie z. B. Antibiotika, Analgetika, Strahlentherapie zur Schmerzlinderung (auf Knochenmetastasen beschränkt), Kortikosteroide, Transfusionen, Psychotherapie, Wachstumsfaktoren, palliative Chirurgie. Ausgenommen waren andere medikamentöse Tumortherapien (experimentell oder zugelassen).

Die Patienten wurden in beiden Studien bis zur Krankheitsprogression behandelt oder bis eines der folgenden Kriterien eintrat:

- Abbruch auf eigenen Wunsch des Patienten,
- wenn nach Meinung des Prüfarztes ein weiterer Verbleib in der Studie für den Patienten nachteilig wäre,
- bei Auftreten schwerer allergischer Reaktionen,
- bei Auftreten anderer UE, die als so schwer angesehen wurden, dass sie die Beendigung der Studienbehandlung erforderlich machten,
- bei substantieller Non-Compliance des Patienten,

- bei Patientinnen, die einen positiven Schwangerschaftstest im Verlauf der Studie aufwiesen,
- bei Gebrauch illegaler Drogen oder Substanzen, die nach Einschätzung des Prüfarztes entweder eine Unverträglichkeit auslösen oder anderweitig zur Beeinflussung der Studienergebnisse beitragen würden,
- bei Auftreten einer Zweitneoplasie,
- Patienten, die aus der Beobachtung verloren gingen (*Lost to follow-up*),
- Patienten, die mehr als 28 aufeinanderfolgende Tage die Einnahme der Studienmedikation unterbrechen mussten,
- wenn mehr als zwei Dosisreduktionen der Studienmedikation notwendig waren (Dosismodifikationen folgten prädefinierten Dosisreduktionsstufen und waren im jeweiligen Prüfplan ausführlich dargelegt).

Primärer Endpunkt in beiden Studien war das Gesamtüberleben (OS). Sekundäre Endpunkte waren in beiden Studien das progressionsfreie Überleben (PFS), die objektive Tumoransprechrate (ORR) und die Krankheitskontrollrate (DCR). Tertiäre Endpunkte umfassten die Dauer des Tumoransprechens und der Tumorstabilisierung, gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL) und Morbidität gemessen anhand der Instrumente EORTC QLQ-C30 und EQ-5D, die Pharmakokinetik von Regorafenib sowie die explorative Evaluierung von Biomarkern anhand von drei genetischen und 15 nicht-genetischen Parametern. Die Sicherheitsbewertung basierte auf der Anamnese, den Vitalparametern, der körperlicher Untersuchung, der Überprüfung der Begleitmedikation und unerwünschter bzw. schwerwiegender unerwünschter Ereignisse, einschließlich der Laborparameter sowie kardialer Parameter aus dem Elektrokardiogramm (EKG), der Echokardiographie oder dem *Multi Gated Acquisition* (MUGA)-Scan.

Beide Studien umfassten eine Screeningperiode (28 Tage bis einen Tag vor Beginn des ersten Zyklus), eine Behandlungsperiode (Zyklen von vier Wochen Dauer), eine Nachbeobachtungsperiode zur Sicherheit (bis 30 Tage nach der Visite zum Ende der Therapie) sowie eine Nachbeobachtungsperiode (einmal monatlich per Telefonkontakt bis Studienende). Innerhalb eines jeden Zyklus waren zwei Visiten im Studienzentrum vorgesehen (Tag 1 und Tag 15). Hier wurden Sicherheitsbewertungen anhand der Anamnese, körperlicher und laborchemischer Untersuchungen sowie Untersuchungen mittels EKG und Echokardiographie bzw. MUGA-Scan vorgenommen. Eine genaue Vorgabe, wann welche Untersuchung bzw. Maßnahme vorzunehmen war, enthielt der Prüfplan. Zusätzlich wurden bei ungefähr 150 Patienten Blutproben zur Bestimmung pharmakokinetischer Parameter gewonnen. Darüber hinaus waren die Patienten aufgefordert, jeweils zu Beginn der Visite am Tag 1 eines jeden Zyklus die Fragebogen zur HrQoL bzw. Morbidität EORTC QLQ-C30 sowie EQ-5D auszufüllen.

In beiden Studien evaluierte ein *Data Monitoring Committee* (DMC), besetzt mit drei Experten aus der medizinischen Onkologie und einem Biostatistiker, die Sicherheitsdaten während der Studie in regelmäßigen Intervallen. Primärer Zweck des DMC war die

Gewährleistung der Sicherheit der Studienteilnehmer in der Studie. Nachdem der primäre Endpunkt in der jeweiligen Studie erreicht wurde und die Ergebnisse eine positive Nutzen-Risiko-Relation zeigte, wurde den Patienten im Placeboarm, die noch keine Progression aufwiesen, angeboten, Regorafenib in einem offenen Behandlungsregime zu erhalten. Dies wurde jeweils mittels eines Prüfplan-Amendments ermöglicht (41).

Da in der CORRECT-Studie zwischen *data cut-off* (21. Juli 2011) und der Auswertung bzw. Kommunikation der Ergebnisse an die Prüfzentren mehrere Monate vergingen, wurde mit den Zulassungsbehörden vereinbart, eine weitere Analyse nur zum OS zum Zeitpunkt unmittelbar vor Beginn des Cross-overs durchzuführen. Das Cut-off-Datum dafür war der 13. November 2011. Diese Analyse basierte auf 566 der ursprünglich 582 geplanten Todesfälle (97%).

Patienten in der CORRECT-Studie waren zu 78% kaukasischen enthnischen Ursprungs, während alle Patienten der CONCUR-Studie asiatischen ethnischen Ursprungs waren. Eine sorgfältige Analyse von intrinsischen (z. B. Geschlecht, Alter, ECOG PS, KRAS-Status, Vortherapie, Krankheitsfaktoren, Pharmakokinetik von Regorafenib und seiner beiden aktiven Metaboliten M-2 und M-5) und extrinsischen Faktoren (z. B. Rauchen, Alkoholkonsum, Ernährung, Stress, physische Aktivität, Sonnenlichtexposition in Verbindung mit den Vitamin D-Spiegeln), die das Therapieansprechen beeinflussen könnten, ergab, dass keiner der untersuchten Faktoren einen behandlungsrelevanten inter-ethnischen Unterschied zwischen den Studienpopulationen der CONCUR- und CORRECT-Studie darstellt. Auch die Sicherheitsdaten im Allgemeinen sowohl zwischen der CONCUR- und CORRECT-Studie als auch in der gepoolten Analyse aus drei Phase III-Studien (incl. der Zulassungsstudie GRID bei gastrointestinalen Stromatumoren) zwischen Asiaten und Nicht-Asiaten sind konsistent und spiegeln das bekannte Sicherheitsprofil von Regorafenib wieder. Eine ausführliche Darstellung zur Vergleichbarkeit der Studienpopulationen der CORRECT- und CONCUR-Studie erfolgt im Abschnitt 4.3.1.3.3.1.

Zusammenfassend weist die Ähnlichkeit des Therapieeffektes (Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit) bei Patienten, die - unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit - eine ähnliche Vortherapie erhielten, auf eine ethnische Insensitivität von Regorafenib hin und erlaubt die Extrapolation der Daten der CONCUR-Studie auf eine kaukasische (mitteleuropäische) Bevölkerung.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-18: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
CORRECT 14387	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
CONCUR 15808	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Randomisierung und Verdeckung der Gruppenzugehörigkeit

In beiden Studien wurden die geeigneten Patienten am Ende der Screeningperiode zufällig im Verhältnis 2:1 verblindet den Behandlungsarmen Regorafenib + BSC oder Placebo + BSC zugeteilt. Um dies zu gewährleisten, wurde eine Randomisierungsliste seitens des BAYER-Randomisierungsmanagers mit Hilfe eines Computerprogramms erzeugt, und zwar mit einem unizentrischen Randomisierungsschema. Die Randomisierungsnummer für jeden einzelnen Patienten erfuhr der Prüfarzt durch ein IVRS. Der Prüfarzt oder sein Beauftragter rief das IVRS an, nachdem die Erfüllung aller Ein- und Ausschlusskriterien bestätigt wurde. Das IVRS vergab eine Randomisierungsnummer für den Patienten, die dazu genutzt wurde, den Patienten einem Behandlungsarm zuzuordnen. Patienten mussten innerhalb von sieben Tagen nach der Randomisierung mit der Studienbehandlung beginnen. War dies nicht der Fall, musste der Sponsor unter Angabe des Grundes, warum die Behandlung nicht begonnen wurde, benachrichtigt werden.

Die Randomisierung wurde in der CORRECT-Studie stratifiziert nach:

- Vorangegangener Anti-VEGF-Therapie (ja/nein),
- Zeit seit der Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung (≥ 18 Monate vs. < 18 Monate)
- Geographische Region 1 (Nordamerika, Westeuropa, Israel, und Australien) vs. Region 2 (Asien) vs. Region 3 (Südamerika, Türkei und Osteuropa). Um eine ausgewogene Repräsentation der drei Regionen zu gewährleisten, sollten in der Region 2 (Asien) nicht mehr als 250 Patienten randomisiert werden.

Die Randomisierung wurde in der CONCUR-Studie stratifiziert nach:

- Anzahl der Organe mit Metastasen (solitär/multipel),
- Zeit seit der Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung (≥ 18 Monate vs. < 18 Monate).

Die Stratifizierungen erfolgten in beiden Studien ebenfalls über das IVRS und dem darin hinterlegten Randomisierungs- und Stratifizierungsschema.

Die Geheimhaltung der Gruppenzugehörigkeit war durch das zentralisierte Randomisierungsverfahren und durch die zentrale, computergesteuerte Vergabe der Patientennummern über das IVRS in beiden Studien gewährleistet.

Somit ist sowohl die Generierung der Randomisierungssequenz als auch die Verdeckung der Zuteilung zu den Behandlungsarmen in beiden Studien als angemessen zu bewerten.

Verblindung

Die Patienten wurden in beiden Studien randomisiert, um Regorafenib oder ein identisch aussehendes Placebo in einer doppelblinden Art und Weise zu erhalten, d. h. weder der Prüfarzt, Sponsor, noch der Patient wussten, welche Behandlungsmethode dem Patienten zugeteilt wurde. Zur Gewährleistung der Aufrechterhaltung der Verblindung waren die Regorafenib- und Placebo-Tabletten optisch identisch.

Patienten nahmen einmal pro Tag vier 40 mg-Tabletten oral ein. Zur Gewährleistung der Verblindung wurde die Studienmedikation (Regorafenib oder Placebo) mit einer nur einmal vorkommenden Packungsnummer versehen, die auf jede Flasche aufgedruckt wurde und durch das IVRS dem jeweiligen Patienten zugeordnet war. Beabsichtigt wurde, dass alle Patienten, ihre Familien, die Studienteammitglieder (im Studienzentrum, in den teilnehmenden klinischen Forschungsoragnisationen [CRO, engl. *Clinical Research Organisation*]) und die Mitglieder des DMC gegenüber der jeweiligen Gruppenzuteilung bis zum Studienende verblindet waren, mit folgenden Ausnahmen:

- Der unabhängige Biostatistiker sowie der unabhängige Statistikprogrammierer, welche für die vorläufigen Tabellen, Listen und Grafiken für den DMC-Review verantwortlich waren. Die mit diesen Aufgaben betraute Personenzahl wurde so gering wie möglich gehalten. Ferner wurden diesen Personen keine anderen Aufgaben im Zusammenhang mit der Studie zugeteilt, und sie wurden aus der Aufdeckung der Zuteilung zu den Behandlungsgruppen ausgeschlossen.
- DMC – im Falle, dass eine Entblindung zur umfassenden Evaluierung eines frühzeitigen Studienabbruchs bezüglich der Wirksamkeit / Unwirksamkeit oder Sicherheit nötig würde. Die Prozeduren zur Entblindung und die Kontrolle der unverblindeten Daten wurden in der DMC-Charta beschrieben.
- Laborpersonal, welches die Blut-Serumanalysen für die pharmakokinetischen Analysen und weitere Labortests durchführte.
- Unverblindete Sicherheitsbeauftragte und das Ethikkomitee, welche die SUE berichteten, mit Ausnahme von Tod, da das OS der primäre Endpunkt war.

Die Übermittlung von Ergebnissen an die jeweiligen Studienzentren war nicht zugelassen. Der Datentransfer zu den klinischen Datenbanken erfolgte bis zum Datenbankschluss (*Database Lock*). Bei unbeabsichtigter Entblindung wurde die vorgesehene Behandlung

weitergeführt und die unverblindete Information im Datenerhebungssbogen (CRF, engl. *Case Report Form*) erfasst.

Vor Datenbankschluss und Entblindung der Studie wurde ein statistischer Analyseplan erstellt, auf Basis dessen die Analyse durchgeführt wurde. Somit ist eine ergebnisgesteuerte Analyse auszuschließen.

In beiden Studien wurden keine weiteren das Verzerrungspotential beeinflussenden Punkte festgestellt. Insgesamt ist das Verzerrungspotential auf Studienebene in beiden Studien als niedrig einzuschätzen.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-19: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Mortalität: Gesamtüberleben (OS)**	**Morbidität / Mortalität: Progressionsfreies Überleben (PFS)[13]**	**Morbidität anhand EORTC QLQ-C30[14]**
CORRECT 14387	Ja	ja	ja
CONCUR 15808	Ja	ja	ja
Studie	**Gesundheitsbezogene Lebensqualität QLQ-C30[15]**	**Gesundheitsbezogene Lebensqualität EQ-5D**	**Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit[16]**
CORRECT 14387	Ja	ja	ja
CONCUR 15808	Ja	ja	ja

[13] Der Endpunkt Morbidität/Mortalität: Progressionsfreies Überleben (PFS) umfasst zudem die das PFS unterstützenden Endpunkte „Objektive Tumoransprechrate (ORR), Tumorkontrollrate (DCR) und Zeit bis zur ECOG-PS-Verschlechterung“. ORR, DCR und ECPG-PS werden nicht zur Bestimmung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen.

[14] Der Endpunkt Morbidität wird anhand der symptombezogenen Fragen 1-25 aus dem Instrument EORTC QLQ-C30 bewertet.

[15] Der Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität QLQ-C30“ setzt sich zusammen aus den Analysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität anhand der Fragen 26-30 des Instruments EORTC QLQ-C30.

[16] Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit“ setzt sich zusammen aus den Unterkategorien Zeit bis zum Auftreten jeweils des ersten „UE CTCAE Grad 3 + 4“, „UE CTCAE Grad ≥ 3“, „UE CTCAE Grad ≥ 4“, „SUE“ und „UE, die zum Studienabbruch führten“. Unterstützend werden auch die Inzidenzen der Unterkategorien unerwünschter Ereignisse dargestellt.

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-20: Operationalisierung von „Gesamtüberleben“

Studie	Operationalisierung
CORRECT 14387	Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS) als Maß für die Mortalität gemessen vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Tod (aufgrund jeglicher Ursache). Nach Beendigung der aktiven Studienbehandlung wurde das OS in der Nachbeobachtungszeit monatlich per Telefoninterview erhoben. Die Überlebenszeit von Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse nicht verstorben waren, wurde zum letzten bekannten Lebensdatum oder Datum der verloren gegangenen Nachbeobachtung (*Lost to follow-up*) zensiert. Die Analyse basierte auf der ITT-Population, in der alle randomisierten Patienten eingeschlossen waren. Die Patienten wurden in der Gruppe analysiert, in die sie randomisiert wurden, unabhängig von der wirklichen Behandlung. Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen wurden Überlebenszeitanalysen nach der Kaplan-Meier-Methode und die HR von Regorafenib vs. Komparator mittels eines stratifizierten Cox-Modells herangezogen, stratifiziert nach Vorbehandlung mit VEGF-Medikamenten (ja/nein), Zeit seit Diagnose der metastasierten Erkrankung (≥ 18 Monate, < 18 Monate) und geographischer Region (1 = Nordamerika, Westeuropa, Israel, Australien; 2 = Asien; 3 = Südamerika, Türkei, Osteuropa).
CONCUR 15808	Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS) als Maß für die Mortalität gemessen vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Tod (aufgrund jeglicher Ursache). Nach Beendigung der aktiven Studienbehandlung wurde das OS in der Nachbeobachtungszeit monatlich per Telefoninterview erhoben. Die Überlebenszeit von Patienten, die zum Zeitpunkt der Analyse nicht verstorben waren, wurde zum letzten bekannten Lebensdatum oder Datum der verloren gegangenen Nachbeobachtung (*Lost to follow-up*) zensiert. Die Analysen basierten jeweils auf der ITT-Population, in der alle randomisierten Patienten eingeschlossen waren. Die Patienten wurden in der Gruppe analysiert, in die sie randomisiert wurden, unabhängig von der wirklichen Behandlung. Die Analysen wurden für folgende zwei Populationen durchgeführt: 1. für die Label-konforme Teilpopulation; 2. für die Gesamtpopulation. Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen wurden Überlebenszeitanalysen nach der Kaplan-Meier-Methode und die HR von Regorafenib vs. Komparator mittels eines stratifizierten Cox-Modells herangezogen, stratifiziert nach Vorhandensein von Organen mit Metastasen (solitär/multipel) und Zeit seit Diagnose der metastasierten Erkrankung (≥ 18 Monate, < 18 Monate).

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesamtüberleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CORRECT 14387	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CONCUR 15808	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der primäre Endpunkt Mortalität (OS) wurde in beiden Studien verblindet erhoben. Die Berechnungen erfolgten nach dem ITT-Prinzip.

Auf der Grundlage des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist auch das Verzerrungspotential des Endpunkts OS als niedrig einzustufen. Verblindung und ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt. Fehlende Daten wurden zensiert. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Mortalität ist somit als niedrig einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

CORRECT-Studie 14387

Hauptanalyse für das mediane Gesamtüberleben (OS) in der RCT CORRECT 14387

Tabelle 4-22: Ergebnisse für „Gesamtüberleben“ aus RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (21. Juli 2012; ITT-Population)

Studie	Behand-lungsarm	N	Gesamtüberleben (OS) in Tagen, Median (95%-KI)	Mortalität, n (%)	Hazard Ratio[a] (95%-KI) p-Wert
CORRECT 14387	Regorafenib + BSC	505	196 (178; 222)	275 (54,5%)	0,774 (0,636; 0,942) 0,0052
	Placebo + BSC	255	151 (134; 177)	157 (61,6%)	

a: stratifiziert entsprechend den Angaben im CRF nach Vorbehandlung mit VEGF Medikamenten (ja/nein), Zeit seit Diagnose der metastasierten Erkrankung (≥ 18 Monate, < 18 Monate) und geographischer Region (1 = Nordamerika, Westeuropa, Israel, Australien; 2 = Asien; 3 = Südamerika, Türkei, Osteuropa)

Quelle: CSR RCT CORRECT 14387: Tabelle 14.2/1 und 14.2/2 (36)

Für das Gesamtüberleben in der CORRECT-Studie wurden die Anzahl an Ereignissen sowie die medianen Überlebenszeiten extrahiert. Für die Gruppenvergleiche (Cox-Proportional-Hazard-Model) wurden HR mit den zugehörigen 95%-KI und p-Werten extrahiert. Das adjustierte HR und der Log-Rank-Test berücksichtigten Faktoren, nach denen die Randomisierung stratifiziert war.

Der 21. Juli 2011 war das Cut-off-Datum für die zweite geplante Zwischenanalyse, die für den Zeitpunkt des Eintretens von ca. 70% der erwarteten Todesfälle geplant war (die erste Zwischenanalyse dient lediglich der Prüfung auf Vergeblichkeit [*Futility*]). Insgesamt verstarben bis zu diesem Zeitpunkt 432 Patienten der ITT-Population: 275 Patienten (54,5%) in der Regorafenib + BSC-Gruppe und 157 Patienten (61,6%) in der Placebo + BSC-Gruppe. Zu diesem Zeitpunkt resultierte die Behandlung mit Regorafenib bezüglich des Gesamtüberlebens in einer Risikominderung von 22,6% im Vergleich zu Placebo. Die HR betrug 0,774, das 95%-KI lag zwischen 0,636 und 0,942 (p = 0,0052). Das mediane Gesamtüberleben betrug 196 Tage in der Regorafenib-Gruppe und 151 Tage in der Placebo-Gruppe. Das mediane Gesamtüberleben verbesserte sich somit um 29,8%. Die relative Verbesserung betrug in der 6-Monats-Überlebensrate 20,7% (52,5% in der Regorafenib + BSC-Gruppe und 43,5% in der Placebo + BSC-Gruppe), in der 9-Monats-Überlebensrate 24% (38,2% in der Regorafenib + BSC-Gruppe und 30,8% in der Placebo + BSC-Gruppe). Die Wirksamkeit von Regorafenib + BSC auf das Gesamtüberleben war weitgehend konsistent über die Subgruppen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2). Die Signifikanz des Behandlungseffektes auf das Gesamtüberleben war nach der Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren in einer multivariaten Analyse robust: Das adjustierte HR betrug 0,773 (95%-KI [0,634; 0,942], p = 0,0053).

Die Kaplan-Meier-Kurven für beide Therapiearme verlaufen über den ersten Zyklus (28 Tage) zusammen, bevor sie sich deutlich separieren (siehe Abbildung 2).

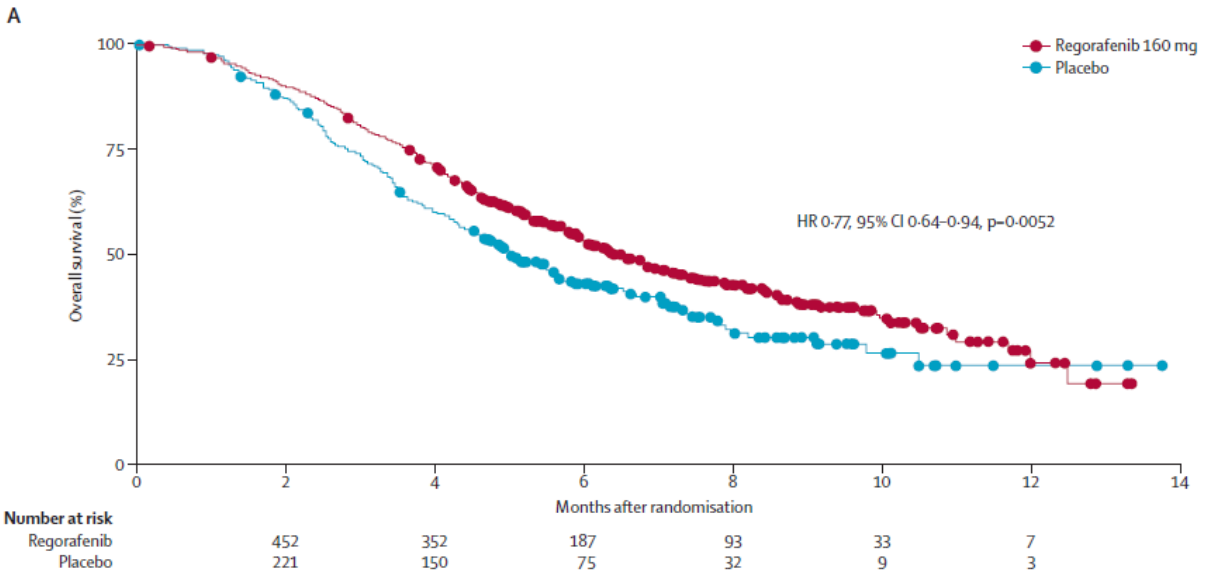


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für „Gesamtüberleben“ aus RCT CORRECT (ITT-Population) (37)

Sensitivitätsanalyse für das mediane Gesamtüberleben (OS) in der RCT CORRECT 14387

In Bezug auf das Gesamtüberleben wurden zwei Sensitivitätsanalysen durchgeführt: eine an unstratifizierten Daten und die andere anhand der Stratifizierungsinformationen aus dem IVRS. Dieser Ansatz wurde aufgrund der Misstratifikation einiger Patienten gewählt. Insgesamt wurden für 33 Patienten (15 in der Placebo + BSC-Gruppe und 18 in der Regorafenib + BSC-Gruppe) nicht zutreffende Stratifizierungsinformationen im IVRS hinterlegt. Für fünf Patienten (drei in der Placebo + BSC-Gruppe und zwei in der Regorafenib + BSC-Gruppe) war die Stratifizierungsvariable „geographische Region" aufgrund einer Fehlprogrammierung im IVRS zu Studienbeginn betroffen. Nachdem dieser Fehler behoben wurde, kam es zu keinen weiteren Misstratifizierungen in Bezug auf diese Variable. Für die Stratifizierungsvariable „vorherige Anti-VEGF-Therapie" kam es bei sieben Patienten (drei in der Placebo + BSC-Gruppe und vier in der Regorafenib + BSC-Gruppe) zu einem Mismatch zwischen IVRS und den Angaben im CRF. Für die Stratifizierungsvariable „Zeit seit der Diagnose des Stadiums IV" kam es bei 23 Patienten (elf in der Placebo + BSC-Gruppe und zwölf in der Regorafenib + BSC-Gruppe) zu einem Mismatch zwischen IVRS und den Angaben im CRF. Zwei der insgesamt 33 Patienten wurden für mehr als einen Faktor misstratifiziert.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen sind in Tabelle 4-23 dargestellt. Diese unterstützten die Ergebnisse der primären Analyse und waren mit ihnen konsistent. Daher sind die Ergebnisse der primären Analyse des OS schlüssig für einen definitiven Überlebensvorteil bei Patienten, die mit Regorafenib behandelt wurden.

Tabelle 4-23: Sensitivitätsanalyse für „Gesamtüberleben" aus RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

CORRECT 14387	**Gesamtüberleben**	**Differenz der Überlebensraten**
OS – stratifiziert[a]	Regorafenib - Placebo nach Monat 3 (95%-KI)	7,6% (1,1%; 14,1%)
	Regorafenib - Placebo nach Monat 6 (95%-KI)	9,1% (1,2%; 16,9%)
	Regorafenib - Placebo nach Monat 9 (95%-KI)	7,4% (-1,3%; 16,2%)
	Regorafenib - Placebo nach Monat 12 (95%-KI)	0,2% (-12,3%; 12,8%)
	Hazard Ratio (Regorafenib/Placebo)	0,773
	95%-KI für Hazard Ratio	(0,634; 0,942)
	Einseitiger p-Wert aus Log-Rank-Test (stratifiziert)[b]	0,0053
OS –	Regorafenib - Placebo nach Monat 3 (95%-KI)	7,6% (1,1%; 14,1%)

CORRECT 14387	Gesamtüberleben	Differenz der Überlebensraten
unstratifiziert	Regorafenib - Placebo nach Monat 6 (95%-KI)	9,1% (1,2%; 16,9%)
	Regorafenib - Placebo nach Monat 9 (95%-KI)	7,4% (-1,3%; 16,2%)
	Regorafenib - Placebo nach Monat 12 (95%-KI)	0,2% (-12,3%; 12,8%)
	Hazard Ratio (Regorafenib/Placebo)	0,767
	95%-KI für Hazard Ratio	(0,630; 0,933)
	Einseitiger p-Wert aus Log-Rank-Test (unstratifiziert)[c]	0,0039

a: stratifiziert nach Randomisierung basierend auf Daten des IVRS;

b: Eine HR < 1 gibt eine Überlegenheit von Regorafenib 160 mg (experimenteller Arm) über Placebo (Kontrollarm) an. Die HR und ihr 95%-KI basierte auf einem Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach vorheriger Therapie mit Anti-VEGF-Arzneimitteln (ja/nein), der Zeit seit der Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung (≥ 18 Monate vs. < 18 Monate) und der geographischen Region 1 (Nordamerika, Westeuropa, Israel, Australien) vs. Region 2 (Asien) vs. Region 3 (Südamerika, Türkei, Osteuropa).

c: Die Hazard Ratio und ihr 95%-KI basierte auf einem Cox-Regressionsmodell, unstratifiziert.

Quelle: CSR RCT CORRECT 14387: Tabelle 14.2/3 und 14.2/4 (36)

Zusatzanalyse für das mediane Gesamtüberleben in der Studie CORRECT 14387 zum Zeitpunkt des Cross-overs (*data cut-off* 13. November 2011)

Da zwischen *data cut-off* für die zweite geplante Zwischenanalyse (21. Juli 2011) und der Auswertung bzw. Kommunikation der Ergebnisse an die Prüfzentren mehrere Monate vergingen, wurde mit den Zulassungsbehörden vereinbart, eine weitere deskriptive Analyse nur zum OS zum Zeitpunkt unmittelbar vor Beginn des Cross-overs durchzuführen. Das Cut-off-Datum dafür war der 13. November 2011. Diese Analyse basierte auf 566 der ursprünglich 582 geplanten Todesfälle (97%).

Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-24 dargestellt.

Tabelle 4-24: Ergebnisse für „Gesamtüberleben“ aus RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (deskriptive Zusatzanalyse, ITT-Population)

Studie	Behand-lungsarm	N	Gesamtüberleben (OS) in Tagen, Median (95%-KI)	Mortalität, n (%)	Hazard Ratio[a] (95%-KI) p-Wert
CORRECT 14387	Regorafenib + BSC	505	194 (177; 214)	369 (73,1)	0,790 (0,664; 0,939) 0,0038
	Placebo + BSC	255	152 (134; 178)	197 (77,3)	

a: stratifiziert entsprechend den Angaben im CRF nach Vorbehandlung mit VEGF Medikamenten (ja/nein), Zeit seit Diagnose der metastasierten Erkrankung (≥ 18 Monate, < 18 Monate) und geographischer Region (1 = Nordamerika, Westeuropa, Israel, Australien; 2 = Asien; 3 = Südamerika, Türkei, Osteuropa);

Quelle: CSR RCT CORRECT 14387_ZA6: Tabelle 14.2/1 und Tabelle 14.2/2 (42) und (43)

Die ermittelte HR dieser zusätzlichen deskriptiven Analyse des Gesamtüberlebens weicht nur geringfügig von der HR der primären Analyse ab (0,790 vs. 0,774). Die KI sind ebenfalls sehr ähnlich (0,664 bis 0,939 vs. 0,636 bis 0,942). Damit bestätigt diese zusätzliche deskriptive Analyse anhand von 97% der ursprünglich geplanten Todesfälle den Überlebensvorteil von Regorafenib + BSC gegenüber Placebo + BSC.

CONCUR-Studie 15808

Für das Gesamtüberleben in der CONCUR-Studie wurden die Anzahl an Ereignissen sowie die medianen Überlebenszeiten extrahiert. Für die Gruppenvergleiche (Cox-Proportional-Hazard-Model) wurden HR mit den zugehörigen 95%-KI und p-Werten extrahiert. Die adjustierte HR und der Log-Rank-Test berücksichtigten Faktoren, nach denen die Randomisierung stratifiziert war.

Der 29. November 2013 war das Cut-off-Datum für die geplante formale Analyse des Gesamtüberlebens.

CONCUR-Studie 15808 – Label-konforme Teilpopulation

Tabelle 4-25: Ergebnisse für „Gesamtüberleben“ der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Studie	Behand-lungsarm	N	Gesamtüberleben (OS) in Tagen, Median (95%-KI)	Mortalität, n (%)	Hazard Ratio[a] (95%-KI) p-Wert
CONCUR 15808 – Label-konforme Teilpopu-lation	Regorafenib + BSC	50	183 (151; 403)	36 (72,0)	0,684 (0,397; 1,182) 0,1859
	Placebo + BSC	25	203 (105; 266)	22 (88,0)	

a: stratifiziert entsprechend den Angaben im CRF nach Vorhandensein von Organen mit Metastasen (solitär/multipel) und Zeit seit Diagnose der metastasierten Erkrankung (≥ 18 Monate, < 18 Monate);

Quelle: SCO:SSiS, 2015 (44)

Insgesamt verstarben bis zu diesem Zeitpunkt 58 Patienten der Label-konformen ITT-Population: 36 Patienten (72%) in der Regorafenib + BSC-Gruppe und 22 Patienten (88%) in der Placebo + BSC-Gruppe. Die HR betrug 0,684, das 95%-KI lag zwischen 0,397 und 1,182 (p = 0,1859). Das mediane Gesamtüberleben betrug 183 Tage in der Regorafenib-Gruppe und 203 Tage in der Placebo-Gruppe. Die relative Verbesserung in der 12-Monats-Überlebensrate betrug 85% (37% in der Regorafenib + BSC-Gruppe und 20% in der Placebo + BSC-Gruppe). Die Wirksamkeit von Regorafenib + BSC auf das Gesamtüberleben war weitgehend konsistent über die Subgruppen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Die Kaplan-Meier-Kurven für beide Therapiearme verlaufen über die ersten sechs Monate zusammen, bevor sie sich deutlich separieren (siehe Abbildung 3).

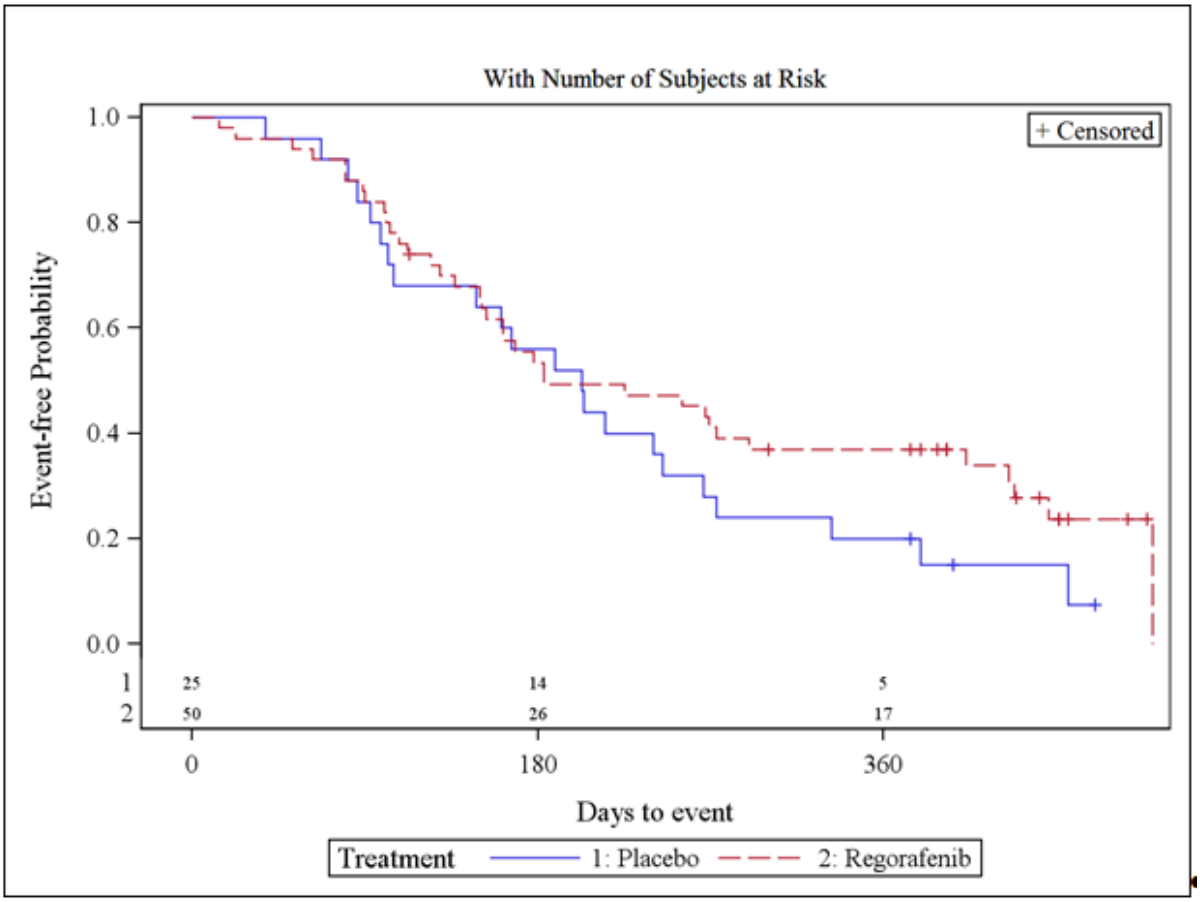


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve für „Gesamtüberleben“ aus RCT CONCUR (Label-konforme ITT-Teilpopulation) (44)

CONCUR-Studie 15808 – Gesamtpopulation

Als Sensitivitätsanalyse werden im Folgenden die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie CONCUR 15808 dargestellt.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für „Gesamtüberleben" der Gesamtpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Studie	Behand-lungsarm	N	Gesamtüberleben (OS) in Tagen, Median (95%-KI)	Mortalität, n (%)	Hazard Ratio[a] (95%-KI) p-Wert
CONCUR 15808 – Gesamt-population	Regorafenib + BSC	136	269 (221; 297)	95 (69,9)	0,55 (0,395; 0,765) 0,000159
	Placebo + BSC	68	191 (147; 231)	60 (88,2)	

a: stratifiziert entsprechend den Angaben im CRF nach Vorhandensein von Metastasen (solitär/multipel) und Zeit seit Diagnose der metastasierten Erkrankung (≥ 18 Monate, < 18 Monate)

Quelle: CSR RCT CONCUR 15808: Tabelle 9-2, 14.2/1 und 14.2/2 (38)

Insgesamt verstarben bis zu diesem Zeitpunkt 155 Patienten der ITT-Population: 95 Patienten (69,9%) in der Regorafenib + BSC-Gruppe und 60 Patienten (88,2%) in der Placebo + BSC-Gruppe. Die HR betrug 0,55, das 95%-KI lag zwischen 0,395 und 0,765 (p = 0,000159). Das mediane Gesamtüberleben betrug 269 Tage in der Regorafenib-Gruppe und 191 Tage in der Placebo-Gruppe. Die relative Verbesserung in der 6-Monats-Überlebensrate betrug 24,4% (65,8% in der Regorafenib + BSC-Gruppe und 52,9% in der Placebo + BSC-Gruppe); die Verbesserung in der 9-Monats-Überlebensrate betrug 97,1% (47,7% in der Regorafenib + BSC-Gruppe und 24,2% in der Placebo + BSC-Gruppe); die Verbesserung in der 12-Monats-Überlebensrate betrug 120,5% (36,6% in der Regorafenib + BSC-Gruppe und 16,6% in der Placebo + BSC-Gruppe). Die Wirksamkeit von Regorafenib + BSC auf das Gesamtüberleben war weitgehend konsistent über die Subgruppen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2). Die Signifikanz des Behandlungseffekts auf das Gesamtüberleben war nach der Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren in einer multivariaten Analyse robust: Die adjustierte HR betrug 0,564 (95%-KI [0,406; 0784], p = 0,000278).

Die Kaplan-Meier-Kurven für beide Therapiearme verlaufen bis ca. zur ersten Tumorkontroll-untersuchung zusammen, bevor sie sich deutlich separieren (siehe Abbildung 4).

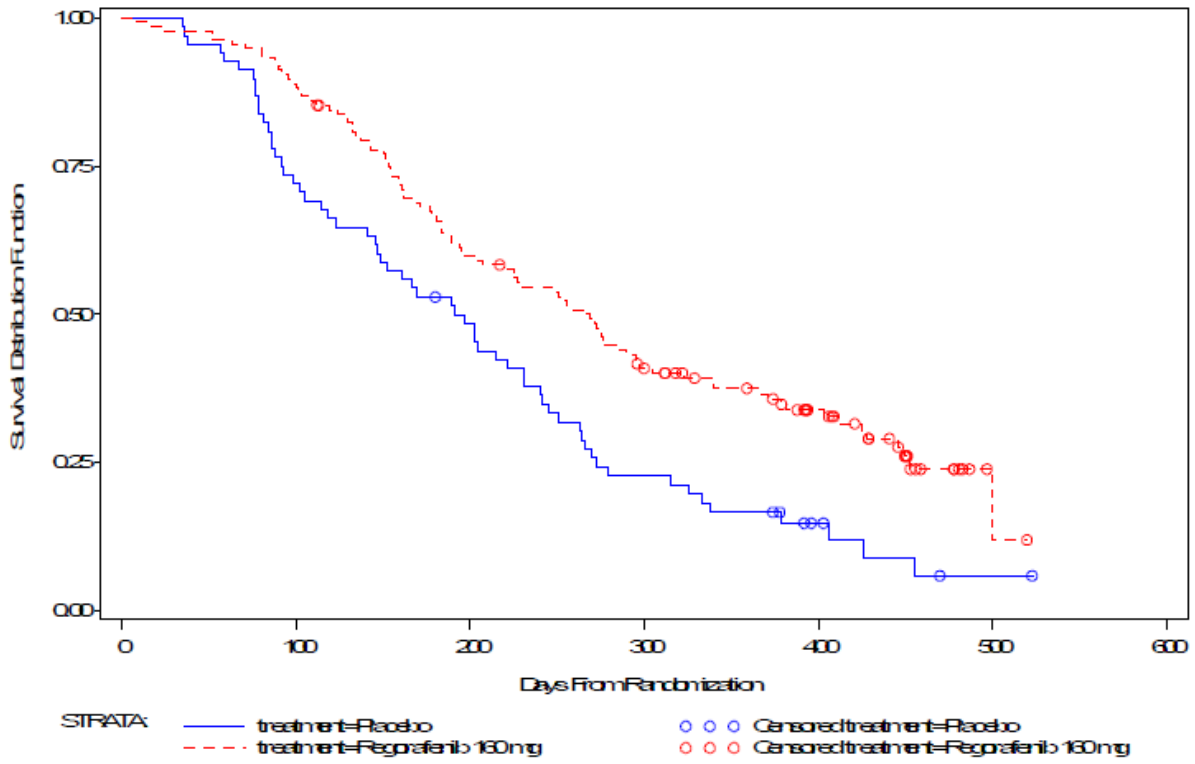


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve für „Gesamtüberleben“ aus RCT CONCUR (ITT-Gesamtpopulation; Quelle: CSR RCT CONCUR: Abbildung 9-1, 14.2/1 (38))

Sensitivitätsanalyse für das mediane Gesamtüberleben (OS) in der Gesamtpopulation der RCT CONCUR 15808

Drei präspezifizierte Sensitivitätsanalysen des Gesamtüberlebens wurden durchgeführt: eine an unstratifizierten Daten, eine anhand der Stratifizierungsinformationen aus dem IVRS sowie eine stratifiziert nach der vorherigen zielgerichteten Antitumortherapie (zielgerichtete Tumortherapie definiert als Anti-VEGF- oder Anti-EGFR-Therapie oder beides).

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen sind in Tabelle 4-27 dargestellt. Diese unterstützten die Ergebnisse der primären Analyse und waren mit ihnen konsistent. Daher sind die Ergebnisse der primären Analyse des Gesamtüberlebens schlüssig für einen definitiven Überlebensvorteil bei Patienten, die mit Regorafenib behandelt wurden.

Tabelle 4-27: Präspezifizierte Sensitivitätsanalysen für „Gesamtüberleben“ der Gesamtpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CONCUR 15808	**Gesamtmortalität**	**Differenz der Überlebensraten**
OS – stratifiziert bei Randomisierung anhand der IVRS-Daten	Hazard Ratio (Regorafenib/Placebo)[a]	0,564
	95%-KI für Hazard Ratio	(0,406; 0,782)
	Einseitiger p-Wert aus Log-Rank-Test (unstratifiziert)	0,000278
OS – stratifiziert gemäß vorheriger zielgerichteter Tumortherapie[b]	Hazard Ratio (Regorafenib/Placebo)[c]	0,551
	95%-KI für Hazard Ratio	(0,395; 0,768)
	Einseitiger p-Wert aus Log-Rank-Test (unstratifiziert)	0,000186
OS – unstratifiziert	Hazard Ratio (Regorafenib/Placebo)[d]	0,565
	95%-KI für Hazard Ratio	(0,408; 0,780)
	Einseitiger p-Wert aus Log-Rank-Test (unstratifiziert)	0,000248

a: Hazard Ratio und 95%-KI basieren auf dem Cox-Regressionsmodell stratifiziert nach Einzelorganmetastasen vs. multiple Organmetastasen und Zeit von der Diagnose bis zur Metastasierung der Erkrankung (≥ 18 Monate vs. < 18 Monate).

b: Zielgerichtete Therapie definiert als Anti-VEGF- oder Anti-EGFR-Therapie oder beides;

c: Hazard Ratio und 95%-KI basieren auf dem Cox-Regressionsmodell stratifiziert nach vorheriger zielgerichteter Tumortherapie (Anti-VEGF aber keine Anti-EGFR, Anti-EGFR, aber keine Anti-VEGF-Therapie, oder beides).

d: Hazard Ratio und 95%-KI basieren auf dem Cox-Regressionsmodell;

Quelle: CSR RCT CONCUR 15808: Tabelle 9-3, 14.2/5, 14.2/6, 14.2/7 (38)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analyse für Gesamtüberleben aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Es wurde keine bedeutsame Heterogenität zwischen der Label-konformen Studienpopulation aus der CONCUR-Studie und für die beiden unterschiedlichen Datenschnittpunkte der CORRECT-Studie (Hauptanalyse ist Meta-Analyse mit Datenschnittpunkt Juli 2012; Sensitivitätsanalyse ist die Meta-Analyse mit Datenschnittpunkt November 2012) gefunden, so dass Meta-Analysen durchgeführt werden konnten. Die Randbedingungen sowie die

Ergebnisse nebst graphischer Darstellung in einem Forest-Plot sind Abbildung 5 und Abbildung 6 zu entnehmen. Die HR für das Gesamtüberleben der beiden in die Meta-Analyse eingegangenen Patientenpopulationen beträgt in der Hauptanalyse 0,76 mit einem 95%-KI von [0,63; 0,92] und einem p-Wert von 0,004. Die Sensitivitätsanalyse auf Basis des zweiten Datenschnitts zeigt ein sehr ähnliches Ergebnis.

Die beiden durchgeführten Meta-Analysen zum Gesamtüberleben bestätigen den beträchtlichen Therapieeffekt von Regorafenib auf den Endpunkt Gesamtüberleben.

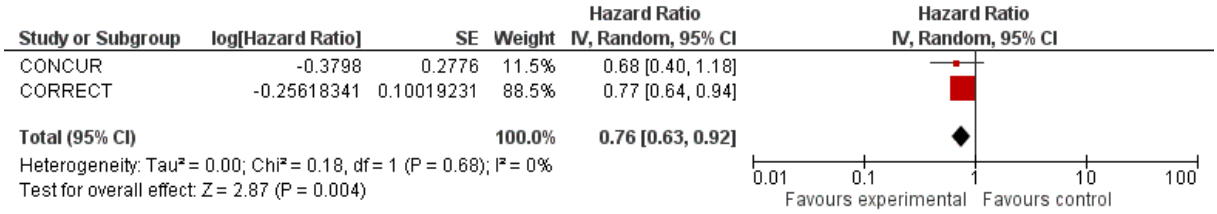


Abbildung 5: Meta-Analyse für „Gesamtüberleben“ aus RCT CORRECT (Datenschnittpunkt 21.07.2011) und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR; Regorafenib + BSC versus Placebo + BSC

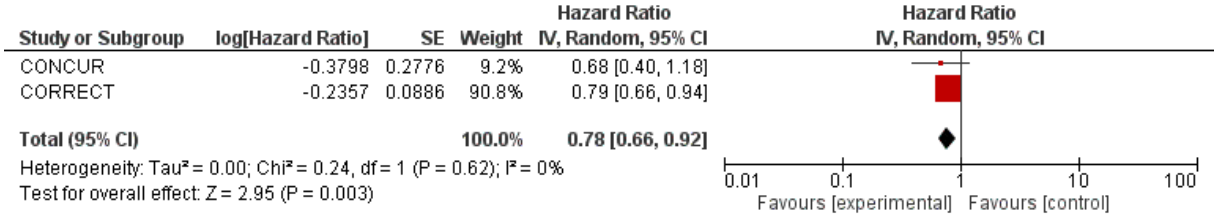


Abbildung 6: Meta-Analyse für „Gesamtüberleben“ aus RCT CORRECT (Datenschnittpunkt 13.11.2011) und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR; Regorafenib + BSC versus Placebo + BSC

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2 Morbidität / Mortalität: Progressionsfreies Überleben (PFS) – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-28: Operationalisierung von „Progressionsfreies Überleben“

Studie	Operationalisierung
CORRECT 14387	Sekundärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS) als Maß für die Zeit ohne Krankheitsprogression oder Tod gemessen vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zur ersten beobachteten Krankheitsprogression (radiologisch oder klinisch) oder dem Tod. Die Analyse des PFS basierte auf der Beurteilung durch den Prüfarzt anhand der RECIST-Kriterien, Version 1.1. Die erste Evaluierung des PFS nach der Randomisierung fand nach ca. 56 Tagen statt. Tumorevaluierungen alle acht Wochen sind ein von den Zulassungsbehörden anerkanntes Zeitintervall. Die Analyse basierte auf der ITT-Population, in der alle randomisierten Patienten eingeschlossen waren. Die Patienten wurden in der Gruppe analysiert, in die sie randomisiert wurden, unabhängig von der wirklichen Behandlung.

	Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen wurden Überlebenszeitanalysen nach der Kaplan-Meier-Methode und die HR von Regorafenib vs. Komparator mittels eines stratifizierten Cox-Modells herangezogen, – stratifiziert nach Vorbehandlung mit VEGF Medikamenten (ja/nein), Zeit seit Diagnose der metastasierten Erkrankung (≥ 18 Monate, < 18 Monate) und geographischer Region (1 = Nordamerika, Westeuropa, Israel, Australien; 2 = Asien; 3 = Südamerika, Türkei, Osteuropa).
CONCUR 15808	Sekundärer Endpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS) als Maß für die Zeit ohne Krankheitsprogression oder Tod gemessen vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zur ersten beobachteten Krankheitsprogression (radiologisch oder klinisch) oder dem Tod. Die Analyse des PFS basierte auf der Beurteilung durch den Prüfarzt anhand der RECIST-Kriterien, Version 1.1. Die erste Evaluierung des PFS nach der Randomisierung fand nach ca. 56 Tagen statt. Tumorevaluierungen alle acht Wochen sind ein von den Zulassungsbehörden anerkanntes Zeitintervall. Die Analyse basierte auf der ITT-Population, in der alle randomisierten Patienten eingeschlossen waren. Die Patienten wurden in der Gruppe analysiert, in die sie randomisiert wurden, unabhängig von der wirklichen Behandlung. Die Analysen wurden für folgende zwei Populationen durchgeführt: 1. für die Label-konforme Teilpopulation; 2. für die Gesamtpopulation. Zur Quantifizierung des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen wurden Überlebenszeitanalysen nach der Kaplan-Meier-Methode und die HR von Regorafenib vs. Komparator mittels eines stratifizierten Cox-Modells herangezogen, stratifiziert nach Vorhandensein von Organen mit Metastasen (solitär/multipel) und Zeit seit Diagnose der metastasierten Erkrankung (≥ 18 Monate, < 18 Monate).

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Progressionsfreies Überleben“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CORRECT 14387	niedrig	ja	Ja	ja	ja	niedrig
CONCUR 15808	niedrig	ja	Ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der sekundäre Endpunkt PFS wurde in beiden Studien verblindet erhoben. Die Berechnungen erfolgten nach dem ITT-Prinzip.

Auf der Grundlage des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist auch das Verzerrungspotential des Endpunkts PFS als niedrig einzustufen. Verblindung und ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt. Fehlende Daten wurden zensiert. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt PFS ist somit als niedrig einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Progressionsfreies Überleben" für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

CORRECT-Studie 14387

Tabelle 4-30: Ergebnisse für „Progressionsfreies Überleben" aus RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

Studie	Behand-lungsarm	N	PFS in Tagen, Median (95%-KI)	PFS-Ereignis, n (%)	Hazard Ratio[a] (95%-KI) p-Wert
CORRECT 14387	Regorafenib + BSC	505	59 (57; 65)	430 (85,1)	0,494 (0,419; 0,582) < 0,000001
	Placebo + BSC	255	52 (51; 53)	241 (94,5)	

a: stratifiziert entsprechend den Angaben im CRF nach Vorbehandlung mit VEGF Medikamenten (ja/nein), Zeit seit Diagnose der metastasierten Erkrankung (≥ 18 Monate, < 18 Monate) und geographischer Region (1 = Nordamerika, Westeuropa, Israel, Australien; 2 = Asien; 3 = Südamerika, Türkei, Osteuropa)

Quelle: CSR RCT CORRECT 14387: Tabelle 14.2/7 und 14.2/8 (36)

Für das PFS wurden die Anzahl an Ereignissen sowie die medianen progressionsfreien Überlebenszeiten extrahiert. Für die Gruppenvergleiche (Cox-Proportional-Hazard-Model) wurden HR mit den zugehörigen 95%-KI und p-Werten extrahiert. Dabei wurden sowohl unadjustierte als auch adjustierte HR berücksichtigt. Adjustierte HR berücksichtigten Faktoren, nach denen die Randomisierung stratifiziert war.

Zum Zeitpunkt des für die Studie relevanten Cut-off-Datums 21. Juli 2011 hatten insgesamt 671 Patienten der ITT-Population eine Krankheitsprogression oder waren (vor einer festgestellten Progression) verstorben: 430 Patienten (85,1%) in der Regorafenib + BSC-Gruppe und 241 Patienten (94,5%) in der Placebo + BSC-Gruppe. Die HR betrug 0,494, das 95%-KI lag zwischen 0,419 und 0,582 ($p < 0,0001$). Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 59 Tage in der Regorafenib + BSC-Gruppe und 52 Tage in der Placebo + BSC-Gruppe. Das mediane progressionsfreie Überleben verbesserte sich um 13,5%. Die relative Verbesserung betrug 211% in der progressionsfreien Überlebensrate nach

drei Monaten (42% in der Regorafenib + BSC-Gruppe und 13,5% in der Placebo + BSC-Gruppe). Die relative Verbesserung betrug 519% in der progressionsfreien Überlebensrate nach sechs Monaten (13% in der Regorafenib-Gruppe und 2,1% in der Placebo-Gruppe). Die Wirksamkeit von Regorafenib + BSC auf das PFS war konsistent über die Subgruppen. Die Signifikanz des Behandlungseffektes auf das PFS war nach der Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren in einer multivariaten Analyse robust: Die adjustierte HR betrug 0,479 (95%-KI [0,405; 0,565], p-Wert < 0,0001).

Die Kaplan-Meier-Kurven für das PFS für beide Therapiearme verlaufen bis zur ersten Tumorevaluierung zusammen, bevor sie sich deutlich separieren (siehe Abbildung 7). Zu diesem Zeitpunkt wurde der Median bereits erreicht. Die punktuelle Betrachtung der PFS-Differenz an den Medianen ist in diesem Fall für den erheblichen Zusatznutzen nicht repräsentativ, der sich aus der HR für das PFS ergibt, die den gesamten Verlauf der Kaplan-Meier-Kurven reflektiert. Die protokollgemäße erste radiologische Tumorauswertung erst nach acht Wochen Therapie bedingt eine geringe Diskriminierbarkeit der beiden Studiengruppen vor diesem Zeitpunkt mittels des Kriteriums Progression nach RECIST. Insofern ist die HR für das PFS zur Bestimmung des Zusatznutzens maßgeblich. Die PFS-Raten waren drei, sechs und neun Monate nach der Randomisierung konsistent höher in der Regorafenib + BSC-Gruppe im Vergleich zur Placebo + BSC-Gruppe.

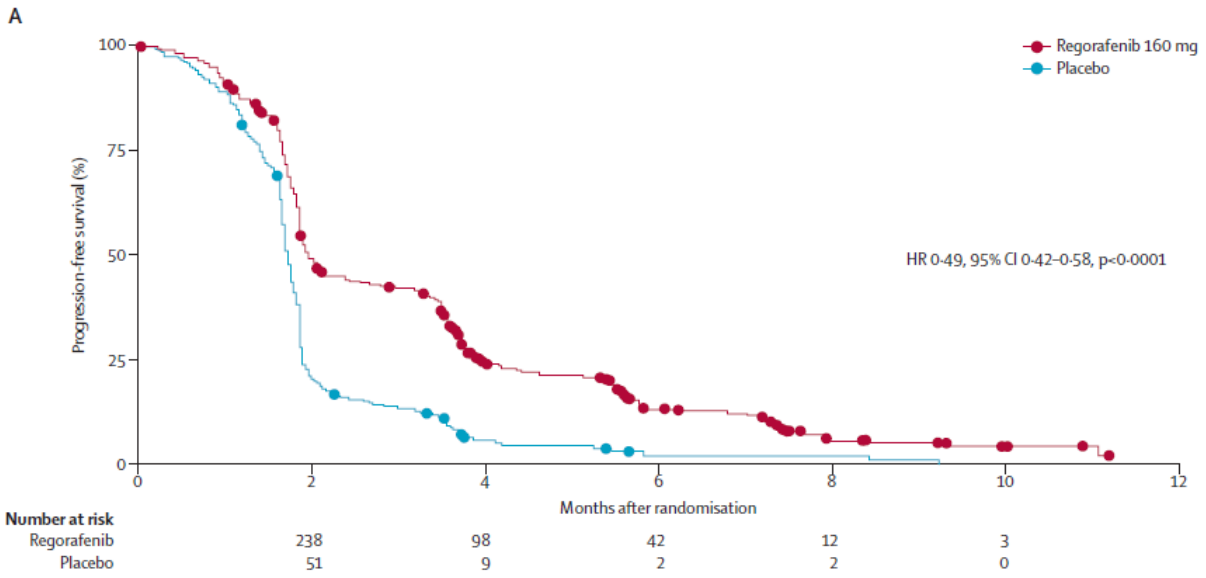


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve für „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT CORRECT (ITT-Population) (37)

Sensitivitätsanalyse für progressionsfreies Überleben in der RCT CORRECT 14387

Aufgrund der Misstratifikation einiger Patienten wurden zwei Sensitivitätsanalysen des PFS durchgeführt: eine an unstratifizierten Daten und die andere anhand der Stratifizierungsinformationen aus dem IVRS. Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen sind in Tabelle 4-31

dargestellt. Diese unterstützten die Ergebnisse der primären Analyse des PFS und sind mit ihnen konsistent, indem sie eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS im Regorafenib + BSC-Arm gegenüber dem Placebo + BSC-Arm nachweisen.

Tabelle 4-31: Sensitivitätsanalyse für „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

CORRECT 14387	**PFS – stratifiziert nach Randomisierung basierend auf Daten des IVRS**	**Differenz der progressionsfreien Überlebensraten**
PFS – stratifiziert[a]	Regorafenib - Placebo nach Monat 3 (95%-KI)	28,5% (22,4%; 34,6%)
	Regorafenib - Placebo nach Monat 6 (95%-KI)	11,0% (6,9%; 15,0%)
	Regorafenib - Placebo nach Monat 9 (95%-KI)	4,0% (0,9%; 7,2%)
	Hazard Ratio (Regorafenib/Placebo)	0,479
	95%-KI für Hazard Ratio	(0,405; 0,565)
	Einseitiger p-Wert aus Log-Rank-Test (stratifiziert)[b]	< 0,000001
PFS – unstratifiziert	Regorafenib - Placebo nach Monat 3 (95%-KI)	28,5% (22,4%; 34,6%)
	Regorafenib - Placebo nach Monat 6 (95%-KI)	11,0% (6,9%; 15,0%)
	Regorafenib - Placebo nach Monat 9 (95%-KI)	4,0% (0,9%; 7,2%)
	Hazard Ratio (Regorafenib/Placebo)	0,501
	95%-KI für Hazard Ratio	(0,425; 0,590)
	Einseitiger p-Wert aus Log-Rank-Test (unstratifiziert)[c]	< 0,000001

a: stratifiziert nach Randomisierung basierend auf Daten des IVRS;

b: Eine Hazard Ratio < 1 gibt eine Überlegenheit von Regorafenib 160 mg (experimenteller Arm) über Placebo (Kontrollarm) an. Die Hazard Ratio und ihr 95%-KI basierte auf einem Cox-Regressionsmodell, stratifiziert nach vorheriger Therapie mit Anti-VEGF-Arzneimitteln (ja/nein), der Zeit seit der Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung (≥ 18 Monate vs. < 18 Monate) und der geographischen Region 1 (Nordamerika, Westeuropa, Israel, Australien) vs. Region 2 (Asien) vs. Region 3 (Südamerika, Türkei, Osteuropa).

c: Die Hazard Ratio und ihr 95%-KI basierte auf einem Cox-Regressionsmodell, unstratifiziert.

Quelle: CSR RCT CORRECT 14387: Tabelle 9-5, Tabelle 14.2/9 und 14.2/10 (36)

CONCUR-Studie 15808 – Label-konforme Teilpopulation

Tabelle 4-32: Ergebnisse für „Progressionsfreies Überleben“ für die Label-konforme Teilpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

Studie	Behand-lungsarm	N	PFS in Tagen, Median (95%-KI)	PFS-Ereignis, n (%)	Hazard Ratio[a] (95%-KI) p-Wert
CONCUR 15808 – Label-konforme Teilpopu-lation	Regorafenib + BSC	50	57 (56; 100)	46 (92,0)	0,322 (0,181; 0,572) < 0,0001
	Placebo + BSC	25	51,5 (44; 54)	24 (96,0)	

a: stratifiziert entsprechend den Angaben im CRF nach Vorhandensein von Metastasen (solitär/multipel) und Zeit seit Diagnose der metastasierten Erkrankung (≥ 18 Monate, < 18 Monate)

Quelle: SCO:SSiS, 2015 (44)

Insgesamt hatten zum Auswertungszeitpunkt 70 Patienten der Label-konformen ITT-Population eine Progression oder waren verstorben: 46 Patienten (92%) in der Regorafenib + BSC-Gruppe und 24 Patienten (96%) in der Placebo + BSC-Gruppe. Die HR betrug 0,322 das 95%-KI lag zwischen 0,181 und 0,572 ($p < 0,0001$). Das mediane PFS betrug 57 Tage in der Regorafenib-Gruppe und 51,5 Tage in der Placebo-Gruppe. Die Wirksamkeit von Regorafenib + BSC auf das PFS war weitgehend konsistent über die Subgruppen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Die Kaplan-Meier-Kurven für beide Therapiearme verlaufen über die ersten zwei Monate zusammen, bevor sie sich deutlich separieren (siehe Abbildung 8).

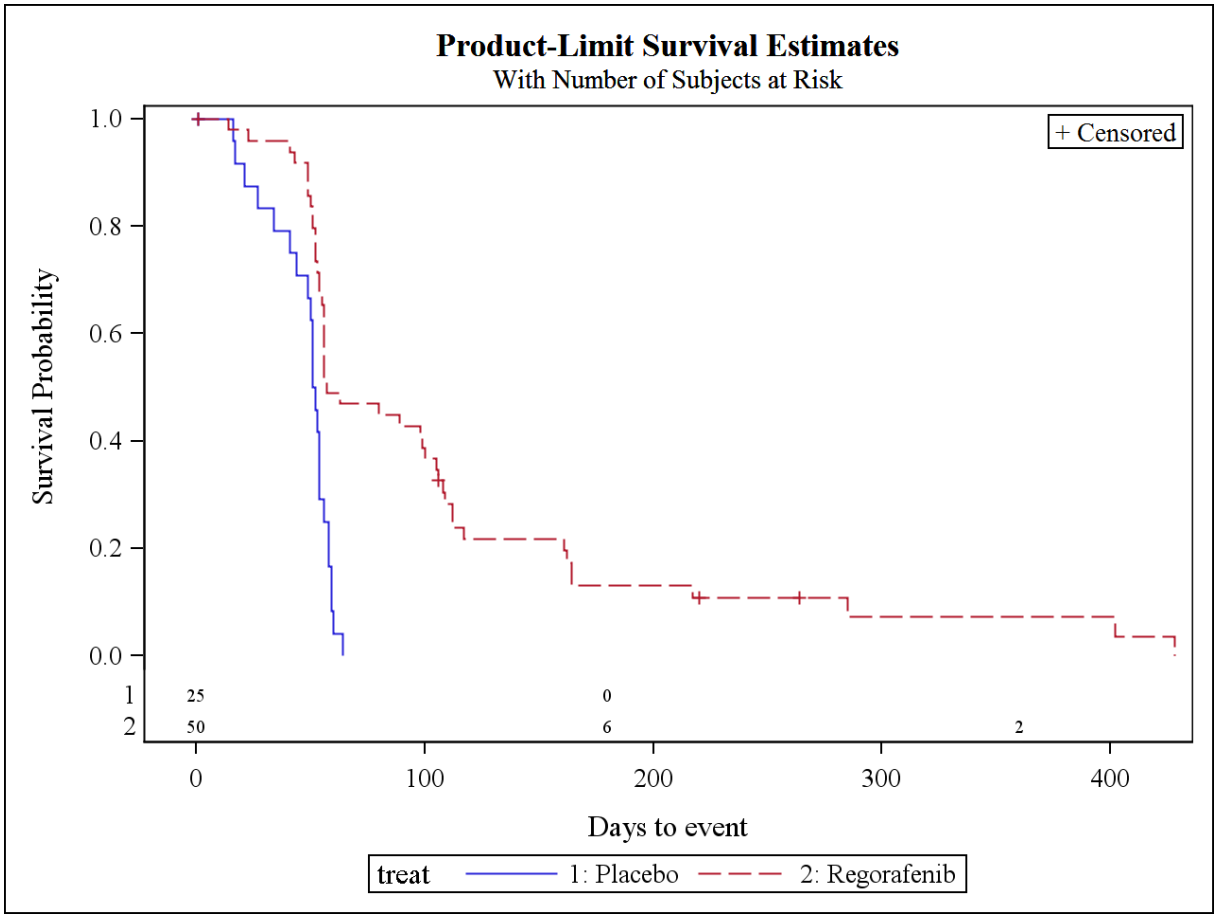


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve für „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT CONCUR (Label-konforme ITT-Teilpopulation) (44)

CONCUR-Studie 15808 – Gesamtpopulation

Tabelle 4-33: Ergebnisse für „Progressionsfreies Überleben“ für die Gesamtpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT)

Studie	Behand-lungsarm	N	PFS in Tagen, Median (95%-KI)	PFS-Ereignis, n (%)	Hazard Ratio[a] (95%-KI) p-Wert
CONCUR 15808 – Gesamt-population	Regorafenib + BSC	136	98 (58; 112)	120 (88,0)	0,311 (0,222; 0,435) < 0,0001
	Placebo + BSC	68	51 (49; 54)	65 (96,0)	

a: stratifiziert entsprechend den Angaben im CRF nach Vorhandensein von Metastasen (solitär/multipel) und Zeit seit Diagnose der metastasierten Erkrankung (≥ 18 Monate, < 18 Monate);

Quelle: CSR RCT CONCUR 15808: Tabelle 14.2/7 und 14.2/8 (38)

Insgesamt hatten zum Auswertungszeitpunkt 185 Patienten der ITT-Gesamtpopulation eine Progression oder waren verstorben: 120 Patienten (88%) in der Regorafenib + BSC-Gruppe und 65 Patienten (96%) in der Placebo + BSC-Gruppe. Die HR betrug 0,311, das 95%-KI lag zwischen 0,222 und 0,435 ($p < 0,000001$). Das mediane PFS betrug 98 Tage in der Regorafenib-Gruppe und 51 Tage in der Placebo-Gruppe. Die 6-Monats-PFS-Rate betrug 22,6% in der Regorafenib + BSC-Gruppe und 1,6% in der Placebo + BSC-Gruppe. Die Wirksamkeit von Regorafenib + BSC auf das PFS war weitgehend konsistent über die Subgruppen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2). Die Signifikanz des Behandlungseffektes auf das PFS war nach der Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren in einer multivariaten Analyse robust: die adjustierte HR betrug 0,310 (95%-KI [0,222; 0,433], $p < 0,000001$).

Die Kaplan-Meier-Kurven für beide Therapiearme verlaufen bis zur ersten Tumorkontroll-untersuchung zusammen, bevor sie sich deutlich separieren (siehe Abbildung 9).

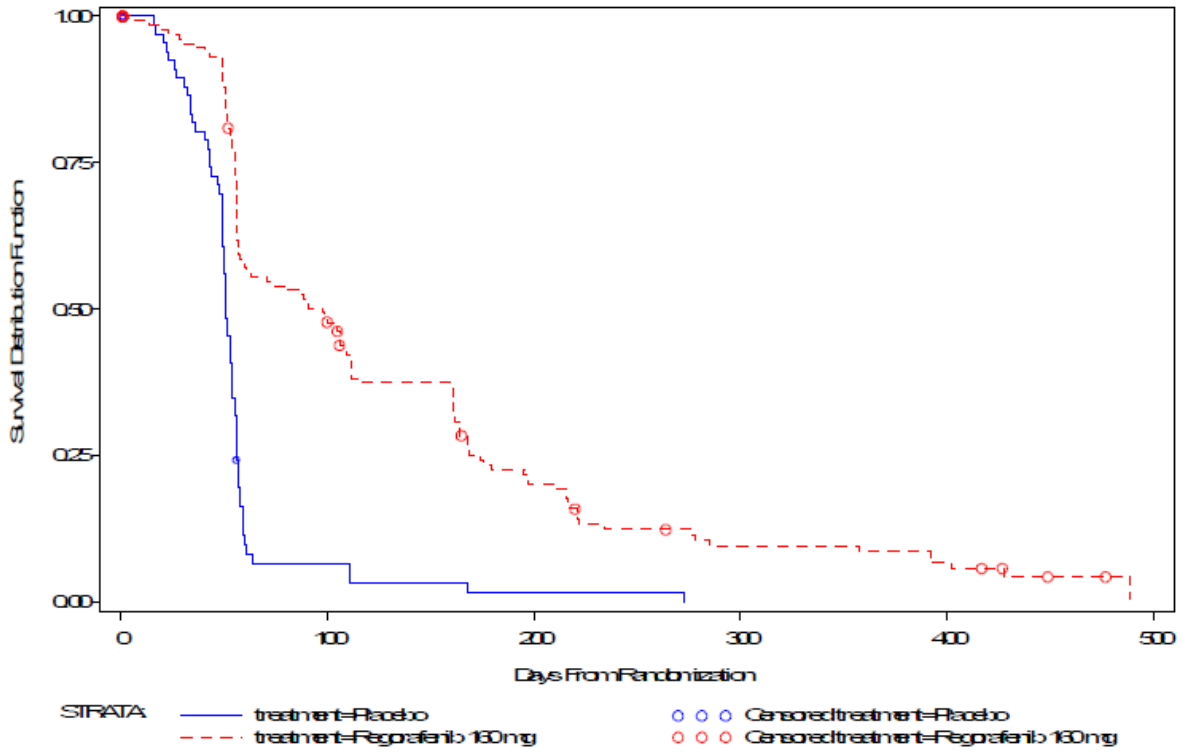


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve für „Progressionsfreies Überleben“ aus CONCUR (ITT-Gesamtpopulation) (Quelle: CSR RCT CONCUR: Abbildung 9-2 und Tabelle 14.2/7 (38))

Sensitivitätsanalyse für progressionsfreies Überleben (PFS) in der Gesamtpopulation der RCT CONCUR 15808

Präspezifizierte Sensitivitätsanalysen des progressionsfreien Überlebens wurden sowohl an unstratifizierten Daten anhand der Stratifizierungsinformationen aus dem IVRS sowie stratifiziert nach der vorherigen zielgerichteten Antitumortherapie (zielgerichtete Tumor-therapie definiert als Anti-VEGF- oder Anti-EGFR-Therapie oder beides) durchgeführt.

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen sind in Tabelle 4-34 dargestellt. Diese unterstützten die Ergebnisse der primären Analyse und waren mit ihnen konsistent, überdies zeigten sie eine signifikante Verbesserung in der Regorafenib-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Daher sind die Ergebnisse der primären Analyse des PFS schlüssig für einen definitiven PFS-Vorteil bei Patienten, die mit Regorafenib behandelt wurden.

Tabelle 4-34: Präspezifizierte Sensitivitätsanalysen für „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CONCUR 15808	**PFS**	**Differenz der Überlebensraten**
PFS – stratifiziert bei Randomisierung anhand der IVRS-Daten	Hazard Ratio (Regorafenib/Placebo)[a]	0,310
	95%-KI für Hazard Ratio	(0,222; 0,433)
	Einseitiger p-Wert aus Log-Rank-Test (unstratifiziert)	< 0,000001
PFS – stratifiziert gemäß vorheriger zielgerichteter Tumortherapie[b]	Hazard Ratio (Regorafenib/Placebo)[c]	0,320
	95%-KI für Hazard Ratio	(0,229; 0,447)
	Einseitiger p-Wert aus Log-Rank-Test (unstratifiziert)	< 0,000001
PFS – unstratifiziert	Hazard Ratio (Regorafenib/Placebo)[d]	0,307
	95%-KI für Hazard Ratio	(0,221; 0,427)
	Einseitiger p-Wert aus Log-Rank-Test (unstratifiziert)	< 0,000001

a: Hazard Ratio und 95%-KI basieren auf dem Cox-Regressionsmodell stratifiziert nach Einzelorganmetastasen vs. multiplen Organmetastasen und Zeit von der Diagnose bis zur Metastasierung der Erkrankung (≥ 18 Monate vs. < 18 Monate).

b: Zielgerichtete Therapie definiert als Anti-VEGF oder Anti-EGFR-Therapie oder beides);

c: Hazard Ratio und 95%-KI basieren auf dem Cox-Regressionsmodell stratifiziert nach vorheriger zielgerichteter Tumortherapie (Anti-VEGF aber keine Anti-EGFR, Anti-EGFR, aber keine Anti-VEGF-Therapie, oder beides).

d: Hazard Ratio und 95%-KI basieren auf dem Cox-Regressionsmodell;

Quelle:CSR RCT CONCUR 15808: Tabelle 9-5, 14.2/14, 14.2/15 und 14.2/21 (38)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analyse für progressionsfreies Überleben aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Die Label-konforme Teilpopulation aus der CONCUR-Studie und die CORRECT-Studienpopulation zeigen eine bedeutsame Heterogenität (p = 0,16), so dass das Ergebnis der Meta-Analyse nicht für die Herleitung des Zusatznutzens verwendet werden kann. Zu beachten ist jedoch, dass die Punktschätzer in beiden Populationen ähnlich sind und nur quantitative Unterschiede zeigen.

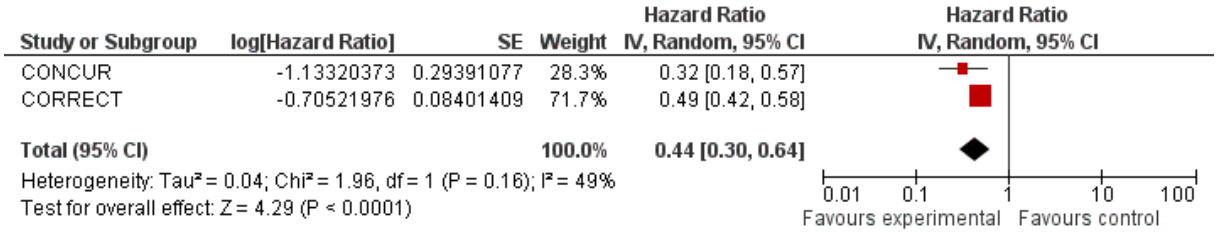


Abbildung 10: Meta-Analyse für „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT CORRECT versus der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR; Regorafenib + BSC versus Placebo + BSC

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.3 Morbidität anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30 - RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus

– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-35: Operationalisierung von „Morbidität anhand von Symptomfragen aus dem Instrument EORTC QLQ-C30“

Studie	Operationalisierung
CORRECT 14387	Der Fragebogen **QLQ-C30** der EORTC wurde zur Messung der HrQoL herangezogen. Insgesamt handelt es sich bei dem QLQ-C30 um einen Fragebogen für Tumorpatienten mit 30 Fragen (die aktuelle Standard-Version ist die Version 3.0). Insgesamt können 100 Punkte erreicht werden; das stünde dann für perfekte Gesundheit und Wohlbefinden. Die Ergebnisse werden auf fünf Funktionsskalen (körperliche, kognitive, emotionale, soziale und Rollenfunktionalität), einer Skala zur Bewertung der allgemeinen Lebensqualität bzw. des Gesundheitsstatus sowie einer Skala hinsichtlich Symptomen dargestellt (45). Der Fragebogen wurde jeweils zu Beginn der Visite an die Patienten ausgegeben, bevor sie den Prüfarzt trafen oder andere studienspezifische Maßnahmen begonnen wurden. Der Fragebogen sollte am Tag 1 des Zyklus 1, am Tag 1 der Zyklen 2 bis 4, und danach am Tag 1 jedes zweiten Zyklus (Zyklus 6, 8 usw.), sowie bei der Visite zum Therapieende ausgefüllt werden. Für die Analyse der Morbidität wurden die 25 Fragen zu spezifischen Symptomen (z. B. Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhoe, Dyspnoe, Fatigue, Schlafstörungen, Übelkeit/ Erbrechen und Schmerzen) ausgewertet. Die zugrundeliegende Population für die Analyse der Morbidität mithilfe des EORTC QLQ-C30 ist die sogenannte *Modified Intention to treat*-Population (MITT). Dabei handelt es sich um den Teil der ITT-Population, der neben dem Baseline-Wert mindestens einen Follow-Up Visit aufweist.

	Die Analyse aller Domains des Fragebogens basiert auf einem gemischten Modell mit Wiederholmessungen (MMRM, engl. *Mixed Model Repeated Measures*) und berechnet den mittleren Behandlungseffekt der Änderungen zu Baseline über die Zeit. Der Faktor Visit geht als Zufallseffekt in das Modell ein. Das Modell beinhaltet zudem den Baseline-Wert als Co-Faktor und den Faktor Behandlung, den Tag des Visits nach Randomisierung und die Interaktion aus Behandlung und Tag. Der Behandlungseffekt wird berechnet als *Least Square*-Mittelwertdifferenz der Änderungen zu Baseline. Zudem wird die standardisierte Mittelwertdifferenz auf Basis von Hedges'g berechnet. Für die Effektmaße werden zudem 95%-KI berechnet.
CONCUR 15808	Der Fragebogen **QLQ-C30** der EORTC wurde zur Messung der HrQoL herangezogen. Insgesamt handelt es sich bei dem QLQ-C30 um einen Fragebogen für Tumorpatienten mit 30 Fragen (die aktuelle Standard-Version ist die Version 3.0). Insgesamt können 100 Punkte erreicht werden; das stünde dann für perfekte Gesundheit und Wohlbefinden. Die Ergebnisse werden auf fünf Funktionsskalen (körperliche, kognitive, emotionale, soziale und Rollenfunktionalität), einer Skala zur Bewertung der allgemeinen Lebensqualität bzw. des Gesundheitsstatus sowie einer Skala hinsichtlich Symptomen dargestellt (45). Der Fragebogen wurde jeweils zu Beginn der Visite an die Patienten ausgegeben, bevor sie den Prüfarzt trafen oder andere studienspezifische Maßnahmen begonnen wurden. Der Fragebogen sollte am Tag 1 des Zyklus 1, am Tag 1 der Zyklen 2 bis 4, und danach am Tag 1 jedes zweiten Zyklus (Zyklus 6, 8 usw.), sowie bei der Visite zum Therapieende ausgefüllt werden. Für die Analyse der Morbidität wurden die 25 Fragen zu spezifischen Symptomen (z. B. Appetitlosigkeit, Obstipation, Diarrhoe, Dyspnoe, Fatigue, Schlafstörungen, Übelkeit/ Erbrechen und Schmerzen) ausgewertet. Die zugrundeliegende Population für die Analyse der Morbidität mithilfe des EORTC QLQ-C30 ist die sogenannte *Modified Intention to treat*-Population (MITT). Dabei handelt es sich um den Teil der ITT-Population, der neben dem Baseline-Wert mindestens einen Follow-Up Visit aufweist. Die Analyse aller Domains des Fragebogens basiert auf einem MMRM und berechnet den mittleren Behandlungseffekt der Änderungen zu Baseline über die Zeit. Der Faktor Visit geht als Zufallseffekt in das Modell ein. Das Modell beinhaltet zudem den Baseline-Wert als Co-Faktor und den Faktor Behandlung, den Tag des Visits nach Randomisierung und die Interaktion aus Behandlung und Tag. Der Behandlungseffekt wird berechnet als *Least Square*-Mittelwertdifferenz der Änderungen zu Baseline. Zudem wird die standardisierte Mittelwertdifferenz auf Basis von Hedges'g berechnet. Für die Effektmaße werden zudem 95%-KI berechnet.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Morbidität anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CORRECT 14387	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
CONCUR 15808	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Morbidität anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30 wird in beiden Studien als hoch eingestuft. Die Untersucher und Endpunkterheber waren gegenüber der Behandlung der Patienten verblindet, die Auswertung fand innerhalb der Sicherheitspopulation statt und alle Ergebnisse wurden adäquat berichtet. Von den 760 randomisierten Patienten in der CORRECT-Studie hatten, bezogen auf die randomisierte Studienpopulation, 697 (92%) analysierbare Daten anhand des EORTC QLQ-C30 zur Baseline-Visite; 565 (74%) hatten analysierbare Daten zum Zyklus 2, 256 (34%) zum Zyklus 3, 206 (27%) zum Zyklus 4, und 412 (54%) zum jeweiligen Ende der Therapie. Von den 204 randomisierten Patienten in der CONCUR-Studie hatten 204 (100%) analysierbare Daten anhand des EORTC QLQ-C30 zur Baseline-Visite; 177 (87%) hatten analysierbare Daten zum Zyklus 2, 75 (37%) zum Zyklus 3, 69 (34%) zum Zyklus 4, und 153 (75%) zum jeweiligen Ende der Therapie. Die Rücklaufquoten für die beiden Lebensqualitätsinstrumente EORTC QLQ-C30 bzw. EQ-5D liegen jedoch im Bereich von 85-95% (12), wenn man davon ausgeht, dass das Ausfüllen eines Fragebogens nur von einem Patienten erwartet werden kann, der auch noch in der Studie behandelt und betreut wird. Unseres Erachtens nach sollte die Rücklaufrate nicht anhand der zu Studienbeginn randomisierten Patienten, von denen bis zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt eine bestimmte Anzahl die Studie aus unterschiedlichen Gründen verlassen hat, berechnet werden. Diese Ansicht wird auch von Wissenschaftlern in der Lebensqualitätsforschung geteilt (13).

Für die hier angewandte Methodik der MMRM-Analyse, die den mittleren Behandlungseffekt der Änderungen zu Baseline über die Zeit berechnet und bei der der Faktor Visit als Zufallseffekt in das Modell eingeht, ist die Problematik der Rücklaufquoten jedoch untergeordnet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidität anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-37: Ergebnisse für „Morbidität anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30“ aus RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Symptomfrage	Regorafenib 160 mg			Placebo			Regorafenib vs. Placebo	
	N	MW (STD) zu Studien-einschluss	LS-MW (SE)	N	MW (STD) zu Studien-einschluss	LS-MW (SE)	LS-MWD [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]
1. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen?	478	2 (0,9)	0,23 (0,06)	243	2 (0,9)	0,04 (0,07)	0,19 [0,12; 0,25] 0	0,15 [0; 0,31]
2. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?	477	2,2 (1,0)	0,26 (0,06)	240	2,1 (1,0)	0,12 (0,07)	0,14 [0,08; 0,21] 0	0,11 [-0,04; 0,27]
3. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?	474	1,4 (0,6)	0,27 (0,06)	243	1,4 (0,7)	0,2 (0,06)	0,08 [0,02; 0,14] 0,0108	0,07 [-0,09; 0,22]
4. Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?	476	1,6 (0,8)	0,18 (0,05)	241	1,5 (0,7)	0,2 (0,06)	-0,01 [-0,08; 0,05] 0,6616	-0,01 [-0,17; 0,14]
5. Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?	475	1,1 (0,4)	0,08 (0,03)	243	1,1 (0,3)	0,09 (0,03)	0 [-0,04; 0,04] 0,9087	0 [-0,16; 0,15]
6. Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?	476	1,8 (0,9)	0,41 (0,07)	243	1,7 (0,8)	0,24 (0,07)	0,17 [0,1; 0,24] 0	0,12 [-0,04; 0,27]

Symptomfrage	Regorafenib 160 mg			Placebo			Regorafenib vs. Placebo	
	N	MW (STD) zu Studien-einschluss	LS-MW (SE)	N	MW (STD) zu Studien-einschluss	LS-MW (SE)	LS-MWD [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]
7. Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?	477	1,8 (0,9)	0,38 (0,07)	243	1,7 (0,9)	0,22 (0,07)	0,16 [0,09; 0,23] 0	0,11 [-0,04; 0,27]
8. Waren Sie kurzatmig?	476	1,6 (0,8)	0,19 (0,04)	243	1,5 (0,7)	0,15 (0,05)	0,04 [-0,02; 0,1] 0,1843	0,05 [-0,11; 0,2]
9. Hatten Sie Schmerzen?	476	1,9 (0,9)	0,19 (0,05)	242	1,9 (1,0)	0,11 (0,05)	0,08 [0,02; 0,15] 0,0153	0,08 [-0,07; 0,24]
10. Mussten Sie sich ausruhen?	477	2,1 (0,9)	0,2 (0,05)	242	2 (0,8)	0,21 (0,06)	0 [-0,07; 0,06] 0,8915	0 [-0,16; 0,15]
11. Hatten Sie Schlafstörungen?	477	1,7 (0,8)	0,07 (0,05)	243	1,8 (0,9)	0,05 (0,05)	0,03 [-0,04; 0,09] 0,4391	0,03 [-0,13; 0,18]
12. Fühlten Sie sich schwach?	477	2 (0,9)	0,32 (0,06)	243	1,9 (0,8)	0,22 (0,06)	0,1 [0,04; 0,16] 0,0019	0,08 [-0,07; 0,24]
13. Hatten Sie Appetitmangel?	478	1,7 (1,0)	0,37 (0,06)	243	1,6 (0,9)	0,22 (0,07)	0,15 0,08 0,22 0	0,12 [-0,03; 0,28]
14. War Ihnen übel?	478	1,4 (0,7)	0,08 (0,02)	243	1,3 (0,6)	0,1 (0,03)	-0,02	-0,04

Symptomfrage	Regorafenib 160 mg			Placebo			Regorafenib vs. Placebo	
	N	MW (STD) zu Studien-einschluss	LS-MW (SE)	N	MW (STD) zu Studien-einschluss	LS-MW (SE)	LS-MWD [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]
							[-0,07; 0,03] 0,4316	[-0,19; 0,11]
15. Haben Sie erbrochen?	478	1,2 (0,5)	0,05 (0,02)	243	1,1 (0,4)	0,07 (0,02)	-0,02 [-0,06; 0,01] 0,22	-0,06 [-0,21; 0,1]
16. Hatten Sie Verstopfung?	478	1,5 (0,8)	0,08 (0,03)	243	1,5 (0,8)	0,13 (0,03)	-0,05 [-0,11; 0,01] 0,0935	-0,09 [-0,25; 0,06]
17. Hatten Sie Durchfall?	477	1,4 (0,7)	0,18 (0,03)	240	1,4 (0,7)	-0,04 (0,03)	0,21 [0,15; 0,27] 0	0,37 [0,22; 0,53]
18. Waren Sie müde?	476	2,1 (0,8)	0,32 (0,06)	240	2 (0,8)	0,19 (0,06)	0,14 [0,07; 0,2] 0	0,11 [-0,04; 0,27]
19. Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?	476	1,7 (0,9)	0,28 (0,06)	241	1,7 (0,9)	0,09 (0,06)	0,18 [0,12; 0,25] 0	0,16 [0; 0,32]
20. Hatten Sie Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren?	477	1,3 (0,6)	0,23 (0,05)	241	1,3 (0,6)	0,12 (0,05)	0,11 [0,06; 0,16] 0	0,1 [-0,05; 0,26]
21. Fühlten Sie sich angespannt?	476	1,6 (0,7)	0,09 (0,04)	241	1,6 (0,7)	-0,01 (0,05)	0,09 [0,04; 0,15] 0,0011	0,11 [-0,05; 0,26]

Symptomfrage	Regorafenib 160 mg			Placebo			Regorafenib vs. Placebo	
	N	MW (STD) zu Studien-einschluss	LS-MW (SE)	N	MW (STD) zu Studien-einschluss	LS-MW (SE)	LS-MWD [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]
22. Haben Sie sich Sorgen gemacht?	477	1,9 (0,8)	0,02 (0,04)	241	1,8 (0,8)	-0,05 (0,05)	0,07 [0,01; 0,13] 0,0165	0,08 [-0,08; 0,23]
23. Waren Sie reizbar?	475	1,5 (0,7)	0,09 (0,04)	240	1,5 (0,7)	-0,04 (0,05)	0,13 [0,07; 0,18] 0	0,15 [0; 0,31]
24. Fühlten Sie sich niedergeschlagen?	476	1,5 (0,7)	0,09 (0,04)	241	1,5 (0,7)	0,04 (0,05)	0,05 [-0,01; 0,11] 0,0817	0,05 [-0,1; 0,21]
25. Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?	476	1,4 (0,6)	0,04 (0,03)	240	1,5 (0,7)	0,01 (0,03)	0,03 [-0,02; 0,08] 0,2454	0,05 [-0,11; 0,2]

In keiner der Domains des Fragebogens zeigt sich ein Behandlungseffekt bezüglich der Relevanzschwelle (-0,20; 0,20). Lediglich in der Frage 17 zur Diarrhoe wird diese Relevanzschwelle überschritten und ein Behandlungseffekt von Regorafenib ist zu konstatieren. Da Diarrhoe in den Endpunkt Verträglichkeit einfließt und bewertet wird, wird hier auf eine weitere Auswertung verzichtet.

Tabelle 4-38: Ergebnisse für „Morbidität anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30“ in der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Symptomfrage	Regorafenib 160 mg			Placebo			Regorafenib vs. Placebo	
	N	MW (STD) zu Studien-einschluss	LS-MW (SE)	N	MW (STD) zu Studien-einschluss	LS-MW (SE)	LS-MWD [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]
1. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen?	50	1,9 (0,7)	0,21 (0,08)	25	2 (0,8)	0,18 (0,17)	0,03 [-0,3; 0,35] 0,8795	0,04 [-0,44; 0,52]
2. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?	50	1,9 (0,8)	0,18 (0,05)	25	2,2 (0,7)	0,11 (0,14)	0,07 [-0,21; 0,35] 0,6228	0,13 [-0,35; 0,62]
3. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?	50	1,2 (0,4)	0,22 (0,06)	25	1,4 (0,6)	0,4 (0,15)	-0,18 [-0,47; 0,11] 0,2135	-0,33 [-0,82; 0,15]
4. Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?	50	1,5 (0,6)	0,18 (0,07)	25	1,5 (0,8)	0,19 (0,16)	-0,01 [-0,32; 0,3] 0,9397	-0,02 [-0,5; 0,46]
5. Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?	50	1 (0,1)	0,1 (0,03)	25	1,1 (0,3)	0,19 (0,09)	-0,09 [-0,27; 0,08] 0,3076	-0,28 [-0,76; 0,2]
6. Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?	50	1,4 (0,6)	0,27 (0,09)	25	1,6 (0,9)	0,08 (0,16)	0,19 [-0,11; 0,49] 0,2055	0,28 [-0,2; 0,76]
7. Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?	50	1,5 (0,6)	0,34 (0,11)	25	1,8 (1,0)	0,11 (0,18)	0,23 [-0,09; 0,54] 0,1595	0,28 [-0,2; 0,76]

Symptomfrage	Regorafenib 160 mg			Placebo			Regorafenib vs. Placebo	
	N	MW (STD) zu Studien-einschluss	LS-MW (SE)	N	MW (STD) zu Studien-einschluss	LS-MW (SE)	LS-MWD [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]
8. Waren Sie kurzatmig?	50	1,6 (0,6)	0,17 (0,05)	25	1,6 (0,7)	0,18 (0,12)	0 [-0,25; 0,24] 0,9705	-0,01 [-0,49; 0,47]
9. Hatten Sie Schmerzen?	50	1,7 (0,7)	0,22 (0,06)	25	1,8 (0,8)	0,13 (0,15)	0,09 [-0,19; 0,38] 0,5185	0,17 [-0,31; 0,65]
10. Mussten Sie sich ausruhen?	50	1,9 (0,6)	0,14 (0,08)	25	1,9 (0,7)	0,22 (0,16)	-0,08 [-0,37; 0,21] 0,5884	-0,12 [-0,6; 0,36]
11. Hatten Sie Schlafstörungen?	50	1,6 (0,8)	0,14 (0,07)	25	1,6 (0,6)	0,19 (0,15)	-0,05 [-0,34; 0,24] 0,722	-0,09 [-0,57; 0,39]
12. Fühlten Sie sich schwach?	50	1,8 (0,5)	0,16 (0,08)	25	1,8 (0,5)	0,25 (0,16)	-0,09 [-0,4; 0,22] 0,5715	-0,13 [-0,62; 0,35]
13. Hatten Sie Appetitmangel?	50	1,4 (0,7)	0,21 (0,09)	25	1,4 (0,6)	0,44 (0,17)	-0,24 [-0,56; 0,09] 0,1533	-0,33 [-0,82; 0,15]
14. War Ihnen übel?	50	1,2 (0,5)	0,14 (0,06)	25	1,2 (0,6)	0,31 (0,14)	-0,17 [-0,45; 0,11] 0,2319	-0,31 [-0,79; 0,18]
15. Haben Sie erbrochen?	50	1,1 (0,3)	0,08 (0,05)	25	1,2 (0,6)	0,13 (0,11)	-0,05 [-0,28; 0,17]	-0,12 [-0,6; 0,36]

Symptomfrage	Regorafenib 160 mg			Placebo			Regorafenib vs. Placebo	
	N	MW (STD) zu Studien-einschluss	LS-MW (SE)	N	MW (STD) zu Studien-einschluss	LS-MW (SE)	LS-MWD [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]
							0,6491	
16. Hatten Sie Verstopfung?	50	1,4 (0,7)	0,08 (0,05)	25	1,6 (0,9)	0,03 (0,13)	0,05 [-0,2; 0,3] 0,6776	0,12 [-0,36; 0,6]
17. Hatten Sie Durchfall?	50	1,3 (0,5)	0,1 (0,04)	25	1,4 (0,6)	-0,1 (0,12)	0,2 [-0,05; 0,44] 0,1113	0,49 [0; 0,98]
18. Waren Sie müde?	50	1,9 (0,6)	0,25 (0,09)	25	2 (0,5)	0,02 (0,15)	0,23 [-0,04; 0,5] 0,0949	0,35 [-0,14; 0,83]
19. Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?	50	1,5 (0,7)	0,18 (0,06)	25	1,6 (0,8)	0,2 (0,15)	-0,02 [-0,32; 0,27] 0,8828	-0,04 [-0,52; 0,44]
20. Hatten Sie Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren?	50	1,3 (0,6)	0,2 (0,06)	25	1,3 (0,5)	0,29 (0,14)	-0,09 [-0,37; 0,18] 0,5007	-0,17 [-0,65; 0,31
21. Fühlten Sie sich angespannt?	50	1,3 (0,5)	0,1 (0,08)	25	1,4 (0,6)	-0,14 (0,14)	0,23 [-0,02; 0,49] 0,0729	0,37 [-0,11; 0,86]
22. Haben Sie sich Sorgen gemacht?	50	1,5 (0,5)	0,01 (0,07)	25	1,6 (0,7)	-0,02 (0,14)	0,03 [-0,22; 0,28] 0,8125	0,05 [-0,43; 0,53]
23. Waren Sie reizbar?	50	1,6 (0,6)	-0,02 (0,06)	25	1,6 (0,7)	0,28 (0,14)	-0,3	-0,56

Symptomfrage	Regorafenib 160 mg			Placebo			Regorafenib vs. Placebo	
	N	MW (STD) zu Studien-einschluss	LS-MW (SE)	N	MW (STD) zu Studien-einschluss	LS-MW (SE)	LS-MWD [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]
							[-0,58; -0,02] 0,039	[-1,05; -0,08]
24. Fühlten Sie sich niedergeschlagen?	50	1,4 (0,7)	0,06 (0,06)	25	1,6 (0,6)	0,3 (0,14)	-0,25 [-0,53; 0,03] 0,0837	-0,44 [-0,93; 0,04]
25. Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?	50	1,4 (0,5)	0,07 (0,04)	25	1,7 (0,7)	0,05 (0,12)	0,02 [-0,23; 0,27] 0,8709	0,05 [-0,43; 0,53]

In keiner der Domains des Fragebogens zeigt sich ein Behandlungseffekt bezüglich der Relevanzschwelle (-0,20; 0,20).

Tabelle 4-39: Ergebnisse für „Morbidität anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30“ in der Gesamtpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Symptomfrage	Regorafenib 160 mg			Placebo			Regorafenib vs. Placebo	
	N	MW (STD) zu Studien-einschluss	LS-MW (SE)	N	MW (STD) zu Studien-einschluss	LS-MW (SE)	LS-MWD [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]
1. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen?	136	1,9 (0,8)	0,2 (0,08)	68	1,9 (0,8)	0,12 (0,1)	0,08 [-0,07; 0,23] 0,3165	0,08 [-0,21; 0,38]
2. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten,	136	1,9 (0,8)	0,21 (0,05)	68	2 (0,8)	0,22 (0,08)	-0,01	-0,01

Symptomfrage	Regorafenib 160 mg			Placebo			Regorafenib vs. Placebo	
	N	MW (STD) zu Studien-einschluss	LS-MW (SE)	N	MW (STD) zu Studien-einschluss	LS-MW (SE)	LS-MWD [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]
einen längeren Spaziergang zu machen?							[-0,14; 0,13] 0,9275	[-0,3; 0,28]
3. Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?	136	1,2 (0,6)	0,24 (0,06)	68	1,4 (0,7)	0,12 (0,08)	0,11 [-0,02; 0,24] 0,0896	0,17 [-0,12; 0,46]
4. Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?	136	1,5 (0,7)	0,21 (0,06)	68	1,5 (0,7)	0,15 (0,08)	0,06 [-0,07; 0,19] 0,36	0,09 [-0,2; 0,38]
5. Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?	136	1,1 (0,4)	0,11 (0,04)	68	1,1 (0,4)	0,08 (0,06)	0,03 [-0,05; 0,12] 0,4387	0,08 [-0,22; 0,37]
6. Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?	136	1,4 (0,7)	0,3 (0,06)	68	1 ,5 (0,9)	0,11 (0,09)	0,19 [0,05; 0,33] 0,0065	0,26 [-0,03; 0,55]
7. Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?	136	1,5 (0,7)	0,29 (0,06)	68	1,6 (0,8)	0,23 (0,08)	0,06 [-0,07; 0,2] 0,3553	0,09 [-0,2; 0,38]
8. Waren Sie kurzatmig?	136	1,5 (0,7)	0,17 (0,05)	68	1,6 (0,7)	0,12 (0,07)	0,05 [-0,06; 0,17] 0,3766	0,09 [-0,2; 0,39]
9. Hatten Sie Schmerzen?	136	1,6 (0,7)	0,23 (0,05)	68	2 (0,9)	0,25 (0,08)	-0,02 [-0,16; 0,11] 0,7429	-0,04 [-0,33; 0,26]

Symptomfrage	Regorafenib 160 mg			Placebo			Regorafenib vs. Placebo	
	N	MW (STD) zu Studien-einschluss	LS-MW (SE)	N	MW (STD) zu Studien-einschluss	LS-MW (SE)	LS-MWD [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]
10. Mussten Sie sich ausruhen?	136	1,9 (0,7)	0,15 (0,07)	68	1,9 (0,8)	0,07 (0,09)	0,09 [-0,05; 0,22] 0,2091	0,11 [-0,18; 0,4]
11. Hatten Sie Schlafstörungen?	136	1,6 (0,8)	0,09 (0,06)	68	1,7 (0,8)	0,05 (0,08)	0,04 [-0,09; 0,17] 0,5227	0,06 [-0,23; 0,35]
12. Fühlten Sie sich schwach?	136	1,8 (0,7)	0,15 (0,07)	68	1,8 (0,7)	0,14 (0,09)	0,02 [-0,13; 0,16] 0,8301	0,02 [-0,27; 0,31]
13. Hatten Sie Appetitmangel?	136	1,4 (0,7)	0,21 (0,08)	68	1,5 (0,6)	-0,05 (0,09)	0,26 [0,13; 0,39] 0,0001	0,31 [0,01; 0,6]
14. War Ihnen übel?	136	1,2 (0,5)	0,06 (0,06)	68	1,3 (0,6)	0,04 (0,07)	0,02 [-0,1; 0,13] 0,7927	0,02 [-0,27; 0,32]
15. Haben Sie erbrochen?	136	1,1 (0,4)	0,04 (0,03)	68	1,2 (0,6)	0,03 (0,05)	0,01 [-0,08; 0,1] 0,8197	0,03 [-0,26; 0,32]
16. Hatten Sie Verstopfung?	136	1,4 (0,7)	0 (0,04)	68	1,5 (0,8)	0,22 (0,07)	-0,21 [-0,34; -0,09] 0,0009	-0,45 [-0,74; -0,15]
17. Hatten Sie Durchfall?	136	1,3 (0,5)	0,1 (0,02)	68	1,3 (0,5)	-0,03 (0,05)	0,12 [0,02; 0,23]	0,41 [0,12; 0,71]

Symptomfrage	Regorafenib 160 mg			Placebo			Regorafenib vs. Placebo	
	N	MW (STD) zu Studien-einschluss	LS-MW (SE)	N	MW (STD) zu Studien-einschluss	LS-MW (SE)	LS-MWD [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]
							0,0199	
18. Waren Sie müde?	136	1,9 (0,7)	0,2 (0,07)	68	1,9 (0,7)	-0,02 (0,09)	0,22 [0,09; 0,34] 0,0009	0,29 [-0,01; 0,58]
19. Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?	136	1,5 (0,7)	0,23 (0,06)	68	1,7 (0,9)	0,33 (0,09)	-0,09 [-0,24 0,05] 0,2099	-0,12 [-0,42; 0,17]
20. Hatten Sie Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren?	136	1,3 (0,5)	0,2 (0,05)	68	1,3 (0,5)	0,2 (0,07)	0 [-0,12; 0,11] 0,9462	-0,01 [-0,3; 0,28]
21. Fühlten Sie sich angespannt?	136	1,3 (0,5)	0,07 (0,05)	68	1,4 (0,6)	-0,12 (0,07)	0,19 [0,09; 0,3] 0,0003	0,35 [0,06; 0,64]
22. Haben Sie sich Sorgen gemacht?	136	1,4 (0,6)	0 (0,06)	68	1,5 (0,6)	-0,09 (0,08)	0,08 [-0,02; 0,19] 0,1212	0,13 [-0,16; 0,42]
23. Waren Sie reizbar?	136	1,5 (0,6)	0,05 (0,04)	68	1,5 (0,7)	0,23 (0,07)	-0,18 [-0,3; -0,06] 0,003	-0,36 [-0,66; -0,07]
24. Fühlten Sie sich niedergeschlagen?	136	1,4 (0,6)	0,06 (0,05)	68	1,5 (0,6)	0,06 (0,07)	0 [-0,11; 0,11] 0,9905	0 [-0,29; 0,29]
25. Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an	136	1,5 (0,6)	0,08 (0,04)	68	1,5 (0,7)	0,02	0,06	0,12

Symptomfrage	Regorafenib 160 mg			Placebo			Regorafenib vs. Placebo	
	N	MW (STD) zu Studien-einschluss	LS-MW (SE)	N	MW (STD) zu Studien-einschluss	LS-MW (SE)	LS-MWD [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]
Dinge zu erinnern?						(0,07)	[-0,06; 0,18] 0,3174	[-0,17; 0,42]

In keiner der Domains des Fragebogens zeigt sich ein Behandlungseffekt bezüglich der Relevanzschwelle (-0,20; 0,20).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analysen der symptomorientierten Fragen aus dem Instrument EORTC QLQ-C30 (Fragen 1-25) der CORRECT-Studie und der Label-konformen Teilpopulation der CONCUR-Studie

Die Randbedingungen sowie die Ergebnisse nebst graphischer Darstellung in einem Forest-Plot sind den folgenden Abbildungen zu entnehmen.

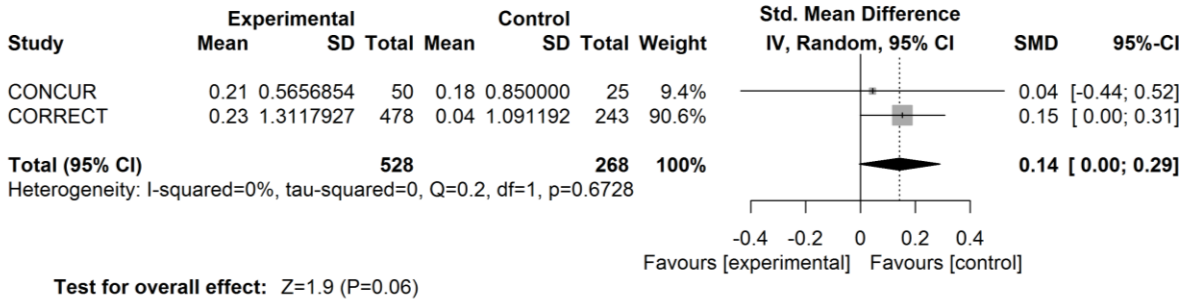


Abbildung 11: Meta-Analyse zur Frage 1: „Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen?“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT CORRECT versus der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Zu Frage 1 zeigt sich kein Hinweis auf Heterogenität und auch kein signifikanter Behandlungseffekt.

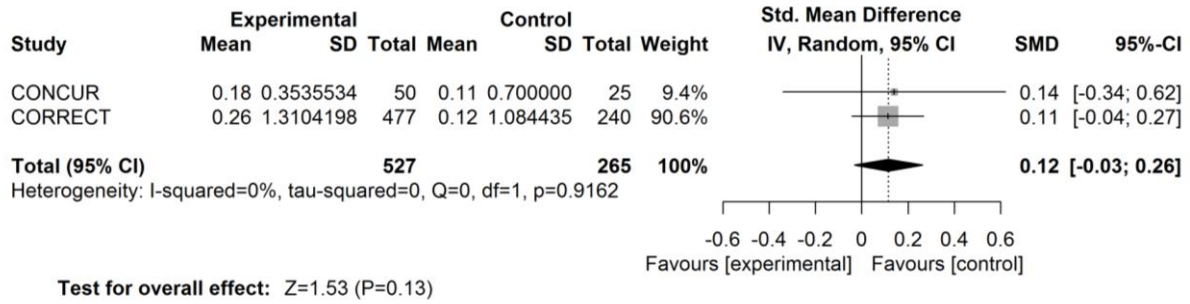


Abbildung 12: Meta-Analyse zur Frage 2: „Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Zu Frage 2 zeigt sich kein Hinweis auf Heterogenität und auch kein signifikanter Behandlungseffekt.

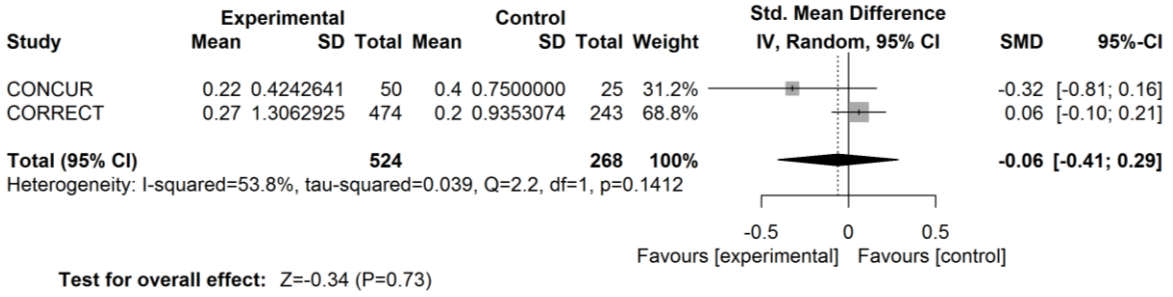


Abbildung 13: Meta-Analyse zur Frage 3: „Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Zu Frage 3 zeigt beträchtliche Heterogenität, allerdings auch kein signifikanter Behandlungseffekt in den beiden Einzelstudien.

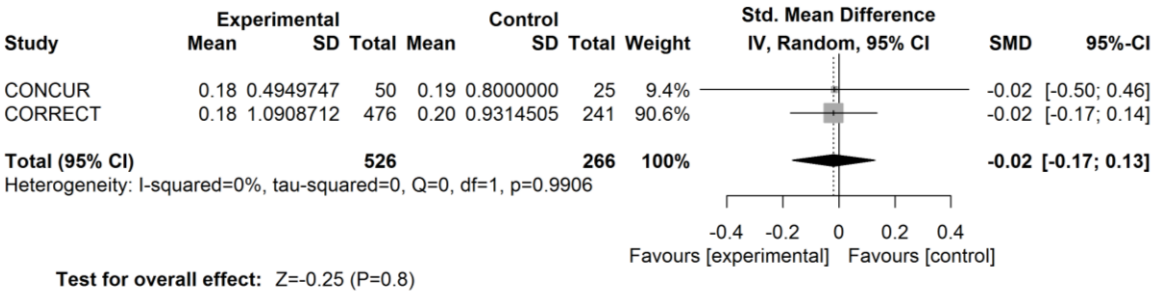


Abbildung 14: Meta-Analyse zur Frage 4: „Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Zu Frage 4 zeigt sich kein Hinweis auf Heterogenität und auch kein signifikanter Behandlungseffekt.

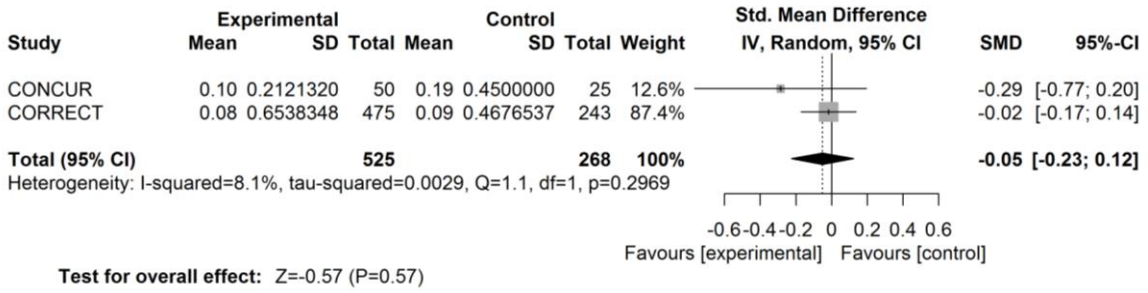


Abbildung 15: Meta-Analyse zur Frage 5: „Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Zu Frage 5 zeigt sich kein Hinweis auf Heterogenität und auch kein signifikanter Behandlungseffekt.

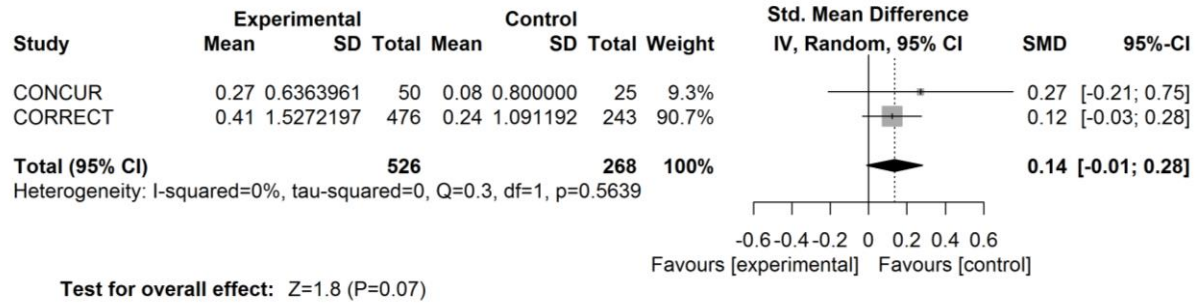


Abbildung 16: Meta-Analyse zur Frage 6: „Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Zu Frage 6 zeigt sich kein Hinweis auf Heterogenität und auch kein signifikanter Behandlungseffekt.

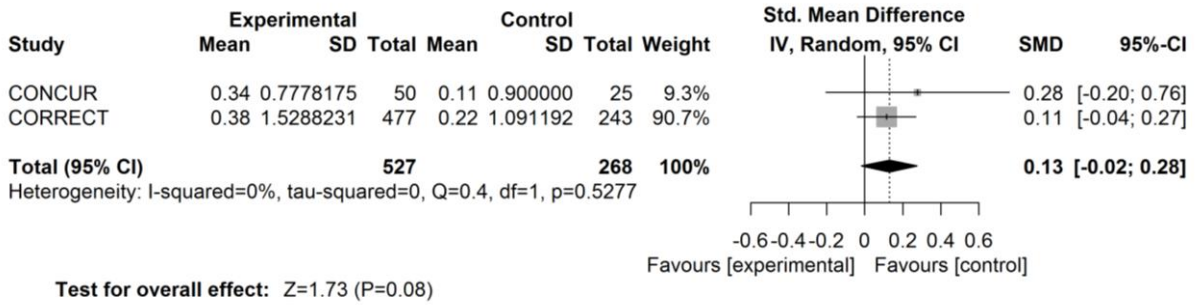


Abbildung 17: Meta-Analyse zur Frage 7: „Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Zu Frage 7 zeigt sich kein Hinweis auf Heterogenität und auch kein signifikanter Behandlungseffekt.

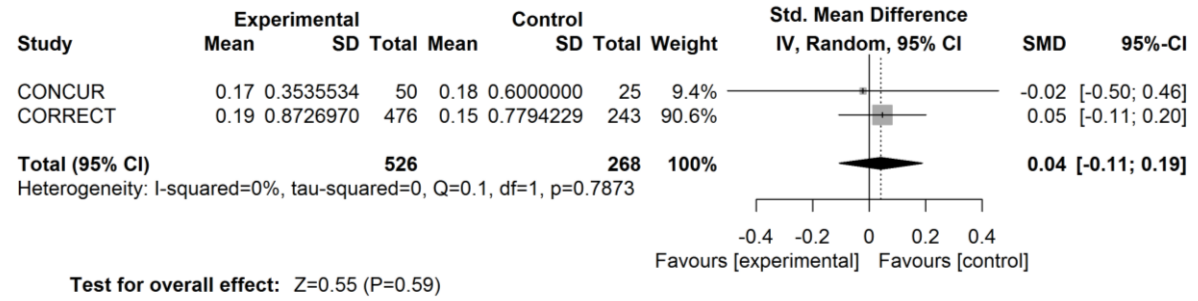


Abbildung 18: Meta-Analyse zur Frage 8: „Waren Sie kurzatmig?“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Zu Frage 8 zeigt sich kein Hinweis auf Heterogenität und auch kein signifikanter Behandlungseffekt.

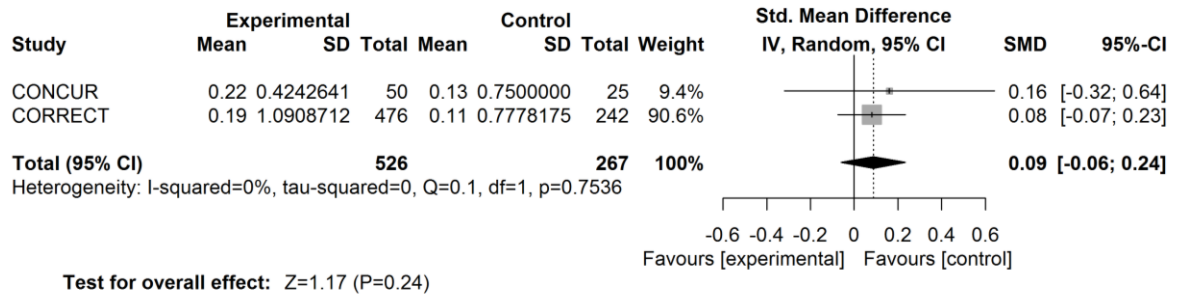


Abbildung 19: Meta-Analyse zur Frage 9: „Hatten Sie Schmerzen?“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Zu Frage 9 zeigt sich kein Hinweis auf Heterogenität und auch kein signifikanter Behandlungseffekt.

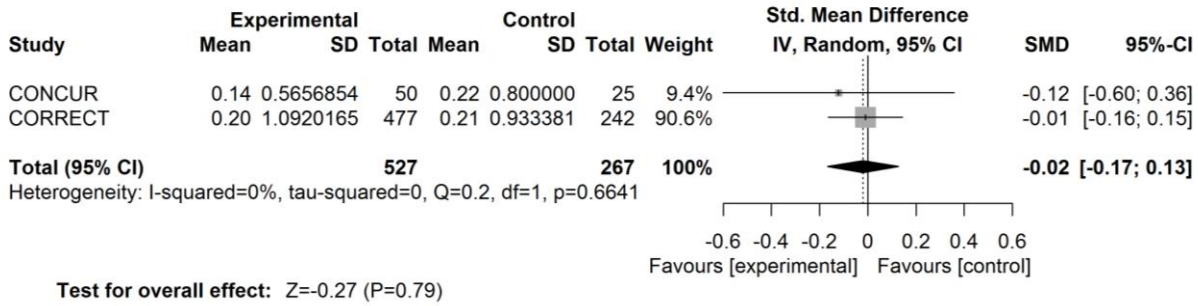


Abbildung 20: Meta-Analyse zur Frage 10: „Mussten Sie sich ausruhen?“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Zu Frage 10 zeigt sich kein Hinweis auf Heterogenität und auch kein signifikanter Behandlungseffekt.

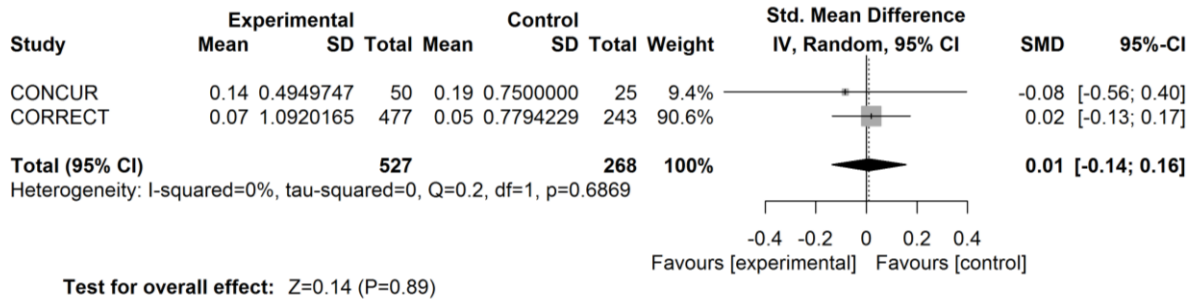


Abbildung 21: Meta-Analyse zur Frage 11: „Hatten Sie Schlafstörungen?“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Zu Frage 11 zeigt sich kein Hinweis auf Heterogenität und auch kein signifikanter Behandlungseffekt.

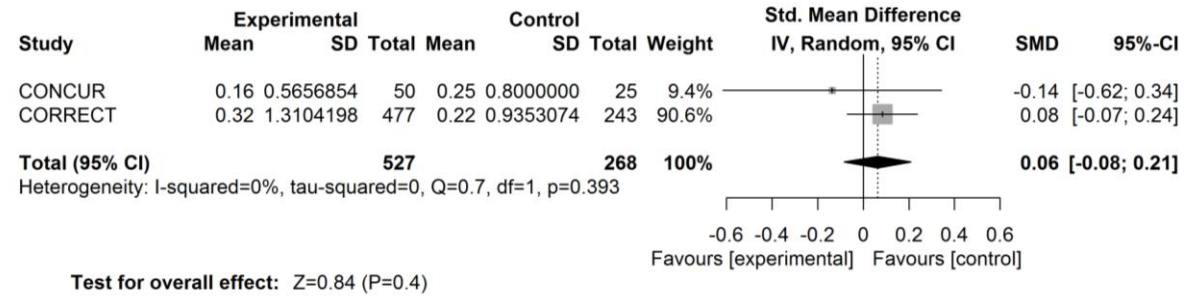


Abbildung 22: Meta-Analyse zur Frage 12: „Fühlten Sie sich schwach?“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Zu Frage 12 zeigt sich kein Hinweis auf Heterogenität und auch kein signifikanter Behandlungseffekt.

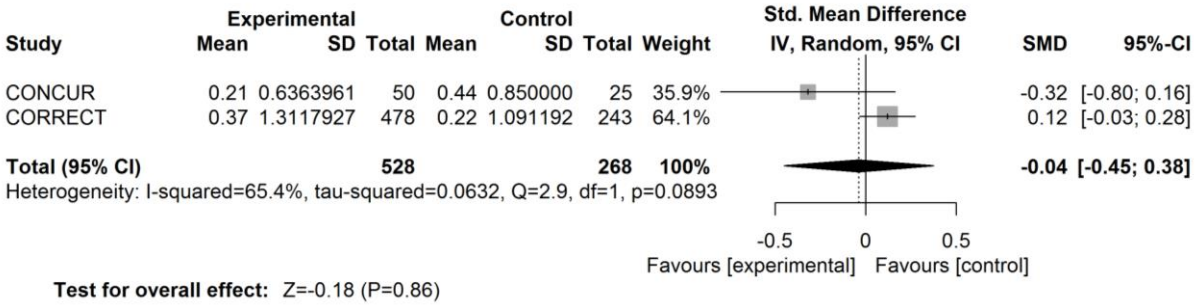


Abbildung 23: Meta-Analyse zur Frage 13: „Hatten Sie Appetitmangel?“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Zu Frage 13 zeigt sich beträchtliche Heterogenität, allerdings kein signifikanter Behandlungseffekt in den beiden Studien.

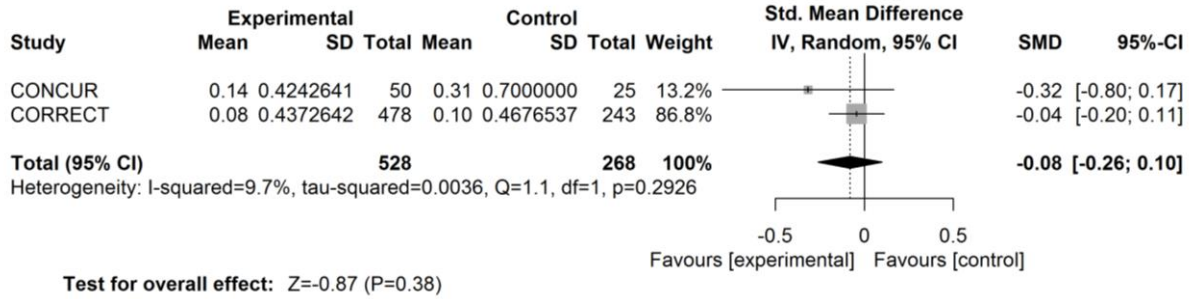


Abbildung 24: Meta-Analyse zur Frage 14: „War Ihnen übel?“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Zu Frage 14 zeigt sich kein Hinweis auf Heterogenität und auch kein signifikanter Behandlungseffekt.

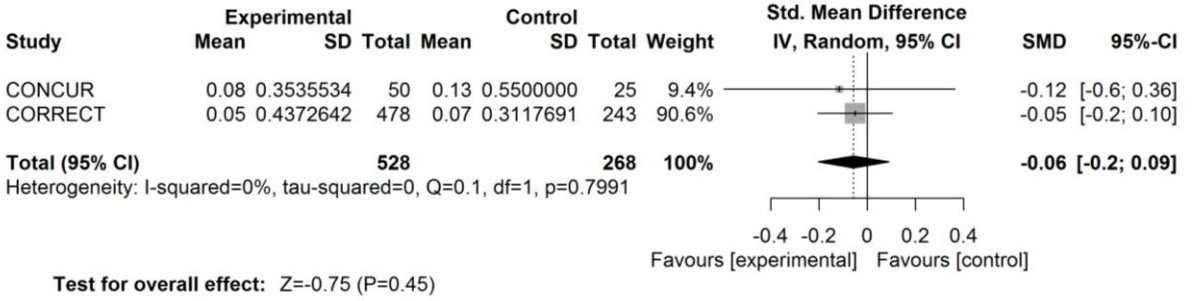


Abbildung 25: Meta-Analyse zur Frage 15: „Haben Sie erbrochen?“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Zu Frage 15 zeigt sich kein Hinweis auf Heterogenität und auch kein signifikanter Behandlungseffekt.

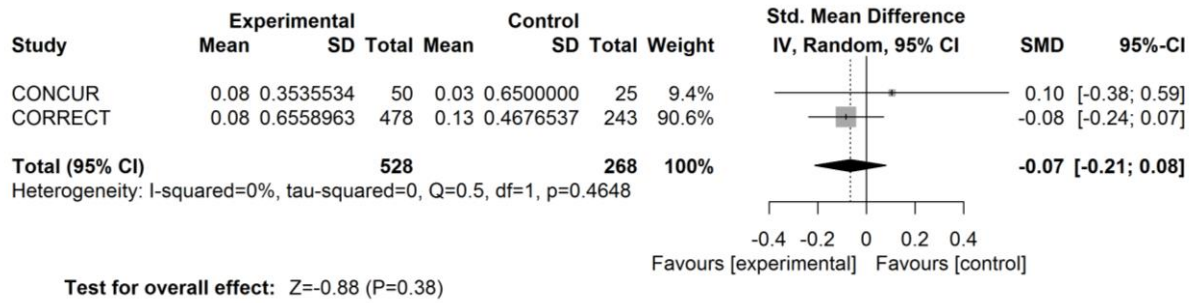


Abbildung 26: Meta-Analyse zur Frage 16: „Hatten Sie Verstopfung?“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Zu Frage 16 zeigt sich kein Hinweis auf Heterogenität und auch kein signifikanter Behandlungseffekt.

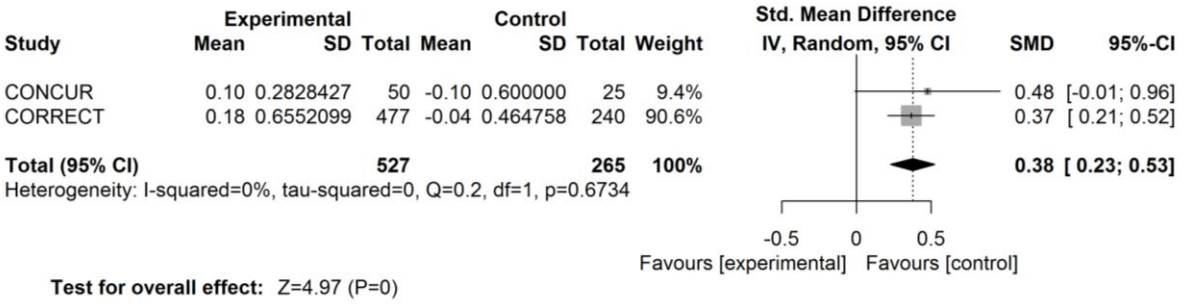


Abbildung 27: Meta-Analyse zur Frage 17: „Hatten Sie Durchfall?“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Zu Frage 17 zeigt sich kein Hinweis auf Heterogenität. Allerdings zeigt sich ein signifikanter und klinisch relevanter Behandlungseffekt zuungunsten von Regorafenib.

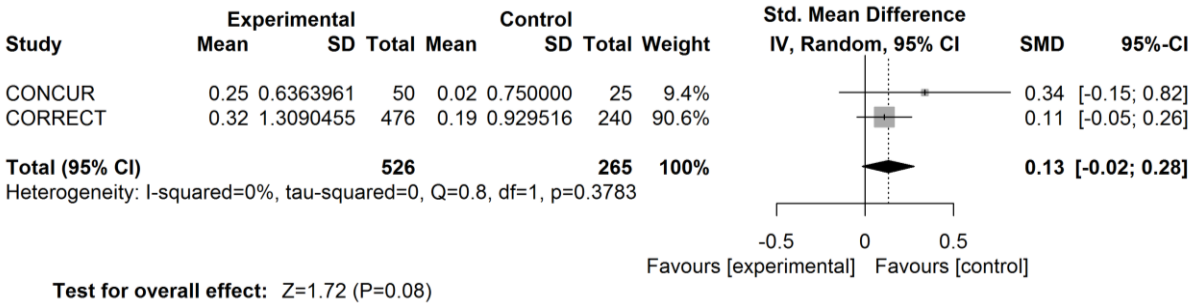


Abbildung 28: Meta-Analyse zur Frage 18: „Waren Sie müde?“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Zu Frage 18 zeigt sich kein Hinweis auf Heterogenität und auch kein signifikanter Behandlungseffekt.

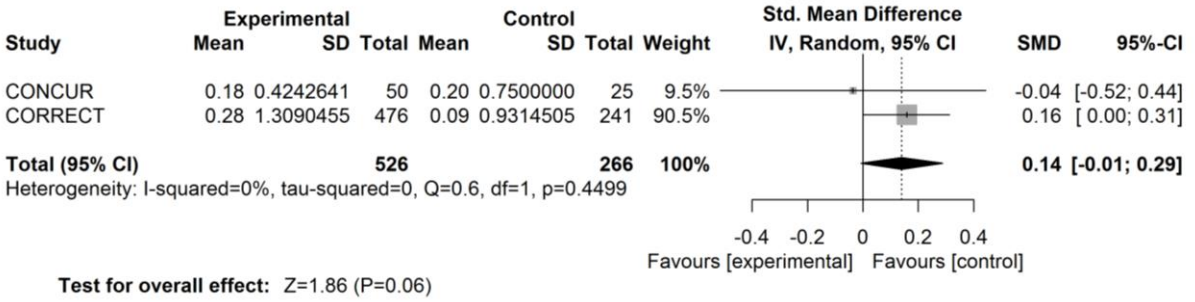


Abbildung 29: Meta-Analyse zur Frage 19: „Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Zu Frage 19 zeigt sich kein Hinweis auf Heterogenität und auch kein signifikanter Behandlungseffekt.

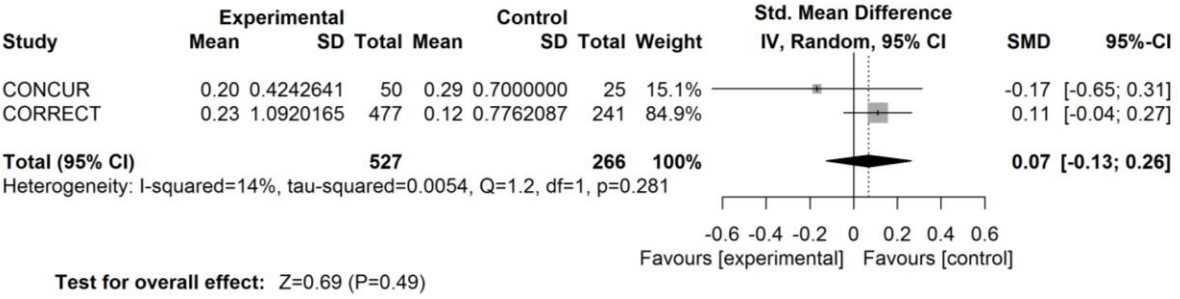


Abbildung 30: Meta-Analyse zur Frage 20: „Hatten Sie Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren?“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Zu Frage 20 zeigt sich kein Hinweis auf Heterogenität und auch kein signifikanter Behandlungseffekt.

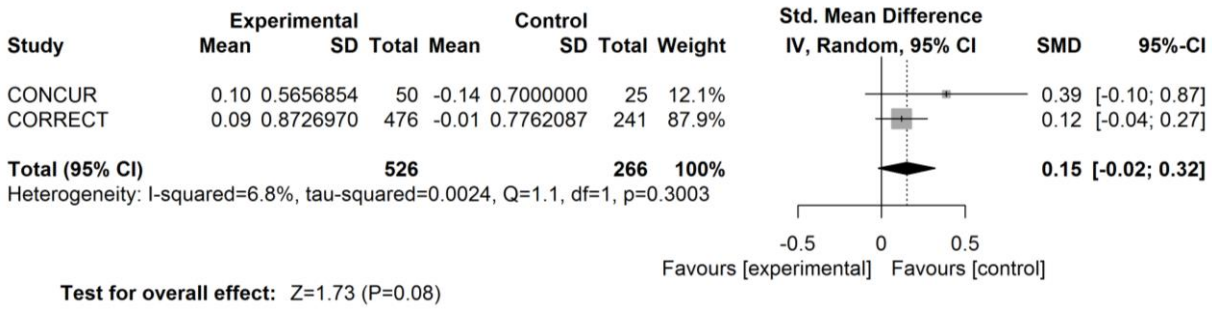


Abbildung 31: Meta-Analyse zur Frage 21: „Fühlten Sie sich angespannt?“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Zu Frage 21 zeigt sich kein Hinweis auf Heterogenität und auch kein signifikanter Behandlungseffekt.

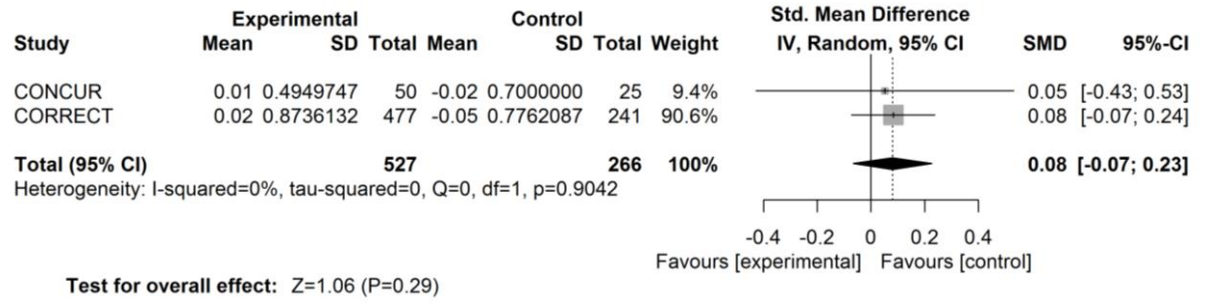


Abbildung 32: Meta-Analyse zur Frage 22: „Haben Sie sich Sorgen gemacht?“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Zu Frage 22 zeigt sich kein Hinweis auf Heterogenität und auch kein signifikanter Behandlungseffekt.

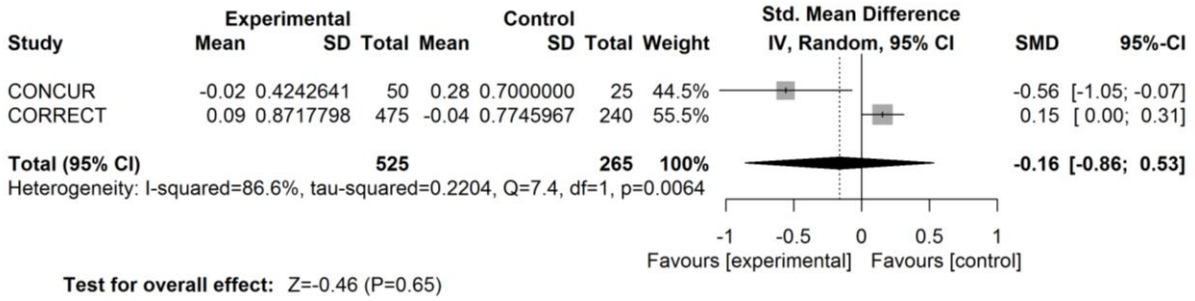


Abbildung 33: Meta-Analyse zur Frage 23: „Waren Sie reizbar?“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Zu Frage 23 zeigt sich eine beträchtliche Heterogenität mit nicht gleichgerichteten Punktschätzern. Der Behandlungseffekt ist in beiden Studien statistisch signifikant, aber nicht klinisch relevant.

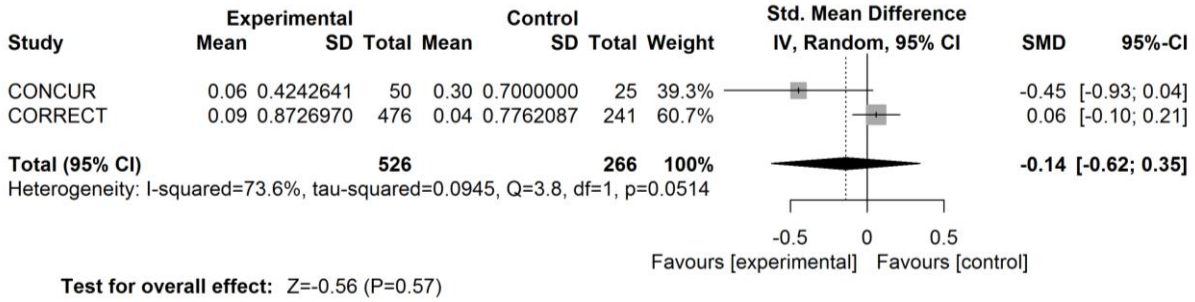


Abbildung 34: Meta-Analyse zur Frage 24: „Fühlten Sie sich niedergeschlagen?“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Zu Frage 24 zeigt sich beträchtliche Heterogenität, allerdings kein signifikanter Behandlungseffekt in beiden Einzelstudien.

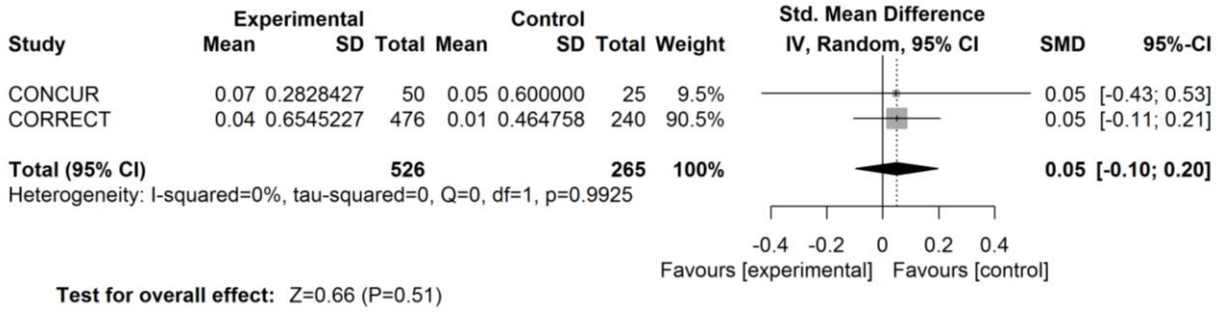


Abbildung 35: Meta-Analyse zur Frage 25: „Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?“ des EORTC QLQ-C30 aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Zu Frage 25 zeigt sich kein Hinweis auf Heterogenität und auch kein signifikanter Behandlungseffekt.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse zu diesem Endpunkt keine Unterschiede in den Symptomfragen des EORTC QLQ-C30 zwischen den beiden Behandlungsgruppen in den drei untersuchten Populationen sowie der durchgeführten Meta-Analyse außer in Frage 17 zur Diarrhoe. Hier zeigt sich ein signifikanter und klinisch relevanter Nachteil für Regorafenib. 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.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL) – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion

– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-40: Operationalisierung von „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“

Studie	Operationalisierung
CORRECT 14387	Der Fragebogen **QLQ-C30** der EORTC wurde zur Messung der HrQoL eingesetzt. Insgesamt handelt es sich bei dem QLQ-C30 um einen Fragebogen für Tumorpatienten mit 30 Fragen (die aktuelle Standard-Version ist die Version 3.0). Insgesamt können 100 Punkte erreicht werden; das stünde dann für perfekte Gesundheit und Wohlbefinden. Die Ergebnisse werden auf fünf Funktionsskalen (körperliche, kognitive, emotionale, soziale und Rollenfunktionalität), einer Skala zur Bewertung der allgemeinen Lebensqualität bzw. des Gesundheitsstatus sowie einer Skala hinsichtlich Symptomen dargestellt (45). Der Fragebogen wurde zu Beginn der Visite an die Patienten ausgegeben, bevor sie den Prüfarzt trafen oder andere studienspezifische Maßnahmen begonnen wurden. Der Fragebogen sollte am Tag 1 des Zyklus 1, am Tag 1 der Zyklen 2 bis 4, und danach am Tag 1 jedes zweiten Zyklus (Zyklus 6, 8 usw.), sowie bei der Visite zum Therapieende ausgefüllt werden. Mit dem Fragebogen werden die wichtigsten Dimensionen der HrQoL (allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität, physische Funktionalität, Rollen-Funktionalität, kognitive Funktionalität, emotionale Funktionalität, soziale Funktionalität) und Effekte auf die finanzielle Situation erfasst. Die zugrundeliegende Population für die Analyse der Lebensqualität mithilfe des EORTC QLQ-C30 ist die sogenannte *Modified Intention to treat*-Population (MITT). Dabei handelt es sich um den Teil der ITT-Population, der neben dem Baseline-Wert mindestens einen

	Follow-Up Visit aufweist. Für die Mehrheit der EORTC QLQ-C30 Items wird eine 4-Punkt Likert-Skala verwendet. Nur für den globalen Gesundheitszustand wird eind 7-Punkt Likert-Skala verwendet. Zur einfacheren Verwendung wurden die Werte linear auf eine Skala von 0 bis 100 konvertiert. Für die funktionalen und globalen Skalen entspricht ein hoher Wert einer besseren Funktionalität. Bei den Symptomskalen entspricht ein hoher Wert einem hohen Grad an Symtomatik. Für einzelne Bereiche wurden folgende Berechnungen durchgeführt: Frage 26 und 27: Soziale Funktionalität; Frage 28: Finanzielle Schwierigkeiten. Fragen 29 und 30 allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität. Die Analyse aller Domains des Fragebogens basiert auf einem MMRM und berechnet den mittleren Behandlungseffekt der Änderungen zu Baseline über die Zeit. Der Faktor Visit geht als Zufallseffekt in das Modell ein. Das Modell beinhaltet zudem den Baseline-Wert als Co-Faktor und den Faktor Behandlung, den Tag des Visits nach Randomisierung und die Interaktion aus Behandlung und Tag. Der Behandlungseffekt wird berechnet als *Least Square*-Mittelwertdifferenz der Änderungen zu Baseline. Zudem wird die standardisierte Mittelwertdifferenz auf Basis von Hedges'g berechnet. Für die Effektmaße werden zudem 95%-KI berechnet. Der **EQ-5D** ist ein Gesundheitsfragebogen, der die HrQoL eines Patienten in einer eindimensionalen Maßzahl von 0 (sehr schlecht) bis 1 (best möglicher Gesundheitszustand) ausdrückt. Der Fragebogen wurde 1987 von der *EuroQol Group*, einer internationalen interdisziplinären Gruppe bestehend aus Medizinern, Psychologen, Philosophen, Ökonomen, Pflegern und Soziologen mit Sitz in Rotterdam, als Selbstberichtsinstrument des Patienten entwickelt. Fünf Dimensionen beschreiben den Gesundheitszustand: Beweglichkeit, Mobilität; die Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen; Alltägliche Tätigkeiten (z. B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familie, Freizeit); Schmerzen, körperliche Beschwerden; Angst, Niedergeschlagenheit. Der EQ-5D liegt derzeit in ca. 70 Sprachen übersetzt vor und ist der weltweit am häufigsten eingesetzte Fragebogen zur Messung der HrQoL. Die zugrundeliegende Population für die Analyse der Lebensqualität mithilfe des EQ-5D ist die sogenannte *Modified Intention to treat-Population* (MITT). Dabei handelt es sich um den Teil der ITT-Population, der neben dem Baseline-Wert mindestens einen Follow-Up Visit aufweist. Die Analyse aller Domains der beiden Fragebögen basiert auf einem MMRM und berechnet den mittleren Behandlungseffekt der Änderungen zu Baseline über die Zeit. Der Faktor Visit geht als Zufallseffekt in das Modell ein. Das Modell beinhaltet zudem den Baseline-Wert als Co-Faktor und den Faktor Behandlung, den Tag des Visits nach Randomisierung und die Interaktion aus Behandlung und Tag. Der Behandlungseffekt wird berechnet als *Least Square*-Mittelwertdifferenz der Änderungen zu Baseline. Zudem wird die standardisierte Mittelwertdifferenz auf Basis von Hedges'g berechnet. Für die Effektmaße werden zudem 95%-KI berechnet.
CONCUR 15808	Der Fragebogen **QLQ-C30** der EORTC wurde zur Messung der HrQoL herangezogen. Insgesamt handelt es sich bei dem QLQ-C30 um einen Fragebogen für Tumorpatienten mit 30 Fragen (die aktuelle Standard-Version ist die Version 3.0). Insgesamt können 100 Punkte erreicht werden; das stünde dann für perfekte Gesundheit und Wohlbefinden. Die Ergebnisse werden auf fünf Funktionsskalen (körperliche, kognitive, emotionale, soziale und Rollenfunktionalität), einer Skala zur Bewertung der allgemeinen Lebensqualität bzw. des Gesundheitsstatus sowie einer Skala hinsichtlich Symptomen dargestellt (45). Der Fragebogen wurde zu Beginn der Visite an die Patienten ausgegeben, bevor sie den Prüfarzt trafen oder andere studienspezifische Maßnahmen begonnen wurden. Der Fragebogen sollte am Tag 1 des Zyklus 1, am Tag 1 der Zyklen 2 bis 4, und danach am Tag 1 jedes zweiten Zyklus (Zyklus 6, 8 usw.), sowie bei der Visite zum Therapieende ausgefüllt werden. Mit dem Fragebogen werden die wichtigsten Dimensionen der HrQoL (allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität, physische Funktionalität, Rollen-Funktionalität,

	kognitive Funktionalität, emotionale Funktionalität, soziale Funktionalität) und Effekte auf die finanzielle Situation erfasst. Für die Mehrheit der EORTC QLQ-C30 Items wird eine 4-Punkt Likert-Skala verwendet. Nur für den globalen Gesundheitszustand wird eind 7-Punkt Likert-Skala verwendet. Zur einfacheren Verwendung wurden die Werte linear auf eine Skala von 0 bis 100 konvertiert. Für die funktionalen und globalen Skalen entspricht ein hoher Wert einer besseren Funktionalität. Bei den Symptomskalen entspricht ein hoher Wert einem hohen Grad an Symtomatik. Für einzelne Bereiche wurden folgende Berechnungen durchgeführt: Frage 26 und 27: Soziale Funktionalität; Frage 28: Finanzielle Schwierigkeiten. Fragen 29 und 30 allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität. Die zugrundeliegende Population für die Analyse der Lebensqualität mithilfe des EORTC QLQ-C30 ist die sogenannte *Modified Intention to treat*-Population (MITT). Dabei handelt es sich um den Teil der ITT-Population, der neben dem Baseline-Wert mindestens einen Follow-Up Visit aufweist. Die Analyse aller Domains der beiden Fragebögen basiert auf einem MMRM und berechnet den mittleren Behandlungseffekt der Änderungen zu Baseline über die Zeit. Der Faktor Visit geht als Zufallseffekt in das Modell ein. Das Modell beinhaltet zudem den Baseline-Wert als Co-Faktor und den Faktor Behandlung, den Tag des Visits nach Randomisierung und die Interaktion aus Behandlung und Tag. Der Behandlungseffekt wird berechnet als *Least Square*-Mittelwertdifferenz der Änderungen zu Baseline. Zudem wird die standardisierte Mittelwertdifferenz auf Basis von Hedges'g berechnet. Für die Effektmaße werden zudem 95%-KI berechnet. Der **EQ-5D** ist ein Gesundheitsfragebogen, der die HrQoL eines Patienten in einer eindimensionalen Maßzahl von 0 (sehr schlecht) bis 1 (best möglicher Gesundheitszustand) ausdrückt. Der Fragebogen wurde 1987 von der *EuroQol Group*, einer internationalen interdisziplinären Gruppe bestehend aus Medizinern, Psychologen, Philosophen, Ökonomen, Pflegern und Soziologen mit Sitz in Rotterdam, als Selbstberichtsinstrument des Patienten entwickelt. Fünf Dimensionen beschreiben den Gesundheitszustand: Beweglichkeit, Mobilität; die Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen; Alltägliche Tätigkeiten (z. B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familie, Freizeit); Schmerzen, körperliche Beschwerden; Angst, Niedergeschlagenheit. Der EQ-5D liegt derzeit in ca. 70 Sprachen übersetzt vor und ist der weltweit am häufigsten eingesetzte Fragebogen zur Messung der HrQoL. Die zugrunde Population für die Analyse der Lebensqualität mithilfe des EQ-5D ist die sogenannte *Modified Intention to treat*-Population (MITT). Dabei handelt es sich um den Teil der ITT-Population, der neben dem Baseline-Wert mindestens einen Follow-Up Visit aufweist. Die Analyse aller Domains der beiden Fragebögen basiert auf einem MMRM und berechnet den mittleren Behandlungseffekt der Änderungen zu Baseline über die Zeit. Der Faktor Visit geht als Zufallseffekt in das Modell ein. Das Modell beinhaltet zudem den Baseline-Wert als Co-Faktor und den Faktor Behandlung, den Tag des Visits nach Randomisierung und die Interaktion aus Behandlung und Tag. Der Behandlungseffekt wird berechnet als *Least Square*-Mittelwertdifferenz der Änderungen zu Baseline. Zudem wird die standardisierte Mittelwertdifferenz auf Basis von Hedges'g berechnet. Für die Effektmaße werden zudem 95%-KI berechnet.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CORRECT 14387	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
CONCUR 15808	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EQ-5D“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CORRECT 14387	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
CONCUR 15808	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL) wird in beiden Studien als hoch eingestuft. Die Untersucher und Endpunkterheber waren gegenüber der Behandlung der Patienten verblindet, die Auswertung fand innerhalb der Sicherheitspopulation statt und alle Ergebnisse wurden adäquat berichtet.

Von den 760 randomisierten Patienten in der CORRECT-Studie hatten 697 (92%) analysierbare Daten anhand des EORTC QLQ-C30 zur Baseline-Visite; 565 (74%) hatten analysierbare Daten zum Zyklus 2, 256 (34%) zum Zyklus 3, 206 (27%) zum Zyklus 4 und 412 (54%) zum jeweiligen Ende der Therapie. Bezüglich des EQ-5D hatten 717 Patienten (94%) analysierbare Daten zur Baseline-Visite, 571 (75%) zum Zyklus 2, 257 (34%) zum Zyklus 3, 210 (28%) zum Zyklus 4 und 422 (56%) zum jeweiligen Ende der Therapie.

Von den 204 randomisierten Patienten in der CONCUR-Studie hatten 204 (100%) analysierbare Daten anhand des EORTC QLQ-C30 zur Baseline-Visite; 177 (87%) hatten analysierbare Daten zum Zyklus 2, 75 (37%) zum Zyklus 3, 69 (34%) zum Zyklus 4 und 153 (75%) zum jeweiligen Ende der Therapie. Bezüglich des EQ-5D hatten 204 Patienten (100%) analysierbare Daten zur Baseline-Visite, ebenfalls 177 (87%) zum Zyklus 2 und 75 (37%)

zum Zyklus 3 sowie 67 (33%) zum Zyklus 4 und 153 (75%) zum jeweiligen Ende der Therapie.

Ab Zyklus 5 wurden die Patientenzahlen pro Gruppe zu klein, um verwertbare Analysen der Lebensqualität durchzuführen. Die abnehmende Zahl die Fragebogen ausfüllender Patienten ist nicht ungewöhnlich, da im Verlauf der Studie die Ausfüllraten bedingt durch verschiedene Gründe, hauptsächlich durch Beendigung der Studie oder Eintritt des Todes, im Allgemeinen rückläufig sind. Damit gab es eine Abweichung von der adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips, da für mehr als fünf Prozent der ITT-Population keine Daten vorlagen. Die häufigsten Gründe, warum die Fragebogen den Patienten sowohl in der Regorafenib- als auch in der Placebogruppe nicht ausgehändigt wurden, waren in beiden Studien „*Institution Errors*“ sowie „*Other*“. Generell gab es jedoch in beiden Studien zwischen den beiden Behandlungsgruppen keine deutlichen Unterschiede in der Anzahl der Patienten, die die Fragebögen zur Lebensqualität nicht ausgefüllt haben (siehe Clinical Study Report, Tabelle 14.2/29) (46).

Patienten, die gemäß Studienprotokoll überwiegend durch Krankheitsprogression oder intolerable Nebenwirkungen aus der Behandlung ausgeschieden sind, ist es, insbesondere in diesem sehr weit fortgeschrittenen Krankheitsstadium, nicht zuzumuten, explizit nur noch zum Ausfüllen der Lebensqualitätsfragbögen in das jeweilige Prüfzentrum zu kommen. Abgesehen davon ist ein nicht unerheblicher Teil der Patienten nur zum Zweck der Behandlung innerhalb dieser Studie an das Prüfzentrum überwiesen worden. Nach Beendigung der Studientherapie begeben sich diese Patienten wieder zurück in ihre Primärarztbetreuung, die i. d. R. auch wohnortnäher lokalisiert ist. Auch unter diesem Aspekt ist eine Erhebung der Lebensqualität nach Studienbeendigung seitens des Patienten äußerst schwierig. Auch in der einschlägigen Literatur zur Lebensqualitätsforschung wird, je nach Fragestellung, das Ausfüllen eines Fragebogens nur von einem Patienten erwartet, der auch noch in der Studie behandelt und betreut wird und nicht anhand der zu Studienbeginn randomisierten Patienten, von denen bis zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt eine bestimmte Anzahl an Patienten die Studie aus unterschiedlichen Gründen verlassen hat (13, 47). Legt man dies zugrunde und berücksichtigt, dass in den beiden Studien die Lebensqualität unter einer Studienbehandlung von primärem Interesse war, sind die Rücklaufquoten für die beiden Lebensqualitätsinstrumente EORTC QLQ-C30 bzw. EQ-5D viel höher und liegen im Bereich von 85-95% (12).

Lediglich für den Zyklus 2 kann man die Rücklaufquote kalkulieren, da die Zahl der im Zyklus 1 verstorbenen Patienten bekannt ist (für die Studie CORRECT siehe Tabelle 4-43). Die Rücklaufquote liegt demnach deutlich über 70%. Danach ist eine Auswertung der Rücklaufquoten auf der Basis der noch lebenden Patienten nicht mehr möglich, da Patienten, die aus der Studie ausgeschieden und danach verstorben sind, keinem Visitendatum und somit keinem Ausfüllzeitpunkt der HrQoL-Instrumente zugeordnet werden können. Aus diesem Grund können die Rücklaufquoten für Zyklus 3 und 4 sowie zum Ende der Therapie auf dieser Berechnungsgrundlage nicht dargestellt werden. Die Methodik der HrQoL-Erhebung in der CORRECT- und der CONCUR-Studie war darauf ausgelegt, dass diese nur während der

aktiven Studienteilnahme durchzuführen war, was dem aktuell wissenschaftlichen Standard entspricht.

Tabelle 4-43: Durchschnittliche Rücklaufquote zum Zyklus 2 der HrQoL-Instrumente in der CORRECT-Studie unter Berücksichtigung der noch lebenden Patienten

	Regorafenib + BSC		**Placebo + BSC**	
	Lebende Patienten n/505	**Durchschnittlicher Rücklauf EORTC QLQ-C30 und EQ-5D; n (%)**	**Lebende Patienten n/255**	**Durchschnittlicher Rücklauf EORTC QLQ-C30 und EQ-5D; n (%)**
Zyklus 2	496	378 (76,2)	251	197 (78,5)

Es ist festzuhalten, dass im Rahmen der beiden Studien mit großer Anstrengung und Sorgfalt die Erhebung der Fragebögen zur HrQoL geplant und ausgeführt wurde.

Für die hier angewandte Methodik der MMRM-Analyse, die den mittleren Behandlungseffekt der Änderungen zu Baseline über die Zeit berechnet und bei der der Faktor Visit als Zufallseffekt in das Modell eingeht, ist die Problematik der Rücklaufquoten jedoch untergeordnet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.4.1 Beurteilung der HrQoL anhand des EORTC QLQ-C30

Tabelle 4-44: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand des EORTC QLQ-C30 aus RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Symptomfrage	Regorafenib 160 mg			Placebo			Regorafenib vs. Placebo	
	N	MW (STD) zu Studien-einschluss	LS-MW (SE)	N	MW (STD) zu Studien-einschluss	LS-MW (SE)	LS-MWD [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?	476	1,6 (0,8)	0,2 (0,05)	240	1,5 (0,8)	-0,02 (0,06)	0,22 [0,16; 0,29] 0	0,21 [0,05; 0,36]
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt?	477	1,7 (0,9)	0,25 (0,06)	241	1,7 (0,9)	0 (0,07)	0,25 [0,18; 0,32] 0	0,2 [0,05; 0,36]
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?	476	1,5 (0,8)	0,01 (0,02)	240	1,4 (0,7)	-0,02 (0,02)	0,02 [-0,03; 0,08] 0,3626	0,07 [-0,09; 0,22]
Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?	475	4,7 (1,3)	-0,47 (0,09)	240	4,8 (1,4)	-0,36 (0,1)	-0,12 [-0,21; -0,02] 0,0148	-0,06 [-0,22; 0,09]
Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?	476	4,8 (1,4)	-0,46 (0,09)	240	5 (1,4)	-0,38 (0,1)	-0,08 [-0,18; 0,01] 0,0935	-0,04 [-0,2; 0,11]

Tabelle 4-45: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand des EORTC QLQ-C30 in der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 15808 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Symptomfrage	**Regorafenib 160 mg**			**Placebo**			**Regorafenib vs. Placebo**	
	N	**MW (STD) zu Studien-einschluss**	**LS-MW (SE)**	**N**	**MW (STD) zu Studien-einschluss**	**LS-MW (SE)**	**LS-MWD [95%-KI] p-Wert**	**SMD [95%-KI]**
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?	50	1,5 (0,6)	0,17 (0,1)	25	1,8 (0,8)	0,22 (0,2)	-0,04 [-0,4; 0,32] 0,8162	-0,05 [-0,53; 0,43]
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt?	50	1,7 (0,8)	0,16 (0,09)	25	2 (0,5)	0,23 (0,17)	-0,07 [-0,39; 0,24] 0,6433	-0,11 [-0,59; 0,38]
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?	50	1,9 (0,9)	-0,12 (0,05)	25	2,2 (1,1)	0 (0,13)	-0,13 [-0,38; 0,13] 0,3365	-0,27 [-0,75; 0,21]
Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?	50	5,1 (1,1)	-0,32 (0,13)	25	4,2 (1,2)	0,35 (0,23)	-0,67 [-1,08; -0,25] 0,0018	-0,67 [-1,17; -0,18]
Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?	50	5,3 (1,1)	-0,4 (0,13)	25	4,4 (1,2)	-0,01 (0,24)	-0,39 [-0,83; 0,05] 0,0806	-0,39 [-0,87; 0,1]

Tabelle 4-46: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand des EORTC QLQ-C30 in der Gesamtpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Symptomfrage	Regorafenib 160 mg			Placebo			Regorafenib vs. Placebo	
	N	MW (STD) zu Studien-einschluss	LS-MW (SE)	N	MW (STD) zu Studien-einschluss	LS-MW (SE)	LS-MWD [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?	136	1,6 (0,7)	0,18 (0,07)	68	1,8 (0,8)	0,05 (0,09)	0,13 [-0,01; 0,27] 0,0774	0,17 [-0,13; 0,46]
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt?	136	1,7 (0,8)	0,2 (0,07)	68	1,9 (0,7)	0,02 (0,1)	0,19 [0,04; 0,33] 0,0123	0,23 [-0,07; 0,52]
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?	136	2,2 (0,9)	-0,08 (0,03)	68	2,3 (1,0)	-0,18 (0,07)	0,1 [-0,03; 0,23] 0,1306	0,24 [-0,06; 0,53]
Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?	136	4,9 (1,1)	-0,19 (0,1)	68	4,4 (1,5)	-0,07 (0,13)	-0,12 [-0,32; 0,08] 0,2443	-0,11 [-0,4; 0,18]
Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?	136	5,1 (1,2)	-0,28 (0,1)	68	4,5 (1,4)	-0,13 (0,13)	-0,15 [-0,37; 0,07] 0,1741	-0,13 [-0,42; 0,16]

Zusammenfassend zeigte sich keiner der untersuchten Domains zur HrQoL anhand des Instruments EORTC QLQ-C30 ein Behandlungseffekt bezüglich der Relevanzschwelle (-0,20; 0,20).

4.3.1.3.1.4.2 Beurteilung der HrQoL anhand des EQ-5D

Tabelle 4-47: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand des EQ-5D aus RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Symptomfrage	Regorafenib 160 mg			Placebo			Regorafenib vs. Placebo	
	N	MW (STD) zu Studien-einschluss	LS-MW (SE)	N	MW (STD) zu Studien-einschluss	LS-MW (SE)	LS-MWD [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]
EQ-VAS	472	67,3 (47,2)	-4,94 (2,4)	235	65,8 (20,5)	-2,19 (2,62)	-2,75 [-5,61; 0,11] 0,0598	-0,06 [-0,21; 0,10]
EQ-5D Mobility	477	1,3 (0,5)	0,16 (0,04)	243	1,3 (0,4)	0,1 (0,04)	0,06 [0,02; 0,10] 0,0027	0,09 [-0,07; 0,24]
EQ-5D Self-Care	475	1,1 (0,3)	0,08 (0,02)	242	1,1 (0,3)	0,06 (0,03)	0,02 [-0,01; 0,05] 0,3005	0,03 [-0,12; 0,19]
EQ-5D Usual Activities	477	1,5 (0,6)	0,21 (0,05)	243	1,4 (0,6)	0,1 (0,05)	0,10 [0,06; 0,15] 0	0,11 [-0,05; 0,26]
EQ-5D Pain/Discomfort	475	1,7 (0,6)	0,12 (0,03)	243	1,7 (0,6)	0,08 (0,03)	0,04 [0,00; 0,08] 0,0642	0,08 [-0,08; 0,23]
EQ-5D Anxiety/Depression	476	1,4 (0,6)	0,03 (0,03)	243	1,4 (0,5)	0,03 (0,03)	0,00 [-0,04; 0,04] 0,921	0,00 [-0,15; 0,16]

Tabelle 4-48: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand des EQ-5D in der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Symptomfrage	Regorafenib 160 mg			Placebo			Regorafenib vs. Placebo	
	N	MW (STD) zu Studien-einschluss	LS-MW (SE)	N	MW (STD) zu Studien-einschluss	LS-MW (SE)	LS-MWD [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]
EQ-VAS	50	71,5 (17,4)	-2,52 (1,68)	25	70,0 (18,5)	-4,38 (3,24)	1,87 [-4,17; 7,90] 0,5431	0,14 [-0,34; 0,62]
EQ-5D Mobility	50	1,3 (0,4)	0,15 (0,03)	25	1,2 (0,4)	0,22 (0,09)	-0,06 [-0,26; 0,13] 0,5145	-0,20 [-0,68; 0,28]
EQ-5D Self-Care	50	1,0 (0,1)	0,12 (0,04)	25	1,1 (0,3)	0,21 (0,09)	-0,09 [-0,26; 0,09] 0,3303	-0,26 [-0,75; 0,22]
EQ-5D Usual Activities	50	1,2 (0,4)	0,17 (0,06)	25	1,3 (0,5)	0,03 (0,11)	0,14 [-0,07; 0,35] 0,1898	0,29 [-0,19; 0,77]
EQ-5D Pain/Discomfort	50	1,5 (0,5)	0,22 (0,05)	25	1,6 (0,5)	-0,02 (0,12)	0,24 [0,02; 0,47] 0,0367	0,54 [0,05; 1,03]
EQ-5D Anxiety/Depression	50	1,3 (0,5)	0,06 (0,05)	25	1,4 (0,5)	0,04 (0,11)	0,02 [-0,18; 0,23] 0,8142	0,06 [-0,42; 0,54]

Tabelle 4-49: Ergebnisse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand des EQ-5D in der Gesamtpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Symptomfrage	Regorafenib 160 mg			Placebo			Regorafenib vs. Placebo	
	N	MW (STD) zu Studien-einschluss	LS-MW (SE)	N	MW (STD) zu Studien-einschluss	LS-MW (SE)	LS-MWD [95%-KI] p-Wert	SMD [95%-KI]
EQ-VAS	136	73,4 (17,3)	-3,9 (1,33)	68	71,4 (17,4)	-0,59 (1,8)	-3,31 [-6,15; -0,47] 0,0224	-0,22 [-0,51; 0,08]
EQ-5D Mobility	136	1,2 (0,4)	0,23 (0,04)	68	1,3 (0,4)	0,11 (0,06)	0,12 [0,03; 0,21] 0,0127	0,26 [-0,03; 0,55]
EQ-5D Self-Care	136	1,1 (0,2)	0,13 (0,04)	68	1,1 (0,3)	0,09 (0,05)	0,04 [-0,04; 0,12] 0,3197	0,10 [-0,19; 0,39]
EQ-5D Usual Activities	136	1,2 (0,4)	0,23 (0,04)	68	1,3 (0,5)	0,11 (0,06)	0,12 [0,03; 0,22] 0,0138	0,25 [-0,05; 0,54]
EQ-5D Pain/Discomfort	136	1,5 (0,5)	0,22 (0,04)	68	1,7 (0,6)	0,21 (0,06)	0,01 [-0,09; 0,11] 0,8311	0,02 [-0,27; 0,31]
EQ-5D Anxiety/Depression	136	1,3 (0,5)	0,09 (0,03)	68	1,4 (0,5)	0,02 (0,05)	0,07 [-0,02; 0,15] 0,1185	0,18 [-0,11; 0,47]

Zusammenfassend zeigt sich in keiner der untersuchten Domains zur HrQoL anhand des Instruments EQ-5D ein Behandlungseffekt bezüglich der Relevanzschwelle (-0,20; 0,20).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Meta-Analysen der globalen HrQoL-Fragen aus dem Instrument EORTC QLQ-C30 (Fragen 26-30) der CORRECT-Studie und der Label-konformen Teilpopulation der CONCUR-Studie

Die Details sowie die Ergebnisse nebst graphischer Darstellung in einem Forest-Plot sind den folgenden Abbildungen zu entnehmen.

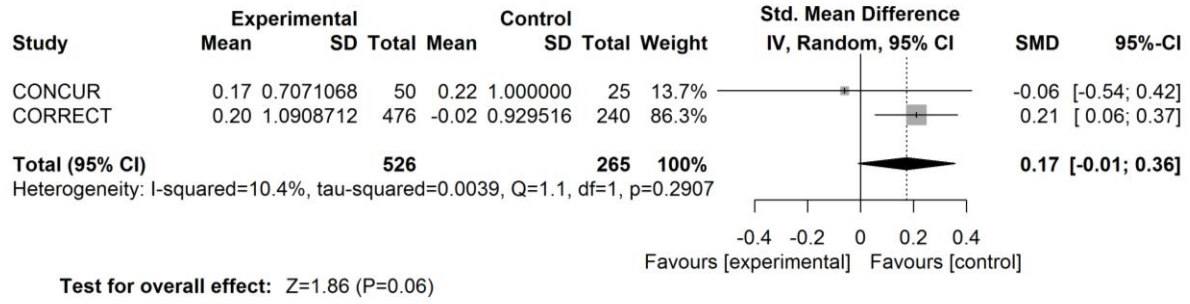


Abbildung 36: Meta-Analyse zur Frage 26: „Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?“ aus dem EORTC QLQ-C30 aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Zu Frage 26 zeigt sich kein Hinweis auf Heterogenität und auch kein signifikanter Behandlungseffekt.

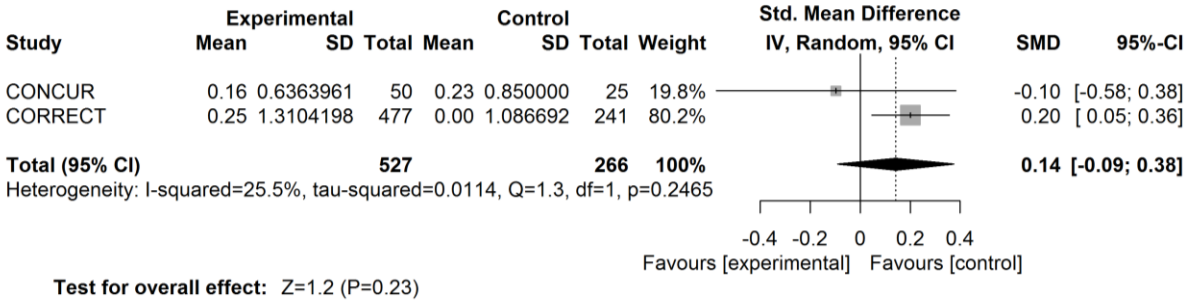


Abbildung 37: Meta-Analyse zur Frage 27: „Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt?“ aus dem EORTC QLQ-C30 aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Zu Frage 27 zeigt sich kein Hinweis auf Heterogenität und auch kein signifikanter Behandlungseffekt.

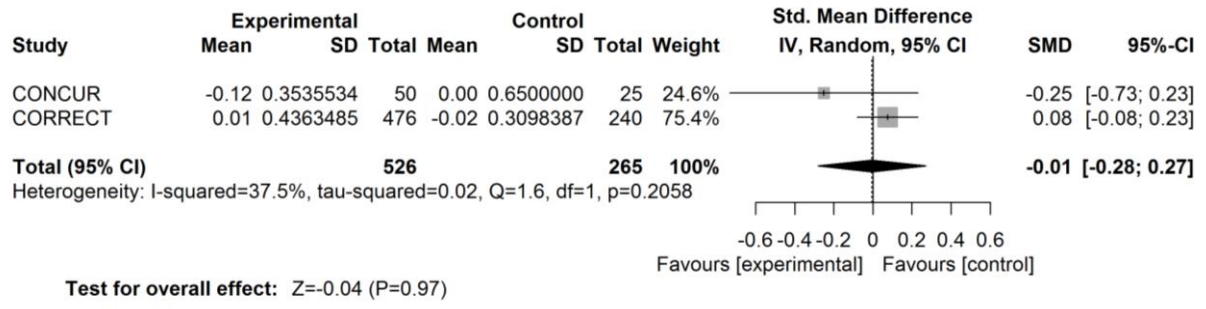


Abbildung 38: Meta-Analyse zur Frage 28: „Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?“ aus dem EORTC QLQ-C30 aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Zu Frage 28 zeigt sich kein Hinweis auf Heterogenität und auch kein signifikanter Behandlungseffekt.

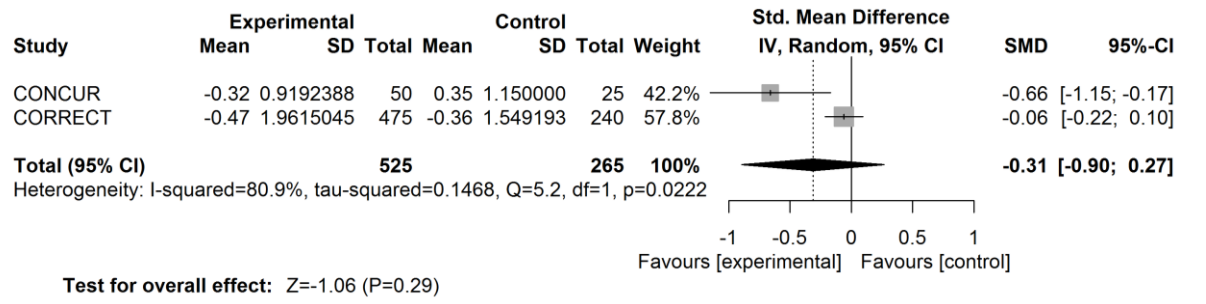


Abbildung 39: Meta-Analyse zur Frage 29: „Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Zu Frage 29 zeigt sich eine beträchtliche Heterogenität. Die Einzelstudien zeigen gleichgerichtete Punktschätzer, die in beiden Studien nicht die Relevanzschranke von -0,2 erreichen.

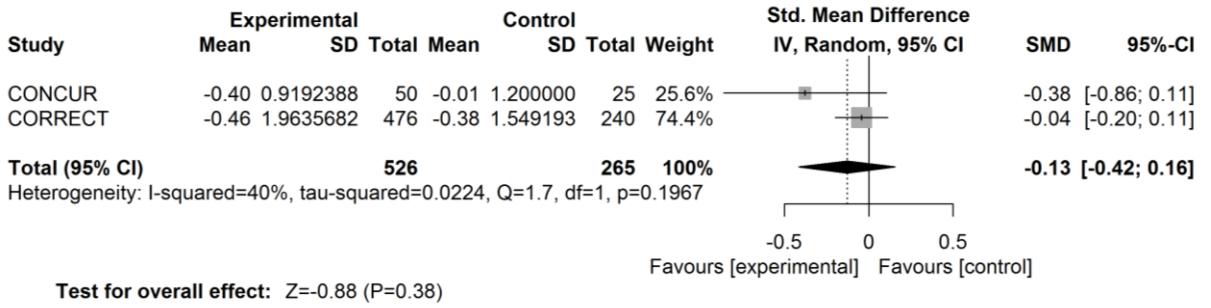


Abbildung 40: Meta-Analyse zur Frage 30: „Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Zu Frage 30 zeigt sich eine beträchtliche Heterogenität. Die Punktschätzer der beiden Einzelstudien sind dabei gleichgerichtet und überschreiten nicht die Relevanzschwelle von -0,20.

Meta-Analysen der globaen HrQoL-Fragen aus dem Instrument EQ-5D der CORRECT und Label-konformen Teilpopulation der CONCUR

Die Randbedingungen sowie die Ergebnisse nebst graphischer Darstellung in einem Forest-Plot sind den folgenden Abbildungen zu entnehmen.

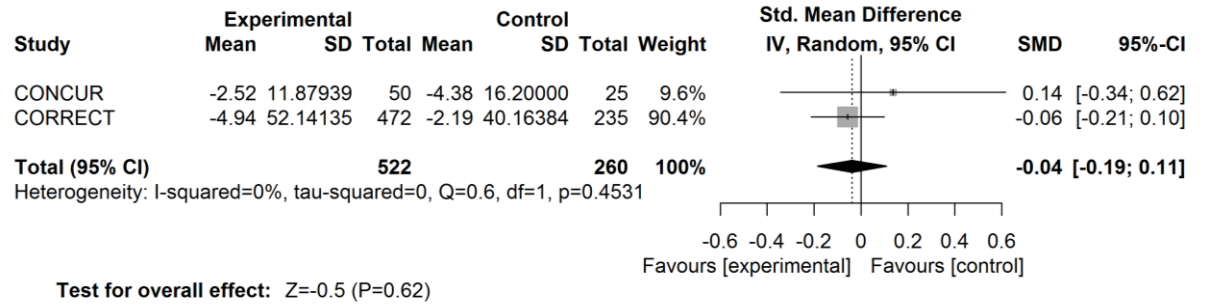


Abbildung 41: Meta-Analyse zum EQ-VAS aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Zum EQ-VAS zeigt sich kein Hinweis auf Heterogenität und auch kein signifikanter Behandlungseffekt.

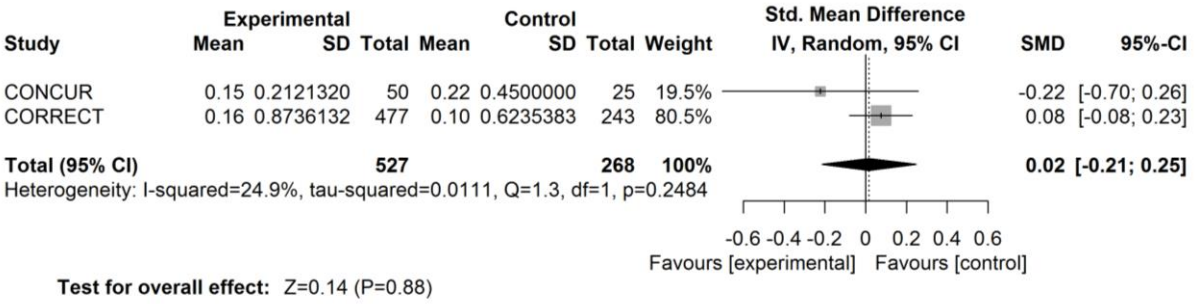


Abbildung 42: Meta-Analyse zum EQ-5D „Mobilität“ aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Zur Domain „Mobilität“ des EQ-5D zeigt sich kein Hinweis auf Heterogenität und auch kein signifikanter Behandlungseffekt.

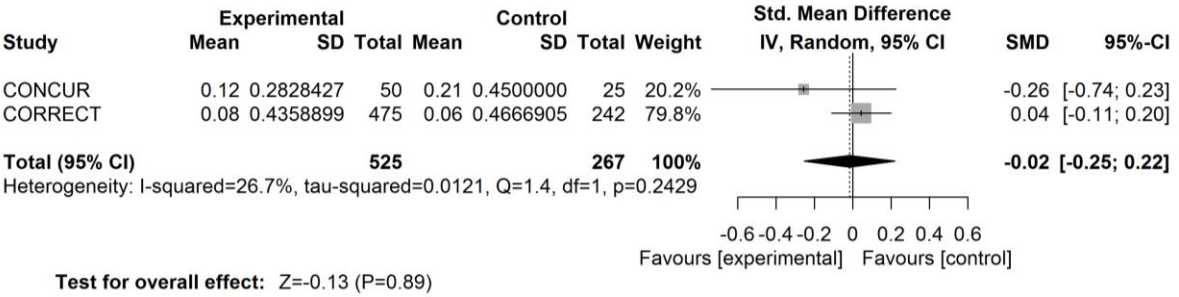


Abbildung 43: Meta-Analyse zum EQ-5D „Self-Care“ aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Zur Domain „Self-Care“ des EQ-5D zeigt sich kein Hinweis auf Heterogenität und auch kein signifikanter Behandlungseffekt.

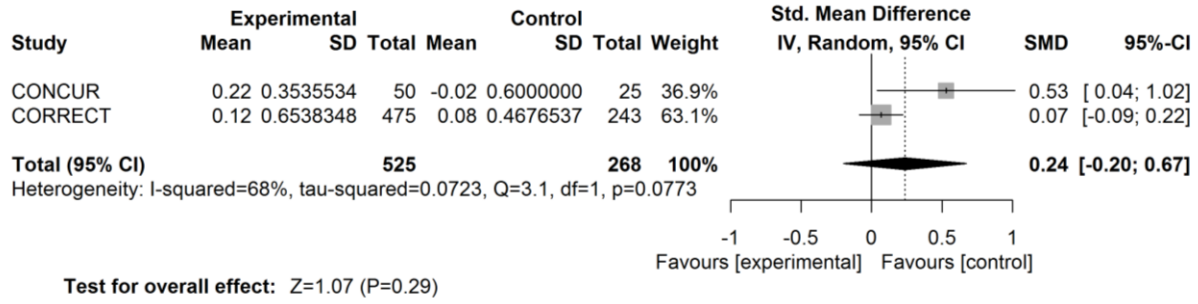


Abbildung 44: Meta-Analyse zum EQ-5D „Usual Activities“ aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Zur Domain „Usual Activities“ des EQ-5D zeigt sich eine beträchtliche Heterogenität. Die Punktschätzer der beiden Einzelstudien sind dabei gleichgerichtet und überschreiten nicht die Relevanzschwelle von 0,20.

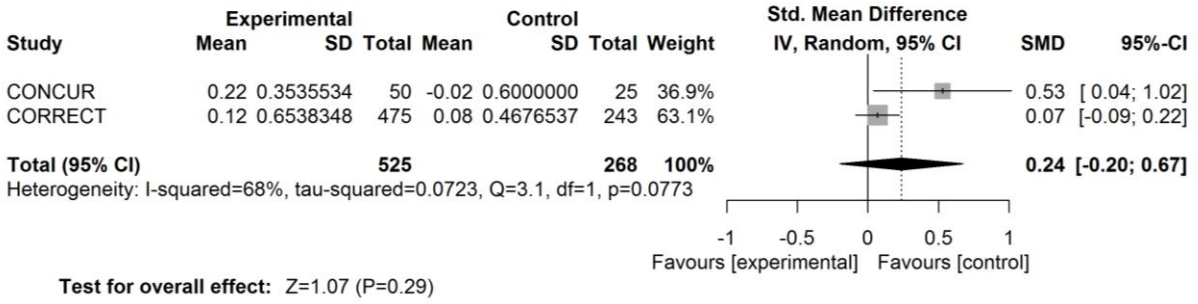


Abbildung 45: Meta-Analyse zum EQ-5D „Pain/Discomfort“ aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Zur Domain „Pain/Discomfort“ des EQ-5D zeigt sich eine beträchtliche Heterogenität. Die Punktschätzer der beiden Einzelstudien sind dabei gleichgerichtet und überschreiten nicht die Relevanzschwelle von 0,20.

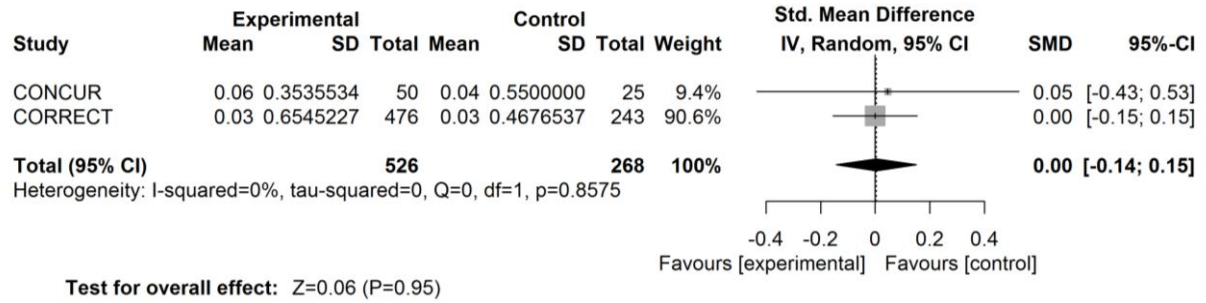


Abbildung 46: Meta-Analyse zum EQ-5D „Anxiety/Depression“ aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Zur Domain „Anxiety/Depression“ des EQ-5D zeigt sich kein Hinweis auf Heterogenität und auch kein signifikanter Behandlungseffekt.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse zur HrQoL keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen in den drei untersuchten Populationen sowie der durchgeführten Meta-Analyse.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.5 Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
– bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
– bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
– entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
– Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
– Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-50: Operationalisierung von „Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit“

Studie	Operationalisierung
CORRECT 14387	Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben, wurden in die Analyse eingeschlossen (SAF). Patienten wurden in die Analyse eingeschlossen wie behandelt, unabhängig von der Randomisierung. Unerwünschte Ereignisse, einschließlich Labor-UE, wurden nach dem Kodiersystem des *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA®, Version 8.1 oder höher) kodiert und nach den CTCAE, Version 3.0 des *National Cancer Institute* (NCI) in Grad 1-5 eingestuft (wobei ein höherer Grad einen höheren Schweregrad bedeutet). Als patientenrelevant in diesem Dossier dargestellt werden die Inzidenzen von UE der Grade 3 + 4, UE Grad ≥ 3, UE Grad ≥ 4, SUE sowie UE, die zum Studienabbruch führten. Ein UE war eine Reaktion, eine Nebenwirkung oder ein anderes unerwünschtes medizinisches Ereignis, unabhängig von einer Verbindung zur Studienmedikation, das zu jeder Zeit vom Beginn der Verabreichung der Studienmedikation in Zyklus 1 bis zur letzten Studienvisite oder bis zum Studienabbruch auftrat. Ein UE konnte jegliches ungünstige und unbeabsichtigte Zeichen (einschließlich abnormer Laborergebnisse), Symptome oder eine Erkrankung sein, egal ob in kausalem Zusammenhang mit dem medizinischen Produkt stehend oder nicht. Ein SUE ist durch die *International Conference of Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) definiert als jegliches ungünstige medizinische Ereignis, das bei jeglicher Dosierung zum Tod führt, lebensbedrohlich ist, einen stationären Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthaltes erforderlich machte, zu einer andauernden oder erheblichen Behinderung/Beeinträchtigung oder einer angeborenen Anomalie oder zu einem Geburtsschaden führt. Unerwünschte Ereignisse/SUE wurden ab der ersten Behandlung zu allen im Prüfplan vorgesehenen Visiten bis 30 Tage nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation erfasst, ebenfalls bei Abbruch der Behandlung (welche zu jeder geplanten oder ungeplanten Visite erfolgen konnte). Eine Nachbeobachtung der UE war für die folgenden 30 Tage nach der letzten Dosis erforderlich, um jegliche neue oder fortlaufende medikamentenbezogenen UE oder SUE zu bestimmen, ungeachtet eines Zusammenhangs mit dem Medikament. Die Nachbeobachtung durch die Zentren konnte telefonisch erfolgen und musste in den Quelldokumenten verzeichnet sein. Wegen der unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiten in den Behandlungsgruppen wurden die UE mittels Time-to-first-Event Modellen analysiert. Es wurden die HR mit den 95%-KI und Log-Rank-Tests berechnet. Der Vollständigkeit wegen werden zudem die Inzidenzeffektmaße OR, RR und die Risikodifferenz (RD) dargestellt. Als ergänzende Analyse werden die aufgetretenen UE/SUE in Inzidenztabellen dargestellt, zusammengefasst nach Häufigkeit (mindestens 10% bei UE, mindestens 2% bei SUE) oder Grad (insbesondere Grad 3, 4 oder 5).
CONCUR 15808	Alle Patienten, die mindestens eine Dosis Studienmedikation erhalten haben, wurden in die Analyse eingeschlossen (SAF). Patienten wurden in die Analyse eingeschlossen wie behandelt, unabhängig von der Randomisierung. Unerwünschte Ereignisse, einschließlich Labor-UE, wurden nach dem MedDRA® Kodiersystem (Version 8.1 oder höher) kodiert und nach den Toxizitätskriterien CTCAE, Version 3.0 des NCI in Grad 1-5 eingestuft (wobei ein höherer Grad einen höheren Schweregrad bedeutet). Als patientenrelevant in diesem Dossier dargestellt werden die Inzidenzen von UE der Grade 3 + 4, UE Grad ≥ 3, UE Grad ≥ 4, SUE sowie UE, die zum Studienabbruch führten. Ein UE war eine Reaktion, eine Nebenwirkung oder ein anderes unerwünschtes medizinisches Ereignis, unabhängig von einer Verbindung zur Studienmedikation, das zu jeder Zeit vom Beginn der Verabreichung der Studienmedikation in Zyklus 1 bis zur letzten Studienvisite oder bis zum Studienabbruch auftrat. Ein UE konnte jegliches ungünstige und

	unbeabsichtigte Zeichen (einschließlich abnormer Laborergebnisse), Symptome oder eine Erkrankung sein, egal ob in kausalem Zusammenhang mit dem medizinischen Produkt stehend oder nicht. Ein SUE ist durch die ICH definiert als jegliches ungünstiges medizinisches Ereignis, das bei jeglicher Dosierung zum Tod führt, lebensbedrohlich ist, einen stationären Krankenhausaufenthalt oder die Verlängerung eines bestehenden Krankenhausaufenthaltes erforderlich machte zu einer andauernden oder erheblichen Behinderung/Beeinträchtigung oder einer angeborenen Anomalie oder zu einem Geburtsschaden führt. Unerwünschte Ereignisse/SUE wurden ab der ersten Behandlung zu allen im Prüfplan vorgesehenen Visiten bis 30 Tage nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation erfasst, ebenfalls bei Abbruch der Behandlung (welche zu jeder geplanten oder ungeplanten Visite erfolgen konnte). Eine Nachbeobachtung der UE war für die folgenden 30 Tage nach der letzten Dosis erforderlich, um jegliche neue oder fortlaufende medikamentenbezogene UE oder SUE zu bestimmen, ungeachtet eines Zusammenhangs mit dem Medikament. Die Nachbeobachtung durch die Zentren konnte telefonisch erfolgen und musste in den Quelldokumenten verzeichnet sein. Wegen der unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiten in den Behandlungsgruppen wurden die UE mittels Time-to-first-Event Modellen analysiert. Es wurden die HR mit 95%-KI und Log-Rank-Tests berechnet. Der Vollständigkeit wegen werden zudem die Inzidenzeffektmaße OR, RR und die RD dargestellt. Als ergänzende Analyse werden die aufgetretenen UE/SUE in Inzidenztabellen dargestellt, zusammengefasst nach Häufigkeit (mindestens 10% bei UE, mindestens 2% bei SUE) oder Grad (insbesondere Grad 3, 4 und 5). Die Analysen wurden für folgende zwei Populationen durchgeführt: Hauptanalyse für die Label-konforme Teilpopulation; Sensitivitätsanalyse für die Gesamtpopulation.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit“ mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit						
CORRECT 14387	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CONCUR 15808	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
UE CTCAE Grad 3 + 4						
CORRECT 14387	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CONCUR 15808	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
UE CTCAE Grad ≥ 3						
CORRECT 14387	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CONCUR 15808	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
UE CTCAE Grad ≥ 4						
CORRECT 14387	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CONCUR 15808	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
SUE						
CORRECT 14387	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CONCUR 15808	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
UE, das zum Studienabbruch führte						
CORRECT 14387	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CONCUR 15808	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit, operationalsiert als UE CTCAE Grad 3 + 4, UE CTCAE Grad ≥ 3, UE CTCAE Grad ≥ 4, SUE, und UE, das zum Studienabbruch führte, wird für beide Studien als niedrig eingestuft. Die Untersucher und Endpunkterheber waren in beiden Studien gegenüber der Behandlung der Patienten verblindet, die Auswertung wurde auf der Basis der Sicherheitspopulation durchgeführt und alle Ergebnisse wurden so berichtet, wie sie im jeweiligen statistischen Analyseplan (SAP) und im Prüfplan zur Studie vordefiniert waren oder nach Verfahrensordnung verlangt werden.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.5.1 Hauptanalyse: Time to Event-Analysen für Unerwünschte Ereignisse

Studie CORRECT 14387

Tabelle 4-52: Time to Event-Analysen für „Unerwünschte Ereignisse“ – Ergebnisse eines logistischen Regressionsmodells angepasst für die Gesamtpopulation aus RCT CORRECT (SAF)

Studie CORRECT 14387							
			HR (Regorafenib/Placebo)		**Median (Tage)**		
Endpunkt	**N**	**Anzahl Ereignisse**	**Schätzung**	**95%-KI**	**Reg + BSC**	**Pla + BSC**	**p-Wert Log-Rank-Test**
UE CTCAE Grad 3 + 4	753	490	1,707	1,383; 2,106	55	100	< 0,0001
UE CTCAE Grad ≥ 3	753	514	1,637	1,336; 2,007	53	84	< 0,0001
UE CTCAE Grad ≥ 4	753	167	0,847	0,612; 1,171	302	NE	0,3139
SUE	753	319	0,914	0,718; 1,163	139	109	0,4646
UE, die zum Studienabbruch führten	753	120	1,211	0,804; 1,825	NE	NE	0,3597
NE: Nicht erreicht Quelle: SCO:SSiS, 2015 (44)							

Studie CONCUR 15808 – Label-konforme Teilpopulation

Tabelle 4-53: Time to Event-Analysen für „Unerwünschte Ereignisse“ – Ergebnisse eines logistischen Regressionsmodells angepasst für die Label-konforme Teilpopulation aus RCT CONCUR (SAF)

Studie CONCUR 15808 – Label-konforme Teilpopulation							
			HR (Regorafenib/Placebo)		**Median (Tage)**		
Endpunkt	**N**	**Anzahl Ereignisse**	**Schätzung**	**95%-KI**	**Reg + BSC**	**Pla + BSC**	**p-Wert Log-Rank-Test**
UE CTCAE Grad 3 + 4	75	50	1,343	0,722; 2,500	28,5	44	0,3498
UE CTCAE Grad ≥ 3	75	50	1,343	0,722; 2,500	28,5	44	0,3498
UE CTCAE Grad ≥ 4	75	15	2,738	0,605; 12,395	429	NE	0,1729
SUE	75	24	1,058	0,431; 2,595	429	NE	0,9025

NE: Nicht erreicht
Quelle: SCO:SSiS, 2015 (44)

Für UE, die zum dauerhaften Studienabbruch führten, konnte keine Berechnung vorgenommen werden, da in der Placebogruppe kein solches Ereignis auftrat.

Studie CONCUR 15808 – Gesamtpopulation (Sensitivitätsanalyse)

Tabelle 4-54: Time to Event-Analysen für „Unerwünschte Ereignisse“ – Ergebnisse eines logistischen Regressionsmodells angepasst für die Gesamtpopulation aus RCT CONCUR (SAF)

Studie CONCUR 15808 – Gesamtpopulation							
			HR (Regorafenib/Placebo)		**Median (Tage)**		
Endpunkt	**N**	**Anzahl Ereignisse**	**Schätzung**	**95%-KI**	**Reg + BSC**	**Pla + BSC**	**p-Wert Log-Rank-Test**
UE CTCAE Grad 3 + 4	204	124	1,923	1,249; 2,961	43	113	0,0025
UE CTCAE Grad ≥ 3	204	127	1,740	1,149; 2,634	43	113	0,0081
UE CTCAE Grad ≥ 4	204	33	1,148	0,505; 2,609	429	197	0,7422
SUE	204	61	0,828	0,466; 1,472	416	197	0,5196
UE, die zum Studienabbruch führten	204	23	1,815	0,603; 5,464	NE	197	0,2822

NE: Nicht erreicht
Quelle: SCO:SSiS, 2015: Tabelle 6 (44)

Zusammenfassend zeigen die Time to Event-Analysen zu Unerwünschten Ereignissen / Verträglichkeit, dass unter einer Therapie mit Regorafenib UE vom Grad 3 + 4 sowie UE vom Grad ≥ 3 zeitlich eher auftreten, wobei in der Label-konformen Teilpopulation der CONCUR-Studie in allen UE-Kategorien keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen gefunden wurden. Bei den UE vom Grad ≥ 4, SUE sowie UE, die zum Studienabbruch führten, gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Dies steht in Einklang mit dem bekannten Sicherheitsprofil der Substanz, unter der UE früh während der Therapie auftreten, meist den Schweregrad 3 nicht überschreiten und deren Inzidenz und Schwere im Allgemeinen im weiteren Therapieverlauf abnehmen.

Meta-Analysen Time to Event-Endpunkte (Hauptanalyse) der Studien CORRECT und CONCUR (Label-konforme Teilpopulation)

Die Untersuchungen auf Heterogentität zeigen nur für die UE mit CTCAE Grad ≥ 4 eine bedeutsame Heterogenität, so dass diese Meta-Analyse nicht in die Herleitung des Zusatznutzens eingehen kann. In allen anderen Fällen kann die Meta-Analyse herangezogen werden (siehe Abbildung 47 bis Abbildung 51).

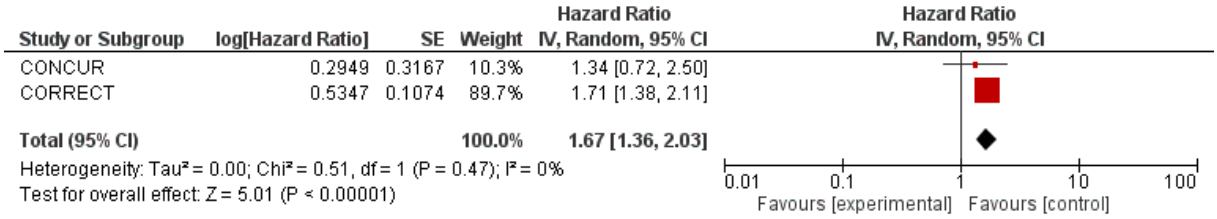


Abbildung 47: Meta-Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten UE vom Grad 3 + 4 aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Zu den UE mit CTCAE Grad 3 + 4 zeigt sich kein Hinweis auf Heterogenität. Die Meta-Analyse zeigt einen signifikanten Nachteil für Regorafenib.

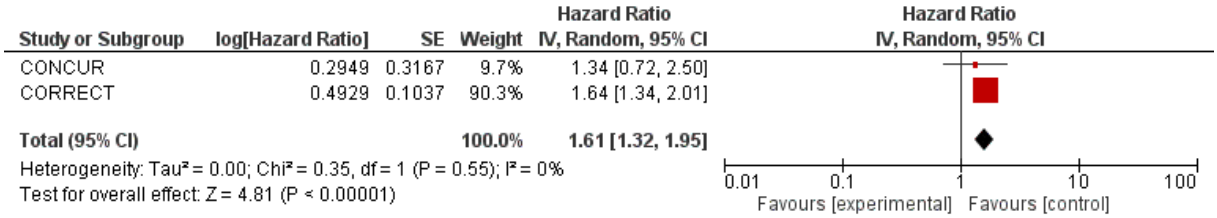


Abbildung 48: Meta-Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten UE vom Grad ≥ 3 aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation der RCT CONCUR

Zu den UE mit CTCAE Grad ≥ 3 zeigt sich kein Hinweis auf Heterogenität. Die Meta-Analyse zeigt einen signifikanten Nachteil für Regorafenib.

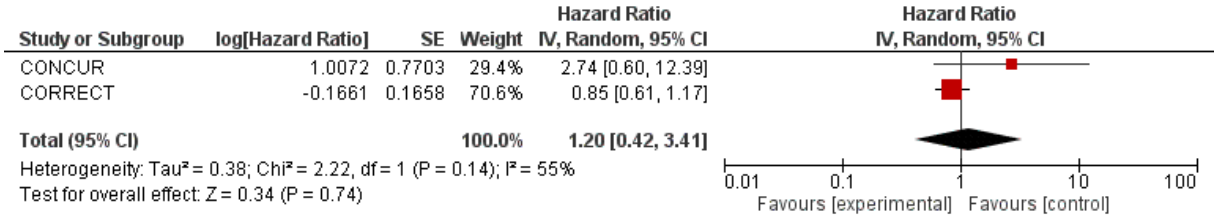


Abbildung 49: Meta-Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten UE vom Grad ≥ 4 aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Zu den UE mit CTCAE Grad ≥ 4 zeigt sich eine beträchtliche Heterogenität. Die Einzelstudien zeigen keine gleichgerichteten Punktschätzer, allerdings zeigt sich in beiden Studien auch kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

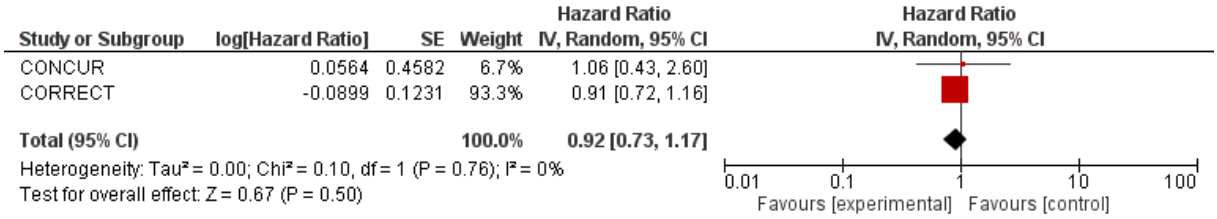


Abbildung 50: Meta-Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Zu den SUE zeigt sich kein Hinweis auf Heterogenität. Die Meta-Analyse zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

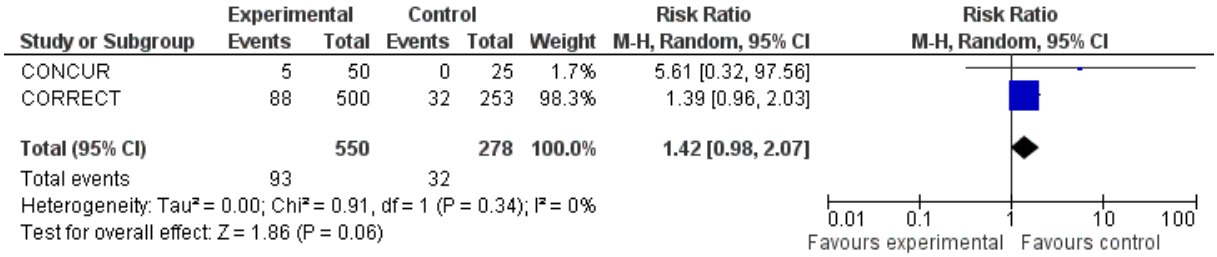


Abbildung 51: Meta-Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, das zum Studienabbruch führte, aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Zu den UE, die zum Studienabbruch führten, zeigt sich kein Hinweis auf Heterogenität. Die Meta-Analyse zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der Meta-Analysen signifikante Nachteile der Behandlungsgruppe Regorafenib + BSC für die UE mit CTCAE Grad 3 + 4 und ≥ 3. Bei den UE mit CTCAE Grad ≥ 4, SUE sowie UE, die zum Studienabbruch führten, zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

4.3.1.3.1.5.2 Ergänzende Analysen: Inzidenzen von unerwünschten Ereignissen

In den folgenden Tabellen werden die Inzidenzen und Inzidenzeffektmaße der UE dargestellt. Da sich die Nachbeobachtungszeiten der beiden Behandlungsgruppen unterscheiden, werden diese Ergebnisse als potenziell hoch verzerrt angesehen und daher nur der Vollständigkeit halber dargestellt.

4.3.1.3.1.5.2.1 Inzidenzen von UE nach CTCAE-Grad

Studie CORRECT 14387

Tabelle 4-55: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ nach CTCAE-Grad und Zusammenfassung von UE-Kategorien in RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und abgeleiteten Inzidenzeffektmaßen

CORRECT 14387	**Regorafenib + BSC**	**Placebo + BSC**	**Regorafenib vs. Placebo**	**Regorafenib vs. Placebo**	**Regorafenib vs. Placebo**	**Regorafenib vs. Placebo**
Sicherheitspopulation	**n = 500 n (%)**	**n = 253 n (%)**	**Relatives Risiko (95%-KI)**	**Risiko-differenz (95%-KI)**	**Odds ratio (95%-KI) p-Wert[a]**	**p-Wert Cochran–Mantel–Haenszel Test**
Patienten mit UE	498 (99,6)	245 (96,8)	1,03 (1,01; 1,05)	-0,03 (-0,05; -0,01)	8,13 (1,71; 38,6)	0,0018
CTCAE Grad 3 + 4	375 (75,0)	115 (45,5)	1,65 (1,43; 1,91)	-0,3 (-0,37; -0,22)	3,6 (2,61; 4,96)	< 0,0001
CTCAE Grad ≥ 3	390 (78,0)	124 (49,0)	1,59 (1,39; 1,82)	-0,29 (-0,36; -0,22)	3,69 (2,67; 5,10)	< 0,0001
CTCAE Grad ≥ 4	110 (22,0)	57 (22,5)	0,98 (0,74; 1,29)	0,01 (-0,06; 0,07)	0,97 (0,67; 1,39)	0,8688
Patienten mit SUE	219 (43,8)	100 (39,5)	1,11 (0,92; 1,33)	-0,04 (-0,12; 0,03)	1,19 (0,88; 1,62)	0,2625
Patienten mit UE, die zum Studienabbruch führten	88 (17,6)	32 (12,7)	1,39 (0,96; 2,03)	-0,05 (-0,1; 0)	1,48 (0,95; 2,28)	0,0797
Die Punktschätzer basieren auf den beobachteten Raten. Quellen: CSR RCT CORRECT 14387: Tabelle 10-2 (36) und SCO:SSiS, 2015 (44)						

Studie CONCUR 15808 –Label-konforme Teilpopulation

Tabelle 4-56: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ in der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel und abgeleiteten Inzidenzeffektmaßen

CONCUR 15808 – Label-konforme Teilpopulation	**Regorafenib + BSC**	**Placebo + BSC**	**Regorafenib vs. Placebo**	**Regorafenib vs. Placebo**	**Regorafenib vs. Placebo**	**Regorafenib vs. Placebo**
Sicherheitspopulation	**n = 50 n (%)**	**n = 25 n (%)**	**Relatives Risiko (95%-KI)**	**Risiko- differenz (95%-KI)**	**Odds ratio (95%-KI) p-Wert[a]**	**p-Wert Cochran–Mantel–Haenszel Test**
Patienten mit UE	50 (100)	22 (88)	1,15 (0,98; 1,35)	-0,12 (-0,25; 0,01)	16,12 (0,80; 325,69)	0,0130
CTCAE Grad 3 + 4	36 (72)	14 (56)	1,29 (0,87; 1,90)	-0,16 (-0,39; 0,07)	2,02 (0,74; 5,50)	0,1687
CTCAE Grad ≥ 3	36 (72)	14 (56)	1,29 (0,87; 1,90)	-0,16 (-0,39; 0,07)	2,02 (0,74; 5,50)	0,1687
CTCAE Grad ≥ 4	13 (26)	2 (8)	3,25 (0,79; 13,3)	-0,18 (-0,34; -0,02)	4,04 (0,83; 19,56)	0,0680
Patienten mit SUE	17 (34)	7 (28)	1,21 (0,58; 2,54)	-0,06 (-0,28; 0,16)	1,32 (0,46; 3,79)	0,6020
Patienten mit UE, die zum Studienabbruch führten	7 (14)	0	7,65 (0,45; 128,74)	-0,14 (-0,24; -0,04)	8,79 (0,48; 160,47)	0,051
Die Punktschätzer basieren auf den beobachteten Raten. Quelle: SCO:SSiS, 2015(44)						

Studie CONCUR 15808 –Gesamtpopulation

Tabelle 4-57: Ergebnisse für „Unerwünschte Ereignisse“ in der Gesamtpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel und abgeleiteten Inzidenzeffektmaßen

CONCUR 15808 – Gesamtpopulation	**Regorafenib + BSC**	**Placebo + BSC**	**Regorafenib vs. Placebo**	**Regorafenib vs. Placebo**	**Regorafenib vs. Placebo**	**Regorafenib vs. Placebo**
Sicherheitspopulation	**n = 136 n (%)**	**n = 68 n (%)**	**Relatives Risiko (95%-KI)**	**Risiko- differenz (95%-KI)**	**Odds ratio (95%-KI) p-Wert[a]**	**p-Wert Cochran–Mantel–Haenszel Test**
Patienten mit UE	136 (100)	60(88)	1,14 (1,04; 1,25)	-0,12 (-0,19; -0,04)	38,71 (2,20; 681,72)	< 0,0001
CTCAE Grad 3 + 4	97 (71)	27 (40)	1,80 (1,32; 2,45)	-0,32 (-0,46; -0,18)	3,78 (2,05; 6,96)	< 0,0001
CTCAE Grad ≥ 3	97 (71)	30 (44)	1,62 (1,21; 2,16)	-0,27 (-0,41; -0,13)	3,15 (1,72; 5,78)	0,0002
CTCAE Grad ≥ 4	25 (18)	8 (12)	1,56 (0,74; 3,28)	-0,07 (-0,17; 0,03)	1,69 (0,72; 3,98)	0,2274
Patienten mit SUE	43 (32)	18 (26)	1,19 (0,75; 1,91)	-0,05 (-0,18; 0,08)	1,28 (0,67; 2,46)	0,4502
Patienten mit UE, die zum Studienabbruch führten	19 (14)	4 (6)	2,38 (0,84; 6,71)	-0,08 (-0,16; 0)	2,6 (0,85; 7,97)	0,0859
Die Punktschätzer basieren auf den beobachteten Raten. Quelle: SCO:SSiS, 2015 (44)						

Von den meisten Patienten der SAF wurde im Verlauf der beiden Studien mindestens ein UE berichtet, wobei der Anteil an Patienten mit einem UE in der Placebo-Gruppe der CONCUR-Gesamtpopulation mit 88% etwas geringer war als in der entsprechenden Gruppe der CORRECT-Studie (96,8%).

Aus der Berechnung der relativen Risiken in den einzelnen UE-Kategorien der beiden Gesamtpopulationen der CORRECT- und CONCUR-Studie (siehe Tabelle 4-55 und Tabelle 4-57) lässt sich konstatieren, dass es in der Placebo + BSC-Gruppe signifikant weniger Patienten mit einem UE (jeglichen Grades), mit einem UE vom Grad 3 oder 4 sowie mit einem UE vom Grad ≥ 3 gibt. Demgegenüber gibt es keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen in den beiden Gesamtpopulationen bei UE vom Grad ≥ 4 sowie bei UE, die zum Studienabbruch führten. In der Label-konformen Teilpopulation der CONCUR-Studie wurde lediglich bei der Gesamtzahl an UE ein signifikanter Unterschied beobachtet. Auch diese Ergebnisse zu den Inzidenzen von UE stehen in Einklang mit dem bekannten Sicherheitsprofil der Substanz, unter der UE früh während der Therapie auftreten, meist den Schweregrad 3 nicht überschreiten und deren Inzidenz und Schwere im Allgemeinen im weiteren Therapieverlauf abnehmen.

4.3.1.3.1.5.2.2 Inzidenzen von UE nach SOC

Inzidenz von UE, die bei mindestens 10% der Patienten in einer der Behandlungsgruppen auftraten

Studie CORRECT 14387

Tabelle 4-58 zeigt alle UE jeglichen Grades (nach CTCAE und schwerstem aufgetretenen Grad), die bei mindestens 10% der Patienten eines Behandlungsarmes aufgetreten sind.

Tabelle 4-58: Inzidenzen von unerwünschten Ereignissen (alle Grade), die bei mind. 10% aller Patienten in einer der Behandlungsgruppen in der Studie CORRECT auftraten (SAF)

Studie	**Unerwünschte Ereignisse bei mind. 10% aller Patienten (SAF)**		
CORRECT 14387	**Kategorie** **NCI CTCAE-Terminus**	**Regorafenib + BSC** **(N = 500)** **n (%)**	**Placebo + BSC** **(N = 253)** **n (%)**
	Jegliches UE[a]	498 (99,6)	245 (96,8)
	Blut/Knochenmark	150 (30,0)	37 (14,6)
	Anämie	72 (14,4)	30 (11,9)
	Thrombozytopenie	78 (15,6)	6 (2,4)
	Herz-Kreislauf	165 (33,0)	29 (11,5)
	Hypertonie	152 (30,4)	20 (7,9)
	Allgemein	423 (84,6)	159 (62,8)
	Konstitutionelle Symptome – Andere (Spezifizierung)	53 (10,6)	33 (13,0)

Fatigue	317 (63,4)	117 (46,2)
Fieber	142 (28,4)	39 (15,4)
Gewichtsverlust	160 (32,0)	28 (11,1)
Dermatologie/Haut	356 (71,2)	58 (22,9)
Trockene Haut	50 (10,0)	10 (4,0)
Hand-Fuß-Haut-Reaktion	235 (47,0)	19 (7,5)
Exanthem	145 (29,0)	13 (5,1)
Gastrointestinaltrakt	416 (83,2)	166 (65,6)
Anorexie	234 (46,8)	72 (28,5)
Obstipation	119 (23,8)	48 (19,0)
Diarrhoe	214 (42,8)	43 (17,0)
Mucositis (funktionelle/ symptomatisch), Mundhöhle	144 (28,8)	12 (4,7)
Übelkeit	112 (22,4)	55 (21,7)
Erbrechen	80 (16,0)	41 (16,2)
Blutungen	102 (20,4)	17 (6,7)
Infektionen	126 (25,2)	36 (14,2)
Lymphatisches System	61 (12,2)	18 (7,1)
Metabolisch/Laborwerte	228 (45,6)	62 (24,5)
Bilirubin (Hyperbilirubinämie)	100 (20,0)	24 (9,5)
Neurologie	135 (27,0)	63 (24,9)
Neuropahthie: sensorisch	50 (10,0)	25 (9,9)
Schmerzen	328 (65,6)	134 (53,0)
Bauchschmerzen	122 (24,4)	47 (18,6)
Rückenschmerzen	75 (15,0)	26 (10,3)
Kopfschmerzen	52 (10,4)	18 (7,1)
Lunge/Obere Atemwege	252 (50,4)	70 (27,7)
Husten	55 (11,0)	28 (11,1)
Atemnot (Kurzatmigkeit)	91 (18,2)	33 (13,0)
Stimmveränderungen	160 (32,0)	16 (6,3)

a: Patienten, bei denen dasselbe UE mehrmals auftrat, wurde es nur einmal mit dem schwersten Grad registriert.

Quelle: CSR RCT CORRECT 14387: Tabelle 14.3.1/3 (36)

Studie CONCUR 15808 – Label-konforme Teilpopulation

Tabelle 4-59 zeigt alle UE jeglichen Grades (nach CTCAE und schwerstem aufgetretenen Grad), die bei mindestens 10% alle Patienten eines Behandlungsarmes aufgetreten sind.

Tabelle 4-59: Inzidenzen von unerwünschten Ereignissen (alle Grade), die bei mind. 10% aller Patienten in einer der Behandlungsgruppen in der Label-konformen Teilpopulation der Studie CONCUR auftraten (SAF)

Studie	**Unerwünschte Ereignisse bei mind. 10% aller Patienten (SAF)**		
CONCUR 15808 – Label-konforme Teilpopu-lation	**Kategorie NCI CTCAE-Terminus**	**Regorafenib + BSC (N = 50) n (%)**	**Placebo + BSC (N = 25) n (%)**
	Jegliches UE[a]	50 (100)	22 (88)
	Herz-Kreislauf	13 (26)	2 (8)
	Hypertonie	12 (24)	2 (8)
	Allgemein	27 (54)	8 (32)
	Abgeschlagenheit	5 (10)	2 (8)
	Fatigue	10 (20)	4 (16)
	Fieber	13 (26)	2 (8)
	Dermatologie/Haut	42 (84)	6 (24)
	Alopezie	5 (10)	0
	Hand-Fuß-Haut Reaktion	40 (80)	3 (12)
	Exanthem	15 (30)	1 (4)
	Gastrointestinaltrakt	31 (62)	14 (56)
	GI-Symptome, andere (Spezifizierung)	5 (10)	0
	Anorexie	2 (4)	3 (12)
	Bauchschmerzen	7 (14)	3 (12)
	Blähungen	2 (4)	3 (12)
	Obstipation	7 (14)	2 (8)
	Diarrhoe	17 (34)	1 (4)
	Mucositis, Mundhöhle	5 (10)	2 (8)
	Übelkeit	10 (20)	5 (20)
	Erbrechen	5 (10)	3 (12)
	Infektionen	12 (24)	8 (32)
	Infektion der oberen Luftwege	2 (4)	4 (16)
	Metabolisch/Laborwerte	37 (74)	15 (60)
	ALT erhöht	18 (36)	7 (28)

	ALP erhöht	3 (6)	3 (12)
	AST erhöht	18 (36)	7 (28)
	Bilirubin (Hyperbilirubinämie)	25 (50)	4 (16)
	Hypokaliämie	5 (10)	0
	Lipase erhöht	6 (12)	3 (12)
	Muskel-Skelettsystem/ Bindegewebe	16 (32)	2 (8)
	Rückenschmerzen	7 (14)	1 (4)
	Myalgie	6 (12)	0
	Neurologie	9 (18)	3 (12)
	Nieren und Harnwege	8 (16)	2 (8)
	Proteinurie	8 (16)	2 (8)
	Lunge/Obere Atemwege	25 (50)	5 (20)
	Husten	5 (10)	2 (8)
	Atemnot (Kurzatmigkeit)	2 (4)	3 (12)
	Heiserkeit	11 (22)	0

a: Patienten, bei denen dasselbe UE mehrmals auftrat, wurde es nur einmal mit dem schwersten Grad registriert.
Quelle: SCO:SSiS, 2015 (44)

Die Inzidenz der folgenden Einzel-UE (jeglicher Grad, nach Nomenklatur der CTCAE-Klassifikation) war in der Label-konformen Teilpopulation der Studie CONCUR 15808 signifikant und um mindestens zehn Prozentpunkte höher in der Regorafenib + BSC-Gruppe als in der Placebo + BSC-Gruppe:

- Hand-Fuß-Hautreaktion (80% vs. 12%)
- Exantheme (30% vs. 4%)
- Hypertonie (24% vs. 8%)
- Fieber (26% vs. 8%)
- Alopezie (10% vs. 0%)
- Diarrhoe (34% vs. 4%)
- Hyperbilirubinämie (50% vs. 16%)
- Hypokaliämie (10% vs. 0%)
- Rückenschmerzen (14% vs. 4%)
- Myalgie (14% vs. 0%)
- Heiserkeit (Stimmveränderungen) 22% vs. 0%)

Die Inzidenz der folgenden Einzel-UE (jeglicher Grad, nach Nomenklatur der CTCAE-Klassifikation) war in der Label-konformen Teilpopulation der Studie CONCUR 15808 signifikant und um mindestens zehn Prozentpunkte höher in der Placebo + BSC-Gruppe als in der Regorafenib + BSC-Gruppe:

- Infektionen der oberen Luftwege (16% vs. 4 %)

Studie CONCUR 15808 – Gesamtpopulation

Tabelle 4-60 zeigt alle UE jeglichen Grades (nach CTCAE und schwerstem aufgetretenen Grad), die bei mindestens 10% aller Patienten eines Behandlungsarmes aufgetreten sind.

Tabelle 4-60: Inzidenzen von unerwünschten Ereignissen (alle Grade), die bei mind. 10% aller Patienten in einer der Behandlungsgruppen in der Gesamtpopulation der Studie CONCUR auftraten (SAF)

Studie	**Unerwünschte Ereignisse bei mind. 10% aller Patienten (SAF)**		
CONCUR 15808 – Gesamt-population	**Kategorie NCI CTCAE-Terminus**	**Regorafenib + BSC (N = 136) n (%)**	**Placebo + BSC (N = 68) n (%)**
	Jegliches UE[a]	136 (100)	60 (88,2)
	Blut/Knochenmark	17 (12,5)	2 (2,9)
	Anämie	16 (11,8)	2 (2,9)
	Endokrine Veränderungen	14 (10,3)	1 (1,5)
	Allgemein	70 (51,5)	18 (26,5)
	Anorexie	17 (12,5)	6 (8,8)
	Fatigue	30 (22,1)	7 (10,3)
	Fieber	25 (18,4)	4 (5,9)
	Herz-Kreislauf	38 (27,9)	5 (7,4)
	Hypertonie	34 (25,0)	4 (5,9)
	Gastrointestinaltrakt	89 (65,4)	39 (57,4)
	Bauchschmerzen	23 (16,9)	15 (22,1)
	Obstipation	21 (15,4)	10 (14,7)
	Diarrhoe	40 (29,4)	5 (7,4)
	Mucositis (funktionelle/ symptomatisch), Mundhöhle	14 (10,3)	2 (2,9)
	Übelkeit	18 (13,2)	8 (11,8)
	Erbrechen	15 (11,0)	10 (14,7)
	Hautveränderungen	109 (80,1)	11 (16,2)

	Hand-Fuß Hautreaktion (HFHR)	101 (74,3)	4 (5,9)
	Exantheme	16 (11,8)	1 (1,5)
	Infektionen	34 (25,0)	15 (22,1)
	Metabolisch/Laborwerte	100 (73,5)	28 (41,2)
	ALT erhöht	43 (31,6)	12 (17,6)
	ALP erhöht	10 (7,4)	7 (10,3)
	AST erhöht	43 (31,6)	15 (22,1)
	Bilirubin (Hyperbilirubinämie)	66 (48,5)	14 (20,6)
	Hypoalbuminämie	16 (11,8)	4 (5,9)
	Hypokaliämie	18 (13,2)	0
	Hypophosphatämie	16 (11,8)	0
	Lipase erhöht	15 (11,0)	4 (5,9)
	Leukozyten vermindert	14 (10,3)	0
	Thrombozyten vermindert	16 (11,8)	1 (1,5)
	Neurologie	23 (16,9)	7 (10,3)
	Muskel-Skelettale Veränderungen	39 (28,7)	10 (14,7)
	Lunge/Obere Atemwege	63 (46,3)	14 (20,6)
	Husten	18 (13,2)	4 (5,9)
	Atemnot (Kurzatmigkeit)	10 (7,4)	7 (10,3)
	Stimmveränderungen	33 (24,3)	0
	Nieren/Harnwege	20 (14,7)	5 (7,4)
	Proteinurie	16 (11,8)	2 (2,9)

a: Patienten, bei denen dasselbe UE mehrmals auftrat, wurde es nur einmal mit dem schwersten Grad registriert.
Quelle: CSR RCT CONCUR 15808: Tabelle 10-3 und 14.3.3/3 (38)

Die Inzidenz der folgenden Einzel-UE (jeglicher Grad, nach Nomenklatur der CTCAE-Klassifikation) war in der Gesamtpopulation der Studie CONCUR 15808 signifikant und um mindestens zehn Prozentpunkte höher in der Regorafenib + BSC-Gruppe als in der Placebo + BSC-Gruppe:

- Diarrhoe (29,4% vs. 7,4%)
- Fatigue (22,1% vs. 10,3%)
- Fieber (18,4 % vs. 5,9%)

- ALT erhöht (31,6% vs. 17,6%)
- Hyperbilirubinämie (48,5% vs. 20,6%)
- Thrombozytopenie (11,8% vs. 1,5%)
- Leukopenie (10,3% vs. 0%)
- Hypokaliämie (13,2% vs. 0%)
- Hypophosphatämie (11,8% vs. 0%)
- Heiserkeit (Stimmveränderungen) 24,3% vs. 0%)
- Hand-Fuß-Hautreaktion (74,3% vs. 5,9%)
- Exantheme (11,8% vs. 1,5%)
- Hypertonie (25,0% vs. 5,9%)

Inzidenz von UE vom Grad 3 und 4

Studie CORRECT 14387

Die Inzidenz der UE von Grad 3 und 4, die bei mindestens 2% der Patienten eines Therapiearmes auftraten, sind in Tabelle 4-61 zusammengefasst.

Tabelle 4-61: Inzidenzen von UE von CTCAE-Grad 3 und 4 in der Studie CORRECT, die bei mind. 2% aller Patienten in einer der Behandlungsgruppen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten

Studie	**UE von CTCAE-Grade 3 und 4 bei mind. 2% der Patienten**				
CORRECT 14387	**Kategorie NCI CTCAE-Terminus**	**Regorafenib+ BSC (N = 500) n (%)**		**Placebo + BSC (N = 253) n (%)**	
		Grad 3	Grad 4	Grad 3	Grad 4
	Jegliches UE	280 (56,0)	43 (8,6)	67 (26,5)	20 (7,9)
	Blut/Knochenmark	49 (9,8)	6 (1,2)	8 (3,2)	1 (0,4)
	Anämie	27 (5,4)	2 (0,4)	8 (3,2)	1 (0,4)
	Thrombozytopenie	17 (3,4)	2 (0,4)	1 (0,4)	0
	Herz-Kreislauf	40 (8,0)	2 (0,4)	3 (1,2)	0
	Hypertonie	38 (7,6)	0	2 (0,8)	0
	Allgemein	87 (17,4)	8 (1,6)	27 (10,7)	8 (3,2)
	Fatigue	75 (15,0)	2 (0,4)	21 (8,3)	5 (2,0)
	Konstitutionelle Symptome – Andere (Spezifizierung)	11 (2,2)	5 (1,0)	10 (4,0)	3 (1,2)
	Gastrointestinaltrakt	101 (20,2)	5 (1,0)	30 (11,9)	3 (1,2)
	Anorexie	23 (4,6)	0	11 (4,3)	0
	Dehydratation	10 (2,0)	0	6 (2,4)	0

Diarrhoe	41 (8,2)	1 (0,2)	5 (2,0)	0
Mucositis (funktionelle/ symptomatisch), Mundhöhle	16 (3,2)	0	0	0
Obstruktion, GI, Dünndarm	3 (0,6)	0	5 (2,0)	0
Hepatobiliär/Pankreas	12 (2,4)	1 (0,2)	4 (1,6)	0
Infektionen	32 (6,4)	8 (1,6)	13 (5,1)	1 (0,4)
Muskuloskeletal/ Weichteile	8 (1,6)	3 (0,6)	5 (2,0)	0
Metabolisch/Labor-veränderungen	100 (20,0)	15 (3,0)	22 (8,7)	9 (3,6)
ALP	11 (2,2)	0	4 (1,6)	0
AST	12 (2,4)	0	3 (1,2)	0
Bilirubin (Hyperbili-rubinämie)	34 (6,8)	4 (0,8)	11 (4,3)	5 (2,0)
Lipase	15 (3,0)	6 (1,2)	1 (0,4)	1 (0,4)
Hypokalämie	13 (2,6)	0	1 (0,4)	0
Hyponaträmie	18 (3,6)	1 (0,2)	4 (1,6)	0
Hypophosphatämie	23 (4,6)	0	1 (0,4)	0
Neurologie	19 (3,8)	3 (0,6)	10 (4,0)	2 (0,8)
Schmerz	49 (9,8)	2 (0,4)	17 (6,7)	2 (0,8)
Bauchschmerzen	24 (4,8)	0	5 (2,0)	1 (0,4)
Lunge/Obere Atemwege	11 (2,2)	3 (0,6)	12 (4,7)	0
Atemnot (Kurzatmigkeit)	7 (1,4)	3 (0,6)	8 (3,2)	0
Niere/Harnwege	12 (2,4)	0	9 (3,6)	1 (0,4)
Dermatologie/Haut	112 (22,4)	1 (0,2)	2 (0,8)	1 (0,4)
Hand-Fuß Hautreaktion (HFHR)	83 (16,6)	0	1 (0,4)	0
Exanthem	29 (5,8)	0	1 (0,4)	0

a: Patienten, bei denen ein UE mehrmals auftrat, wurde das UE nur einmal mit dem schwersten Grad gezählt.
ALP: Alkalische Phosphatase; AST: Aspartat-Aminotransferase
Quelle: CSR RCT CORRECT 14387: Tabelle 10-4 und Tabelle 14.3.1/3 (36)

Studie CONCUR 15808 – Label-konforme Teilpopulation

Die Inzidenzen der UE von Grad 3 und 4, die bei mindestens 2% der Patienten eines Therapiearmes auftraten, sind in Tabelle 4-62 zusammengefasst.

Tabelle 4-62: Inzidenzen von UE von CTCAE-Grad 3 und 4 in der Label-konformen Teilpopulation der Studie CONCUR, die bei mind. 2% aller Patienten in einer der Behandlungsgruppen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten

Studie	**UE von CTCAE-Grade 3 und 4 bei mind. 2% der Patienten**				
CONCUR 15808 – Label-konforme Teilpopulation	**Kategorie NCI CTCAE-Terminus**	**Regorafenib+ BSC (N = 50) n (%)**		**Placebo + BSC (N = 25) n (%)**	
		Grad 3	Grad 4	Grad 3	Grad 4
	Jegliches UE	34 (68)	10 (20)	13 (52)	2 (8)
	Blut/Knochenmark	1 (2)	1 (2)	1 (4)	0
	Anämie	1 (2)	1 (2)	1 (4)	0
	Herz-Kreislauf	8 (16)	0	2 (8)	0
	Hypertonie	7 (14)	0	2 (8)	0
	Hypotonie	1 (2)	0	0	0
	Allgemein	1 (2)	0	1 (4)	2 (8)
	Fatigue	0	0	1 (4)	0
	Multiorganversagen	0	0	0	2 (8)
	Gastrointestinaltrakt	2 (4)	0	3 (12)	0
	GI-Trakt, andere (Spezifikation)	1 (2)	0	0	0
	Ascites	1 (2)	0	0	0
	Diarrhoe	0	0	1 (4)	0
	Ileus	0	0	1 (4)	0
	Kolonobstruktion	0	0	1 (4)	0
	Immunsystemstörungen	1 (2)	-	0	-
	Infektionen	4 (8)	0	3 (12)	0
	Gallengangsinfektion	0	0	1 (4)	0
	Infektion obere Atemwege	0	0	1 (4)	0
	Lungeninfektion	2 (4)	0	0	0
	Pharyngitis	1 (2)	0	0	0
	Harnwegsinfektion	0	0	1 (4)	0
	Weichteilinfektion	1 (2)	0	0	0
	Leber / Gallenwege	1 (2)	1 (2)	0	0
	Gallengangstenose	1 (2)	1 (2)	0	0
	Verletzungen/ Vergiftungen	1 (2)	0	0	0
	Fraktur	1 (2)	0	0	0

	Metabolische Veränderungen	7 (14)	0	0	1 (4)
	Hypoalbuminämie	1 (2)	0	0	0
	Hypokalämie	2 (4)	0	0	0
	Hyponatriämie	3 (6)	0	0	1 (4)
	Hypophosphatämie	2 (4)	0	0	0
	Laborwertveränderungen	17 (34)	8 (16)	5 (20)	0
	ALT erhöht	3 (6)	0	1 (4)	0
	Amylase erhöht	0	0	1 (4)	0
	ALP erhöht	1 (2)	0	1 (4)	0
	AST erhöht	7 (14)	1 (2)	0	0
	Bilirubin erhöht	9 (18)	6 (12)	1 (4)	0
	GGT erhöht	0	0	1 (4)	0
	Lipase erhöht	6 (12)	1 (2)	1 (4)	0
	Leukozyten erniedrigt	1 (2)	0	0	0
	Neutrophile erniedrigt	1 (2)	0	0	0
	Thrombozyten vermindert	1 (2)	0	0	0
	Niere/Harnwege	2 (4)	0	1 (4)	0
	Proteinurie	2 (4)	0	1 (4)	0
	Atemwege	0	1 (2)	1 (4)	0
	Dyspnoe	0	1 (2)	1 (4)	0
	Psyche	1 (2)	0	0	0
	Insomnie	1 (2)	0	0	0
	Dermatologie/Haut	9 (18)	0	0	0
	Haut und subkutanes Gewebe, andere (Spezifikation)	1 (2)	0	0	0
	Hand-Fuß Hautreaktion (HFHR)	7 (14)	0	0	0
	Exanthem	3 (6)	0	0	0
	Allergische Reaktionen	1 (2)	-	0	-
	Schmerzen	1 (2)	-	0	-

a: Patienten, bei denen ein UE mehrmals auftrat, wurde das UE nur einmal mit dem schwersten Grad gezählt.
ALP: Alkalische Phosphatase; ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase, GGT: Gamma-Glutamyltransferase
Quelle: SCO:SSiS, 2015 (44)

Die Unterschiede in der Inzidenz der UE von Grad 3 und 4 zwischen den zwei Gruppen der Label-konformen Teilpopulation der Studie CONCUR 15808 war hauptsächlich durch die Inzidenz der UE vom Grad 3 bedingt, während es bei den UE vom Grad 4 geringere Unterschiede gab. Die Inzidenz der UE vom Grad 3 und 4 war jeweils höher in der Regorafenib + BSC-Gruppe im Vergleich zur Placebo + BSC-Gruppe (Grad 3: 68% vs. 52%; Grad 4: 20% vs. 8%).

Die häufigsten UE vom Grad 3, die eine höhere Inzidenz (> 5 Prozentpunkte) in der Regorafenib + BSC- im Vergleich zur Placebo + BSC-Gruppe aufweisen, sind die folgenden:

- Hypertonie (14% vs. 8%)
- Hyponatriämie (6% vs. 0%)
- AST erhöht (14% vs. 0%
- Hyperbilirubinämie (18% vs. 4%)
- Lipase erhöht (12% vs. 4%)
- Hand-Fuß-Hautreaktion (14% vs. 0%)
- Exantheme (6% vs. 0%)

Die Inzidenz von UE vom Grad 4 war in beiden Behandlungsarmen ähnlich häufig. Hierbei ist eine erhöhte Inzidenz von Hyperbilirubinämie im Regorafenib + BSC-Arm im Vergleich zum Placebo + BSC-Arm erwähnenswert (12% vs. 4%). Im Placebo + BSC-Arm sind 2 Fälle (8%) von Multiorganversagen aufgetreten, im Regorafenib + BSC-Arm kein Fall.

Studie CONCUR 15808 – Gesamtpopulation

Die Inzidenz der UE von Grad 3 und 4, die bei mindestens 2% der Patienten eines Therapiearmes auftraten, sind in Tabelle 4-63 zusammengefasst.

Tabelle 4-63: Inzidenzen von UE von CTCAE-Grad 3 und 4 in der Gesamtpopulation der Studie CONCUR, die bei mind. 2% aller Patienten in einer der Behandlungsgruppen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel auftraten

Studie	**UE von CTCAE-Grade 3 und 4 bei mind. 2% der Patienten**				
CONCUR 15808 – Gesamt-population	**Kategorie NCI CTCAE-Terminus**	**Regorafenib+ BSC (N = 136) n (%)**		**Placebo + BSC (N = 68) n (%)**	
		Grad 3	Grad 4	Grad 3	Grad 4
	Jegliches UE	72 (52,9)	13 (9,6)	22 (32,4)	1 (1,5)
	Blut/Knochenmark	8 (5,9)	2 (1,5)	1 (1,5)	0
	Anämie	8 (5,9)	2 (1,5)	1 (1,5)	0
	Herz-Kreislauf	18 (3,2)	0	4 (5,9)	0
	Hypertonie	16 (11,8)	0	3 (4,4)	0
	Allgemein	6 (4,4)	0	2 (2,9)	0

Fatigue	4 (2,9)	0	1 (1,5)	0
Gastrointestinaltrakt	14 (10,3)	2 (1,5)	6 (8,8)	0
Bauchschmerzen	3 (2,2)	0	1 (1,5)	0
Ascites	3 (2,2)	0	1 (1,5)	0
Diarrhoe	3 (2,2)	0	1 (1,5)	0
Infektionen	12 (8,8)	1 (0,7)	5 (7,4)	0
Gallengangsinfektion	0	0	2 (2,9)	0
Lungeninfektion	4 (2,9)	0	1 (1,5)	0
Harnwegsinfektion	0	0	2 (2,9)	0
Muskuloskeletal/ Weichteile	5 (3,7)	0	1 (1,5)	0
Metabolische Veränderungen	28 (20,6)	1 (0,7)	1 (1,5)	1 (1,5)
Hypoalbuminämie	4 (2,9)	0	0	0
Hypokalämie	8 (5,9)	0	0	0
Hypophosphatämie	12 (8,8)	0	0	0
Laborwertveränderungen	33 (24,3)	9 (6,6)	9 (13,2)	0
ALT erhöht	11 (8,1)	0	1 (1,5)	0
ALP erhöht	2 (1,5)	0	4 (5,9)	0
AST erhöht	12 (8,8)	0	0	0
Bilirubin erhöht	10 (7,4)	6 (4,4)	3 (4,4)	0
Lipase erhöht	9 (6,6)	0	1 (1,5)	0
Leukozyten erniedrigt	3 (2,2)	0	0	0
Thrombozyten vermindert	4 (2,9)	1 (0,7)	0	0
Niere/Harnwege	4 (2,9)	0	1 (1,5)	1 (1,5)
Dermatologie/Haut	26 (19,1)	0	0	0
Hand-Fuß Hautreaktion (HFHR)	22 (16,2)	0	0	0
Exanthem	6 (4,4)	0	0	0

a: Patienten, bei denen ein UE mehrmals auftrat, wurde das UE nur einmal mit dem schwersten Grad gezählt.
ALP: Alkalische Phosphatase; AST: Aspartat-Aminotransferase
Quelle: CSR RCT CONCUR 15808: Tabelle 10-4 und Tabelle 14.3.3/3 (38)

Die Unterschiede in der Inzidenz der UE von Grad 3 und 4 in der Studie CONCUR 15808 zwischen den zwei Gruppen war hauptsächlich durch die Inzidenz der UE vom Grad 3 bedingt, während es bei den UE vom Grad 4 geringere Unterschiede gab. Die Inzidenz der UE vom Grad 3 und 4 war jeweils höher in der Regorafenib + BSC-Gruppe im Vergleich zur Placebo + BSC-Gruppe (Grad 3: 52,9% vs. 32,4%; Grad 4: 9,6% vs. 1,5%).

Die häufigsten UE vom Grad 3, die eine höhere Inzidenz (> 5 Prozentpunkte) in der Regorafenib + BSC- im Vergleich zur Placebo + BSC-Gruppe aufweisen, sind die folgenden:

- ALT erhöht (8,1% vs. 1,5%
- Lipase erhöht (6,6% vs. 1,5%)
- Hypokaliämie (5,9% vs. 0%)
- Hypophosphatämie (8,8% vs. 0%)
- Hand-Fuß-Hautreaktion (16,2% vs. 0%)
- Hypertonie (11,8% vs. 4,4%)

Die Inzidenz der häufigsten (≥ 1% der Patienten in einer der Therapiearme) UE vom Grad 4 war in beiden Armen ähnlich häufig. Die folgenden UE vom Grad 4 wurden in ≥ 1% der Patienten in einer der Therapiearme berichtet (Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC):

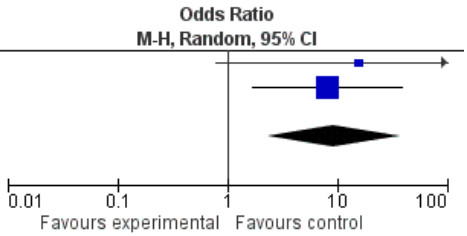
- Anämie (1,5% vs. 0%)
- Kardiale Störungen (0% vs. 1,5%)
- Herzversagen (0% vs. 1,5%)
- Hyperbilirubinämie (4,4% vs. 0%)
- Hyponatriämie (0% vs. 1,5%)
- Akutes Nierentrauma (0% vs. 1,5%)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Meta-Analysen Inzidenzen von UE-Kategorien (Ergänzende Analysen) der Studien CORRECT und CONCUR (Label-konforme Teilpopulation)

	Experimental		Control			Odds Ratio
Study or Subgroup	Events	Total	Events	Total	Weight	M-H, Random, 95% CI
CONCUR	50	50	22	25	21.2%	15.71 [0.78, 317.00]
CORRECT	498	500	245	253	78.8%	8.13 [1.71, 38.58]
Total (95% CI)		**550**		**278**	**100.0%**	**9.35 [2.35, 37.24]**
Total events	548		267			

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.15, df = 1 (P = 0.70); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 3.17 (P = 0.002)



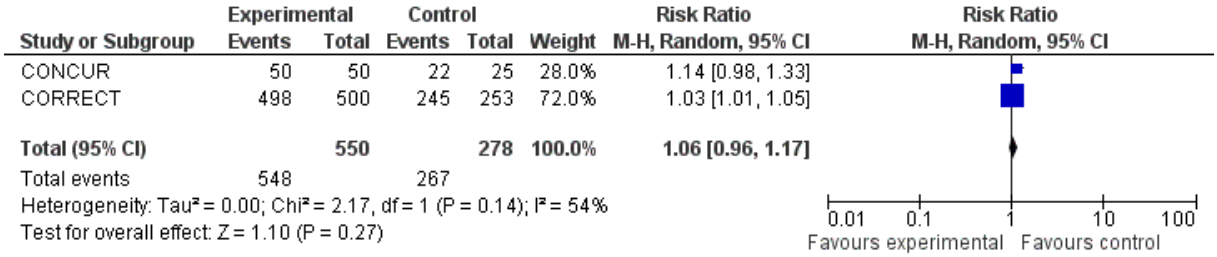
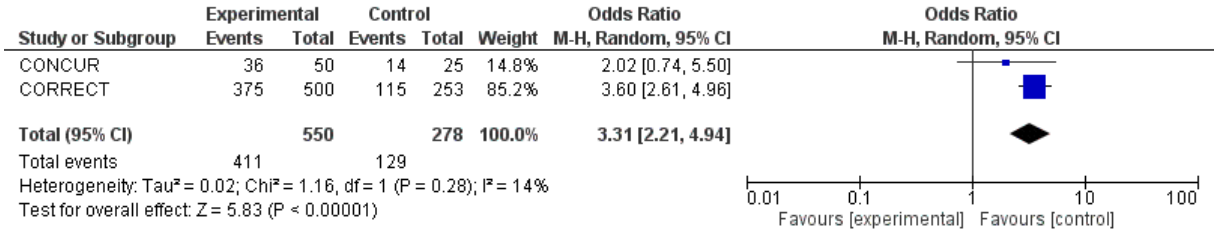


Abbildung 52: Meta-Analyse für UE (insgesamt) aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR



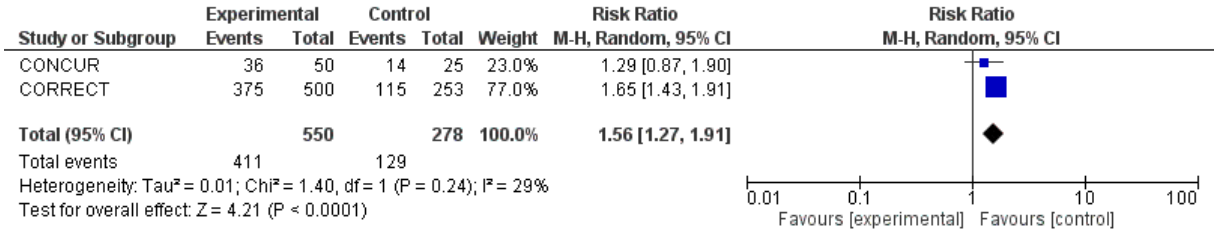
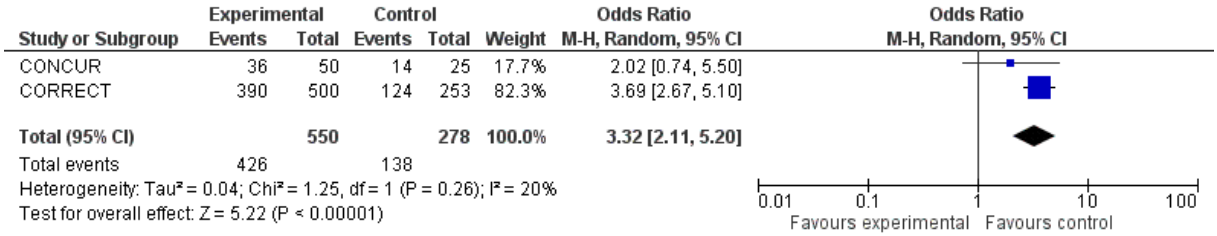


Abbildung 53: Meta-Analyse für UE Grad 3 + 4 aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR



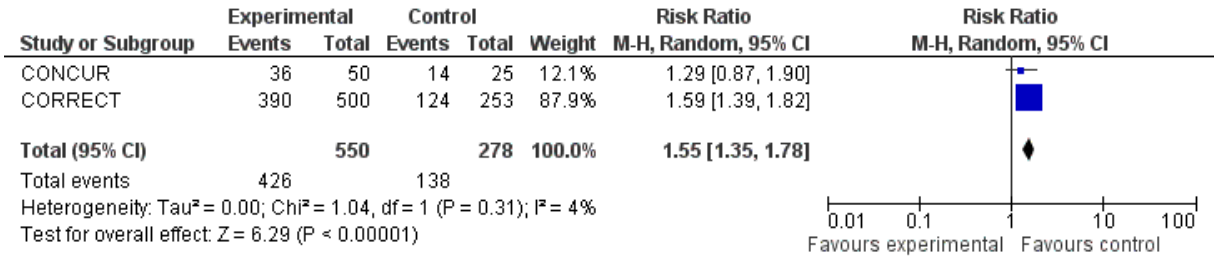


Abbildung 54: Meta-Analyse für UE Grad ≥ 3 aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

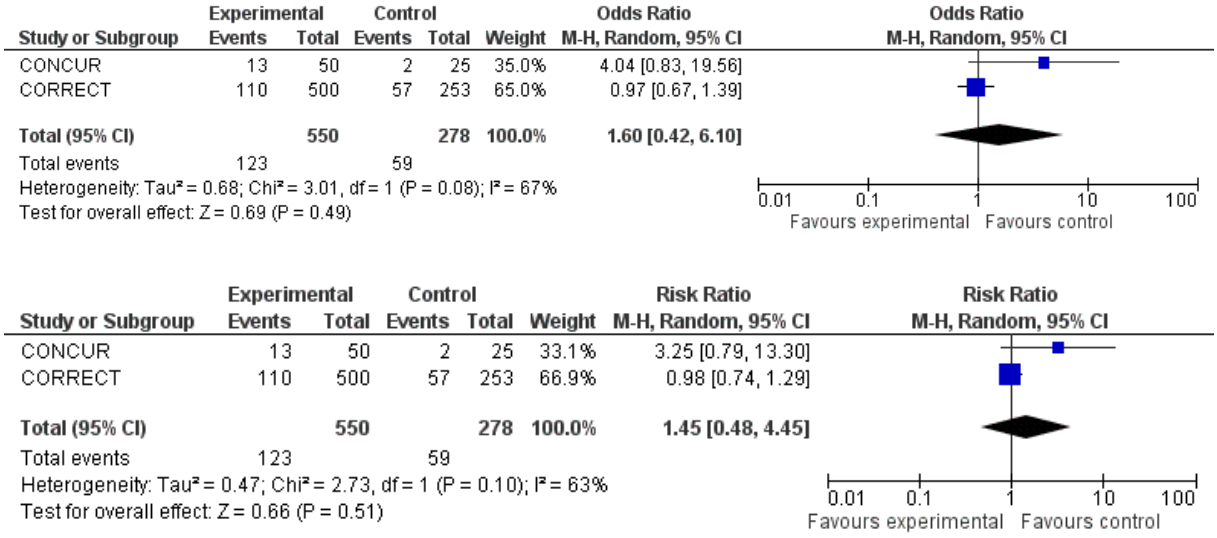


Abbildung 55: Meta-Analyse für UE Grad ≥ 4 aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

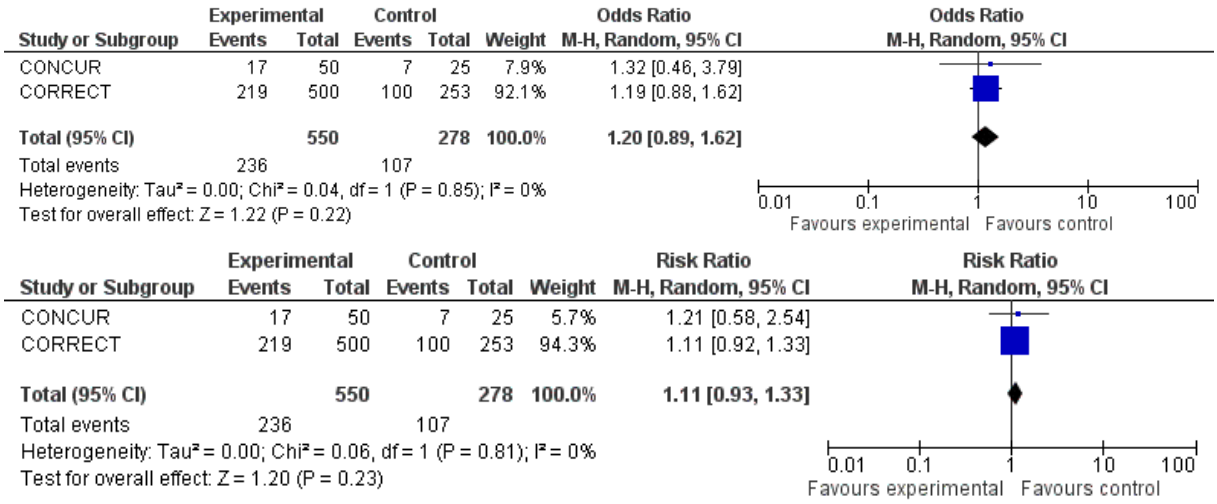
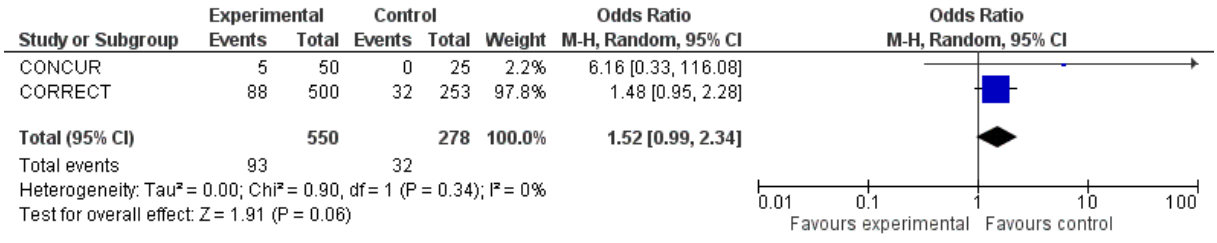


Abbildung 56: Meta-Analyse für SUE aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR



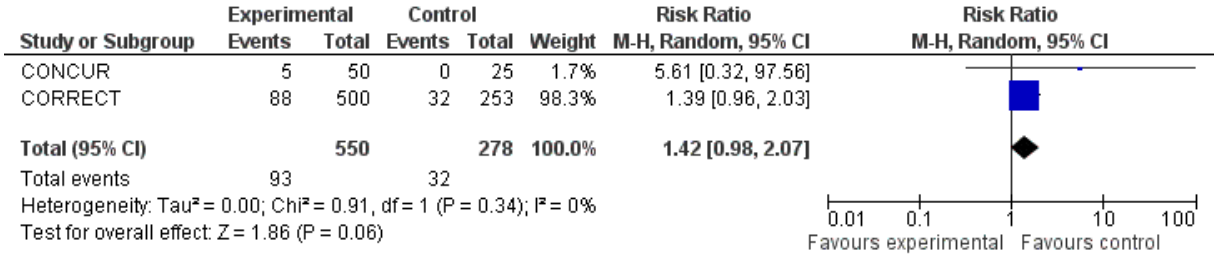


Abbildung 57: Meta-Analyse für UE, die zum Studienabbruch führten aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Zusammenfassend zeigen auch die Ergebnisse der Meta-Analysen für die Inzidenzen bestimmter UE-Kategorien signifikante Nachteile für die Behandlungsgruppe Regorafenib + BSC für die UE mit CTCAE Grad 3 + 4 und Grad ≥ 3. Bei den UE mit CTCAE Grad ≥ 4, SUE sowie UE, die zum Studienabbruch führten, zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

In der CORRECT- und der CONCUR-Studie wurden die *a priori* im SAP definierten Subgruppenanalysen durchgeführt, um den Einfluss potentieller Effektmodifikatoren auf den Behandlungseffekt bezüglich des Wirksamkeitsendpunktes des medianen Gesamt- bzw. des medianen progressionsfreien Überlebens zu untersuchen. Für alle anderen beschriebenen Endpunkte wurden die Subgruppenanalysen *post hoc* durchgeführt.

4.3.1.3.2.1 Gesamtüberleben - RCT

Studie CORRECT 14387

Die deskriptive Statistik, die Schätzungen der HR (95%-KI) sowie die Ergebnisse der Interaktionstests der jeweiligen Subgruppen in den einzelnen Kategorien für OS finden sich in Tabelle 4-64.

Tabelle 4-64: Subgruppenanalyse für „Gesamtüberleben“ aus RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppenanalyse für OS (ITT)							
CORRECT 14387				**HR (Regorafenib/Placebo)**		**Median (Tage)**		
	Subgruppen-variable	**N**	**Anzahl Ereig-nisse**	**Schätzung**	**95%-KI**	**Reg + BSC**	**Pla + BSC**	**Interaktionstest p-Wert[a]**
	Geschlecht							0,893231
	Männlich	464	259	0,773	0,599; 0,998	204	165	
	Weiblich	296	173	0,751	0,552; 1,022	184	146	
	Alter							0,405053
	< 65 Jahre	475	274	0,716	0,561; 0,914	204	150	
	≥ 65 Jahre	285	158	0,856	0,614; 1,193	181	169	
	Ethnie							0,875678
	Kaukasier	593	350	0,757	0,609; 0,940	190	149	
	Asiatisch	111	48	0,793	0,435; 1,447	200	212	
	ECOG PS zu Studieneinschluss							0,749761
	0	411	204	0,702	0,530; 0,929	260	212	
	1	349	228	0,773	0,586; 1,020	138	109	
	Zeit seit der Diagnose der metastasierten Erkrankung							0,877144

< 18 Monate	140	90	0,816	0,532; 1,251	141	124	
≥ 18 Monate	620	342	0,760	0,609; 0,948	204	165	
Region[b]							0,924554
1	632	377	0,768	0,622; 0,948	184	149	
2	104	45	0,790	0,429; 1,456	200	212	
3	24	10	0,694	0,195; 2,466	-	-	
Vorherige Anti-VEGF-Therapie							-
Ja	760	432	0,767	0,630; 0,933	196	151	
Vorherige antitumoröse Therapie							0,560518
FOIB	375	214	0,825	0,625; 1,089	187	162	
FOIBE	385	218	0,710	0,538; 0,938	205	150	
Anzahl der Therapielinien							0,448184
≤ 3	301	175	0,709	0,521; 0,967	190	127	
> 3	459	257	0,804	0,624; 1,038	198	169	
Anzahl der Therapielinien bei oder nach Diagnose der metastasierten Erkrankung							0,890635
≤ 3	395	220	0,788	0,599; 1,038	204	151	
> 3	365	212	0,747	0,564; 0,988	191	154	
KRAS-Mutation							0,236344
Nein	299	204	0,653	0,476; 0,895	219	150	
Ja	430	228	0,867	0,670; 1,123	187	154	
Primärlokalisa-							0,179753

	tion der Erkrankung						
	Kolon	495	301	0,703	0,557; 0,887	184	140
	Rektum	220	109	0,953	0,633; 1,436	246	237
	Kolon und Rektum	44	22	1,091	0,441; 2,697	208	220

a – Der p-Wert des Interaktionstests vergleicht die beiden in der jeweiligen kategorie genannten Subgruppen. Dieser p-Wert ist zweiseitig.
b – Region 1: Noramerika, Westeuopa, Israel und Australien. Region 2: Asien. Region 3: Südamerika Türkei und Osteuropa.
FOIB: Fluoropyrimidin, Oxaliplatin, Irinotecan, Bevacizumab; FOIBE: Fluoropyrimidin, Oxaliplatin, Irinotecan, Bevacizumab, EGFR-Antikörper
Quelle: CSR RCT CORRECT 14387: Tabelle 9-16 und Tabelle 14.2/5 (36) sowie CSR RCT CORRECT 14387 ZA4: Tabelle 16.1.9.2/1 (48)

Zusätzliche Subgruppenanalysen zum Gesamtüberleben zum Zeitpunkt des Cross-overs in der Studie CORRECT 14387 (data cut-off 13. November 2011)

Da zwischen *data cut-off* für die zweite geplante Zwischenanalyse (21. Juli 2011) und der Auswertung bzw. Kommunikation der Ergebnisse an die Prüfzentren mehrere Monate vergingen, wurde mit den Zulassungsbehörden vereinbart, eine weitere deskriptive Analyse nur zum Gesamtüberleben zum Zeitpunkt unmittelbar vor Beginn des Cross-overs durchzuführen. Das Cut-off-Datum dafür war der 13. November 2011. Diese Analyse basierte auf 566 der ursprünglich 582 geplanten Todesfälle (97%). Die Ergebnisse sind in Tabelle 4-65 dargestellt.

Tabelle 4-65: Subgruppenanalyse für „Gesamtüberleben“ zum Zeitpunkt des Cross-overs (*data cut-off* 13.11.2011) aus RCT CORRECT

Studie	**Subgruppenanalyse für OS (ITT)**							
CORRECT 14387				**Hazard Ratio (Regorafenib/Placebo)**		**Median (Tage)**		
	Subgruppen-variable	**N**	**Anzahl Ereig-nisse**	**Schätzung**	**95%-KI**	**Reg + BSC**	**Pla + BSC**	**Interaktionstest p-Wert[a]**
	Geschlecht							0,815355
	Männlich	464	340	0,806	0,643; 1,009	197	163	

Weiblich	296	226	0,762	0,581; 1,001	181	146	
Alter							0,511530
< 65 Jahre	475	365	0,753	0,608; 0,932	197	150	
≥ 65 Jahre	285	201	0,862	0,640; 1,161	189	169	
Ethnie							0,311064
Kaukasier	593	447	0,768	0,633; 0,932	190	149	
Asiatisch	111	74	0,994	0,599; 1,648	200	181	
ECOG PS zu Studieneinschluss							0,657008
0	410	284	0,777	0,610; 0,989	251	196	
1	350	282	0,745	0,580; 0,956	140	109	
Zeit seit der Diagnose der metastasierten Erkrankung							0,796016
< 18 Monate	140	117	0,841	0,574; 1,233	141	124	
≥ 18 Monate	620	449	0,780	0,642; 0,947	204	165	
Region[b]							0,245459
1	632	482	0,750	0,622; 0,904	184	150	
2	104	70	1,014	0,608; 1,691	206	181	
Vorherige antitumoröse Therapie							0,730566
FOIB	375	278	0,821	0,643; 1,048	179	154	
FOIBE	385	288	0,758	0,593; 0,970	208	150	
Anzahl der Therapielinien							0,512542

≤ 3	301	233	0,739	(0,563; 0,969	192	127	
> 3	459	333	0,823	0,657; 1,032	196	169	
Anzahl der Therapielinien bei oder nach Diagnose der metastasierten Erkrankung							0,755168
≤ 3	395	295	0,812	0,639; 1,032	204	151	
> 3	365	271	0,766	0,596; 0,984	181	162	
KRAS-Mutation							0,443817
Nein	299	224	0,732	0,554; 0,966	214	150	
Ja	430	319	0,858	0,683; 1,077	179	154	
Primärlokalisation der Erkrankung							0,201359
Kolon	495	387	0,751	0,610; 0,925	181	140	
Rektum	220	153	0,973	0,688; 1,375	211	218	

a – Der p-Wert des Interaktionstests vergleicht die beiden in der jeweiligen Kategorie genannten Subgruppen. Dieser p-Wert ist zweiseitig.

b - Region 1: Nordamerika, Westeuropa, Israel und Australien. Region 2: Asien. Region

FOIB: Fluoropyrimidin, Oxaliplatin, Irinotecan, Bevacizumab; FOIBE: Fluoropyrimidin, Oxaliplatin, Irinotecan, Bevacizumab, EGFR-Antikörper

Quelle: CSR RCT CORRECT 14387_ZA3: Tabelle 16.1.9.2/1 (49)

Die Subgruppenanalysen zum Endpunkt Gesamtüberleben zu beiden D*ata-cut-off-Zeitpunkten* bestätigen die konsistente Wirkung von Regorafenib über die untersuchten Subgruppen hinweg. Die durchgeführten Interaktionstests geben keinen Hinweis auf bestimmte Subgruppeneffekte, so dass die Gesamtpopulation für die Wirksamkeit von Regorafenib betrachtet werden kann.

Studie CONCUR 15808 – Label-konforme Teilpopulation

Die deskriptive Statistik, die Schätzungen der HR (95%-KI) sowie die Ergebnisse der Interaktionstests der jeweiligen Subgruppen in den einzelnen Kategorien für OS finden sich in Tabelle 4-66.

Tabelle 4-66: Subgruppenanalyse für „Gesamtüberleben“ in der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Subgruppenanalyse für OS (ITT)**								
CONCUR 15808 – Label-konforme Teil-population				**HR (Regorafenib/Placebo)**		**Median (Tage)**			
	Subgruppen-variable	**N**	**Anzahl Ereignisse**	**Schätzung**	**95%-KI**	**Reg + BSC**	**Pla + BSC**	**p-Wert Log-Rank-Test**	**Interak-tionstest p-Wert[a]**
	Geschlecht								0,3863
	Männlich	42	32	0,847	0,390; 1,841	267	245	0,6746	
	Weiblich	33	26	0,632	0,287; 1,388	162	175	0,2487	
	Alter								0,3327
	< 65 Jahre	57	45	0,827	0,456; 1,498	183	203,5	0,5299	
	≥ 65 Jahre	18	13	0,385	0,099; 1,503	403	161	0,1542	
	Metastasierung								0,7314
	solitär	13	10	0,538	0,150; 1,923	137	148	0,3327	
	multipel	62	48	0,721	0,398; 1,304	225	203	0,2768	
	ECOG PS zu Studien-einschluss								0,5118
	0	22	14	0,939	0,307; 2,871	425	379	0,9114	
	1	53	44	0,653	0,350; 1,219	162	163,5	0,1778	
	Zeit seit der Diagnose der metastasierten Erkrankung								0,9184

	< 18 Monate	24	21	0,675	0,273; 1,667	193,5	214,5	0,3911	
	≥ 18 Monate	51	37	0,705	0,360; 1,383	183	203	0,3071	
	Anzahl der Therapielinien								0,6598
	≤ 3	27	20	0,927	0,270; 3,190	178	203	0,9047	
	> 3	48	38	0,616	0,321; 1,180	269	203	0,1402	
	Anzahl der Therapielinien bei oder nach Diagnose der metastasierten Erkrankung								0,682
	≤ 3	39	31	0,813	0,379; 1,743	180,5	204	0,5943	
	> 3	36	27	0,669	0,306; 1,461	269	182	0,3100	
	KRAS-Mutation								0,4114
	Ja	26	21	0,982	0,376; 2,560	178	245	0,9700	
	Nein	28	20	0,468	0,188; 1,164	268	177,5	0,0946	
	Unbekannt	21	17	0,823	0,304; 2,225	124	227,5,	0,7000	

a: Der p-Wert des Interaktionstests vergleicht die beiden in der jeweiligen Kategorie genannten Subgruppen. Dieser p-Wert ist zweiseitig.

Quelle: SCO:SSiS, 2015 (44)

Die Analyse zeigt die konsistente Wirkung von Regorafenib in Bezug auf das Gesamtüberleben über die untersuchten Subgruppen in der Label-konformen Teilpopulation der CONCUR-Studie hinweg. Die durchgeführten Interaktionstests geben keinen Hinweis auf bestimmte Subgruppeneffekte, so dass die Wirksamkeit von Regorafenib als für alle untersuchten Subgruppen als gegeben betrachtet werden kann.

Studie CONCUR 15808 – Gesamtpopulation

Die deskriptive Statistik, die Schätzungen der HR (95%-KI) sowie die Ergebnisse der Interaktionstests der jeweiligen Subgruppen in den einzelnen Kategorien für OS finden sich in Tabelle 4-67.

Tabelle 4-67: Subgruppenanalyse für „Gesamtüberleben“ in der Gesamtpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Subgruppenanalyse für OS (ITT)**								
CONCUR 15808 – Gesamt-population				**HR (Regorafenib/Placebo)**		**Median (Tage)**			
	Subgruppen-variable	**N**	**Anzahl Ereignisse**	**Schätzung**	**95%-KI**	**Reg + BSC**	**Pla + BSC**	**p-Wert Log-Rank-Test**	**Interak-tionstest p-Wert[a]**
	Geschlecht								0,3501
	Männlich	118	87	0,647	0,411; 1,017	267	222	0,0575	
	Weiblich	86	68	0,478	0,294; 0,777	274	161	0,0023	
	Alter								0,995
	< 65 Jahre	153	121	0,586	0,408; 0,843	255	191	0,0035	
	≥ 65 Jahre	51	34	0,613	0,275; 1,368	305	196	0,2277	
	Metastasierung								0,4418
	solitär	43	28	0,364	0,166; 0,798	450	231	0,0087	
	multipel	161	127	0,598	0,417; 0,860	230	166	0,0050	
	ECOG PS zu Studieneinschluss								0,8021
	0	50	33	0,613	0,300; 1,253	403	266	0,1759	
	1	154	122	0,564	0,390; 0,814	247	169	0,0020	
	Zeit seit der Diagnose der								0,801

	metastasierten Erkrankung							
	< 18 Monate	85	66	0,518	0,316; 0,850	256	202	0,0080
	≥ 18 Monate	119	89	0,600	0,385; 0,933	269	154,5	0,0220
	Anzahl der Therapielinien							0,6272
	≤ 3	96	70	0,629	0,388; 1,019	256	202	0,0574
	> 3	108	85	0,514	0,330; 0,800	269	169	0,0027
	Anzahl Therapielinien der metast. Erkrankung							0,3342
	≤ 3	125	94	0,648	0,425; 0,986	254	202	0,0415
	> 3	79	61	0,459	0,273; 0,774	276	161	0,0028
	KRAS-Mutation							0,6408
	Ja	64	54	0,647	0,363; 1,153	227	160,5	0,1373
	Nein	79	55	0,589	0,343:1,011	272,5	202	0,0523
	Unbekannt	61	46	0,416	0,228; 0,758	295	197	0,0032
	Vorherige zielgerichtete Therapie							0,0415
	Keine	82	64	0,314	0,186; 0,528	295	149,5	< 0,0001
	Anti-VEGF/keine Anti-EGFR	45	36	0,987	0,482; 2,025	168	245	0,9726
	Anti-EGFR/keine Anti-VEGF	41	28	0,795	0,376; 1,681	276	263	0,5469
	Anti-VEGF und Anti-EGFR-	36	27	0,484	0,217; 1,081	247	177,5	0,0709

	Therapie							
	Jedwede (Anti-VEGF oder Anti-EGFR oder beides)	122	91	0,778	0,508; 1,192	225	203	0,2480
a – Der p-Wert des Interaktionstests vergleicht die beiden in der jeweiligen Kategorie genannten Subgruppen. Dieser p-Wert ist zweiseitig. Quelle: CSR RCT CONCUR 15808: Tabelle 9-16, 9-17, Tabelle 14.2.1/5 und 14.2/8 (38)								

Die Analyse zeigt die konsistente Wirkung von Regorafenib in Bezug auf das Gesamtüberleben über die untersuchten Subgruppen in der Gesamtpopulation der CONCUR-Studie hinweg. Die durchgeführten Interaktionstests geben keinen Hinweis auf bestimmte Subgruppeneffekte, so dass die Wirksamkeit von Regorafenib als für alle untersuchten Subgruppen als gegeben betrachtet werden kann. Ausnahme ist die Subgruppenanalyse nach Art der vorherigen zielgerichteten Therapie. Hier scheint die Subgruppe, die keine zielgerichtete Vortherapie hatte, ein besseres Gesamüberleben aufzuweisen.

4.3.1.3.2.2 Morbidität / Mortalität: Progressionsfreies Überleben (PFS) - RCT

Die deskriptive Statistik, die Schätzungen der HR (95%-KI) sowie die Ergebnisse der Interaktionstests der jeweiligen Subgruppen in den einzelnen Kategorien für PFS finden sich in Tabelle 4-68.

Tabelle 4-68: Subgruppenanalyse für „Progressionsfreies Überleben“ aus RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Subgruppenanalyse für PFS (ITT)**							
CORRECT 14387				**HR (Regorafenib/Placebo)**		**Median (Tage)**		
	Subgruppen-variable	**N**	**Anzahl Ereig-nisse**	**Schätzung**	**95%-KI**	**Reg + BSC**	**Pla + BSC**	**Interaktionstest p-Wert[a]**
	Geschlecht							0,262147
	Männlich	464	405	0,536	0,434; 0,662	62	53	

Weiblich	296	266	0,438	0,337; 0,570	57	51	
Alter							0,014384
< 65 Jahre	475	428	0,418	0,340; 0,514	59	51	
≥ 65 Jahre	285	243	0,651	0,496; 0,855	58	54	
Ethnie							0,770724
Kaukasier	593	527	0,503	0,418; 0,605	59	52	
Asiatisch	111	94	0,444	0,285; 0,690	59	51	
ECOG PS zu Studieneinschluss							0,268617
0	411	359	0,444	0,355; 0,556	70	53	
1	349	312	0,569	0,447; 0,723	57	50	
Zeit von der Diagnose der metastasierten Erkrankung							0,423393
< 18 Monate	140	132	0,582	0,405; 0,838	56	51	
≥ 18 Monate	620	539	0,484	0,403; 0,581	62	52	
Region[b]							0,727581
1	632	564	0,500	0,418; 0,599	59	52	
2	104	90	0,433	0,277; 0,679	61	51	
3	24	17	0,576	0,199; 1,664	106	56	
Vorherige Anti-VEGF-Therapie							-
Ja	760	671	0,501	0,425; 0,590	59	52	
Vorherige antitumoröse Therapie							0,947180
FOIB	375	336	0,514	0,409; 0,646	56	51	
FOIBE	385	335	0,497	0,393; 0,629	63	53	

Anzahl der Therapielinien							0,740498
≤ 3	301	278	0,523	0,404; 0,676	56	51	
> 3	459	393	0,478	0,387; 0,592	70	53	
Anzahl der Therapielinien bei oder nach Diagnose der metastasierten Erkrankung							0,542853
≤ 3	395	358	0,533	0,426; 0,667	56	51	
> 3	365	313	0,467	0,368; 0,594	70	53	
KRAS-Mutation							0,853983
Nein	299	261	0,475	0,362; 0,623	59	53	
Ja	430	385	0,525	0,425; 0,649	58	51	
Primärlokalisation der Erkrankung							0,426121
Kolon	495	442	0,550	0,450; 0,671	57	52	
Rektum	220	190	0,454	0,332; 0,620	99	52	
Kolon und Rektum	44	38	0,348	0,163; 0745	107	53	

a: Der p-Wert des Interaktionstests vergleicht die beiden in der jeweiligen kategorie genantnen Subgruppen. Dieser p-Wert is zweiseitg.

b: Region 1: Nordamerika, Westeuropa, Israel und Australien. Region 2: Asien. Region 3: Südamerika, Türukei und Osteuropa.

FOIB: Fluoropyrimidin, Oxaliplatin, Irinotecan, Bevacizumab; FOIBE: Fluoropyrimidin, Oxaliplatin, Irinotecan, Bevacizumab, EGFR-Antikörper

Quelle: CSR RCT CORRECT 14387: Tabelle 9-17 und Tabelle 14.2/11 (36) sowie CSR RCT CORRECT 14387_ZA4: Tabelle 16.1.9.2/2 (48)

Die Subgruppenanalysen zum Endpunkt Progressionsfreies Überleben in der CORRECT-Studie bestätigen die konsistente Wirkung von Regorafenib über die untersuchten Subgruppen hinweg. Die durchgeführten Interaktionstests geben keinen Hinweis auf bestimmte Subgruppeneffekte, so dass die Gesamtpopulation für die Wirksamkeit von Regorafenib betrachtet werden kann.

Als interessantes Signal gilt lediglich die Analyse der Altersgruppen im PFS der CORRECT-Studie (p = 0,014384). Da es jedoch an einer biologischen Rationale für eine unterschiedliche Wirksamkeit von Regorafenib in diesen beiden Altersgruppen mangelt und dieser Befund sich auch nicht in den beiden Populationen der CONCUR-Studie wiederfindet, handelt es sich wahrscheinlich um einen Zufallsbefund. Würde die Signifikanzschwelle für multiples Testen angewendet, wäre auch dieser Wert nicht signifikant.

Studie CONCUR 15808 – Label-konforme Teilpopulation

Die deskriptive Statistik, die Schätzungen der HR (95%-KI) sowie die Ergebnisse der Interaktionstests der jeweiligen Subgruppen in den einzelnen Kategorien für PFS finden sich in Tabelle 4-69.

Tabelle 4-69: Subgruppenanalyse für „Progressionsfreies Überleben“ in der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Subgruppenanalyse für PFS (ITT)								
CONCUR 15808 – Label-konforme Teil-population				HR (Regorafenib/Placebo)		Median (Tage)			
	Subgruppen-variable	N	Anzahl Ereignisse	Schätzung	95%-KI	Reg + BSC	Pla + BSC	p-Wert Log-Rank-Test	Interak-tionstest p-Wert[a]
	Geschlecht								0,0864
	Männlich	42	40	0,553	0,262; 1,168	56	54	0,1152	
	Weiblich	33	30	0,146	0,053; 0,400	105	51	< 0,0001	
	Alter								0,7475
	< 65 Jahre	57	54	0,342	0,183; 0,636	56	51	0,0004	
	≥ 65 Jahre	18	16	0,284	0,067; 1,212	100	54	0,0702	
	Metastasierung								0,7787
	solitär	13	11	0,458	0,122; 1,723	56	51,5	0,2368	
	multipel	62	59	0,283	0,151; 0,532	60	51,5	< 0,0001	
	ECOG PS zu Studien-einschluss								0,9319

	0	22	21	0,314	0,109; 0,904	99	54	0,0236	
	1	53	49	0,330	0,168; 0,646	56,5	51	0,0007	
	Zeit seit der Diagnose der metastasierten Erkrankung								0,1045
	< 18 Monate	24	24	0,522	0,208; 1,307	56	52,5	0,1578	
	≥ 18 Monate	51	46	0,242	0,116; 0,505	89	51,5	< 0,0001	
	Anzahl der Therapielinien								0,5219
	≤ 3	27	26	0,393	0,126; 1,220	56	50,5	0,0943	
	> 3	48	44	0,264	0,127; 0,549	71,5	52	0,0001	
	Anzahl der Therapielinien bei oder nach Diagnose der metastasierten Erkrankung								0,0928
	≤ 3	39	38	0,459	0,213; 0,990	56	52	0,0419	
	> 3	36	32	0,214	0,089; 0,516	99	51	0,0002	
	KRAS-Mutation								0,9356
	Ja	26	26	0,201	0,074; 0,549	56	51	0,0006	
	Nein	28	25	0,363	0,142; 0,925	57	51	0,0271	
	Unbekannt	21	19	0,371	0,127; 1,080	80	54	0,0587	

a: Der p-Wert des Interaktionstests vergleicht die beiden in der jeweiligen Kategorie genannten Subgruppen. Dieser p-Wert ist zweiseitig.
Quelle: SCO:SSiS, 2015 (44)

Die Analyse zeigt die konsistente Wirkung von Regorafenib in Bezug auf das PFS über die untersuchten Subgruppen in der Label-konformen Teilpopulation der CONCUR-Studie hinweg. Es zeigen sich lediglich Hinweise auf Interaktionen in den Analysen zu Geschlecht, Zeit seit der Diagnose der metastasierten Erkrankung, sowie Anzahl der Therapielinien bei oder nach Diagnose der metastasierten Erkrankung. Da in der grösseren Studie CORRECT keinerlei Hinweise auf Interaktionen auftraten, müssen diese hier mit Vorsicht interpretiert werden, da es sich um Zufallseffekte handeln kann.

Studie CONCUR 15808 – Gesamtpopulation

Die deskriptive Statistik, die Schätzungen der HR (95%-KI) sowie die Ergebnisse der Interaktionstests der jeweiligen Subgruppen in den einzelnen Kategorien für PFS finden sich in Tabelle 4-70.

Tabelle 4-70: Subgruppenanalyse für „Progressionsfreies Überleben“ in der Gesamtpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	**Subgruppenanalyse für PFS (ITT)**								
CONCUR 15808 – Gesamt-population			**HR (Regorafenib/Placebo)**		**Median (Tage)**				
	Subgruppen-variable	**N**	**Anzahl Ereignisse**	**Schätzung**	**95%-KI**	**Reg + BSC**	**Pla + BSC**	**p-Wert Log-Rank-Test**	**Interaktionstest p-Wert[a]**
	Geschlecht								0,0856
	Männlich	118	107	0,391	0,253; 0,603	80	54	< 0,0001	
	Weiblich	86	78	0,203	0,115; 0,360	112	51	< 0,0001	
	Alter								0,3421
	< 65 Jahre	153	141	0,283	0,191; 0,419	80	51	< 0,0001	
	≥ 65 Jahre	51	44	0,429	0,208; 0,882	112	54	0,0180	
	Metastasierung								0,4276
	solitär	43	35	0,263	0,117; 0,594	164	54	0,0006	
	multipel	161	150	0,317	0,220; 0,455	88	51	< 0,0001	
	ECOG zu								0,7864

Studieneinschluss								
0	50	46	0,262	0,130; 0,529	112	54	< 0,0001	
1	154	139	0,320	0,220; 0,467	80	51	< 0,0001	
Zeit seit der Diagnose der metastasierten Erkrankung								0,7966
< 18 Monate	85	79	0,328	0,195; 0,553	60	51,5	< 0,0001	
≥ 18 Monate	119	106	0,306	0,199; 0,472	106	50,5	< 0,0001	
Anzahl der Therapielinien								0,5103
≤ 3	96	88	0,348	0,218; 0,553	106	52	< 0,0001	
> 3	108	97	0,251	0,154; 0,409	76	51	< 0,0001	
Anzahl Therapielinien der metast. Erkrankung								0,1191
≤ 3	125	115	0,369	0,244; 0,557	89	52	< 0,0001	
> 3	79	70	0,195	0,108; 0,350	105	50	< 0,0001	
KRAS-Mutation								0,3025
Ja	64	60	0,154	0,078; 0,304	89	51	< 0,0001	
Nein	79	72	0,426	0,256; 0,708	94,5	51	0,0007	
Unbekannt	61	53	0,254	0,132; 0,491	112	53,5	< 0,0001	
Vorherige zielgerichtete Therapie								0,0401
Keine	82	72	0,152	0,082; 0,283	161	51	< 0,0001	
Anti-VEGF/keine Anti-EGFR	45	43	0,290	0,138; 0,606	56	51	0,0005	
Anti-	41	38	0,678	0,349; 1,319	57	51	0,2496	

	EGFR/keine Anti-VEGF							
	Anti-VEGF und Anti-EGFR	36	32	0,350	0,152; 0,808	61	52	0,0102
	Jedwede (Anti-VEGF oder Anti-EGFR oder beides)	122	113	0,436	0,291; 0,653	57	51	< 0,0001

a: Der p-Wert des Interaktionstests vergleicht die beiden in der jeweiligen Kategorie genannten Subgruppen. Dieser p-Wert ist zweiseitig.
Quelle: CSR RCT CONCUR 15808: Tabelle 9-21, 9-22, Tabelle 14.2.1/8 und 14.2/16 (38)

Es zeigen sich Hinweise auf Interkationen in den Analysen zu Geschlecht und Anzahl der Therapielinien während der metastasierten Erkrankung. Es zeigt sich ein Beleg auf Interaktion in der Analyse zur vorherigen zielgerichteten Therapie. Da in der grösseren Studie CORRECT keinerlei Hinweise auf Interaktionen auftraten, müssen diese hier mit Vorsicht interpretiert werden, da es sich um Zufallseffekte handeln kann.

Die Analyse zeigt die konsistente Wirkung von Regorafenib in Bezug auf das PFS über die untersuchten Subgruppen in der Gesamtpopulation der CONCUR-Studie hinweg. Die durchgeführten Interaktionstests geben keinen Beleg für bestimmte Subgruppeneffekte, so dass die Wirksamkeit von Regorafenib als für alle untersuchten Subgruppen als gegeben betrachtet werden kann. Ausnahme ist die Subgruppenanalyse nach Art der vorherigen zielgerichteten Therapie. Hierbei weist die Subgruppe der mit Anti-EGFR-Antikörpern, jedoch nicht mit einer Anti-VEGF-Therapie vorbehandelten Patienten keinen signifikanten Unterschied zugunsten der Regorafenib + BSC-Gruppe auf; es besteht lediglich ein Trend im Punktschätzer (HR 0,678, 95%-KI [0,349; 1,319]). In den Subgruppen mit Hinweisen auf Interaktion zeigen sich deutlich gleichgerichtete Punktschätzer, die sich nur quantitativ unterscheiden, aber keine andere Einschätzung des Zusatznutzens zur Folge haben als für die Gesamtpopulation.

Zusammenfassend zeigen die Subgruppenanalysen für OS und PFS einen konsistenten Trend zugunsten von Regorafenib + BSC gegenüber Placebo + BSC für die Subgruppen Geschlecht, Alter, Ethnie, ECOG PS bei Randomisierung, Zeit seit der Diagnose der metastasierten Erkrankung, Region, vorherige Anti-VEGF-Therapie, Anzahl der vorangegangenen Therapielinien sowie KRAS-Status. Für die Subgruppe in der CORRECT-Studie „primäre Lokalisation der Erkrankung Kolon + Rektum“ favorisieren die Ergebnisse für das Gesamtüberleben Placebo + BSC (HR 1,091, 95%-KI [0,441; 2,697]). Dies basiert auf einer sehr geringen Ereignisrate. Die Ergebnisse für das progressionsfreie Überleben favorisieren wiederum Regorafenib + BSC mit einer HR von 0,348 (95%-KI [0,163; 0,745]).

Die Ergebnisse der Interaktionstests in der Analyse von OS und PFS für die jeweiligen Subgruppen der drei Studienpopulationen sind als explorativ anzusehen und die p-Werte sind nicht für multiples Testen adjustiert. Somit sollten die p-Werte mit Vorsicht interpretiert werden. Vielmehr sollte ein solcher im Kontext der biologischen Plausibilität als interessantes Signal interpretiert werden.

4.3.1.3.2.3 Morbidität anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30 - RCT

Studie CORRECT 14387

Tabelle 4-71: Subgruppenanalyse für „Morbidität anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30“ nach Geschlecht aus RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen?																		
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,575980137	.	.	.
Männlich	295	1,9	0,9	0,21	0,06	144	1,9	0,9	0,04	0,07	0,17	0,1	0,25	0	.	0,18	-0,02	0,38
Weiblich	183	2,2	1	0,27	0,06	99	2,2	0,9	0,06	0,07	0,21	0,11	0,32	0,0001	.	0,25	0,01	0,5
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?																		
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,402278732	.	.	.
Männlich	295	2,1	1	0,22	0,06	142	2	1	0,1	0,07	0,12	0,04	0,2	0,0025	.	0,12	-0,08	0,32
Weiblich	182	2,2	1	0,32	0,06	98	2,2	1	0,15	0,07	0,18	0,07	0,28	0,001	.	0,21	-0,03	0,46
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?																		
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,194532877	.	.	.
Männlich	293	1,3	0,6	0,24	0,06	144	1,3	0,6	0,18	0,06	0,05	-0,02	0,13	0,1702	.	0,05	-0,14	0,25
Weiblich	181	1,4	0,6	0,35	0,06	99	1,4	0,7	0,22	0,07	0,13	0,03	0,23	0,0096	.	0,16	-0,08	0,41
Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?																		
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,051527596	.	.	.
Männlich	294	1,6	0,8	0,14	0,05	142	1,5	0,7	0,2	0,06	-0,06	-0,13	0,02	0,1424	.	-0,07	-0,27	0,13

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo								
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Weiblich	182	1,7	0,8	0,26	0,06	99	1,6	0,8	0,2	0,06	0,06	-0,04	0,16	0,2192	.	0,09	-0,16	0,33
Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?																		
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,618960696	.	.	.
Männlich	293	1,1	0,4	0,08	0,03	144	1,1	0,4	0,08	0,03	0	-0,04	0,05	0,8577	.	0,01	-0,19	0,21
Weiblich	182	1,1	0,4	0,08	0,03	99	1	0,2	0,1	0,04	-0,01	-0,08	0,05	0,6444	.	-0,04	-0,28	0,21
Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?																		
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,124027738	.	.	.
Männlich	293	1,7	0,9	0,39	0,07	144	1,6	0,8	0,25	0,08	0,13	0,05	0,21	0,001	.	0,12	-0,08	0,32
Weiblich	183	1,8	0,9	0,46	0,07	99	1,7	0,8	0,23	0,08	0,23	0,13	0,34	0	.	0,25	0	0,49
Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?																		
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,550611381	.	.	.
Männlich	295	1,7	0,9	0,35	0,07	144	1,6	0,9	0,21	0,08	0,15	0,07	0,23	0,0004	.	0,13	-0,07	0,33
Weiblich	182	1,8	1	0,43	0,07	99	1,8	1	0,24	0,08	0,19	0,08	0,29	0,0007	.	0,2	-0,05	0,44
Waren Sie kurzatmig?																		
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,148236362	.	.	.
Männlich	294	1,6	0,8	0,2	0,05	144	1,6	0,7	0,18	0,05	0,01	-0,06	0,08	0,7414	.	0,02	-0,18	0,22
Weiblich	182	1,6	0,8	0,17	0,05	99	1,5	0,7	0,08	0,06	0,1	0	0,19	0,048	.	0,15	-0,09	0,4
Hatten Sie Schmerzen?																		
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,496788241	.	.	.

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo								
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD		[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Männlich	294	1,8	0,9	0,16	0,05	144	1,7	0,9	0,09		0,06	0,07	-0,01	0,14	0,1049	.	0,08	-0,11	0,28
Weiblich	182	2,1	0,9	0,25	0,05	98	2,2	1	0,14		0,06	0,11	0	0,21	0,0413	.	0,16	-0,08	0,41
Mussten Sie sich ausruhen?																			
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.		.	.	.	.	.	0,662335634	.	.	.
Männlich	295	2,1	0,9	0,18	0,05	144	2	0,8	0,19		0,06	-0,01	-0,09	0,06	0,7164	.	-0,02	-0,22	0,18
Weiblich	182	2,2	0,9	0,25	0,06	98	2,1	0,8	0,24		0,06	0,01	-0,09	0,11	0,8029	.	0,02	-0,23	0,26
Hatten Sie Schlafstörungen?																			
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.		.	.	.	.	.	0,906876606	.	.	.
Männlich	294	1,7	0,9	0,06	0,05	144	1,7	0,9	0,04		0,06	0,03	-0,05	0,1	0,4848	.	0,04	-0,16	0,24
Weiblich	183	1,7	0,8	0,09	0,05	99	1,8	1	0,07		0,06	0,02	-0,08	0,12	0,699	.	0,03	-0,21	0,27
Fühlten Sie sich schwach?																			
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.		.	.	.	.	.	0,164136208	.	.	.
Männlich	294	2	0,9	0,29	0,06	144	1,9	0,8	0,22		0,07	0,07	-0,01	0,15	0,0727	.	0,07	-0,13	0,27
Weiblich	183	2	0,9	0,37	0,06	99	1,9	0,8	0,21		0,07	0,16	0,05	0,26	0,0026	.	0,19	-0,05	0,44
Hatten Sie Appetitmangel?																			
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.		.	.	.	.	.	0,304606272	.	.	.
Männlich	295	1,7	1	0,34	0,06	144	1,5	0,8	0,21		0,07	0,13	0,05	0,21	0,0024	.	0,13	-0,07	0,33
Weiblich	183	1,8	1	0,43	0,07	99	1,7	0,9	0,23		0,08	0,2	0,09	0,31	0,0004	.	0,24	-0,01	0,48
War Ihnen übel?																			

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo								
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD		[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.		.	.	.	.	.	0,55850313	.	.	.
Männlich	295	1,3	0,7	0,05	0,02	144	1,3	0,5	0,06		0,03	-0,01	-0,07	0,05	0,7251	.	-0,03	-0,23	0,17
Weiblich	183	1,4	0,7	0,13	0,03	99	1,4	0,7	0,17		0,04	-0,04	-0,12	0,04	0,3323	.	-0,1	-0,35	0,14
Haben Sie erbrochen?																			
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.		.	.	.	.	.	0,284761813	.	.	.
Männlich	295	1,1	0,5	0,05	0,02	144	1,1	0,3	0,06		0,03	-0,01	-0,05	0,03	0,67	.	-0,03	-0,23	0,17
Weiblich	183	1,2	0,5	0,06	0,02	99	1,2	0,5	0,11		0,03	-0,05	-0,11	0,01	0,1084	.	-0,15	-0,4	0,09
Hatten Sie Verstopfung?																			
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.		.	.	.	.	.	0,343701646	.	.	.
Männlich	295	1,4	0,8	0,07	0,03	144	1,4	0,7	0,1		0,04	-0,03	-0,1	0,04	0,3843	.	-0,07	-0,27	0,13
Weiblich	183	1,6	0,8	0,09	0,03	99	1,6	0,9	0,17		0,05	-0,09	-0,18	0,01	0,073	.	-0,19	-0,44	0,05
Hatten Sie Durchfall?																			
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.		.	.	.	.	.	0,177678684	.	.	.
Männlich	294	1,4	0,7	0,17	0,03	141	1,4	0,7	-0,02		0,04	0,18	0,11	0,26	0	.	0,38	0,18	0,58
Weiblich	183	1,4	0,7	0,2	0,03	99	1,3	0,6	-0,06		0,05	0,27	0,17	0,36	0	.	0,57	0,32	0,82
Waren Sie müde?																			

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo								
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD		[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.		.	.	.	.	.	0,883222891	.	.	.
Männlich	294	2	0,8	0,29	0,06	141	1,9	0,8	0,16		0,07	0,13	0,06	0,21	0,0005	.	0,14	-0,06	0,34
Weiblich	182	2,1	0,8	0,38	0,06	99	2	0,7	0,24		0,07	0,14	0,04	0,24	0,0048	.	0,17	-0,07	0,42
Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?																			
	.	.	.	.	.	.	.	.	.		.	.	.	.	.	0,445504407	.	.	.
Männlich	294	1,6	0,9	0,25	0,06	142	1,5	0,8	0,05		0,06	0,2	0,12	0,28	0	.	0,22	0,02	0,42
Weiblich	182	1,8	0,9	0,32	0,06	99	1,8	1	0,17		0,07	0,15	0,04	0,26	0,0065	.	0,19	-0,05	0,44
Hatten Sie Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren?																			
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.		.	.	.	.	.	0,203848105	.	.	.
Männlich	294	1,3	0,5	0,23	0,05	142	1,3	0,6	0,1		0,06	0,13	0,07	0,19	0	.	0,16	-0,04	0,36
Weiblich	183	1,3	0,6	0,23	0,05	99	1,3	0,5	0,16		0,06	0,07	-0,01	0,15	0,1089	.	0,1	-0,15	0,34
Fühlten Sie sich angespannt?																			
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.		.	.	.	.	.	0,081087711	.	.	.
Männlich	294	1,6	0,7	0,07	0,04	142	1,5	0,6	0,01		0,05	0,06	-0,01	0,13	0,0834	.	0,09	-0,11	0,29
Weiblich	182	1,7	0,7	0,12	0,05	99	1,8	0,8	-0,04		0,06	0,16	0,07	0,25	0,0007	.	0,26	0,01	0,51
Haben Sie sich Sorgen gemacht?																			
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.		.	.	.	.	.	0,836832715	.	.	.
Männlich	294	1,9	0,8	0,01	0,05	142	1,7	0,7	-0,06		0,05	0,07	0	0,14	0,0619	.	0,09	-0,11	0,29
Weiblich	183	2	0,8	0,04	0,05	99	1,9	0,9	-0,04		0,06	0,08	-0,01	0,17	0,0967	.	0,12	-0,12	0,37
Waren Sie reizbar?																			

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo								
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD		[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.		.	.	.	.	.	0,483974965	.	.	.
Männlich	292	1,6	0,8	0,07	0,04	141	1,5	0,7	-0,04		0,05	0,11	0,05	0,18	0,0011	.	0,17	-0,03	0,37
Weiblich	183	1,5	0,7	0,13	0,05	99	1,6	0,8	-0,03		0,05	0,15	0,06	0,24	0,0009	.	0,26	0,01	0,5
Fühlten Sie sich niedergeschlagen?																			
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		.	.	.	0,042094107	.	.	.
Männlich	293	1,5	0,7	0,06	0,05	142	1,4	0,7	0,05	0,05	0,01		-0,06	0,08	0,7653	.	0,01	-0,19	0,21
Weiblich	183	1,6	0,7	0,15	0,05	99	1,6	0,7	0,02	0,06	0,12		0,03	0,21	0,0076	.	0,19	-0,05	0,44
Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?																			
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		.	.	.	0,299556424	.	.	.
Männlich	294	1,4	0,6	0,04	0,03	142	1,5	0,7	0,02	0,03	0,01		-0,05	0,07	0,7028	.	0,02	-0,18	0,22
Weiblich	182	1,4	0,6	0,06	0,03	98	1,4	0,7	0	0,04	0,06		-0,02	0,13	0,1251	.	0,14	-0,11	0,39

Tabelle 4-72: Subgruppenanalyse für „Morbidität anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30“ nach Alter aus RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo								
	N	MW zu Studien--einschluss	STD zu Studien--einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien--einschluss	STD zu Studien--einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD		[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen?																			
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,078488071	.	.	.

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien--einschluss	STD zu Studien--einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien--einschluss	STD zu Studien--einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
< 65 Jahre	293	1,9	0,9	0,22	0,06	157	2	0,9	0,08	0,07	0,14	0,06	0,23	0,0007	.	0,14	-0,05	0,34
≥ 65 Jahre	185	2,2	0,9	0,25	0,06	86	2	0,9	-0,01	0,07	0,25	0,16	0,35	0	.	0,31	0,05	0,57
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,165940062	.	.	.
< 65 Jahre	292	2,1	1	0,25	0,06	156	2,1	1	0,14	0,07	0,11	0,02	0,19	0,0117	.	0,11	-0,09	0,3
≥ 65 Jahre	185	2,4	1	0,27	0,06	84	2,1	1	0,08	0,07	0,19	0,09	0,29	0,0001	.	0,24	-0,02	0,5
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,062365723	.	.	.
< 65 Jahre	292	1,3	0,6	0,26	0,06	157	1,4	0,7	0,22	0,07	0,04	-0,04	0,11	0,3698	.	0,04	-0,16	0,23
≥ 65 Jahre	182	1,4	0,7	0,3	0,06	86	1,3	0,6	0,15	0,07	0,15	0,05	0,24	0,002	.	0,19	-0,07	0,44
Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,654264813	.	.	.
< 65 Jahre	292	1,6	0,7	0,2	0,05	156	1,5	0,7	0,21	0,06	0	-0,08	0,07	0,9077	.	-0,01	-0,2	0,19
≥ 65 Jahre	184	1,7	0,9	0,15	0,05	85	1,5	0,7	0,18	0,06	-0,03	-0,13	0,06	0,5101	.	-0,05	-0,3	0,21
Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,461097887	.	.	.
< 65 Jahre	292	1,1	0,3	0,08	0,03	157	1,1	0,3	0,08	0,03	0,01	-0,04	0,06	0,714	.	0,02	-0,17	0,21
≥ 65 Jahre	183	1,2	0,5	0,08	0,03	86	1,1	0,3	0,1	0,04	-0,02	-0,08	0,04	0,535	.	-0,05	-0,3	0,21
Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,162463001	.	.	.
< 65 Jahre	292	1,7	0,9	0,41	0,07	157	1,7	0,8	0,28	0,08	0,13	0,05	0,22	0,0019	.	0,12	-0,08	0,31

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien--einschluss	STD zu Studien--einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien--einschluss	STD zu Studien--einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
≥ 65 Jahre	184	1,8	0,9	0,42	0,07	86	1,6	0,9	0,2	0,08	0,22	0,12	0,32	0	.	0,24	-0,02	0,5
Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,208120781	.	.	.
< 65 Jahre	293	1,8	0,9	0,37	0,07	157	1,7	0,9	0,24	0,08	0,13	0,04	0,21	0,003	.	0,11	-0,08	0,31
≥ 65 Jahre	184	1,8	0,9	0,39	0,07	86	1,6	0,9	0,18	0,08	0,21	0,11	0,31	0,0001	.	0,23	-0,03	0,48
Waren Sie kurzatmig?																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,431555778	.	.	.
< 65 Jahre	293	1,6	0,8	0,21	0,04	157	1,6	0,7	0,15	0,05	0,06	-0,02	0,13	0,1354	.	0,08	-0,12	0,27
≥ 65 Jahre	183	1,7	0,8	0,16	0,05	86	1,5	0,8	0,14	0,06	0,01	-0,08	0,1	0,8001	.	0,02	-0,24	0,28
Hatten Sie Schmerzen?																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,951711674	.	.	.
< 65 Jahre	293	2	1	0,21	0,05	156	2	1	0,13	0,06	0,08	0	0,16	0,0557	.	0,1	-0,09	0,3
≥ 65 Jahre	183	1,9	0,8	0,15	0,05	86	1,7	0,9	0,08	0,06	0,08	-0,02	0,18	0,1293	.	0,12	-0,14	0,37
Mussten Sie sich ausruhen?																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,268351658	.	.	.
< 65 Jahre	292	2,1	0,9	0,24	0,05	156	2,1	0,8	0,22	0,06	0,02	-0,06	0,1	0,6104	.	0,02	-0,17	0,22
≥ 65 Jahre	185	2,2	0,9	0,16	0,05	86	1,9	0,9	0,2	0,06	-0,05	-0,14	0,05	0,3345	.	-0,07	-0,32	0,19
Hatten Sie Schlafstörungen?																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,283742428	.	.	.
< 65 Jahre	292	1,8	0,9	0,08	0,05	157	1,8	0,9	0,08	0,06	0	-0,08	0,08	0,9448	.	0	-0,2	0,19
≥ 65 Jahre	185	1,6	0,8	0,07	0,05	86	1,7	0,8	0	0,06	0,06	-0,03	0,16	0,1961	.	0,1	-0,16	0,35

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien--einschluss	STD zu Studien--einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien--einschluss	STD zu Studien--einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Fühlten Sie sich schwach?																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,966680472	.	.	.
< 65 Jahre	293	2	0,9	0,32	0,06	157	1,9	0,8	0,22	0,07	0,1	0,02	0,18	0,0148	.	0,1	-0,09	0,3
≥ 65 Jahre	184	2	0,9	0,31	0,06	86	1,9	0,9	0,21	0,07	0,1	0,01	0,2	0,0369	.	0,13	-0,13	0,38
Hatten Sie Appetitmangel?																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,838949359	.	.	.
< 65 Jahre	293	1,7	0,9	0,37	0,06	157	1,6	0,8	0,21	0,07	0,16	0,07	0,25	0,0003	.	0,16	-0,04	0,35
≥ 65 Jahre	185	1,9	1,1	0,38	0,07	86	1,6	0,9	0,23	0,07	0,15	0,04	0,25	0,0061	.	0,18	-0,08	0,43
War Ihnen übel?																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,058383176	.	.	.
< 65 Jahre	293	1,4	0,7	0,07	0,03	157	1,3	0,6	0,13	0,03	-0,06	-0,12	0,01	0,0757	.	-0,13	-0,33	0,06
≥ 65 Jahre	185	1,3	0,7	0,1	0,03	86	1,2	0,6	0,06	0,04	0,04	-0,04	0,11	0,3692	.	0,09	-0,16	0,35
Haben Sie erbrochen?																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,065568191	.	.	.
< 65 Jahre	293	1,2	0,5	0,05	0,02	157	1,1	0,4	0,1	0,03	-0,05	-0,1	0	0,0349	.	-0,14	-0,34	0,05
Alter ≥ 65 Jahre	185	1,1	0,4	0,06	0,02	86	1	0,3	0,04	0,03	0,02	-0,04	0,07	0,5805	.	0,05	-0,2	0,31
Hatten Sie Verstopfung?																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,989003227	.	.	.
< 65 Jahre	293	1,4	0,8	0,09	0,03	157	1,5	0,8	0,14	0,04	-0,05	-0,13	0,02	0,1745	.	-0,11	-0,3	0,09
≥ 65 Jahre	185	1,5	0,8	0,06	0,03	86	1,5	0,9	0,11	0,04	-0,05	-0,14	0,04	0,2632	.	-0,12	-0,38	0,14

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien--einschluss	STD zu Studien--einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien--einschluss	STD zu Studien--einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Hatten Sie Durchfall?																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,222533239	.	.	.
< 65 Jahre	292	1,4	0,7	0,2	0,03	154	1,4	0,6	-0,04	0,04	0,24	0,16	0,32	0	.	0,48	0,28	0,68
≥ 65 Jahre	185	1,4	0,7	0,15	0,03	86	1,4	0,7	-0,02	0,05	0,17	0,08	0,26	0,0003	.	0,38	0,13	0,64
Waren Sie müde?																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,11160282	.	.	.
< 65 Jahre	291	2,1	0,8	0,31	0,06	154	2	0,7	0,22	0,07	0,1	0,02	0,18	0,0154	.	0,1	-0,1	0,29
≥ 65 Jahre	185	2	0,7	0,34	0,06	86	1,9	0,8	0,14	0,07	0,19	0,1	0,29	0,0001	.	0,24	-0,02	0,5
Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,785763417	.	.	.
< 65 Jahre	292	1,7	0,9	0,32	0,06	155	1,7	0,9	0,13	0,07	0,19	0,1	0,27	0	.	0,2	0	0,4
≥ 65 Jahre	184	1,7	0,9	0,21	0,06	86	1,5	0,9	0,04	0,07	0,17	0,07	0,27	0,0012	.	0,22	-0,04	0,48
Hatten Sie Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren?																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,826620394	.	.	.
< 65 Jahre	292	1,3	0,6	0,24	0,05	155	1,3	0,6	0,14	0,06	0,1	0,04	0,17	0,0019	.	0,12	-0,07	0,32
≥ 65 Jahre	185	1,3	0,6	0,22	0,05	86	1,3	0,5	0,11	0,06	0,11	0,04	0,19	0,0039	.	0,17	-0,09	0,42
Fühlten Sie sich angespannt?																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,742275155	.	.	.
< 65 Jahre	292	1,6	0,7	0,08	0,04	155	1,6	0,7	-0,01	0,05	0,09	0,02	0,16	0,0167	.	0,12	-0,07	0,32
≥ 65 Jahre	184	1,6	0,7	0,09	0,05	86	1,6	0,7	-0,01	0,05	0,11	0,02	0,19	0,0152	.	0,18	-0,08	0,44
Haben Sie sich Sorgen gemacht?																		

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien--einschluss	STD zu Studien--einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien--einschluss	STD zu Studien--einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,763516253	.	.	.
< 65 Jahre	292	1,9	0,8	0,03	0,05	155	1,9	0,8	-0,05	0,05	0,08	0	0,15	0,039	.	0,1	-0,09	0,3
≥ 65 Jahre	185	1,8	0,8	0,01	0,05	86	1,8	0,8	-0,05	0,06	0,06	-0,03	0,15	0,174	.	0,1	-0,16	0,35
Waren Sie reizbar?																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,336704251	.	.	.
< 65 Jahre	291	1,6	0,7	0,08	0,04	154	1,5	0,7	-0,02	0,05	0,11	0,03	0,18	0,0036	.	0,15	-0,04	0,35
≥ 65 Jahre	184	1,5	0,7	0,11	0,04	86	1,6	0,8	-0,05	0,05	0,16	0,07	0,24	0,0002	.	0,27	0,02	0,53
Fühlten Sie sich niedergeschlagen?																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,121336205	.	.	.
< 65 Jahre	292	1,5	0,7	0,1	0,05	155	1,5	0,7	0,08	0,05	0,01	-0,06	0,09	0,6931	.	0,02	-0,18	0,21
≥ 65 Jahre	184	1,6	0,8	0,08	0,05	86	1,5	0,8	-0,02	0,06	0,1	0,01	0,18	0,0226	.	0,16	-0,09	0,42
Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,044105066	.	.	.
< 65 Jahre	292	1,4	0,6	0,01	0,03	154	1,4	0,7	0,01	0,04	-0,01	-0,07	0,05	0,8219	.	-0,01	-0,21	0,18
≥ 65 Jahre	184	1,5	0,6	0,1	0,03	86	1,5	0,7	0,01	0,04	0,09	0,01	0,16	0,0187	.	0,21	-0,04	0,47

Tabelle 4-73: Subgruppenanalyse für „Morbidität anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30“ nach Ethnie aus RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-beginn	STD zu Studien-beginn	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-beginn	STD zu Studien-beginn	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen?																		
Ethnie	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		.	0,048153613	.	.	.
Kaukasier	370	2,1	0,9	0,27	0,06	191	2	0,9	0,05	0,07	0,22	0,15	0,3	0	.	0,2	0,02	0,37
Andere	108	1,8	0,9	0,1	0,07	52	1,8	0,8	0,02	0,08	0,08	-0,05	0,21	0,2436	.	0,11	-0,22	0,44
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?																		
Ethnie	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		.	0,079941864	.	.	.
Kaukasier	369	2,2	1	0,31	0,06	189	2,1	1	0,13	0,07	0,17	0,1	0,25	0	.	0,15	-0,02	0,33
Andere	108	2,1	1	0,1	0,07	51	2	0,9	0,06	0,08	0,04	-0,09	0,17	0,5091	.	0,06	-0,27	0,4
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?																		
Ethnie	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		.	0,021237845	.	.	.
Kaukasier	367	1,4	0,7	0,31	0,06	191	1,4	0,7	0,19	0,06	0,12	0,05	0,18	0,0008	.	0,11	-0,07	0,28
Andere	107	1,3	0,6	0,16	0,07	52	1,3	0,6	0,2	0,08	-0,04	-0,16	0,08	0,4972	.	-0,06	-0,4	0,27
Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?																		
Ethnie	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		.	0,000284069	.	.	.
Kaukasier	368	1,6	0,8	0,24	0,05	189	1,6	0,8	0,19	0,06	0,04	-0,02	0,11	0,1993	.	0,05	-0,13	0,22
Andere	108	1,5	0,8	0,01	0,06	52	1,3	0,5	0,22	0,07	-0,21	-0,33	-0,08	0,0009	.	-0,35	-0,68	-0,02
Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?																		
Ethnie	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		.	0,004842245	.	.	.
Kaukasier	367	1,1	0,5	0,09	0,03	191	1,1	0,3	0,07	0,03	0,02	-0,02	0,07	0,2574	.	0,05	-0,12	0,23

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-beginn	STD zu Studien-beginn	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-beginn	STD zu Studien-beginn	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Andere	108	1	0,2	0,05	0,03	52	1,1	0,2	0,15	0,04	-0,1	-0,18	-0,02	0,0127	.	-0,3	-0,63	0,03
Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?																		
Ethnie	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,01487708	.	.	.
Kaukasier	370	1,8	0,9	0,45	0,07	191	1,7	0,8	0,24	0,08	0,21	0,14	0,28	0	.	0,16	-0,01	0,34
Andere	106	1,7	0,8	0,29	0,08	52	1,5	0,8	0,26	0,09	0,03	-0,1	0,16	0,6644	.	0,04	-0,29	0,37
Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?																		
Ethnie	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,015125873	.	.	.
Kaukasier	369	1,8	1	0,42	0,07	191	1,7	0,9	0,21	0,08	0,2	0,13	0,28	0	.	0,16	-0,02	0,33
Andere	108	1,7	0,9	0,26	0,08	52	1,5	0,8	0,24	0,09	0,02	-0,12	0,15	0,7752	.	0,03	-0,31	0,36
Waren Sie kurzatmig?																		
Ethnie	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,633973875	.	.	.
Kaukasier	368	1,6	0,8	0,19	0,04	191	1,5	0,8	0,14	0,05	0,05	-0,02	0,11	0,1627	.	0,06	-0,12	0,23
Andere	108	1,6	0,7	0,19	0,05	52	1,5	0,6	0,17	0,07	0,02	-0,1	0,13	0,7991	.	0,03	-0,3	0,36
Hatten Sie Schmerzen?																		
Ethnie	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,939614083	.	.	.
Kaukasier	368	1,9	0,9	0,18	0,05	190	2	1	0,1	0,05	0,08	0,01	0,15	0,0331	.	0,09	-0,08	0,27
Andere	108	1,9	0,9	0,21	0,06	52	1,7	0,8	0,12	0,07	0,09	-0,05	0,22	0,2038	.	0,15	-0,18	0,48
Mussten Sie sich ausruhen?																		
Ethnie	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,08803042	.	.	.
Kaukasier	369	2,2	0,9	0,25	0,05	190	2,1	0,8	0,23	0,06	0,02	-0,04	0,09	0,4725	.	0,03	-0,15	0,2

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-beginn	STD zu Studien-beginn	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-beginn	STD zu Studien-beginn	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Andere	108	2	0,9	0,06	0,06	52	1,8	0,8	0,15	0,07	-0,09	-0,22	0,03	0,1371	.	-0,16	-0,49	0,18
Hatten Sie Schlafstörungen?																		
Ethnie	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,375008103	.	.	.
Kaukasier	369	1,7	0,8	0,07	0,05	191	1,8	0,9	0,03	0,05	0,04	-0,03	0,11	0,2895	.	0,05	-0,13	0,22
Andere	108	1,7	0,9	0,09	0,05	52	1,7	1	0,11	0,07	-0,03	-0,15	0,1	0,6938	.	-0,05	-0,38	0,28
Fühlten Sie sich schwach?																		
Ethnie	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,499874214	.	.	.
Kaukasier	370	2	0,9	0,34	0,06	191	1,9	0,8	0,23	0,07	0,11	0,04	0,18	0,0019	.	0,1	-0,07	0,28
Andere	107	2,2	0,9	0,25	0,07	52	2	0,8	0,18	0,08	0,06	-0,06	0,19	0,3238	.	0,1	-0,24	0,43
Hatten Sie Appetitmangel?																		
Ethnie	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,521616377	.	.	.
Kaukasier	370	1,7	1	0,41	0,06	191	1,6	0,9	0,24	0,07	0,17	0,09	0,24	0	.	0,15	-0,03	0,32
Andere	108	1,8	1	0,25	0,07	52	1,5	0,8	0,13	0,08	0,12	-0,02	0,26	0,0929	.	0,17	-0,16	0,5
War Ihnen übel?																		
Ethnie	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,026913866	.	.	.
Kaukasier	370	1,4	0,7	0,11	0,03	191	1,3	0,6	0,1	0,03	0,01	-0,05	0,07	0,7498	.	0,02	-0,16	0,19
Andere	108	1,3	0,7	-0,01	0,03	52	1,3	0,7	0,1	0,05	-0,12	-0,22	-0,02	0,0227	.	-0,33	-0,66	0
Haben Sie erbrochen?																		
Ethnie	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,025959132	.	.	.
Kaukasier	370	1,2	0,5	0,06	0,02	191	1,1	0,4	0,06	0,02	0	-0,04	0,04	0,8933	.	-0,01	-0,18	0,17

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-beginn	STD zu Studien-beginn	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-beginn	STD zu Studien-beginn	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Andere	108	1,1	0,5	0,03	0,03	52	1	0,2	0,13	0,04	-0,09	-0,17	-0,02	0,011	.	-0,35	-0,69	-0,02
Hatten Sie Verstopfung?																		
Ethnie	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,993476865	.	.	.
Kaukasier	370	1,5	0,8	0,07	0,03	191	1,5	0,8	0,12	0,04	-0,05	-0,12	0,01	0,1241	.	-0,1	-0,28	0,07
Andere	108	1,5	0,8	0,11	0,04	52	1,4	0,7	0,16	0,05	-0,05	-0,17	0,07	0,3959	.	-0,13	-0,46	0,2
Hatten Sie Durchfall?																		
Ethnie	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,048645579	.	.	.
Kaukasier	370	1,4	0,7	0,19	0,03	188	1,4	0,7	-0,05	0,04	0,24	0,18	0,31	0	.	0,46	0,28	0,64
Andere	107	1,4	0,7	0,13	0,04	52	1,3	0,5	0,02	0,06	0,11	-0,01	0,23	0,083	.	0,26	-0,07	0,6
Waren Sie müde?																		
Ethnie	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,025951434	.	.	.
Kaukasier	370	2,1	0,8	0,36	0,06	188	2	0,8	0,19	0,07	0,17	0,1	0,24	0	.	0,16	-0,02	0,33
Andere	106	2	0,8	0,19	0,07	52	1,9	0,7	0,17	0,08	0,02	-0,11	0,14	0,776	.	0,03	-0,31	0,36
Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?																		
Ethnie	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,21705824	.	.	.
Kaukasier	369	1,7	0,9	0,28	0,06	189	1,7	0,9	0,08	0,06	0,2	0,13	0,28	0	.	0,2	0,02	0,37
Andere	107	1,7	1	0,25	0,06	52	1,6	0,8	0,14	0,08	0,11	-0,03	0,24	0,1117	.	0,17	-0,16	0,5
Hatten Sie Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren?																		
Ethnie	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,612697278	.	.	.
Kaukasier	370	1,2	0,5	0,21	0,05	189	1,3	0,6	0,09	0,05	0,11	0,06	0,17	0,0001	.	0,13	-0,05	0,3

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-beginn	STD zu Studien-beginn	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-beginn	STD zu Studien-beginn	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Andere	107	1,4	0,7	0,3	0,06	52	1,3	0,5	0,22	0,07	0,08	-0,02	0,19	0,107	.	0,15	-0,18	0,49
Fühlten Sie sich angespannt?																		
Ethnie	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,517344843	.	.	.
Kaukasier	369	1,6	0,7	0,11	0,04	189	1,7	0,8	0	0,05	0,11	0,04	0,17	0,0011	.	0,13	-0,04	0,31
Andere	107	1,6	0,8	0,02	0,05	52	1,4	0,6	-0,05	0,06	0,06	-0,05	0,18	0,2676	.	0,13	-0,21	0,46
Haben Sie sich Sorgen gemacht?																		
Ethnie	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,048775835	.	.	.
Kaukasier	370	1,9	0,8	0,04	0,05	189	1,9	0,8	-0,06	0,05	0,1	0,04	0,17	0,0024	.	0,12	-0,05	0,3
Andere	107	1,8	0,9	-0,03	0,05	52	1,6	0,7	0	0,07	-0,03	-0,15	0,09	0,6208	.	-0,06	-0,39	0,28
Waren Sie reizbar?																		
Ethnie	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,14182156	.	.	.
Kaukasier	368	1,6	0,7	0,11	0,04	188	1,6	0,8	-0,04	0,05	0,15	0,09	0,21	0	.	0,19	0,02	0,37
Andere	107	1,5	0,7	0,04	0,05	52	1,3	0,6	-0,01	0,06	0,06	-0,06	0,17	0,3305	.	0,11	-0,22	0,44
Fühlten Sie sich niedergeschlagen?																		
Ethnie	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,263771552	.	.	.
Kaukasier	369	1,5	0,7	0,11	0,05	189	1,5	0,7	0,04	0,05	0,07	0	0,13	0,0364	.	0,08	-0,09	0,26
Andere	107	1,6	0,8	0,02	0,05	52	1,4	0,7	0,03	0,06	0	-0,12	0,11	0,9469	.	-0,01	-0,34	0,32
Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?																		
Ethnie	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,015269828	.	.	.
Kaukasier	369	1,4	0,6	0,02	0,03	188	1,4	0,6	-0,04	0,03	0,05	0	0,11	0,044	.	0,11	-0,06	0,29

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo								
	N	MW zu Studien-beginn	STD zu Studien-beginn	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-beginn	STD zu Studien-beginn	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Andere	107	1,5	0,6	0,12	0,03	52	1,5	0,7	0,19	0,05	-0,07	-0,17	0,02	0,1167	.	-0,22	-0,55	0,11

Tabelle 4-74: Subgruppenanalyse für „Morbidität anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30“ nach ECOG-Status zu Studieneinschluss aus RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen?																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,514039351	.	.	.
0	254	1,7	0,8	0,17	0,06	136	1,8	0,8	-0,04	0,07	0,21	0,12	0,29	0	.	0,22	0,01	0,43
1	224	2,3	1	0,33	0,06	107	2,3	1	0,16	0,07	0,16	0,07	0,26	0,0008	.	0,18	-0,05	0,41
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,691832055	.	.	.
0	254	1,9	0,9	0,18	0,06	134	1,9	0,9	0,05	0,07	0,13	0,05	0,22	0,0017	.	0,14	-0,07	0,35
1	223	2,5	1	0,37	0,06	106	2,4	1,1	0,21	0,07	0,16	0,06	0,25	0,0014	.	0,18	-0,05	0,41
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,002361605	.	.	.

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
0	254	1,2	0,4	0,18	0,06	136	1,2	0,5	0,17	0,07	0	-0,07	0,08	0,914	.	0	-0,2	0,21
1	220	1,6	0,8	0,42	0,06	107	1,5	0,7	0,24	0,07	0,18	0,09	0,27	0,0001	.	0,21	-0,02	0,45
Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,579180041	.	.	.
0	254	1,4	0,7	0,1	0,05	135	1,3	0,6	0,13	0,06	-0,03	-0,11	0,05	0,4984	.	-0,03	-0,24	0,17
1	222	1,8	0,9	0,3	0,05	106	1,8	0,9	0,3	0,06	0,01	-0,09	0,1	0,9065	.	0,01	-0,22	0,24
Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,453944286	.	.	.
0	254	1	0,2	0,05	0,03	136	1	0,2	0,04	0,03	0,01	-0,04	0,06	0,7015	.	0,02	-0,19	0,23
1	221	1,2	0,5	0,13	0,03	107	1,1	0,4	0,15	0,04	-0,02	-0,08	0,04	0,5355	.	-0,04	-0,27	0,19
Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,925273797	.	.	.
0	253	1,5	0,8	0,35	0,07	136	1,5	0,7	0,18	0,08	0,17	0,08	0,25	0,0001	.	0,16	-0,05	0,37
1	223	2	1	0,51	0,07	107	1,9	0,9	0,33	0,08	0,17	0,08	0,27	0,0004	.	0,17	-0,06	0,4
Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,667882297	.	.	.
0	253	1,5	0,8	0,31	0,07	136	1,5	0,8	0,16	0,08	0,15	0,06	0,24	0,0006	.	0,14	-0,07	0,35
1	224	2	1	0,48	0,07	107	2	1	0,3	0,08	0,18	0,08	0,28	0,0004	.	0,17	-0,06	0,4

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Waren Sie kurzatmig?																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,758398232	.	.	.
0	252	1,5	0,7	0,17	0,05	136	1,4	0,6	0,13	0,05	0,05	-0,03	0,12	0,2165	.	0,07	-0,14	0,28
1	224	1,8	0,9	0,21	0,05	107	1,7	0,9	0,18	0,06	0,03	-0,06	0,12	0,4963	.	0,05	-0,18	0,28
Hatten Sie Schmerzen?																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,004367215	.	.	.
0	252	1,8	0,8	0,17	0,05	135	1,7	0,9	0,01	0,06	0,16	0,07	0,24	0,0002	.	0,21	0	0,42
1	224	2,1	1	0,21	0,05	107	2,2	1	0,24	0,06	-0,02	-0,12	0,07	0,6595	.	-0,03	-0,26	0,2
Mussten Sie sich ausruhen?																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,509840916	.	.	.
0	254	1,9	0,8	0,16	0,05	135	1,8	0,6	0,14	0,06	0,02	-0,06	0,09	0,7042	.	0,02	-0,19	0,23
1	223	2,4	0,9	0,27	0,05	107	2,3	0,9	0,3	0,06	-0,02	-0,11	0,07	0,6117	.	-0,03	-0,26	0,2
Hatten Sie Schlafstörungen?																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,005104311	.	.	.
0	254	1,6	0,8	0,01	0,05	136	1,7	0,9	0,06	0,06	-0,05	-0,13	0,03	0,2505	.	-0,07	-0,27	0,14
1	223	1,8	0,9	0,16	0,05	107	1,9	0,9	0,03	0,06	0,12	0,03	0,22	0,0102	.	0,17	-0,06	0,41
Fühlten Sie sich schwach?																		
ECOG-Status zu	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,113515901	.	.	.

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Studieneinschluss																		
0	253	1,8	0,8	0,27	0,06	136	1,7	0,7	0,12	0,07	0,14	0,06	0,22	0,0005	.	0,16	-0,05	0,36
1	224	2,3	0,9	0,39	0,06	107	2,2	0,9	0,35	0,07	0,05	-0,04	0,14	0,3122	.	0,05	-0,18	0,28
Hatten Sie Appetitmangel?																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,242796286	.	.	.
0	254	1,4	0,8	0,32	0,06	136	1,4	0,7	0,13	0,07	0,19	0,1	0,28	0	.	0,2	-0,01	0,41
1	224	2,1	1,1	0,45	0,07	107	1,8	0,9	0,33	0,07	0,11	0,01	0,21	0,0306	.	0,12	-0,11	0,35
War Ihnen übel?																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,361930838	.	.	.
0	254	1,3	0,6	0,05	0,03	136	1,2	0,5	0,09	0,03	-0,04	-0,1	0,03	0,2322	.	-0,1	-0,3	0,11
1	224	1,5	0,8	0,12	0,03	107	1,4	0,7	0,11	0,04	0	-0,07	0,08	0,8998	.	0,01	-0,22	0,24
Haben Sie erbrochen?																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,076792313	.	.	.
0	254	1,1	0,4	0,05	0,02	136	1,1	0,3	0,04	0,03	0	-0,04	0,05	0,8956	.	0,01	-0,2	0,22
1	224	1,2	0,5	0,06	0,02	107	1,1	0,4	0,12	0,03	-0,06	-0,11	0	0,0328	.	-0,18	-0,41	0,05
Hatten Sie Verstopfung?																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,000136829	.	.	.
0	254	1,3	0,6	0,09	0,03	136	1,4	0,7	0,05	0,04	0,04	-0,03	0,12	0,2897	.	0,09	-0,12	0,3

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
1	224	1,6	0,9	0,06	0,03	107	1,6	0,9	0,24	0,04	-0,17	-0,26	-0,09	0,0001	.	-0,37	-0,61	-0,14
Hatten Sie Durchfall?																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,888320584	.	.	.
0	255	1,4	0,7	0,17	0,03	134	1,3	0,5	-0,05	0,04	0,22	0,14	0,3	0	.	0,46	0,24	0,67
1	222	1,4	0,7	0,19	0,03	106	1,5	0,8	-0,02	0,05	0,21	0,12	0,3	0	.	0,44	0,2	0,67
Waren Sie müde?																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,027294951	.	.	.
0	254	1,9	0,7	0,28	0,06	134	1,8	0,7	0,08	0,07	0,19	0,11	0,27	0	.	0,21	0	0,42
1	222	2,3	0,8	0,39	0,06	106	2,2	0,9	0,33	0,07	0,06	-0,03	0,15	0,1742	.	0,07	-0,16	0,3
Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,456641883	.	.	.
0	255	1,5	0,8	0,23	0,06	135	1,5	0,8	0,03	0,07	0,2	0,12	0,29	0	.	0,23	0,02	0,44
1	221	1,9	1	0,34	0,06	106	1,9	1	0,18	0,07	0,16	0,06	0,25	0,0023	.	0,19	-0,05	0,42
Hatten Sie Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren?																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,920864754	.	.	.
0	255	1,1	0,4	0,2	0,05	135	1,2	0,5	0,1	0,06	0,11	0,04	0,17	0,0015	.	0,13	-0,07	0,34
1	222	1,4	0,7	0,27	0,05	106	1,4	0,6	0,16	0,06	0,11	0,04	0,19	0,0041	.	0,15	-0,08	0,38

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Fühlten Sie sich angespannt?																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,831421791	.	.	.
0	254	1,5	0,7	0,04	0,04	135	1,6	0,7	-0,05	0,05	0,1	0,03	0,17	0,0076	.	0,15	-0,06	0,36
1	222	1,7	0,8	0,14	0,05	106	1,7	0,7	0,06	0,05	0,09	0	0,17	0,0412	.	0,14	-0,1	0,37
Haben Sie sich Sorgen gemacht?																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,803849373	.	.	.
0	255	1,8	0,7	-0,01	0,05	135	1,7	0,7	-0,07	0,05	0,07	-0,01	0,14	0,0852	.	0,09	-0,12	0,3
1	222	2	0,9	0,06	0,05	106	2	0,8	-0,02	0,06	0,08	-0,01	0,17	0,0708	.	0,12	-0,11	0,35
Waren Sie reizbar?																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,478285586	.	.	.
0	253	1,4	0,7	0,05	0,04	134	1,4	0,7	-0,09	0,05	0,14	0,07	0,21	0,0001	.	0,22	0,01	0,43
1	222	1,7	0,8	0,15	0,04	106	1,7	0,8	0,04	0,05	0,1	0,02	0,19	0,0132	.	0,17	-0,07	0,4
Fühlten Sie sich niedergeschlagen?																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,199958317	.	.	.
0	255	1,4	0,6	0,05	0,05	135	1,4	0,7	-0,03	0,05	0,08	0,01	0,15	0,0304	.	0,11	-0,1	0,32
1	221	1,7	0,8	0,15	0,05	106	1,7	0,7	0,13	0,06	0,01	-0,07	0,09	0,8044	.	0,02	-0,22	0,25
Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?																		
ECOG-Status zu	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,741459012	.	.	.

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Studieneinschluss																		
0	255	1,4	0,6	-0,01	0,03	134	1,4	0,6	-0,03	0,04	0,02	-0,04	0,08	0,4908	.	0,05	-0,16	0,26
1	221	1,4	0,6	0,11	0,03	106	1,5	0,7	0,07	0,04	0,04	-0,03	0,1	0,3093	.	0,08	-0,15	0,31

Tabelle 4-75: Subgruppenanalyse für „Morbidität anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30“ nach Region aus RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien--einschluss	STD zu Studien--einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien--einschluss	STD zu Studien--einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen?																		
Region	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,23700809	.	.	.
1	395	2,1	0,9	0,26	0,06	201	2	0,9	0,04	0,07	0,22	0,14	0,29	0	.	0,19	0,02	0,36
2	67	1,7	0,7	0,07	0,07	34	1,9	0,9	0	0,09	0,07	-0,09	0,23	0,4058	.	0,12	-0,3	0,53
3	16	2,1	0,9	0,27	0,1	8	2	1,1	0,13	0,13	0,14	-0,14	0,42	0,3276	.	0,34	-0,51	1,2
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?																		
Region	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,027314708	.	.	.
1	394	2,2	1	0,29	0,06	198	2,1	1	0,11	0,07	0,19	0,11	0,26	0	.	0,16	-0,01	0,33
2	67	2	0,8	0,06	0,07	34	1,9	0,8	0,09	0,09	-0,03	-0,19	0,13	0,7182	.	-0,05	-0,46	0,36
3	16	2	1	0,29	0,1	8	1,9	0,8	0,29	0,13	0	-0,28	0,27	0,9743	.	-0,01	-0,86	0,84

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien--einschluss	STD zu Studien--einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien--einschluss	STD zu Studien--einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?																		
Region	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,013888579	.	.	.
1	392	1,4	0,7	0,31	0,06	201	1,3	0,6	0,19	0,07	0,12	0,05	0,19	0,0006	.	0,11	-0,06	0,28
2	66	1,3	0,5	0,1	0,07	34	1,3	0,7	0,23	0,09	-0,12	-0,28	0,03	0,1119	.	-0,22	-0,64	0,19
3	16	1,4	0,5	0,28	0,09	8	1,6	0,7	0,22	0,12	0,06	-0,2	0,32	0,6672	.	0,15	-0,7	1
Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?																		
Region	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,032654842	.	.	.
1	393	1,7	0,8	0,21	0,05	199	1,6	0,8	0,18	0,06	0,03	-0,04	0,1	0,4207	.	0,03	-0,14	0,2
2	67	1,3	0,6	0,02	0,06	34	1,3	0,5	0,2	0,08	-0,18	-0,33	-0,02	0,0247	.	-0,34	-0,76	0,08
3	16	1,6	0,6	0,28	0,09	8	1,4	0,7	0,41	0,12	-0,13	-0,39	0,13	0,3347	.	-0,35	-1,21	0,5
Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?																		
Region	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,193880726	.	.	.
1	392	1,1	0,4	0,09	0,03	201	1,1	0,3	0,08	0,03	0,01	-0,03	0,05	0,6484	.	0,02	-0,15	0,19
2	67	1	0	0,06	0,04	34	1,1	0,3	0,14	0,05	-0,08	-0,18	0,01	0,0878	.	-0,29	-0,7	0,13
3	16	1	0	0,08	0,05	8	1	0	0,06	0,08	0,02	-0,15	0,19	0,8126	.	0,09	-0,76	0,94
Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?																		
Region	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,373353374	.	.	.
1	393	1,8	0,9	0,45	0,07	201	1,7	0,8	0,25	0,08	0,19	0,12	0,27	0	.	0,15	-0,03	0,32
2	67	1,5	0,7	0,26	0,08	34	1,6	0,8	0,18	0,1	0,08	-0,08	0,24	0,3402	.	0,12	-0,29	0,54
3	16	1,4	0,5	0,35	0,11	8	1,4	0,5	0,26	0,14	0,09	-0,19	0,37	0,5458	.	0,2	-0,65	1,05
Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?																		

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien--einschluss	STD zu Studien--einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien--einschluss	STD zu Studien--einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Region	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,452319233	.	.	.
1	394	1,8	1	0,4	0,07	201	1,7	0,9	0,22	0,08	0,18	0,11	0,26	0	.	0,14	-0,03	0,31
2	67	1,6	0,7	0,23	0,08	34	1,6	0,9	0,16	0,1	0,07	-0,09	0,24	0,3917	.	0,11	-0,3	0,53
3	16	1,4	0,6	0,45	0,11	8	1,4	0,5	0,33	0,14	0,12	-0,17	0,41	0,4097	.	0,28	-0,57	1,13
Waren Sie kurzatmig?																		
Region	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,003833216	.	.	.
1	393	1,6	0,8	0,2	0,04	201	1,5	0,8	0,13	0,05	0,08	0,01	0,14	0,0219	.	0,09	-0,08	0,26
2	67	1,5	0,6	0,16	0,06	34	1,4	0,6	0,2	0,08	-0,04	-0,19	0,11	0,6131	.	-0,08	-0,5	0,33
3	16	1,6	0,8	-0,06	0,08	8	1,4	0,7	0,28	0,11	-0,34	-0,59	-0,09	0,0085	.	-1	-1,89	-0,1
Hatten Sie Schmerzen?																		
Region	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,725167226	.	.	.
1	393	2	0,9	0,2	0,05	200	2	1	0,13	0,05	0,07	0	0,14	0,0552	.	0,08	-0,09	0,25
2	67	1,7	0,7	0,17	0,06	34	1,6	0,7	0,03	0,08	0,14	-0,02	0,31	0,0926	.	0,28	-0,14	0,69
3	16	1,5	0,9	0,16	0,09	8	1,5	0,5	0,06	0,13	0,1	-0,18	0,38	0,4788	.	0,27	-0,58	1,12
Mussten Sie sich ausruhen?																		
Region	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,942125811	.	.	.
1	394	2,2	0,9	0,23	0,05	200	2,1	0,8	0,24	0,06	0	-0,07	0,06	0,9306	.	0	-0,17	0,17
2	67	1,7	0,8	0,06	0,07	34	1,6	0,7	0,06	0,08	0	-0,15	0,16	0,9672	.	0,01	-0,41	0,42
3	16	2,1	0,8	0,2	0,09	8	2	0,5	0,15	0,12	0,04	-0,22	0,31	0,741	.	0,12	-0,73	0,97
Hatten Sie Schlafstörungen?																		
Region	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,275731399	.	.	.

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien--einschluss	STD zu Studien--einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien--einschluss	STD zu Studien--einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
1	394	1,7	0,9	0,08	0,05	201	1,8	0,9	0,04	0,05	0,04	-0,03	0,12	0,2113	.	0,05	-0,12	0,22
2	67	1,5	0,7	0,04	0,06	34	1,4	0,6	0,03	0,08	0	-0,16	0,16	0,973	.	0,01	-0,41	0,42
3	16	1,8	0,9	0,07	0,09	8	1,3	0,5	0,25	0,12	-0,18	-0,45	0,09	0,1953	.	-0,49	-1,35	0,37
Fühlten Sie sich schwach?																		
Region	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,590264226	.	.	.
1	394	2	0,9	0,33	0,06	201	1,9	0,8	0,22	0,07	0,12	0,05	0,19	0,001	.	0,1	-0,07	0,27
2	67	2,1	0,9	0,23	0,07	34	2	0,8	0,19	0,09	0,04	-0,11	0,2	0,5748	.	0,08	-0,33	0,49
3	16	1,8	0,7	0,32	0,1	8	1,8	0,7	0,29	0,13	0,02	-0,24	0,29	0,8658	.	0,06	-0,79	0,91
Hatten Sie Appetitmangel?																		
Region															NE			
1	395	1,8	1	.	.	201	1,6	0,9	NE	NE	NE	NE	NE	NE		NE	NE	NE
2	67	1,6	0,9	.	.	34	1,5	0,7	NE	NE	NE	NE	NE	NE		NE	NE	NE
3	16	1,3	0,6	.	.	8	1,5	0,5	NE	NE	NE	NE	NE	NE		NE	NE	NE
War Ihnen übel?																		
Region	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,033600814	.	.	.
1	395	1,4	0,7	0,08	0,03	201	1,3	0,7	0,11	0,03	-0,02	-0,08	0,03	0,4566	.	-0,04	-0,21	0,13
2	67	1,2	0,6	-0,02	0,04	34	1,1	0,3	0,07	0,06	-0,09	-0,21	0,04	0,1731	.	-0,26	-0,68	0,15
3	16	1,1	0,3	0,35	0,06	8	1,4	0,5	0,1	0,09	0,24	0,03	0,46	0,0272	.	0,9	0,01	1,79
Haben Sie erbrochen?																		
Region	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,694433732	.	.	.
1	395	1,2	0,5	0,06	0,02	201	1,1	0,4	0,08	0,03	-0,02	-0,06	0,02	0,442	.	-0,04	-0,21	0,13

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien--einschluss	STD zu Studien--einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien--einschluss	STD zu Studien--einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
2	67	1,1	0,4	0,01	0,03	34	1	0	0,06	0,04	-0,05	-0,14	0,04	0,282	.	-0,2	-0,61	0,22
3	16	1,1	0,3	0	0,05	8	1	0	0,06	0,07	-0,06	-0,22	0,09	0,4407	.	-0,31	-1,16	0,54
Hatten Sie Verstopfung?																		
Region	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,636582953	.	.	.
1	395	1,5	0,8	0,08	0,03	201	1,5	0,8	0,14	0,04	-0,06	-0,13	0	0,0515	.	-0,12	-0,29	0,05
2	67	1,6	0,7	0,11	0,04	34	1,4	0,6	0,1	0,07	0,01	-0,14	0,16	0,8748	.	0,03	-0,38	0,44
3	16	1,1	0,3	-0,07	0,07	8	1	0	-0,03	0,11	-0,05	-0,3	0,2	0,7071	.	-0,15	-1	0,7
Hatten Sie Durchfall?																		
Region															NE			
1	394	1,4	0,7	.	.	198	1,4	0,7	NE	NE	NE	NE	NE	NE		NE	NE	NE
2	67	1,3	0,5	.	.	34	1,1	0,4	NE	NE	NE	NE	NE	NE		NE	NE	NE
3	16	1,2	0,4	.	.	8	1,4	0,5	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE
Waren Sie müde?																		
Region	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,501814906	.	.	.
1	394	2,1	0,8	0,36	0,06	198	2	0,8	0,2	0,07	0,16	0,09	0,22	0	.	0,14	-0,04	0,31
2	66	1,8	0,7	0,13	0,07	34	1,8	0,6	0,06	0,09	0,06	-0,09	0,22	0,4111	.	0,11	-0,3	0,53
3	16	1,9	0,7	0,31	0,1	8	1,6	0,5	0,23	0,13	0,09	-0,18	0,35	0,514	.	0,23	-0,63	1,08
Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?																		
Region	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,378799196	.	.	.
1	393	1,8	0,9	0,28	0,06	199	1,7	0,9	0,09	0,06	0,2	0,12	0,27	0	.	0,18	0,01	0,35

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien--einschluss	STD zu Studien--einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien--einschluss	STD zu Studien--einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
2	67	1,5	0,8	0,25	0,07	34	1,5	0,7	0,05	0,09	0,2	0,03	0,36	0,0231	.	0,35	-0,07	0,76
3	16	1,4	0,6	0,25	0,1	8	1,3	0,5	0,26	0,13	-0,02	-0,31	0,27	0,9118	.	-0,04	-0,89	0,81
Hatten Sie Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren?																		
Region	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,108668746	.	.	.
1	394	1,3	0,5	0,22	0,05	199	1,3	0,6	0,09	0,05	0,13	0,07	0,18	0	.	0,14	-0,03	0,31
2	67	1,4	0,7	0,31	0,06	34	1,3	0,5	0,25	0,07	0,06	-0,07	0,18	0,3792	.	0,12	-0,29	0,53
3	16	1,2	0,4	0,11	0,08	8	1,1	0,4	0,2	0,1	-0,09	-0,31	0,12	0,3962	.	-0,3	-1,15	0,56
Fühlten Sie sich angespannt?																		
Region	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,207997817	.	.	.
1	393	1,7	0,7	0,1	0,04	199	1,7	0,8	0	0,05	0,11	0,04	0,17	0,0008	.	0,13	-0,04	0,3
2	67	1,4	0,7	-0,04	0,06	34	1,3	0,5	-0,03	0,07	0	-0,15	0,14	0,9463	.	-0,01	-0,42	0,4
3	16	1,4	0,5	0,16	0,08	8	1	0	-0,06	0,11	0,22	-0,02	0,46	0,0763	.	0,67	-0,2	1,54
Haben Sie sich Sorgen gemacht?																		
Region	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,166154302	.	.	.
1	394	1,9	0,8	0,04	0,05	199	1,9	0,8	-0,05	0,05	0,09	0,02	0,15	0,0078	.	0,1	-0,07	0,27
2	67	1,7	0,8	-0,05	0,06	34	1,5	0,6	0,01	0,08	-0,05	-0,2	0,09	0,4605	.	-0,12	-0,53	0,3
3	16	1,6	0,6	-0,05	0,08	8	1,3	0,5	-0,19	0,11	0,15	-0,1	0,4	0,2521	.	0,43	-0,43	1,29
Waren Sie reizbar?																		

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien--einschluss	STD zu Studien--einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien--einschluss	STD zu Studien--einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Region	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,155263974	.	.	.
1	392	1,6	0,7	0,1	0,04	198	1,6	0,8	-0,03	0,05	0,14	0,07	0,2	0	.	0,17	0	0,34
2	67	1,5	0,7	0	0,05	34	1,2	0,6	-0,03	0,07	0,03	-0,11	0,17	0,6602	.	0,07	-0,34	0,48
3	16	1,4	0,5	0,2	0,08	8	1,3	0,5	-0,09	0,11	0,29	0,05	0,53	0,0176	.	0,9	0,01	1,79
Fühlten Sie sich niedergeschlagen?																		
Region	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,391137511	.	.	.
1	393	1,6	0,7	0,09	0,05	199	1,5	0,7	0,05	0,05	0,04	-0,02	0,1	0,1725	.	0,05	-0,12	0,22
2	67	1,4	0,7	0,05	0,06	34	1,4	0,7	0,01	0,07	0,04	-0,1	0,18	0,5784	.	0,09	-0,33	0,5
3	16	1,5	0,6	0,2	0,08	8	1,1	0,4	-0,02	0,11	0,22	-0,03	0,46	0,0806	.	0,66	-0,21	1,52
Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?																		
Region	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,128189121	.	.	.
1	393	1,4	0,6	0,03	0,03	198	1,4	0,6	-0,02	0,03	0,04	-0,01	0,1	0,0983	.	0,09	-0,08	0,26
2	67	1,5	0,6	0,11	0,04	34	1,6	0,7	0,19	0,06	-0,08	-0,2	0,03	0,1603	.	-0,26	-0,67	0,15
3	16	1,3	0,5	0,09	0,06	8	1,1	0,4	0,03	0,09	0,06	-0,14	0,26	0,5734	.	0,23	-0,62	1,08
NE = Nicht schätzbar, da das statistische Model nicht konvergiert.																		

Tabelle 4-76: Subgruppenanalyse für „Morbidität anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30“ nach Zeit seit Diagnosestellung der Erkrankung aus RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien--einschluss	STD zu Studien--einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien--einschluss	STD zu Studien--einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]	p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]		
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen?																		
Zeit s. Diag metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,978368017	.	.	.	
< 18 Monate	84	2,1	0,9	0,26	0,07	46	2	1	0,07	0,09	0,19	0,03	0,35	0,0174	.	0,29	-0,07	0,65
≥ 18 Monate	394	2	0,9	0,23	0,06	197	2	0,9	0,04	0,07	0,19	0,12	0,26	0	.	0,17	-0,01	0,34
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?																		
Zeit s. Diag metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,402458621	.	.	.	
< 18 Monate	84	2,2	1	0,27	0,07	44	2	1	0,07	0,09	0,2	0,05	0,36	0,0117	.	0,31	-0,05	0,68
≥ 18 Monate	393	2,2	1	0,25	0,06	196	2,1	1	0,12	0,07	0,13	0,06	0,2	0,0003	.	0,12	-0,06	0,29
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?																		
Zeit s. Diag metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,439336148	.	.	.	
< 18 Monate	84	1,4	0,7	0,31	0,07	46	1,3	0,5	0,18	0,08	0,13	-0,01	0,28	0,0753	.	0,21	-0,15	0,57
≥ 18 Monate	390	1,4	0,6	0,27	0,06	197	1,4	0,7	0,2	0,06	0,07	0	0,14	0,0352	.	0,06	-0,11	0,24
Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?																		
Zeit s. Diag metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,729482476	.	.	.	
< 18 Monate	84	1,8	0,9	0,19	0,06	45	1,5	0,8	0,18	0,08	0,01	-0,14	0,16	0,8977	.	0,02	-0,35	0,38

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien--einschluss	STD zu Studien--einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien--einschluss	STD zu Studien--einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
≥ 18 Monate	392	1,6	0,8	0,18	0,05	196	1,5	0,7	0,2	0,06	-0,02	-0,08	0,05	0,5951	.	-0,02	-0,19	0,15
Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?																		
Zeit s. Diag metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,25424091	.	.	.
< 18 Monate	84	1,2	0,6	0,09	0,04	46	1,1	0,4	0,14	0,05	-0,05	-0,14	0,04	0,2801	.	-0,16	-0,52	0,2
≥ 18 Monate	391	1,1	0,4	0,08	0,03	197	1,1	0,3	0,08	0,03	0,01	-0,04	0,05	0,763	.	0,01	-0,16	0,18
Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?																		
Zeit s. Diag metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,269551522	.	.	.
< 18 Monate	84	1,9	1	0,44	0,08	46	1,7	0,9	0,19	0,1	0,25	0,09	0,41	0,0018	.	0,35	-0,01	0,71
≥ 18 Monate	392	1,7	0,9	0,41	0,07	197	1,6	0,8	0,25	0,08	0,16	0,08	0,23	0	.	0,12	-0,05	0,29
Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?																		
Zeit s. Diag metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,079126731	.	.	.
< 18 Monate	83	1,9	1	0,36	0,08	46	1,8	1	0,07	0,1	0,29	0,13	0,45	0,0004	.	0,41	0,04	0,77
≥ 18 Monate	394	1,7	0,9	0,38	0,07	197	1,7	0,9	0,24	0,08	0,14	0,07	0,21	0,0002	.	0,11	-0,06	0,28
Waren Sie kurzatmig?																		
Zeit s. Diag metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,203356836	.	.	.
< 18 Monate	82	1,7	0,9	0,21	0,06	46	1,5	0,7	0,08	0,07	0,12	-0,02	0,26	0,0866	.	0,24	-0,12	0,6
≥ 18 Monate	394	1,6	0,8	0,18	0,04	197	1,5	0,8	0,16	0,05	0,03	-0,04	0,09	0,4284	.	0,03	-0,14	0,2

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien--einschluss	STD zu Studien--einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien--einschluss	STD zu Studien--einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]	p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]		
Hatten Sie Schmerzen?																		
Zeit s. Diag metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,621168833	.	.	.
< 18 Monate	83	2,1	0,9	0,22	0,06	46	2	1	0,1	0,08	0,12	-0,04	0,27	0,141	.	0,21	-0,15	0,57
≥ 18 Monate	393	1,9	0,9	0,19	0,05	196	1,9	1	0,11	0,05	0,08	0	0,15	0,0364	.	0,09	-0,09	0,26
Mussten Sie sich ausruhen?																		
Zeit s. Diag metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,349867276	.	.	.
< 18 Monate	84	2,3	0,9	0,19	0,06	46	2,2	0,9	0,25	0,08	-0,07	-0,21	0,08	0,3657	.	-0,12	-0,48	0,24
≥ 18 Monate	393	2,1	0,9	0,21	0,05	196	2	0,8	0,2	0,06	0,01	-0,06	0,07	0,8381	.	0,01	-0,16	0,18
Hatten Sie Schlafstörungen?																		
Zeit s. Diag metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,601935972	.	.	.
< 18 Monate	84	1,9	0,9	0,1	0,06	46	1,9	0,8	0,03	0,08	0,06	-0,09	0,21	0,4239	.	0,11	-0,25	0,47
≥ 18 Monate	393	1,7	0,8	0,07	0,05	197	1,7	0,9	0,05	0,05	0,02	-0,05	0,09	0,5915	.	0,02	-0,15	0,19
Fühlten Sie sich schwach?																		
Zeit s. Diag metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,850688547	.	.	.
< 18 Monate	84	2,2	0,9	0,29	0,07	46	1,8	0,8	0,2	0,09	0,09	-0,06	0,24	0,2527	.	0,14	-0,22	0,5
≥ 18 Monate	393	2	0,9	0,32	0,06	197	1,9	0,8	0,22	0,06	0,1	0,03	0,17	0,003	.	0,09	-0,08	0,26
Hatten Sie Appetitmangel?																		

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien--einschluss	STD zu Studien--einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien--einschluss	STD zu Studien--einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Zeit s. Diag metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,848487163	.	.	.
< 18 Monate	84	2	1,2	0,42	0,07	46	1,7	0,9	0,25	0,09	0,17	0	0,33	0,0435	.	0,25	-0,11	0,61
≥ 18 Monate	394	1,7	1	0,36	0,06	197	1,6	0,8	0,21	0,07	0,15	0,08	0,23	0,0001	.	0,13	-0,04	0,3
War Ihnen übel?																		
Zeit s. Diag metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,747625813	.	.	.
< 18 Monate	84	1,4	0,7	0,13	0,04	46	1,6	0,8	0,13	0,06	0	-0,12	0,12	0,9703	.	-0,01	-0,37	0,35
≥ 18 Monate	394	1,4	0,7	0,07	0,02	197	1,2	0,6	0,1	0,03	-0,02	-0,08	0,03	0,3991	.	-0,05	-0,22	0,12
Haben Sie erbrochen?																		
Zeit s. Diag metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,05737349	.	.	.
< 18 Monate	84	1,2	0,4	0,09	0,03	46	1,3	0,6	0,18	0,04	-0,1	-0,19	-0,01	0,0252	.	-0,36	-0,72	0
≥ 18 Monate	394	1,2	0,5	0,05	0,02	197	1,1	0,3	0,05	0,02	-0,01	-0,05	0,03	0,6497	.	-0,02	-0,2	0,15
Hatten Sie Verstopfung?																		
Zeit s. Diag metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,587573355	.	.	.
< 18 Monate	84	1,5	0,8	0,16	0,04	46	1,7	0,9	0,17	0,06	-0,02	-0,15	0,12	0,8305	.	-0,04	-0,4	0,32
≥ 18 Monate	394	1,5	0,8	0,06	0,03	197	1,4	0,8	0,12	0,03	-0,06	-0,12	0,01	0,0792	.	-0,11	-0,28	0,06
Hatten Sie Durchfall?																		
Zeit s. Diag metast.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,451706854	.	.	.

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Erkr.																		
< 18 Monate	83	1,4	0,7	0,18	0,05	46	1,4	0,6	0,02	0,07	0,16	0,02	0,31	0,0276	.	0,38	0,02	0,74
≥ 18 Monate	394	1,4	0,7	0,18	0,03	194	1,4	0,7	-0,04	0,04	0,22	0,16	0,29	0	.	0,42	0,24	0,59
Waren Sie müde?																		
Zeit s. Diag metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,761128894	.	.	.
< 18 Monate	83	2,2	0,8	0,31	0,07	46	2,1	0,8	0,15	0,09	0,16	0,01	0,3	0,0359	.	0,25	-0,11	0,61
≥ 18 Monate	393	2	0,8	0,33	0,06	194	1,9	0,8	0,19	0,07	0,13	0,07	0,2	0,0001	.	0,12	-0,05	0,29
Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?																		
Zeit s. Diag metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,935834224	.	.	.
< 18 Monate	83	1,8	0,9	0,29	0,07	46	1,8	1	0,11	0,09	0,19	0,03	0,35	0,021	.	0,3	-0,06	0,67
≥ 18 Monate	393	1,7	0,9	0,27	0,06	195	1,6	0,9	0,09	0,06	0,18	0,11	0,25	0	.	0,17	0	0,35
Hatten Sie Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren?																		
Zeit s. Diag metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,044912411	.	.	.
< 18 Monate	83	1,3	0,7	0,18	0,06	46	1,3	0,6	0,18	0,07	0	-0,13	0,12	0,9456	.	-0,01	-0,37	0,35
≥ 18 Monate	394	1,3	0,5	0,24	0,05	195	1,3	0,6	0,11	0,06	0,13	0,07	0,18	0	.	0,14	-0,04	0,31
Fühlten Sie sich angespannt?																		
Zeit s. Diag metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,786322894	.	.	.

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien--einschluss	STD zu Studien--einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien--einschluss	STD zu Studien--einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
< 18 Monate	82	1,8	0,8	0,11	0,05	46	1,7	0,7	0	0,07	0,11	-0,02	0,25	0,1032	.	0,23	-0,13	0,59
≥ 18 Monate	394	1,6	0,7	0,08	0,04	195	1,6	0,7	-0,01	0,05	0,09	0,03	0,15	0,0031	.	0,12	-0,06	0,29
Haben Sie sich Sorgen gemacht?																		
Zeit s. Diag metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,874450767	.	.	.
< 18 Monate	83	2,1	0,8	0,05	0,06	46	2	0,8	-0,03	0,07	0,08	-0,06	0,22	0,2477	.	0,16	-0,2	0,52
≥ 18 Monate	394	1,9	0,8	0,02	0,05	195	1,8	0,8	-0,05	0,05	0,07	0,01	0,13	0,0288	.	0,08	-0,09	0,26
Waren Sie reizbar?																		
Zeit s. Diag metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,74651575	.	.	.
< 18 Monate	82	1,7	0,8	0,17	0,05	46	1,7	0,8	0,02	0,07	0,15	0,01	0,28	0,0297	.	0,31	-0,06	0,67
≥ 18 Monate	393	1,5	0,7	0,08	0,04	194	1,5	0,7	-0,04	0,05	0,12	0,06	0,18	0,0001	.	0,16	-0,01	0,33
Fühlten Sie sich niedergeschlagen?																		
Zeit s. Diag metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,649907162	.	.	.
< 18 Monate	83	1,6	0,8	0,13	0,06	46	1,6	0,7	0,11	0,07	0,02	-0,11	0,16	0,7438	.	0,04	-0,32	0,4
≥ 18 Monate	393	1,5	0,7	0,09	0,05	195	1,5	0,7	0,03	0,05	0,06	-0,01	0,12	0,0731	.	0,07	-0,11	0,24
Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?																		
Zeit s. Diag metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,603025787	.	.	.
< 18 Monate	83	1,3	0,6	0,03	0,04	46	1,5	0,8	-0,02	0,05	0,05	-0,06	0,17	0,336	.	0,15	-0,21	0,51

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien--einschluss	STD zu Studien--einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien--einschluss	STD zu Studien--einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
≥ 18 Monate	393	1,4	0,6	0,04	0,03	194	1,4	0,6	0,02	0,03	0,02	-0,03	0,07	0,3693	.	0,04	-0,13	0,22

Tabelle 4-77: Subgruppenanalyse für „Morbidität anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30“ nach vorheriger antitumoröser Therapie aus RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien--einschluss	STD zu Studien--einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien--einschluss	STD zu Studien--einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]	p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen?																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,054468644	.	.	.	
FOIB	229	2	0,9	0,27	0,06	126	2	0,9	0,02	0,07	0,25	0,16	0,34	0	.	0,28	0,06	0,5
FOIBE	249	2	0,9	0,2	0,06	117	2	0,9	0,07	0,07	0,13	0,05	0,22	0,0028	.	0,14	-0,08	0,36
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,023041382	.	.	.	
FOIB	229	2,2	0,9	0,3	0,06	123	2	1	0,08	0,07	0,22	0,12	0,31	0	.	0,24	0,02	0,46
FOIBE	248	2,2	1	0,22	0,06	117	2,1	1	0,15	0,07	0,08	-0,01	0,16	0,0868	.	0,08	-0,14	0,3
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,145305227	.	.	.	
FOIB	229	1,3	0,6	0,3	0,06	126	1,3	0,6	0,18	0,07	0,12	0,04	0,21	0,0042	.	0,14	-0,08	0,36
FOIBE	245	1,4	0,7	0,25	0,06	117	1,4	0,7	0,21	0,07	0,04	-0,04	0,12	0,3333	.	0,05	-0,17	0,27
Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,28148899	.	.	.	
FOIB	228	1,7	0,8	0,2	0,05	126	1,5	0,8	0,18	0,06	0,02	-0,07	0,11	0,6614	.	0,02	-0,19	0,24
FOIBE	248	1,6	0,8	0,17	0,05	115	1,5	0,7	0,21	0,06	-0,04	-0,13	0,04	0,3022	.	-0,06	-0,28	0,17

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien--einschluss	STD zu Studien--einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien--einschluss	STD zu Studien--einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,388977359	.	.	.
FOIB	227	1,1	0,4	0,1	0,03	126	1,1	0,3	0,09	0,03	0,02	-0,04	0,07	0,583	.	0,04	-0,18	0,25
FOIBE	248	1,1	0,4	0,07	0,03	117	1,1	0,3	0,08	0,03	-0,02	-0,07	0,04	0,5354	.	-0,04	-0,26	0,18
Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,162668381	.	.	.
FOIB	229	1,8	0,9	0,38	0,07	126	1,7	0,8	0,25	0,08	0,12	0,03	0,21	0,0094	.	0,12	-0,1	0,34
FOIBE	247	1,7	0,9	0,44	0,07	117	1,7	0,8	0,23	0,08	0,21	0,12	0,3	0	.	0,2	-0,02	0,42
Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,248303717	.	.	.
FOIB	229	1,8	0,9	0,35	0,07	126	1,7	0,9	0,23	0,08	0,12	0,03	0,22	0,0109	.	0,12	-0,1	0,34
FOIBE	248	1,7	0,9	0,4	0,07	117	1,7	0,9	0,21	0,08	0,2	0,11	0,29	0	.	0,19	-0,04	0,41
Waren Sie kurzatmig?																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,651279641	.	.	.
FOIB	227	1,6	0,8	0,16	0,05	126	1,5	0,7	0,11	0,05	0,05	-0,03	0,13	0,221	.	0,08	-0,14	0,29
FOIBE	249	1,6	0,8	0,21	0,05	117	1,6	0,7	0,18	0,05	0,03	-0,05	0,11	0,5133	.	0,04	-0,18	0,26
Hatten Sie Schmerzen?																		
Vorherige antitum. Tx	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,5568028	.	.	.

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien--einschluss	STD zu Studien--einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien--einschluss	STD zu Studien--einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
(2)																		
FOIB	228	1,9	0,9	0,22	0,05	126	2	1	0,12	0,06	0,1	0,01	0,19	0,0288	.	0,14	-0,08	0,36
FOIBE	248	1,9	0,9	0,16	0,05	116	1,9	1	0,1	0,06	0,07	-0,02	0,15	0,1433	.	0,09	-0,13	0,31
Mussten Sie sich ausruhen?																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,041164258	.	.	.
FOIB	228	2,2	0,9	0,25	0,05	126	2,1	0,8	0,19	0,06	0,06	-0,03	0,14	0,1752	.	0,08	-0,14	0,29
FOIBE	249	2,1	0,9	0,17	0,05	116	2	0,8	0,23	0,06	-0,06	-0,14	0,02	0,1587	.	-0,08	-0,3	0,15
Hatten Sie Schlafstörungen?																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,689308875	.	.	.
FOIB	228	1,8	0,9	0,06	0,05	126	1,8	0,9	0,05	0,06	0,01	-0,08	0,1	0,7911	.	0,02	-0,2	0,23
FOIBE	249	1,6	0,8	0,08	0,05	117	1,7	0,9	0,05	0,06	0,04	-0,05	0,12	0,406	.	0,05	-0,17	0,27
Fühlten Sie sich schwach?																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,030002298	.	.	.
FOIB	229	2,1	0,9	0,33	0,06	126	1,9	0,8	0,17	0,07	0,17	0,08	0,25	0,0002	.	0,19	-0,03	0,41
FOIBE	248	1,9	0,9	0,3	0,06	117	1,9	0,8	0,27	0,07	0,04	-0,05	0,12	0,3661	.	0,04	-0,18	0,26
Hatten Sie Appetitmangel?																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,996704875	.	.	.
FOIB	229	1,8	1	0,38	0,06	126	1,6	0,9	0,22	0,07	0,16	0,06	0,25	0,0016	.	0,17	-0,05	0,39

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien--einschluss	STD zu Studien--einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien--einschluss	STD zu Studien--einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
FOIBE	249	1,7	1	0,36	0,06	117	1,6	0,8	0,21	0,07	0,15	0,06	0,25	0,001	.	0,16	-0,06	0,38
War Ihnen übel?																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,298662898	.	.	.
FOIB	229	1,3	0,7	0,06	0,03	126	1,4	0,7	0,11	0,04	-0,05	-0,12	0,02	0,1893	.	-0,11	-0,33	0,1
FOIBE	249	1,4	0,7	0,1	0,03	117	1,2	0,5	0,1	0,04	0	-0,07	0,07	0,9403	.	0,01	-0,21	0,23
Haben Sie erbrochen?																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,452423183	.	.	.
FOIB	229	1,2	0,5	0,04	0,02	126	1,1	0,4	0,08	0,03	-0,04	-0,09	0,01	0,1586	.	-0,11	-0,33	0,11
FOIBE	249	1,1	0,5	0,06	0,02	117	1,1	0,3	0,07	0,03	-0,01	-0,06	0,04	0,6676	.	-0,03	-0,25	0,19
Hatten Sie Verstopfung?																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,156619968	.	.	.
FOIB	229	1,5	0,8	0,05	0,03	126	1,6	0,9	0,15	0,04	-0,09	-0,17	-0,01	0,0273	.	-0,2	-0,42	0,02
FOIBE	249	1,4	0,7	0,09	0,03	117	1,4	0,7	0,11	0,04	-0,01	-0,09	0,07	0,7373	.	-0,03	-0,25	0,19
Hatten Sie Durchfall?																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,925201591	.	.	.
FOIB	227	1,4	0,7	0,19	0,03	123	1,4	0,7	-0,02	0,04	0,22	0,13	0,3	0	.	0,45	0,23	0,68
FOIBE	250	1,4	0,7	0,17	0,03	117	1,3	0,6	-0,05	0,04	0,21	0,13	0,29	0	.	0,45	0,23	0,67

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien--einschluss	STD zu Studien--einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien--einschluss	STD zu Studien--einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Waren Sie müde?																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,6918538	.	.	.
FOIB	226	2,1	0,8	0,3	0,06	123	2	0,8	0,18	0,07	0,12	0,04	0,21	0,0055	.	0,14	-0,08	0,36
FOIBE	250	2	0,8	0,34	0,06	117	2	0,7	0,19	0,07	0,15	0,06	0,23	0,0005	.	0,16	-0,06	0,38
Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,06411435	.	.	.
FOIB	227	1,8	0,9	0,25	0,06	124	1,7	0,9	0,13	0,07	0,12	0,03	0,22	0,0125	.	0,14	-0,08	0,36
FOIBE	249	1,7	0,9	0,29	0,06	117	1,7	0,9	0,05	0,07	0,24	0,15	0,33	0	.	0,28	0,06	0,5
Hatten Sie Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren?																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,315197705	.	.	.
FOIB	227	1,3	0,6	0,23	0,05	124	1,3	0,5	0,14	0,06	0,08	0,01	0,15	0,0234	.	0,11	-0,11	0,33
FOIBE	250	1,3	0,5	0,24	0,05	117	1,4	0,6	0,11	0,06	0,13	0,06	0,2	0,0002	.	0,17	-0,05	0,39
Fühlten Sie sich angespannt?																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,920895452	.	.	.
FOIB	226	1,7	0,8	0,08	0,05	124	1,6	0,7	-0,02	0,05	0,1	0,02	0,18	0,0161	.	0,15	-0,07	0,37
FOIBE	250	1,5	0,7	0,09	0,04	117	1,6	0,8	0	0,05	0,09	0,02	0,17	0,0173	.	0,14	-0,08	0,36
Haben Sie sich Sorgen gemacht?																		
Vorherige antitum. Tx	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,68685501	.	.	.

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien--einschluss	STD zu Studien--einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien--einschluss	STD zu Studien--einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
(2)																		
FOIB	227	2	0,8	0,06	0,05	124	1,8	0,8	-0,03	0,05	0,09	0	0,17	0,0412	.	0,12	-0,09	0,34
FOIBE	250	1,8	0,8	0	0,05	117	1,8	0,8	-0,07	0,05	0,06	-0,01	0,14	0,1129	.	0,09	-0,13	0,31
Waren Sie reizbar?																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,033455139	.	.	.
FOIB	225	1,6	0,8	0,09	0,04	123	1,6	0,7	0,02	0,05	0,07	-0,01	0,15	0,0858	.	0,11	-0,11	0,33
FOIBE	250	1,5	0,7	0,09	0,04	117	1,5	0,8	-0,09	0,05	0,18	0,11	0,26	0	.	0,28	0,06	0,5
Fühlten Sie sich niedergeschlagen?																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,984262136	.	.	.
FOIB	227	1,6	0,8	0,11	0,05	124	1,5	0,7	0,06	0,05	0,05	-0,03	0,13	0,1933	.	0,08	-0,14	0,3
FOIBE	249	1,5	0,7	0,07	0,05	117	1,5	0,7	0,02	0,05	0,05	-0,02	0,13	0,1817	.	0,07	-0,15	0,29
Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,369658529	.	.	.
FOIB	227	1,4	0,6	-0,01	0,03	124	1,4	0,6	-0,01	0,04	0	-0,06	0,07	0,8895	.	0,01	-0,21	0,23
FOIBE	249	1,4	0,6	0,08	0,03	116	1,5	0,7	0,04	0,04	0,04	-0,02	0,11	0,1636	.	0,1	-0,12	0,32

Tabelle 4-78: Subgruppenanalyse für „Morbidität anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30“ nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen?																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,068970173	.	.	.
≤ 3	193	1,9	0,9	0,29	0,06	92	2	0,9	0,03	0,07	0,26	0,16	0,37	0	.	0,31	0,06	0,56
> 3	285	2,1	0,9	0,2	0,06	151	2	0,9	0,06	0,07	0,14	0,07	0,22	0,0003	.	0,15	-0,05	0,35
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,014279173	.	.	.
≤ 3	193	2,1	0,9	0,32	0,06	90	2,1	1	0,07	0,07	0,24	0,14	0,35	0	.	0,29	0,04	0,54
> 3	284	2,2	1	0,22	0,06	150	2,1	1	0,14	0,07	0,08	0,01	0,16	0,0356	.	0,09	-0,11	0,28
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,386502223	.	.	.
≤ 3	191	1,3	0,6	0,28	0,06	92	1,3	0,6	0,17	0,07	0,11	0,02	0,21	0,0241	.	0,14	-0,11	0,39
> 3	283	1,4	0,6	0,27	0,06	151	1,4	0,7	0,21	0,07	0,06	-0,01	0,14	0,098	.	0,07	-0,13	0,26
Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,332780724	.	.	.
≤ 3	192	1,6	0,8	0,23	0,05	91	1,5	0,7	0,21	0,07	0,02	-0,08	0,12	0,6728	.	0,03	-0,22	0,28
> 3	284	1,6	0,8	0,16	0,05	150	1,5	0,7	0,19	0,06	-0,04	-0,11	0,04	0,3241	.	-0,05	-0,24	0,15
Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,807627802	.	.	.
≤ 3	191	1,1	0,4	0,09	0,03	92	1,1	0,4	0,1	0,04	-0,01	-0,07	0,05	0,783	.	-0,02	-0,27	0,23

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
> 3	284	1,1	0,4	0,08	0,03	151	1,1	0,3	0,08	0,03	0	-0,05	0,05	0,9837	.	0	-0,2	0,2
Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,92737265	.	.	.
≤ 3	192	1,7	0,9	0,4	0,07	92	1,7	0,9	0,23	0,08	0,17	0,07	0,28	0,0014	.	0,18	-0,07	0,43
> 3	284	1,8	0,9	0,42	0,07	151	1,6	0,8	0,25	0,08	0,17	0,09	0,25	0	.	0,15	-0,05	0,35
Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,500881708	.	.	.
≤ 3	193	1,7	0,9	0,37	0,07	92	1,7	1	0,18	0,08	0,19	0,08	0,3	0,0005	.	0,2	-0,05	0,45
> 3	284	1,8	0,9	0,39	0,07	151	1,7	0,9	0,24	0,08	0,15	0,07	0,23	0,0004	.	0,13	-0,07	0,33
Waren Sie kurzatmig?																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,993802723	.	.	.
≤ 3	192	1,6	0,8	0,17	0,05	92	1,5	0,7	0,13	0,06	0,04	-0,05	0,14	0,3996	.	0,07	-0,18	0,31
> 3	284	1,6	0,8	0,19	0,04	151	1,5	0,8	0,15	0,05	0,04	-0,03	0,11	0,2503	.	0,06	-0,14	0,26
Hatten Sie Schmerzen?																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,370970711	.	.	.
≤ 3	192	1,9	0,9	0,23	0,05	92	2	1	0,11	0,06	0,12	0,01	0,22	0,0317	.	0,17	-0,08	0,42
> 3	284	1,9	0,9	0,16	0,05	150	1,9	1	0,11	0,06	0,06	-0,02	0,14	0,1454	.	0,08	-0,12	0,27
Mussten Sie sich ausruhen?																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,640638111	.	.	.
≤ 3	192	2,1	0,9	0,2	0,06	92	2	0,8	0,22	0,07	-0,02	-0,12	0,08	0,6532	.	-0,03	-0,28	0,22
> 3	285	2,1	0,9	0,21	0,05	150	2	0,8	0,2	0,06	0,01	-0,07	0,08	0,8853	.	0,01	-0,19	0,2

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Hatten Sie Schlafstörungen?																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,328677939	.	.	.
≤ 3	193	1,7	0,8	0,05	0,05	92	1,8	0,8	0,06	0,06	-0,01	-0,12	0,09	0,793	.	-0,02	-0,27	0,23
> 3	284	1,7	0,9	0,09	0,05	151	1,7	0,9	0,04	0,06	0,05	-0,03	0,12	0,2223	.	0,06	-0,14	0,26
Fühlten Sie sich schwach?																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,065879831	.	.	.
≤ 3	193	2	0,9	0,36	0,06	92	1,9	0,8	0,18	0,07	0,17	0,07	0,27	0,0009	.	0,21	-0,04	0,46
> 3	284	2	0,9	0,29	0,06	151	1,9	0,8	0,23	0,07	0,06	-0,02	0,13	0,1257	.	0,06	-0,14	0,26
Hatten Sie Appetitmangel?																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,464464802	.	.	.
≤ 3	193	1,7	1	0,42	0,07	92	1,6	0,8	0,23	0,08	0,18	0,07	0,3	0,0014	.	0,21	-0,04	0,46
> 3	285	1,8	1	0,34	0,06	151	1,6	0,9	0,21	0,07	0,13	0,05	0,22	0,0017	.	0,13	-0,06	0,33
War Ihnen übel?																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,305532674	.	.	.
≤ 3	193	1,3	0,7	0,1	0,03	92	1,4	0,7	0,16	0,04	-0,06	-0,14	0,03	0,1742	.	-0,14	-0,39	0,11
> 3	285	1,4	0,7	0,07	0,03	151	1,2	0,6	0,07	0,03	-0,01	-0,07	0,06	0,8576	.	-0,01	-0,21	0,18
Haben Sie erbrochen?																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,006971587	.	.	.
≤ 3	193	1,1	0,4	0,05	0,02	92	1,2	0,5	0,13	0,03	-0,09	-0,15	-0,03	0,0036	.	-0,28	-0,53	-0,03
> 3	285	1,2	0,5	0,05	0,02	151	1	0,2	0,04	0,03	0,01	-0,03	0,05	0,6669	.	0,03	-0,17	0,23

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]	p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]		
Hatten Sie Verstopfung?																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,206864716	.	.	.
≤ 3	193	1,5	0,7	0,06	0,03	92	1,5	0,8	0,16	0,05	-0,1	-0,19	0	0,0425	.	-0,22	-0,47	0,03
> 3	285	1,5	0,8	0,08	0,03	151	1,5	0,8	0,11	0,04	-0,03	-0,1	0,05	0,48	.	-0,05	-0,25	0,14
Hatten Sie Durchfall?																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,675585923	.	.	.
≤ 3	191	1,4	0,6	0,21	0,03	90	1,4	0,6	-0,02	0,05	0,23	0,13	0,33	0	.	0,49	0,24	0,74
> 3	286	1,4	0,7	0,16	0,03	150	1,3	0,7	-0,04	0,04	0,2	0,13	0,28	0	.	0,41	0,22	0,61
Waren Sie müde?																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,575003002	.	.	.
≤ 3	190	2	0,8	0,32	0,06	90	2	0,7	0,16	0,07	0,16	0,06	0,26	0,0019	.	0,19	-0,06	0,44
> 3	286	2,1	0,8	0,32	0,06	150	2	0,8	0,2	0,07	0,13	0,05	0,2	0,0009	.	0,13	-0,07	0,33
Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,460908103	.	.	.
≤ 3	191	1,7	0,8	0,27	0,06	90	1,7	0,9	0,12	0,07	0,15	0,04	0,26	0,0076	.	0,19	-0,06	0,44
> 3	285	1,7	0,9	0,28	0,06	151	1,6	0,9	0,08	0,06	0,2	0,12	0,28	0	.	0,22	0,02	0,42
Hatten Sie Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren?																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,471230995	.	.	.
≤ 3	191	1,3	0,6	0,21	0,05	90	1,3	0,5	0,12	0,06	0,09	0	0,17	0,0433	.	0,12	-0,13	0,37
> 3	286	1,3	0,6	0,25	0,05	151	1,3	0,6	0,13	0,06	0,12	0,06	0,18	0,0001	.	0,15	-0,05	0,35
Fühlten Sie sich angespannt?																		

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,01252346	.	.	.
≤ 3	191	1,7	0,7	0,13	0,05	90	1,7	0,7	-0,05	0,06	0,19	0,09	0,28	0,0001	.	0,3	0,05	0,56
> 3	285	1,6	0,7	0,06	0,04	151	1,6	0,7	0,01	0,05	0,05	-0,02	0,11	0,1935	.	0,06	-0,13	0,26
Haben Sie sich Sorgen gemacht?																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,917385193	.	.	.
≤ 3	191	2	0,8	0,04	0,05	90	1,9	0,8	-0,02	0,06	0,07	-0,03	0,16	0,1775	.	0,1	-0,15	0,35
> 3	286	1,9	0,8	0,01	0,05	151	1,8	0,8	-0,06	0,05	0,07	0	0,14	0,0453	.	0,1	-0,1	0,29
Waren Sie reizbar?																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,331051551	.	.	.
≤ 3	189	1,6	0,8	0,13	0,04	90	1,7	0,8	-0,03	0,06	0,16	0,07	0,25	0,0006	.	0,27	0,02	0,52
> 3	286	1,5	0,7	0,07	0,04	150	1,4	0,7	-0,04	0,05	0,11	0,04	0,17	0,0021	.	0,16	-0,04	0,35
Fühlten Sie sich niedergeschlagen?																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,786214868	.	.	.
≤ 3	191	1,5	0,7	0,12	0,05	90	1,5	0,8	0,07	0,06	0,06	-0,03	0,15	0,2195	.	0,09	-0,16	0,34
> 3	285	1,5	0,8	0,07	0,05	151	1,5	0,7	0,03	0,05	0,04	-0,03	0,11	0,2209	.	0,06	-0,14	0,26
Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,031498477	.	.	.
≤ 3	190	1,4	0,7	0,03	0,03	90	1,5	0,8	0,07	0,04	-0,04	-0,12	0,04	0,3209	.	-0,09	-0,34	0,16
> 3	286	1,4	0,6	0,05	0,03	150	1,4	0,6	-0,01	0,03	0,06	0,01	0,12	0,0326	.	0,13	-0,07	0,33

Tabelle 4-79: Subgruppenanalyse für „Morbidität anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30“ nach Anzahl vorheriger Therapielinien nach Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen?																		
Anz. Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,732132575	.	.	.
≤ 3	244	2	0,9	0,23	0,06	127	2	0,9	0,03	0,07	0,2	0,11	0,29	0	.	0,21	0	0,43
> 3	234	2	0,9	0,23	0,06	116	2	1	0,05	0,07	0,18	0,09	0,27	0,0001	.	0,2	-0,03	0,42
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?																		
Anz. Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,042611429	.	.	.
≤ 3	244	2,1	1	0,28	0,06	125	2	1	0,07	0,07	0,21	0,11	0,3	0	.	0,22	0,01	0,44
> 3	233	2,2	1	0,24	0,06	115	2,1	1	0,16	0,07	0,08	-0,01	0,17	0,0729	.	0,09	-0,13	0,31
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?																		
Anz. Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,792441892	.	.	.
≤ 3	242	1,4	0,6	0,26	0,06	127	1,3	0,6	0,17	0,07	0,09	0	0,17	0,0414	.	0,1	-0,12	0,31
> 3	232	1,4	0,6	0,29	0,06	116	1,4	0,7	0,22	0,07	0,07	-0,01	0,16	0,0845	.	0,08	-0,14	0,31
Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?																		
Anz. Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,834932258	.	.	.
≤ 3	243	1,6	0,8	0,21	0,05	126	1,5	0,7	0,22	0,06	-0,01	-0,09	0,08	0,8508	.	-0,01	-0,23	0,2
> 3	233	1,6	0,8	0,16	0,05	115	1,5	0,8	0,18	0,06	-0,02	-0,1	0,06	0,6339	.	-0,03	-0,25	0,2

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?																		
Anz. Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,516654749	.	.	.
≤ 3	242	1,1	0,4	0,08	0,03	127	1,1	0,3	0,1	0,03	-0,01	-0,07	0,04	0,5961	.	-0,03	-0,25	0,18
> 3	233	1,1	0,4	0,08	0,03	116	1,1	0,3	0,08	0,03	0,01	-0,04	0,06	0,7297	.	0,02	-0,2	0,24
Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?																		
Anz. Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,310514391	.	.	.
≤ 3	243	1,7	0,9	0,38	0,07	127	1,7	0,8	0,24	0,08	0,14	0,05	0,23	0,003	.	0,13	-0,08	0,35
> 3	233	1,8	0,9	0,45	0,07	116	1,7	0,8	0,25	0,08	0,2	0,11	0,29	0	.	0,2	-0,03	0,42
Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?																		
Anz. Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,645578463	.	.	.
≤ 3	243	1,7	0,9	0,33	0,07	127	1,6	0,9	0,19	0,08	0,15	0,06	0,24	0,0018	.	0,14	-0,08	0,35
> 3	234	1,8	0,9	0,42	0,07	116	1,7	0,9	0,25	0,08	0,18	0,09	0,27	0,0001	.	0,17	-0,05	0,39
Waren Sie kurzatmig?																		
Anz. Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,487710351	.	.	.
≤ 3	243	1,6	0,8	0,14	0,05	127	1,4	0,7	0,12	0,05	0,02	-0,06	0,1	0,6026	.	0,03	-0,18	0,25
> 3	233	1,6	0,8	0,23	0,05	116	1,6	0,8	0,17	0,05	0,06	-0,02	0,14	0,1385	.	0,09	-0,13	0,31
Hatten Sie Schmerzen?																		
Anz. Tx. nach D.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,780219541	.	.	.

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
metas. Erkr.																		
≤ 3	243	1,9	0,9	0,2	0,05	127	2	1	0,13	0,06	0,07	-0,02	0,16	0,1166	.	0,1	-0,12	0,31
> 3	233	1,9	0,9	0,18	0,05	115	1,9	1	0,09	0,06	0,09	0	0,18	0,0476	.	0,12	-0,1	0,35
Mussten Sie sich ausruhen?																		
Anz. Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,708341902	.	.	.
≤ 3	243	2,1	0,9	0,19	0,05	127	2	0,8	0,21	0,06	-0,02	-0,1	0,07	0,7252	.	-0,02	-0,23	0,2
> 3	234	2,1	0,9	0,22	0,05	115	2,1	0,8	0,21	0,06	0,01	-0,08	0,09	0,8791	.	0,01	-0,21	0,23
Hatten Sie Schlafstörungen?																		
Anz. Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,102609148	.	.	.
≤ 3	243	1,7	0,8	0,05	0,05	127	1,8	0,8	0,08	0,06	-0,02	-0,11	0,06	0,5792	.	-0,03	-0,25	0,18
> 3	234	1,7	0,9	0,09	0,05	116	1,7	1	0,02	0,06	0,07	-0,01	0,16	0,0949	.	0,1	-0,12	0,33
Fühlten Sie sich schwach?																		
Anz. Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,246808935	.	.	.
≤ 3	244	2	0,9	0,31	0,06	127	1,9	0,8	0,17	0,07	0,14	0,05	0,22	0,0022	.	0,15	-0,07	0,36
> 3	233	2	0,9	0,33	0,06	116	1,9	0,8	0,26	0,07	0,07	-0,02	0,15	0,1221	.	0,08	-0,15	0,3
Hatten Sie Appetitmangel?																		
Anz. Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,485030219	.	.	.
≤ 3	244	1,7	1	0,38	0,06	127	1,6	0,9	0,2	0,07	0,18	0,08	0,27	0,0003	.	0,19	-0,03	0,4

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
> 3	234	1,8	1	0,36	0,06	116	1,6	0,8	0,23	0,07	0,13	0,04	0,23	0,0056	.	0,14	-0,08	0,37
War Ihnen übel?																		
Anz. Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,64212988	.	.	.
≤ 3	244	1,3	0,7	0,09	0,03	127	1,4	0,7	0,12	0,04	-0,03	-0,1	0,04	0,3709	.	-0,08	-0,29	0,14
> 3	234	1,4	0,7	0,08	0,03	116	1,2	0,5	0,09	0,04	-0,01	-0,08	0,06	0,7835	.	-0,02	-0,25	0,2
Haben Sie erbrochen?																		
Anz. Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,020328014	.	.	.
≤ 3	244	1,2	0,5	0,05	0,02	127	1,2	0,5	0,11	0,03	-0,06	-0,11	-0,01	0,013	.	-0,19	-0,41	0,02
> 3	234	1,2	0,5	0,06	0,02	116	1	0,1	0,04	0,03	0,02	-0,03	0,07	0,5151	.	0,05	-0,17	0,27
Hatten Sie Verstopfung?																		
Anz. Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,023178253	.	.	.
≤ 3	244	1,5	0,8	0,05	0,03	127	1,6	0,9	0,16	0,04	-0,11	-0,2	-0,03	0,0055	.	-0,25	-0,46	-0,03
> 3	234	1,5	0,8	0,1	0,03	116	1,4	0,7	0,09	0,04	0,01	-0,07	0,09	0,7807	.	0,03	-0,2	0,25
Hatten Sie Durchfall?																		
Anz. Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,68944108	.	.	.
≤ 3	242	1,4	0,7	0,18	0,03	125	1,4	0,6	-0,04	0,04	0,23	0,14	0,31	0	.	0,47	0,25	0,69

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
> 3	235	1,4	0,7	0,17	0,03	115	1,3	0,7	-0,03	0,04	0,2	0,12	0,28	0	.	0,43	0,21	0,66
Waren Sie müde?																		
Anz. Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,807260892	.	.	.
≤ 3	241	2,1	0,8	0,28	0,06	125	2	0,8	0,14	0,07	0,14	0,06	0,23	0,0009	.	0,16	-0,06	0,37
> 3	235	2,1	0,8	0,36	0,06	115	2	0,8	0,23	0,07	0,13	0,05	0,21	0,0023	.	0,15	-0,08	0,37
Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?																		
Anz. Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,126188913	.	.	.
≤ 3	241	1,7	0,8	0,25	0,06	125	1,7	0,9	0,12	0,07	0,13	0,04	0,23	0,0052	.	0,15	-0,06	0,37
> 3	235	1,7	1	0,3	0,06	116	1,6	0,9	0,07	0,07	0,23	0,14	0,32	0	.	0,27	0,05	0,5
Hatten Sie Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren?																		
Anz. Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,474260124	.	.	.
≤ 3	242	1,3	0,6	0,2	0,05	125	1,3	0,5	0,11	0,06	0,09	0,02	0,16	0,0114	.	0,12	-0,1	0,33
> 3	235	1,3	0,6	0,26	0,05	116	1,4	0,6	0,14	0,06	0,13	0,06	0,19	0,0004	.	0,17	-0,06	0,39
Fühlten Sie sich angespannt?																		
Anz. Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,354789869	.	.	.
≤ 3	242	1,7	0,7	0,09	0,04	125	1,6	0,7	-0,03	0,05	0,12	0,04	0,2	0,0026	.	0,18	-0,04	0,4
> 3	234	1,6	0,7	0,08	0,04	116	1,6	0,8	0,01	0,05	0,07	-0,01	0,15	0,0703	.	0,11	-0,11	0,33
Haben Sie sich Sorgen gemacht?																		

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Anz. Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,834190913	.	.	.
≤ 3	242	2	0,8	0,03	0,05	125	1,8	0,7	-0,04	0,06	0,07	-0,02	0,15	0,1114	.	0,09	-0,12	0,31
> 3	235	1,9	0,8	0,02	0,05	116	1,9	0,9	-0,06	0,05	0,08	0	0,16	0,0548	.	0,11	-0,11	0,34
Waren Sie reizbar?																		
Anz. Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,071614131	.	.	.
≤ 3	240	1,6	0,8	0,12	0,04	125	1,6	0,8	-0,05	0,05	0,18	0,1	0,25	0	.	0,27	0,06	0,49
> 3	235	1,5	0,7	0,06	0,04	115	1,5	0,7	-0,02	0,05	0,08	0	0,16	0,0371	.	0,13	-0,1	0,35
Fühlten Sie sich niedergeschlagen?																		
Anz. Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,497272029	.	.	.
≤ 3	242	1,5	0,7	0,1	0,05	125	1,5	0,7	0,03	0,05	0,07	-0,01	0,15	0,0833	.	0,1	-0,12	0,31
> 3	234	1,6	0,8	0,08	0,05	116	1,5	0,7	0,05	0,05	0,03	-0,04	0,11	0,4001	.	0,05	-0,17	0,27
Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?																		
Anz. Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,210508102	.	.	.
≤ 3	241	1,4	0,6	0,02	0,03	124	1,5	0,7	0,02	0,04	0	-0,07	0,06	0,9904	.	0	-0,22	0,22
> 3	235	1,5	0,6	0,06	0,03	116	1,4	0,6	0,01	0,04	0,06	-0,01	0,12	0,0877	.	0,13	-0,1	0,35

Tabelle 4-80: Subgruppenanalyse für „Morbidität anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30“ nach KRAS-Mutation aus RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen?																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	7,76586E-05	.	.	.
Ja	260	2	0,9	0,29	0,06	149	2	0,9	0,03	0,07	0,26	0,18	0,34	0	.	0,27	0,07	0,47
Nein	193	2	0,9	0,19	0,06	90	2	0,9	0,04	0,07	0,16	0,05	0,26	0,0027	.	0,19	-0,06	0,44
Unbekannt	25	2,2	1,1	0,02	0,09	4	2	0	0,66	0,21	-0,64	-1,05	-0,23	0,0023	.	-1,41	-2,53	-0,3
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,00132365	.	.	.
Ja	260	2,2	1	0,3	0,06	146	2	1	0,1	0,07	0,2	0,12	0,29	0	.	0,22	0,01	0,42
Nein	192	2,2	1	0,21	0,06	90	2,2	1	0,12	0,07	0,1	0	0,2	0,0579	.	0,12	-0,13	0,37
Unbekannt	25	2,4	1	0,16	0,09	4	1,8	1	0,68	0,21	-0,52	-0,93	-0,11	0,0128	.	-1,15	-2,25	-0,06
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,000201844	.	.	.
Ja	259	1,3	0,6	0,31	0,06	149	1,3	0,6	0,17	0,07	0,14	0,06	0,21	0,0004	.	0,15	-0,05	0,35
Nein	190	1,4	0,7	0,25	0,06	90	1,4	0,7	0,21	0,07	0,04	-0,05	0,14	0,3867	.	0,05	-0,2	0,3

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Unbekannt	25	1,4	0,7	0,17	0,08	4	1,3	0,5	0,82	0,19	-0,65	-1,04	-0,27	0,0009	.	-1,52	-2,64	-0,39
Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,054533387	.	.	.
Ja	259	1,7	0,8	0,2	0,05	149	1,6	0,8	0,17	0,06	0,03	-0,05	0,11	0,4151	.	0,04	-0,16	0,24
Nein	192	1,6	0,8	0,17	0,05	88	1,5	0,7	0,24	0,07	-0,07	-0,16	0,03	0,1773	.	-0,09	-0,35	0,16
Unbekannt	25	1,5	0,8	0,15	0,08	4	1,3	0,5	0,51	0,19	-0,36	-0,75	0,03	0,068	.	-0,89	-1,97	0,19
Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,41433698	.	.	.
Ja	258	1,1	0,4	0,1	0,03	149	1,1	0,3	0,09	0,03	0,01	-0,04	0,06	0,7694	.	0,02	-0,18	0,22
Nein	192	1,1	0,4	0,08	0,03	90	1,1	0,3	0,08	0,04	0	-0,06	0,06	0,9449	.	0,01	-0,24	0,26
Unbekannt	25	1,1	0,3	0,01	0,05	4	1	0	0,17	0,12	-0,16	-0,4	0,08	0,1966	.	-0,67	-1,74	0,4
Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,017457974	.	.	.
Ja	260	1,8	0,9	0,4	0,07	149	1,7	0,8	0,24	0,08	0,16	0,08	0,24	0,0002	.	0,15	-0,05	0,35
Nein	191	1,7	0,9	0,42	0,07	90	1,7	0,8	0,21	0,08	0,2	0,1	0,3	0,0001	.	0,21	-0,04	0,47
Unbekannt	25	1,7	1	0,49	0,1	4	1,3	0,5	0,91	0,21	-0,42	-0,83	0	0,0493	.	-0,86	-1,94	0,22
Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?																		
KRAS-															NE			

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Mutation																		
Ja	260	1,8	0,9	.	.	149	1,7	0,9	NE	NE	NE	NE	NE	NE		NE	NE	NE
Nein	192	1,7	0,9	.	.	90	1,7	0,9	NE	NE	NE	NE	NE	NE		NE	NE	NE
Unbekannt	25	1,9	1	.	.	4	1,3	0,5	NE	NE	NE	NE	NE	NE		NE	NE	NE
Waren Sie kurzatmig?																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,003068665	.	.	.
Ja	258	1,6	0,8	0,15	0,05	149	1,5	0,8	0,12	0,05	0,03	-0,04	0,11	0,3903	.	0,05	-0,16	0,25
Nein	193	1,6	0,8	0,22	0,05	90	1,5	0,7	0,15	0,06	0,07	-0,02	0,16	0,1481	.	0,11	-0,14	0,36
Unbekannt	25	1,8	0,9	0,24	0,07	4	1,5	0,6	0,83	0,18	-0,59	-0,96	-0,22	0,0017	.	-1,59	-2,72	-0,45
Hatten Sie Schmerzen?																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,789171798	.	.	.
Ja	258	2	0,9	0,21	0,05	148	1,9	1	0,11	0,06	0,1	0,01	0,18	0,0248	.	0,12	-0,08	0,33
Nein	193	1,9	0,9	0,17	0,05	90	1,9	1	0,1	0,06	0,07	-0,03	0,17	0,1671	.	0,11	-0,14	0,36
Unbekannt	25	2	1	0,19	0,08	4	2	0,8	0,23	0,2	-0,04	-0,45	0,37	0,8524	.	-0,1	-1,15	0,96
Mussten Sie sich ausruhen?																		
KRAS-Mutation															NE			
Ja	259	2,2	0,9	.	.	148	2,1	0,9	NE	NE	NE	NE	NE	NE		NE	NE	NE
Nein	193	2,1	0,8	.	.	90	2	0,7	NE	NE	NE	NE	NE	NE		NE	NE	NE

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Unbekannt	25	2,3	1	.	.	4	1,8	0,5	NE	NE	NE	NE	NE	NE		NE	NE	NE
Hatten Sie Schlafstörungen?																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,147827329	.	.	.
Ja	259	1,8	0,9	0,06	0,05	149	1,8	0,9	0,05	0,06	0,01	-0,07	0,09	0,8683	.	0,01	-0,19	0,21
Nein	193	1,6	0,8	0,11	0,05	90	1,7	0,9	0,03	0,06	0,07	-0,03	0,17	0,1447	.	0,11	-0,14	0,36
Unbekannt	25	1,9	0,9	-0,03	0,08	4	2	0	0,27	0,2	-0,31	-0,71	0,1	0,1359	.	-0,76	-1,83	0,31
Fühlten Sie sich schwach?																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	1,34397E-05	.	.	.
Ja	260	2,1	0,9	0,34	0,06	149	1,9	0,8	0,17	0,07	0,17	0,09	0,25	0	.	0,18	-0,02	0,39
Nein	192	1,9	0,9	0,3	0,06	90	2	0,8	0,26	0,07	0,04	-0,06	0,13	0,4683	.	0,04	-0,21	0,3
Unbekannt	25	2,2	1	0,26	0,09	4	1,8	0,5	1	0,2	-0,73	-1,13	-0,34	0,0003	.	-1,69	-2,83	-0,54
Hatten Sie Appetitmangel?																		
KRAS-Mutation															NE			
Ja	260	1,7	1	.	.	149	1,6	0,9	NE	NE	NE	NE	NE	NE		NE	NE	NE
Nein	193	1,7	1	.	.	90	1,6	0,8	NE	NE	NE	NE	NE	NE		NE	NE	NE
Unbekannt	25	2,1	1,1	.	.	4	2	0	NE	NE	NE	NE	NE	NE		NE	NE	NE
War Ihnen übel?																		
KRAS-	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,649803316	.	.	.

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Mutation																		
Ja	260	1,3	0,7	0,09	0,03	149	1,4	0,7	0,09	0,03	0	-0,07	0,06	0,9477	.	-0,01	-0,21	0,2
Nein	193	1,3	0,7	0,07	0,03	90	1,2	0,4	0,12	0,04	-0,05	-0,13	0,03	0,2482	.	-0,12	-0,37	0,13
Unbekannt	25	1,6	0,9	0,04	0,06	4	1,3	0,5	0,02	0,16	0,02	-0,3	0,34	0,894	.	0,08	-0,98	1,13
Haben Sie erbrochen?																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,614133461	.	.	.
Ja	260	1,2	0,5	0,05	0,02	149	1,1	0,4	0,09	0,03	-0,03	-0,08	0,01	0,1573	.	-0,1	-0,3	0,1
Nein	193	1,1	0,5	0,05	0,02	90	1,1	0,3	0,05	0,03	0	-0,06	0,06	0,9856	.	0	-0,25	0,25
Unbekannt	25	1,3	0,5	0,03	0,04	4	1,3	0,5	0,08	0,11	-0,06	-0,29	0,18	0,637	.	-0,26	-1,32	0,8
Hatten Sie Verstopfung?																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,001750592	.	.	.
Ja	260	1,5	0,8	0,07	0,03	149	1,5	0,9	0,14	0,04	-0,07	-0,15	0	0,0541	.	-0,15	-0,36	0,05
Nein	193	1,4	0,7	0,09	0,03	90	1,4	0,7	0,07	0,05	0,02	-0,07	0,11	0,7115	.	0,04	-0,21	0,29
Unbekannt	25	1,6	0,9	0,06	0,06	4	2,3	1	0,71	0,18	-0,65	-1,02	-0,28	0,0006	.	-1,96	-3,13	-0,79
Hatten Sie Durchfall?																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,020547661	.	.	.
Ja	258	1,4	0,7	0,22	0,03	146	1,4	0,7	-0,04	0,04	0,26	0,18	0,34	0	.	0,53	0,32	0,73
Nein	193	1,4	0,7	0,12	0,03	90	1,3	0,6	-0,01	0,05	0,13	0,04	0,23	0,0056	.	0,3	0,05	0,55

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Unbekannt	26	1,5	0,8	0,2	0,06	4	2	1,4	-0,38	0,19	0,58	0,2	0,96	0,0031	.	1,68	0,55	2,82
Waren Sie müde?																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,012608201	.	.	.
Ja	257	2,1	0,8	0,33	0,06	146	2	0,8	0,15	0,07	0,18	0,1	0,26	0	.	0,19	-0,02	0,39
Nein	193	1,9	0,8	0,32	0,06	90	1,9	0,7	0,22	0,07	0,09	0	0,19	0,0552	.	0,11	-0,14	0,36
Unbekannt	26	2,1	0,9	0,32	0,09	4	2	0	0,7	0,2	-0,38	-0,76	0,01	0,0566	.	-0,85	-1,93	0,22
Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,191806459	.	.	.
Ja	258	1,8	0,9	0,26	0,06	147	1,7	0,9	0,1	0,06	0,15	0,07	0,24	0,0004	.	0,17	-0,03	0,38
Nein	192	1,6	0,9	0,31	0,06	90	1,7	0,9	0,07	0,07	0,25	0,14	0,35	0	.	0,32	0,07	0,57
Unbekannt	26	1,8	1	0,14	0,09	4	1,5	0,6	0,2	0,21	-0,06	-0,48	0,36	0,7827	.	-0,13	-1,19	0,92
Hatten Sie Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren?																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,196175932	.	.	.
Ja	258	1,3	0,6	0,24	0,05	147	1,3	0,5	0,13	0,06	0,11	0,05	0,18	0,0008	.	0,14	-0,06	0,34
Nein	193	1,2	0,5	0,23	0,05	90	1,4	0,6	0,11	0,06	0,13	0,05	0,2	0,0021	.	0,18	-0,07	0,43
Unbekannt	26	1,5	0,8	0,2	0,07	4	1,5	0,6	0,38	0,16	-0,18	-0,5	0,14	0,2762	.	-0,48	-1,54	0,58
Fühlten Sie sich angespannt?																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,90009419	.	.	.

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Ja	257	1,7	0,8	0,09	0,04	147	1,6	0,7	-0,01	0,05	0,1	0,03	0,17	0,0076	.	0,14	-0,06	0,35
Nein	193	1,5	0,6	0,07	0,05	90	1,6	0,8	-0,01	0,06	0,08	0	0,17	0,0611	.	0,14	-0,11	0,39
Unbekannt	26	1,7	0,8	0,14	0,07	4	1,5	0,6	-0,02	0,18	0,16	-0,19	0,52	0,3621	.	0,46	-0,6	1,51
Haben Sie sich Sorgen gemacht?																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,314459358	.	.	.
Ja	258	2	0,8	0,06	0,05	147	1,8	0,8	-0,04	0,05	0,1	0,03	0,17	0,0074	.	0,14	-0,06	0,34
Nein	193	1,8	0,8	-0,03	0,05	90	1,8	0,9	-0,06	0,06	0,03	-0,06	0,12	0,5757	.	0,04	-0,21	0,29
Unbekannt	26	2	0,8	0,09	0,07	4	1,3	0,5	-0,13	0,18	0,22	-0,15	0,58	0,241	.	0,58	-0,48	1,65
Waren Sie reizbar?																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,520449157	.	.	.
Ja	256	1,6	0,8	0,11	0,04	146	1,5	0,7	0	0,05	0,11	0,04	0,18	0,002	.	0,17	-0,03	0,37
Nein	193	1,4	0,7	0,08	0,04	90	1,5	0,8	-0,1	0,06	0,17	0,09	0,26	0,0001	.	0,29	0,04	0,54
Unbekannt	26	1,6	0,7	0,01	0,07	4	2	0,8	-0,08	0,17	0,09	-0,26	0,44	0,6121	.	0,26	-0,8	1,31
Fühlten Sie sich niedergeschlagen?																		
KRAS-Mutation															NE			
Ja	257	1,6	0,8	.	.	147	1,5	0,7	NE	NE	NE	NE	NE	NE		NE	NE	NE
Nein	193	1,4	0,7	.	.	90	1,5	0,7	NE	NE	NE	NE	NE	NE		NE	NE	NE
Unbekannt	26	1,6	0,9	.	.	4	1,3	0,5	NE	NE	NE	NE	NE	NE		NE	NE	NE
Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?																		

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,673991442	.	.	.
Ja	258	1,4	0,6	0,01	0,03	146	1,4	0,6	-0,01	0,04	0,02	-0,04	0,08	0,4331	.	0,05	-0,15	0,25
Nein	192	1,4	0,6	0,08	0,03	90	1,5	0,7	0,05	0,04	0,02	-0,05	0,1	0,5067	.	0,06	-0,19	0,31
Unbekannt	26	1,7	0,6	0,07	0,05	4	1,8	0,5	0,19	0,14	-0,11	-0,4	0,18	0,4616	.	-0,39	-1,45	0,66
NE = Nicht schätzbar, da das statistische Model nicht konvergiert.																		

Tabelle 4-81: Subgruppenanalyse für „Morbidität anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30“ nach dem primären Ort der Erkrankung aus RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen?																		
Primärer Ort der Erkrankung															NE			
Kolon	303	2	0,9	.	.	165	2,1	0,9	NE	NE	NE	NE	NE	NE		NE	NE	NE
Rektum	146	2	0,9	.	.	66	1,8	0,9	NE	NE	NE	NE	NE	NE		NE	NE	NE
Kolon u Rektum	28	2,1	0,9	.	.	12	1,8	0,9	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE	NE

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?																		
Primärer Ort der Erkrankung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,7137083	.	.	.
Kolon	303	2,1	1	0,29	0,06	162	2,2	1,1	0,16	0,07	0,12	0,04	0,2	0,0022	.	0,12	-0,07	0,31
Rektum	145	2,2	1	0,21	0,07	66	1,9	0,9	0,04	0,08	0,18	0,06	0,29	0,0021	.	0,24	-0,05	0,53
Kolon u Rektum	28	2,4	1,1	0,23	0,09	12	2	1	0,04	0,14	0,18	-0,09	0,45	0,1842	.	0,39	-0,29	1,07
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?																		
Primärer Ort der Erkrankung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,961841937	.	.	.
Kolon	301	1,4	0,7	0,29	0,06	165	1,4	0,7	0,21	0,07	0,08	0	0,15	0,0402	.	0,08	-0,11	0,27
Rektum	144	1,3	0,5	0,28	0,06	66	1,2	0,4	0,19	0,07	0,09	-0,01	0,2	0,0804	.	0,13	-0,16	0,42
Kolon u Rektum	28	1,5	0,7	0,16	0,08	12	1,3	0,6	0,09	0,13	0,07	-0,18	0,32	0,5867	.	0,16	-0,52	0,83
Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?																		
Primärer Ort der Erkrankung																		
Kolon	302	1,6	0,8	.	.	163	1,6	0,8	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Rektum	145	1,6	0,8	.	.	66	1,4	0,6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Kolon u Rektum	28	1,7	0,7	.	.	12	1,5	0,5	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?																		
Primärer Ort der Erkrankung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,120840234	.	.	.
Kolon	302	1,1	0,5	0,08	0,03	165	1,1	0,3	0,11	0,03	-0,03	-0,07	0,02	0,2484	.	-0,06	-0,25	0,13

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Rektum	145	1,1	0,3	0,1	0,03	66	1	0,1	0,04	0,04	0,05	-0,01	0,12	0,1156	.	0,15	-0,14	0,44
Kolon u Rektum	27	1	0,2	0,03	0,05	12	1,1	0,3	0	0,08	0,03	-0,13	0,2	0,6872	.	0,13	-0,55	0,81
Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?																		
Primärer Ort der Erkrankung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,35200078	.	.	.
Kolon	301	1,8	0,9	0,43	0,07	165	1,8	0,9	0,28	0,08	0,14	0,06	0,23	0,0004	.	0,13	-0,06	0,32
Rektum	146	1,8	0,9	0,39	0,07	66	1,4	0,7	0,15	0,08	0,24	0,13	0,35	0	.	0,29	0	0,58
Kolon u Rektum	28	1,7	0,9	0,32	0,09	12	1,3	0,5	0,21	0,14	0,12	-0,16	0,39	0,4093	.	0,23	-0,45	0,91
Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?																		
Primärer Ort der Erkrankung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,085103984	.	.	.
Kolon	303	1,8	1	0,38	0,07	165	1,8	1	0,27	0,08	0,11	0,03	0,2	0,0067	.	0,1	-0,09	0,29
Rektum	145	1,8	0,9	0,37	0,07	66	1,4	0,7	0,11	0,09	0,27	0,15	0,38	0	.	0,32	0,02	0,61
Kolon u Rektum	28	1,5	0,8	0,35	0,09	12	1,4	0,7	0,12	0,15	0,24	-0,05	0,52	0,1022	.	0,46	-0,22	1,14
Waren Sie kurzatmig?																		
Primärer Ort der Erkrankung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,692800791	.	.	.
Kolon	301	1,6	0,8	0,19	0,04	165	1,5	0,7	0,15	0,05	0,04	-0,04	0,11	0,3326	.	0,05	-0,14	0,24
Rektum	146	1,6	0,9	0,22	0,05	66	1,5	0,8	0,15	0,06	0,08	-0,03	0,18	0,1392	.	0,14	-0,15	0,43
Kolon u Rektum	28	1,7	0,8	-0,02	0,07	12	1,3	0,5	0	0,12	-0,02	-0,26	0,23	0,8758	.	-0,05	-0,73	0,63
Hatten Sie Schmerzen?																		
Primärer Ort der															NE			

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Erkrankung																		
Kolon	302	1,9	0,9	.	.	164	2	1	NE	NE	NE	NE	NE	NE		NE	NE	NE
Rektum	145	1,9	0,9	.	.	66	1,7	0,9	NE	NE	NE	NE	NE	NE		NE	NE	NE
Kolon u Rektum	28	1,8	0,9	.	.	12	2,2	1,1	NE	NE	NE	NE	NE	NE		NE	NE	NE
Mussten Sie sich ausruhen?																		
Primärer Ort der Erkrankung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,168897919	.	.	.
Kolon	302	2,2	0,9	0,2	0,05	164	2,1	0,8	0,23	0,06	-0,03	-0,11	0,04	0,419	.	-0,04	-0,23	0,15
Rektum	146	2,1	0,9	0,22	0,06	66	1,8	0,8	0,15	0,07	0,07	-0,03	0,18	0,168	.	0,12	-0,18	0,41
Kolon u Rektum	28	2,1	0,8	0,15	0,08	12	1,8	0,6	0,27	0,13	-0,12	-0,37	0,13	0,3561	.	-0,28	-0,96	0,4
Hatten Sie Schlafstörungen?																		
Primärer Ort der Erkrankung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,00560939	.	.	.
Kolon	303	1,7	0,8	0,1	0,05	165	1,8	0,9	0,1	0,05	0	-0,08	0,08	0,9726	.	0	-0,19	0,19
Rektum	146	1,7	0,9	0,06	0,05	66	1,6	0,9	-0,07	0,06	0,14	0,03	0,25	0,0158	.	0,23	-0,06	0,52
Kolon u Rektum	27	1,9	0,9	-0,11	0,08	12	1,9	1,2	0,19	0,13	-0,3	-0,57	-0,04	0,0249	.	-0,72	-1,42	-0,03
Fühlten Sie sich schwach?																		
Primärer Ort der Erkrankung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,873316583	.	.	.
Kolon	302	2	0,9	0,32	0,06	165	2	0,8	0,23	0,07	0,09	0,01	0,17	0,0208	.	0,09	-0,1	0,28
Rektum	146	2	0,8	0,3	0,06	66	1,8	0,8	0,18	0,07	0,12	0,01	0,23	0,0287	.	0,17	-0,12	0,46

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Kolon u Rektum	28	1,8	0,8	0,28	0,08	12	1,8	0,8	0,15	0,13	0,13	-0,13	0,39	0,3308	.	0,28	-0,4	0,96
Hatten Sie Appetitmangel?																		
Primärer Ort der Erkrankung															NE			
Kolon	303	1,8	1	.	.	165	1,7	0,9	NE	NE	NE	NE	NE	NE		NE	NE	NE
Rektum	146	1,7	1	.	.	66	1,5	0,7	NE	NE	NE	NE	NE	NE		NE	NE	NE
Kolon u Rektum	28	1,4	0,6	.	.	12	1,7	1	NE	NE	NE	NE	NE	NE		NE	NE	NE
War Ihnen übel?																		
Primärer Ort der Erkrankung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,428133002	.	.	.
Kolon	303	1,4	0,7	0,1	0,03	165	1,4	0,7	0,14	0,03	-0,04	-0,1	0,02	0,1682	.	-0,1	-0,29	0,09
Rektum	146	1,3	0,7	0,03	0,03	66	1,2	0,5	0	0,04	0,02	-0,06	0,11	0,5826	.	0,07	-0,22	0,36
Kolon u Rektum	28	1,1	0,4	0,19	0,05	12	1,2	0,6	0,19	0,1	0	-0,21	0,22	0,9707	.	0,01	-0,66	0,69
Haben Sie erbrochen?																		
Primärer Ort der Erkrankung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,55561333	.	.	.
Kolon	303	1,1	0,5	0,06	0,02	165	1,1	0,4	0,09	0,03	-0,03	-0,08	0,01	0,1378	.	-0,1	-0,29	0,09
Rektum	146	1,2	0,6	0,02	0,02	66	1	0,2	0,03	0,03	-0,01	-0,07	0,06	0,8087	.	-0,03	-0,32	0,26
Kolon u Rektum	28	1	0,2	0,1	0,04	12	1,2	0,6	0,06	0,07	0,04	-0,11	0,19	0,5947	.	0,18	-0,49	0,86
Hatten Sie Verstopfung?																		
Primärer Ort der Erkrankung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,900601592	.	.	.

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Kolon	303	1,5	0,7	0,11	0,03	165	1,5	0,8	0,16	0,04	-0,05	-0,13	0,02	0,1301	.	-0,11	-0,3	0,08
Rektum	146	1,5	0,8	0,02	0,03	66	1,5	0,8	0,06	0,05	-0,03	-0,13	0,07	0,5172	.	-0,08	-0,37	0,21
Kolon u Rektum	28	1,5	0,9	0,14	0,06	12	1,7	1	0,15	0,11	-0,01	-0,26	0,24	0,9312	.	-0,03	-0,71	0,65
Hatten Sie Durchfall?																		
Primärer Ort der Erkrankung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,115444404	.	.	.
Kolon	302	1,4	0,7	0,17	0,03	163	1,3	0,6	-0,03	0,04	0,2	0,12	0,27	0	.	0,39	0,2	0,59
Rektum	146	1,4	0,8	0,15	0,03	66	1,4	0,8	-0,04	0,05	0,19	0,09	0,3	0,0004	.	0,46	0,16	0,75
Kolon u Rektum	28	1,2	0,5	0,44	0,06	11	1,6	0,8	-0,04	0,12	0,48	0,22	0,75	0,0004	.	1,33	0,57	2,09
Waren Sie müde?																		
Primärer Ort der Erkrankung															NE			
Kolon	301	2,1	0,8	.	.	163	2	0,8	NE	NE	NE	NE	NE	NE		NE	NE	NE
Rektum	146	2	0,8	.	.	66	1,9	0,8	NE	NE	NE	NE	NE	NE		NE	NE	NE
Kolon u Rektum	28	2,1	0,7	.	.	11	2	0,8	NE	NE	NE	NE	NE	NE		NE	NE	NE
Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?																		
Primärer Ort der Erkrankung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,001778179	.	.	.
Kolon	301	1,7	0,9	0,28	0,06	163	1,7	0,9	0,16	0,06	0,12	0,03	0,2	0,006	.	0,12	-0,07	0,31
Rektum	146	1,7	0,9	0,3	0,06	66	1,5	0,9	-0,06	0,07	0,36	0,24	0,48	0	.	0,51	0,22	0,81
Kolon u Rektum	28	1,7	0,9	0,17	0,08	12	1,4	0,7	0,08	0,14	0,08	-0,19	0,36	0,5528	.	0,18	-0,5	0,86
Hatten Sie Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren?																		

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Primärer Ort der Erkrankung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,25743841	.	.	.
Kolon	302	1,3	0,6	0,22	0,05	163	1,3	0,6	0,14	0,06	0,08	0,02	0,15	0,0087	.	0,1	-0,09	0,29
Rektum	146	1,2	0,6	0,27	0,05	66	1,2	0,6	0,1	0,06	0,17	0,08	0,26	0,0001	.	0,28	-0,01	0,57
Kolon u Rektum	28	1,3	0,5	0,14	0,07	12	1,2	0,4	0,04	0,11	0,1	-0,11	0,31	0,3367	.	0,27	-0,4	0,95
Fühlten Sie sich angespannt?																		
Primärer Ort der Erkrankung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,30211936	.	.	.
Kolon	301	1,6	0,7	0,1	0,04	163	1,7	0,7	0,01	0,05	0,09	0,02	0,16	0,0103	.	0,12	-0,07	0,32
Rektum	146	1,6	0,8	0,06	0,05	66	1,5	0,7	-0,03	0,06	0,08	-0,01	0,18	0,0924	.	0,15	-0,14	0,44
Kolon u Rektum	28	1,5	0,5	0,09	0,07	12	1,7	0,7	-0,19	0,11	0,28	0,04	0,51	0,0209	.	0,73	0,04	1,43
Haben Sie sich Sorgen gemacht?																		
Primärer Ort der Erkrankung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,96949755	.	.	.
Kolon	302	1,9	0,8	0,04	0,05	163	1,9	0,8	-0,03	0,05	0,07	0	0,14	0,057	.	0,09	-0,1	0,28
Rektum	146	1,9	0,8	0	0,05	66	1,7	0,8	-0,08	0,06	0,08	-0,02	0,18	0,1246	.	0,14	-0,15	0,43
Kolon u Rektum	28	1,7	0,7	-0,01	0,07	12	2,2	1,1	-0,11	0,12	0,1	-0,15	0,34	0,4371	.	0,25	-0,43	0,92
Waren Sie reizbar?																		
Primärer Ort der Erkrankung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,44437614	.	.	.
Kolon	300	1,5	0,7	0,1	0,04	163	1,6	0,7	-0,02	0,05	0,13	0,06	0,2	0,0003	.	0,18	-0,01	0,37
Rektum	146	1,6	0,8	0,04	0,05	66	1,4	0,7	-0,06	0,06	0,1	0,01	0,2	0,0389	.	0,19	-0,1	0,48

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Kolon u Rektum	28	1,3	0,5	0,17	0,07	11	1,5	1	-0,1	0,12	0,27	0,03	0,51	0,0284	.	0,73	0,01	1,44
Fühlten Sie sich niedergeschlagen?																		
Primärer Ort der Erkrankung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,814384165	.	.	.
Kolon	301	1,6	0,7	0,11	0,05	163	1,5	0,7	0,06	0,05	0,05	-0,02	0,11	0,1839	.	0,06	-0,13	0,25
Rektum	146	1,5	0,8	0,07	0,05	66	1,3	0,6	0,01	0,06	0,07	-0,03	0,16	0,1837	.	0,12	-0,17	0,41
Kolon u Rektum	28	1,4	0,6	0,08	0,07	12	1,6	0,7	0,1	0,11	-0,01	-0,25	0,22	0,9064	.	-0,04	-0,71	0,64
Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?																		
Primärer Ort der Erkrankung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,042443563	.	.	.
Kolon	301	1,4	0,6	0,04	0,03	162	1,5	0,7	0	0,04	0,04	-0,01	0,1	0,144	.	0,09	-0,1	0,28
Rektum	146	1,4	0,6	0,04	0,03	66	1,3	0,5	0,02	0,04	0,03	-0,05	0,11	0,483	.	0,08	-0,21	0,37
Kolon u Rektum	28	1,4	0,5	0,02	0,05	12	1,4	0,7	0,23	0,09	-0,21	-0,41	-0,02	0,0309	.	-0,73	-1,43	-0,04
NE = Nicht schätzbar, da das statistische Model nicht konvergiert.																		

Studie CONCUR – Label-konforme Teilpopulation

Tabelle 4-82: Subgruppenanalyse für „Morbidität anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30“ nach Geschlecht in der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]	p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]		
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen?																		
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,205321221	.	.	.
Männlich	31	1,8	0,7	0,23	0,09	11	1,7	0,9	0,1	0,19	0,13	-0,24	0,49	0,4862	.	0,23	-0,46	0,92
Weiblich	19	2	0,8	0,17	0,1	14	2,3	0,7	0,27	0,19	-0,1	-0,48	0,28	0,6076	.	-0,17	-0,86	0,52
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?																		
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,617187168	.	.	.
Männlich	31	2	0,8	0,16	0,06	11	1,9	0,5	0,04	0,16	0,11	-0,2	0,43	0,4781	.	0,28	-0,41	0,97
Weiblich	19	1,8	0,8	0,22	0,07	14	2,5	0,7	0,19	0,16	0,03	-0,29	0,36	0,8425	.	0,07	-0,62	0,76
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?																		
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,22901066	.	.	.
Männlich	31	1,2	0,5	0,21	0,07	11	1,3	0,5	0,29	0,16	-0,09	-0,41	0,24	0,6023	.	-0,2	-0,89	0,49
Weiblich	19	1,1	0,2	0,23	0,08	14	1,4	0,8	0,51	0,16	-0,28	-0,61	0,05	0,0997	.	-0,59	-1,29	0,12
Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?																		
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,393864145	.	.	.
Männlich	31	1,6	0,7	0,1	0,08	11	1,3	0,5	0,17	0,18	-0,07	-0,42	0,28	0,7057	.	-0,14	-0,83	0,55
Weiblich	19	1,4	0,5	0,3	0,09	14	1,7	0,9	0,22	0,18	0,08	-0,27	0,44	0,6532	.	0,15	-0,54	0,85

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]	p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?																		
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,88441087	.	.	.	
Männlich	31	1	0,2	0,07	0,04	11	1	0	0,15	0,1	-0,08	-0,28	0,12	0,4209	.	-0,32	-1,01	0,37
Weiblich	19	1	0	0,15	0,04	14	1,1	0,4	0,24	0,1	-0,1	-0,3	0,11	0,3605	.	-0,33	-1,03	0,36
Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?																		
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,584308083	.	.	.	
Männlich	31	1,4	0,7	0,29	0,09	11	1,3	0,6	0,05	0,18	0,23	-0,1	0,57	0,1735	.	0,43	-0,26	1,12
Weiblich	19	1,5	0,6	0,25	0,1	14	1,9	1	0,11	0,18	0,14	-0,21	0,49	0,4224	.	0,26	-0,44	0,95
Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?																		
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,643085425	.	.	.	
Männlich	31	1,4	0,6	0,37	0,11	11	1,4	0,7	0,18	0,19	0,18	-0,17	0,54	0,3017	.	0,29	-0,4	0,98
Weiblich	19	1,6	0,7	0,29	0,12	14	2,1	1	0,03	0,2	0,26	-0,1	0,63	0,1547	.	0,42	-0,28	1,12
Waren Sie kurzatmig?																		
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,335968891	.	.	.	
Männlich	31	1,5	0,6	0,21	0,06	11	1,5	0,9	0,15	0,14	0,05	-0,22	0,33	0,6992	.	0,15	-0,54	0,84
Weiblich	19	1,6	0,6	0,13	0,07	14	1,6	0,5	0,2	0,14	-0,08	-0,36	0,21	0,5883	.	-0,19	-0,88	0,5
Hatten Sie Schmerzen?																		
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,053117813	.	.	.	
Männlich	31	1,5	0,6	0,28	0,07	11	1,8	0,6	0,04	0,16	0,23	-0,09	0,56	0,1546	.	0,55	-0,15	1,25

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Weiblich	19	1,9	0,9	0,14	0,08	14	1,7	0,9	0,23	0,16	-0,08	-0,41	0,25	0,6265	.	-0,17	-0,86	0,52
Mussten Sie sich ausruhen?																		
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,376364554	.	.	.
Männlich	31	1,9	0,6	0,11	0,09	11	1,5	0,5	0,11	0,17	0	-0,32	0,33	0,9856	.	0,01	-0,68	0,69
Weiblich	19	1,9	0,6	0,19	0,09	14	2,1	0,8	0,33	0,17	-0,14	-0,47	0,19	0,4109	.	-0,26	-0,96	0,43
Hatten Sie Schlafstörungen?																		
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,002029858	.	.	.
Männlich	31	1,4	0,7	0,18	0,07	11	1,7	0,5	-0,01	0,16	0,19	-0,14	0,51	0,2546	.	0,41	-0,29	1,1
Weiblich	19	2	0,9	0,08	0,08	14	1,5	0,7	0,41	0,16	-0,33	-0,67	0,01	0,0546	.	-0,66	-1,37	0,05
Fühlten Sie sich schwach?																		
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,463242027	.	.	.
Männlich	31	1,8	0,5	0,15	0,09	11	1,6	0,5	0,17	0,18	-0,02	-0,37	0,33	0,8959	.	-0,04	-0,73	0,64
Weiblich	19	1,8	0,5	0,18	0,09	14	1,9	0,5	0,33	0,18	-0,15	-0,5	0,21	0,4159	.	-0,27	-0,96	0,42
Hatten Sie Appetitmangel?																		
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,226728828	.	.	.
Männlich	31	1,4	0,7	0,26	0,09	11	1,4	0,5	0,41	0,19	-0,15	-0,51	0,22	0,4221	.	-0,27	-0,96	0,42
Weiblich	19	1,6	0,7	0,12	0,1	14	1,5	0,7	0,49	0,19	-0,37	-0,74	0,01	0,0569	.	-0,63	-1,33	0,08
War Ihnen übel?																		
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,821742354	.	.	.

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Männlich	31	1,1	0,3	0,08	0,07	11	1	0	0,22	0,16	-0,14	-0,45	0,17	0,3804	.	-0,32	-1,01	0,37
Weiblich	19	1,4	0,6	0,23	0,08	14	1,4	0,8	0,4	0,16	-0,17	-0,5	0,15	0,2859	.	-0,37	-1,06	0,33
Haben Sie erbrochen?																		
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,85864754	.	.	.
Männlich	31	1,1	0,3	0,03	0,05	11	1	0	0,08	0,13	-0,05	-0,31	0,2	0,6918	.	-0,15	-0,84	0,53
Weiblich	19	1,1	0,3	0,15	0,06	14	1,3	0,7	0,18	0,13	-0,03	-0,29	0,23	0,831	.	-0,08	-0,77	0,61
Hatten Sie Verstopfung?																		
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,725018346	.	.	.
Männlich	31	1,4	0,7	0,11	0,06	11	1,5	0,5	0,04	0,14	0,07	-0,21	0,35	0,6204	.	0,2	-0,49	0,89
Weiblich	19	1,4	0,6	0,03	0,06	14	1,7	1,1	0,01	0,14	0,02	-0,27	0,31	0,8866	.	0,05	-0,64	0,74
Hatten Sie Durchfall?																		
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,565394085	.	.	.
Männlich	31	1,3	0,4	0,06	0,05	11	1,4	0,5	-0,1	0,14	0,16	-0,12	0,45	0,254	.	0,5	-0,2	1,2
Weiblich	19	1,4	0,5	0,16	0,06	14	1,4	0,6	-0,09	0,13	0,25	-0,04	0,54	0,0891	.	0,64	-0,06	1,35
Waren Sie müde?																		
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,147315063	.	.	.
Männlich	31	1,8	0,7	0,27	0,09	11	1,8	0,6	-0,05	0,16	0,33	0,03	0,63	0,0338	.	0,63	-0,07	1,33
Weiblich	19	1,9	0,5	0,21	0,1	14	2,2	0,4	0,09	0,16	0,11	-0,2	0,42	0,4752	.	0,22	-0,48	0,91
Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?																		
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,208226518	.	.	.

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Männlich	31	1,4	0,7	0,18	0,07	11	1,5	0,7	0,1	0,17	0,08	-0,25	0,41	0,6421	.	0,17	-0,52	0,86
Weiblich	19	1,6	0,7	0,17	0,08	14	1,6	0,9	0,3	0,17	-0,13	-0,47	0,21	0,4584	.	-0,26	-0,95	0,44
Hatten Sie Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren?																		
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,076706589	.	.	.
Männlich	31	1,3	0,7	0,2	0,07	11	1,3	0,5	0,16	0,16	0,04	-0,27	0,35	0,808	.	0,09	-0,6	0,78
Weiblich	19	1,2	0,5	0,19	0,08	14	1,3	0,6	0,43	0,16	-0,24	-0,55	0,08	0,1479	.	-0,5	-1,2	0,2
Fühlten Sie sich angespannt?																		
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,577392414	.	.	.
Männlich	31	1,3	0,5	0,1	0,08	11	1,4	0,5	-0,17	0,15	0,27	-0,02	0,56	0,0649	.	0,55	-0,15	1,25
Weiblich	19	1,4	0,5	0,09	0,09	14	1,5	0,7	-0,1	0,15	0,19	-0,1	0,49	0,2022	.	0,39	-0,31	1,09
Haben Sie sich Sorgen gemacht?																		
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,029559183	.	.	.
Männlich	31	1,4	0,6	0,08	0,07	11	1,4	0,5	-0,08	0,15	0,16	-0,12	0,44	0,2568	.	0,37	-0,33	1,06
Weiblich	19	1,6	0,5	-0,08	0,08	14	1,7	0,7	0,06	0,15	-0,14	-0,42	0,15	0,3485	.	-0,3	-0,99	0,39
Waren Sie reizbar?																		
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,042628042	.	.	.
Männlich	31	1,5	0,6	0,03	0,06	11	1,5	0,5	0,18	0,16	-0,16	-0,47	0,16	0,3304	.	-0,38	-1,08	0,31
Weiblich	19	1,7	0,6	-0,09	0,07	14	1,7	0,8	0,39	0,16	-0,48	-0,8	-0,15	0,004	.	-1,04	-1,78	-0,31
Fühlten Sie sich niedergeschlagen?																		
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,034297307	.	.	.

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Männlich	31	1,4	0,7	0,07	0,07	11	1,5	0,5	0,16	0,16	-0,09	-0,4	0,22	0,5697	.	-0,21	-0,9	0,48
Weiblich	19	1,5	0,6	0,03	0,08	14	1,7	0,6	0,45	0,16	-0,42	-0,74	-0,1	0,0108	.	-0,89	-1,61	-0,16
Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?																		
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,087661711	.	.	.
Männlich	31	1,5	0,6	-0,03	0,05	11	1,4	0,7	0,05	0,13	-0,08	-0,35	0,2	0,5846	.	-0,23	-0,92	0,46
Weiblich	19	1,2	0,4	0,23	0,06	14	1,9	0,6	0,05	0,14	0,18	-0,11	0,47	0,2233	.	0,46	-0,24	1,16

Tabelle 4-83: Subgruppenanalyse für „Morbidität anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30“ nach Alter in der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen?																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,945100358	.	.	.
< 65 Jahre	35	1,9	0,7	0,18	0,09	22	2	0,9	0,16	0,18	0,02	-0,31	0,36	0,8948	.	0,03	-0,5	0,57
≥ 65 Jahre	15	1,9	0,9	0,26	0,11	3	2	0	0,26	0,27	0,01	-0,53	0,54	0,9852	.	0,01	-1,23	1,25
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?																		

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,52761468	.	.	.
< 65 Jahre	35	1,9	0,8	0,18	0,06	22	2,3	0,7	0,09	0,14	0,09	-0,2	0,38	0,5468	.	0,17	-0,36	0,71
≥ 65 Jahre	15	2,1	0,9	0,21	0,08	3	2	0	0,26	0,23	-0,05	-0,52	0,41	0,8234	.	-0,16	-1,4	1,09
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,042987657	.	.	.
< 65 Jahre	35	1,1	0,4	0,24	0,06	22	1,4	0,7	0,35	0,15	-0,11	-0,4	0,19	0,4718	.	-0,2	-0,74	0,33
≥ 65 Jahre	15	1,2	0,4	0,17	0,08	3	1	0	0,75	0,23	-0,57	-1,05	-0,1	0,0185	.	-1,62	-2,97	-0,27
Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,445397015	.	.	.
< 65 Jahre	35	1,6	0,6	0,18	0,08	22	1,6	0,8	0,17	0,16	0,01	-0,31	0,33	0,9459	.	0,02	-0,51	0,55
≥ 65 Jahre	15	1,5	0,6	0,19	0,1	3	1	0	0,37	0,26	-0,18	-0,69	0,34	0,5025	.	-0,44	-1,69	0,81
Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,469696522	.	.	.
< 65 Jahre	35	1	0,2	0,07	0,04	22	1,1	0,3	0,18	0,09	-0,11	-0,29	0,07	0,2136	.	-0,36	-0,89	0,18
≥ 65 Jahre	15	1	0	0,19	0,05	3	1	0	0,2	0,14	-0,01	-0,3	0,28	0,9302	.	-0,06	-1,3	1,18
Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,573558311	.	.	.
< 65 Jahre	35	1,5	0,7	0,25	0,09	22	1,6	1	0,04	0,17	0,21	-0,1	0,52	0,1839	.	0,32	-0,22	0,86
≥ 65 Jahre	15	1,3	0,6	0,32	0,11	3	1,3	0,6	0,25	0,25	0,08	-0,41	0,57	0,7537	.	0,18	-1,06	1,42
Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?																		

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,043961588	.	.	.
< 65 Jahre	35	1,5	0,6	0,37	0,11	22	1,8	1	0,07	0,18	0,3	-0,02	0,62	0,068	.	0,41	-0,13	0,95
≥ 65 Jahre	15	1,3	0,6	0,24	0,12	3	1,7	0,6	0,43	0,26	-0,19	-0,7	0,32	0,474	.	-0,37	-1,62	0,87
Waren Sie kurzatmig?																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,524761981	.	.	.
< 65 Jahre	35	1,6	0,6	0,19	0,06	22	1,6	0,7	0,17	0,13	0,01	-0,24	0,27	0,9079	.	0,03	-0,5	0,57
≥ 65 Jahre	15	1,5	0,6	0,14	0,07	3	1	0	0,25	0,2	-0,11	-0,52	0,3	0,5972	.	-0,36	-1,61	0,88
Hatten Sie Schmerzen?																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,048530907	.	.	.
< 65 Jahre	35	1,8	0,7	0,26	0,06	22	1,7	0,8	0,09	0,15	0,17	-0,13	0,46	0,2651	.	0,32	-0,22	0,85
≥ 65 Jahre	15	1,4	0,6	0,14	0,08	3	2	1	0,43	0,23	-0,29	-0,77	0,19	0,232	.	-0,83	-2,09	0,44
Mussten Sie sich ausruhen?																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,045132047	.	.	.
< 65 Jahre	35	2	0,5	0,18	0,08	22	1,9	0,8	0,19	0,16	-0,01	-0,3	0,29	0,9576	.	-0,01	-0,55	0,52
≥ 65 Jahre	15	1,7	0,6	0,06	0,1	3	1,7	0,6	0,52	0,24	-0,46	-0,93	0,02	0,0579	.	-1,12	-2,42	0,17
Hatten Sie Schlafstörungen?																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,241425161	.	.	.
< 65 Jahre	35	1,6	0,7	0,17	0,07	22	1,6	0,6	0,18	0,15	-0,01	-0,31	0,29	0,9552	.	-0,02	-0,55	0,52
≥ 65 Jahre	15	1,7	1	0,08	0,09	3	1,7	0,6	0,36	0,24	-0,28	-0,76	0,2	0,2575	.	-0,74	-2	0,53
Fühlten Sie sich schwach?																		

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,872212216	.	.	.
< 65 Jahre	35	1,8	0,5	0,18	0,08	22	1,8	0,5	0,27	0,17	-0,09	-0,41	0,23	0,575	.	-0,15	-0,68	0,39
≥ 65 Jahre	15	1,8	0,4	0,1	0,1	3	1,7	0,6	0,16	0,25	-0,05	-0,56	0,46	0,8402	.	-0,13	-1,37	1,11
Hatten Sie Appetitmangel?																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,420518407	.	.	.
< 65 Jahre	35	1,4	0,6	0,21	0,09	22	1,5	0,6	0,42	0,18	-0,21	-0,54	0,13	0,2202	.	-0,31	-0,85	0,23
≥ 65 Jahre	15	1,5	0,8	0,2	0,11	3	1,3	0,6	0,62	0,27	-0,41	-0,95	0,12	0,1303	.	-0,92	-2,19	0,36
War Ihnen übel?																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,148958859	.	.	.
< 65 Jahre	35	1,3	0,4	0,16	0,07	22	1,3	0,6	0,28	0,15	-0,12	-0,41	0,17	0,4073	.	-0,23	-0,76	0,31
≥ 65 Jahre	15	1,1	0,5	0,1	0,09	3	1	0	0,54	0,23	-0,44	-0,9	0,02	0,0625	.	-1,22	-2,52	0,08
Haben Sie erbrochen?																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,095999951	.	.	.
< 65 Jahre	35	1,1	0,4	0,08	0,05	22	1,2	0,6	0,09	0,12	-0,01	-0,24	0,22	0,9382	.	-0,02	-0,56	0,51
≥ 65 Jahre	15	1	0	0,08	0,07	3	1	0	0,39	0,19	-0,31	-0,69	0,07	0,1065	.	-1,11	-2,4	0,18
Hatten Sie Verstopfung?																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,738860052	.	.	.
< 65 Jahre	35	1,3	0,5	0,04	0,05	22	1,5	0,9	-0,02	0,13	0,06	-0,2	0,31	0,675	.	0,12	-0,41	0,65
≥ 65 Jahre	15	1,5	1	0,17	0,07	3	2,3	0,6	0,19	0,21	-0,01	-0,44	0,41	0,9499	.	-0,04	-1,28	1,2
Hatten Sie Durchfall?																		

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,738787834	.	.	.
< 65 Jahre	35	1,4	0,5	0,09	0,04	22	1,4	0,6	-0,09	0,12	0,18	-0,07	0,44	0,1571	.	0,44	-0,1	0,98
≥ 65 Jahre	15	1,1	0,3	0,13	0,07	3	1	0	-0,13	0,21	0,25	-0,18	0,69	0,2467	.	0,86	-0,41	2,13
Waren Sie müde?																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,189610107	.	.	.
< 65 Jahre	35	1,9	0,6	0,28	0,09	22	2	0,6	0,01	0,15	0,27	0	0,55	0,0526	.	0,45	-0,09	0,99
≥ 65 Jahre	15	1,9	0,7	0,17	0,1	3	2	0	0,17	0,22	0	-0,44	0,44	0,9962	.	0	-1,24	1,24
Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,028111582	.	.	.
< 65 Jahre	35	1,5	0,6	0,18	0,07	22	1,6	0,9	0,13	0,15	0,05	-0,25	0,35	0,7369	.	0,09	-0,44	0,63
≥ 65 Jahre	15	1,5	0,8	0,17	0,09	3	1,3	0,6	0,62	0,24	-0,46	-0,94	0,03	0,0644	.	-1,22	-2,52	0,08
Hatten Sie Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren?																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,25424338	.	.	.
< 65 Jahre	35	1,3	0,6	0,18	0,07	22	1,3	0,6	0,24	0,15	-0,06	-0,35	0,22	0,6584	.	-0,12	-0,65	0,41
≥ 65 Jahre	15	1,3	0,6	0,25	0,09	3	1	0	0,57	0,23	-0,31	-0,77	0,15	0,1799	.	-0,88	-2,15	0,39
Fühlten Sie sich angespannt?																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,344578024	.	.	.
< 65 Jahre	35	1,3	0,5	0,1	0,08	22	1,4	0,6	-0,16	0,14	0,26	0	0,52	0,0537	.	0,45	-0,09	0,98
≥ 65 Jahre	15	1,3	0,5	0,1	0,1	3	1,7	0,6	0,03	0,21	0,07	-0,35	0,49	0,7376	.	0,18	-1,06	1,42
Haben Sie sich Sorgen gemacht?																		

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,878090132	.	.	.
< 65 Jahre	35	1,4	0,5	0,06	0,07	22	1,6	0,7	0,01	0,14	0,05	-0,21	0,3	0,7295	.	0,09	-0,45	0,62
≥ 65 Jahre	15	1,6	0,6	-0,08	0,09	3	1,3	0,6	-0,09	0,21	0,02	-0,4	0,43	0,9412	.	0,04	-1,2	1,28
Waren Sie reizbar?																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,997543922	.	.	.
< 65 Jahre	35	1,6	0,6	-0,03	0,06	22	1,7	0,7	0,27	0,14	-0,3	-0,59	-0,01	0,0423	.	-0,58	-1,13	-0,04
≥ 65 Jahre	15	1,5	0,6	0,01	0,08	3	1	0	0,31	0,23	-0,3	-0,78	0,18	0,2162	.	-0,87	-2,14	0,4
Fühlten Sie sich niedergeschlagen?																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,686953694	.	.	.
< 65 Jahre	35	1,5	0,7	0,02	0,07	22	1,6	0,6	0,29	0,15	-0,27	-0,56	0,02	0,0669	.	-0,5	-1,04	0,05
≥ 65 Jahre	15	1,3	0,6	0,15	0,09	3	1,3	0,6	0,33	0,23	-0,18	-0,64	0,28	0,4433	.	-0,49	-1,74	0,76
Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,312286521	.	.	.
< 65 Jahre	35	1,4	0,5	0,08	0,05	22	1,7	0,7	0,09	0,12	-0,01	-0,26	0,25	0,9502	.	-0,02	-0,55	0,51
≥ 65 Jahre	15	1,4	0,6	0,04	0,07	3	1,3	0,6	-0,16	0,2	0,2	-0,22	0,62	0,3514	.	0,69	-0,57	1,95

Tabelle 4-84: Subgruppenanalyse für „Morbidität anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30“ nach ECOG-Status zu Studieneinschluss in der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	**Regorafenib 160 mg**					**Placebo**					**Regorafenib vs. Placebo**							
	N	**MW** zu Studien einschluss	**STD** zu Studien einschluss	**LS-MW**	**SE**	**N**	**MW** zu Studien einschluss	**STD** zu Studien einschluss	**LS-MW**	**SE**	**LS-MWD**	**[95%-KI]**		**p-Wert**	**Interaktions-test p-Wert**	**SMD**	**[95%-KI]**	
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen?																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		.	0,358477945	.	.	.
0	15	1,7	0,6	0,13	0,1	7	1,9	0,7	-0,01	0,2	0,14	-0,27		0,55	0,5099	0,3	-0,6	1,2
1	35	2	0,8	0,24	0,09	18	2,1	0,9	0,28	0,18	-0,04	-0,39		0,31	0,8257	-0,06	-0,63	0,51
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		.	0,217002077	.	.	.
0	15	1,7	0,7	0,09	0,07	7	2,3	0,5	-0,12	0,17	0,2	-0,15		0,56	0,2559	0,57	-0,34	1,48
1	35	2	0,9	0,24	0,06	18	2,2	0,7	0,24	0,15	0	-0,3		0,29	0,9821	-0,01	-0,58	0,56
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		.	0,232652785	.	.	.
0	15	1,1	0,4	0,07	0,08	7	1,1	0,4	0,11	0,17	-0,04	-0,39		0,32	0,8368	-0,1	-1	0,8
1	35	1,2	0,5	0,29	0,07	18	1,4	0,7	0,54	0,15	-0,24	-0,54		0,06	0,119	-0,48	-1,06	0,09
Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?																		
ECOG-Status zu Studieneinschlus	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		.	0,16850844	.	.	.

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
s																		
0	15	1,5	0,5	0,08	0,09	7	1,6	0,5	-0,08	0,19	0,16	-0,23	0,55	0,4281	.	0,38	-0,53	1,28
1	35	1,6	0,7	0,23	0,07	18	1,5	0,9	0,33	0,17	-0,1	-0,43	0,23	0,5621	.	-0,18	-0,75	0,39
Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,210078584	.	.	.
0	15	1	0	0,08	0,05	7	1	0	0,09	0,11	0	-0,23	0,22	0,9842	.	-0,01	-0,91	0,89
1	35	1	0,2	0,11	0,04	18	1,1	0,3	0,25	0,09	-0,14	-0,33	0,05	0,1537	.	-0,46	-1,04	0,11
Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,019727949	.	.	.
0	15	1,1	0,3	0,3	0,1	7	1,6	0,8	-0,17	0,19	0,47	0,09	0,84	0,0157	.	1,04	0,09	1,99
1	35	1,5	0,7	0,25	0,09	18	1,6	1	0,2	0,17	0,05	-0,27	0,37	0,7399	.	0,09	-0,48	0,66
Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,78109373	.	.	.
0	15	1,3	0,5	0,23	0,12	7	1,7	0,8	-0,02	0,21	0,26	-0,14	0,65	0,2006	.	0,5	-0,41	1,41
1	35	1,5	0,7	0,38	0,11	18	1,8	1	0,18	0,19	0,21	-0,13	0,54	0,2297	.	0,29	-0,28	0,86
Waren Sie kurzatmig?																		

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,779717331	.	.	.
0	15	1,8	0,4	0,11	0,07	7	1,6	0,5	0,14	0,15	-0,03	-0,35	0,28	0,8395	.	-0,1	-1	0,8
1	35	1,5	0,7	0,21	0,06	18	1,6	0,8	0,2	0,13	0,01	-0,25	0,27	0,9438	.	0,02	-0,55	0,59
Hatten Sie Schmerzen?																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,596235315	.	.	.
0	15	1,7	0,6	0,16	0,08	7	1,6	0,5	0,13	0,18	0,03	-0,34	0,4	0,8667	.	0,08	-0,81	0,98
1	35	1,7	0,8	0,26	0,06	18	1,8	0,9	0,13	0,15	0,12	-0,18	0,43	0,4296	.	0,25	-0,32	0,82
Mussten Sie sich ausruhen?																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,915412371	.	.	.
0	15	1,9	0,5	0,07	0,09	7	1,7	0,5	0,14	0,18	-0,07	-0,44	0,3	0,7089	.	-0,16	-1,06	0,73
1	35	1,9	0,6	0,18	0,08	18	1,9	0,8	0,27	0,16	-0,09	-0,4	0,22	0,5777	.	-0,15	-0,72	0,42
Hatten Sie Schlafstörungen?																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,076582123	.	.	.
0	15	1,5	0,7	0,14	0,09	7	1,7	0,5	-0,01	0,18	0,15	-0,22	0,52	0,4245	.	0,38	-0,53	1,28
1	35	1,7	0,9	0,14	0,07	18	1,6	0,6	0,3	0,16	-0,16	-0,47	0,15	0,316	.	-0,3	-0,87	0,27

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]	p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Fühlten Sie sich schwach?																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,308859561	.	.	.
0	15	1,7	0,5	0,13	0,1	7	1,6	0,5	0,09	0,2	0,04	-0,36	0,43	0,8584	.	0,08	-0,82	0,98
1	35	1,9	0,5	0,18	0,08	18	1,8	0,5	0,33	0,17	-0,15	-0,48	0,18	0,3715	.	-0,26	-0,83	0,31
Hatten Sie Appetitmangel?																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,125472888	.	.	.
0	15	1,1	0,4	0,22	0,11	7	1,3	0,5	0,26	0,21	-0,04	-0,45	0,37	0,8447	.	-0,09	-0,98	0,81
1	35	1,6	0,7	0,2	0,09	18	1,5	0,6	0,54	0,18	-0,34	-0,69	0,01	0,0592	.	-0,53	-1,1	0,05
War Ihnen übel?																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,988461462	.	.	.
0	15	1,1	0,4	0,07	0,08	7	1	0	0,24	0,17	-0,17	-0,53	0,18	0,3371	.	-0,46	-1,36	0,45
1	35	1,3	0,5	0,18	0,07	18	1,3	0,7	0,35	0,15	-0,17	-0,47	0,13	0,2623	.	-0,34	-0,91	0,23
Haben Sie erbrochen?																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,329122452	.	.	.
0	15	1,1	0,3	-0,02	0,06	7	1	0	0,12	0,14	-0,14	-0,43	0,15	0,3399	.	-0,47	-1,38	0,44

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
1	35	1,1	0,3	0,13	0,05	18	1,2	0,6	0,14	0,12	-0,01	-0,25	0,24	0,9641	.	-0,01	-0,58	0,55
Hatten Sie Verstopfung?																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,239133336	.	.	.
0	15	1,3	0,6	0,07	0,07	7	1,6	0,8	-0,1	0,15	0,17	-0,15	0,49	0,294	.	0,53	-0,38	1,44
1	35	1,4	0,7	0,08	0,05	18	1,6	0,9	0,09	0,13	-0,01	-0,28	0,26	0,9421	.	-0,02	-0,59	0,54
Hatten Sie Durchfall?																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,061934065	.	.	.
0	15	1,3	0,5	0,2	0,06	7	1,1	0,4	-0,2	0,15	0,4	0,08	0,73	0,0155	.	1,29	0,32	2,26
1	35	1,3	0,5	0,05	0,04	18	1,4	0,6	-0,05	0,13	0,1	-0,17	0,36	0,4673	.	0,25	-0,32	0,83
Waren Sie müde?																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,452617159	.	.	.
0	15	1,7	0,6	0,21	0,1	7	1,9	0,4	-0,09	0,18	0,31	-0,03	0,64	0,0776	.	0,72	-0,2	1,64
1	35	1,9	0,6	0,26	0,09	18	2,1	0,6	0,08	0,16	0,19	-0,1	0,48	0,205	.	0,32	-0,25	0,89
Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,578100062	.	.	.

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
0	15	1,5	0,7	0,09	0,08	7	1,3	0,5	0,18	0,18	-0,09	-0,47	0,28	0,6301	.	-0,23	-1,13	0,67
1	35	1,5	0,7	0,22	0,07	18	1,7	0,9	0,22	0,16	0,01	-0,31	0,32	0,9648	.	0,01	-0,55	0,58
Hatten Sie Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren?																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,776016754	.	.	.
0	15	1,1	0,3	0,17	0,08	7	1,3	0,5	0,23	0,17	-0,06	-0,42	0,29	0,7216	.	-0,17	-1,07	0,73
1	35	1,3	0,7	0,21	0,07	18	1,3	0,6	0,32	0,15	-0,11	-0,41	0,19	0,4609	.	-0,23	-0,8	0,35
Fühlten Sie sich angespannt?																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,462600159	.	.	.
0	15	1,3	0,5	0,11	0,09	7	1,6	0,5	-0,2	0,17	0,31	-0,02	0,63	0,0631	.	0,76	-0,16	1,69
1	35	1,4	0,5	0,09	0,08	18	1,4	0,6	-0,11	0,15	0,2	-0,08	0,47	0,1574	.	0,36	-0,21	0,93
Haben Sie sich Sorgen gemacht?																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,274694341	.	.	.
0	15	1,5	0,5	0,02	0,08	7	1,6	0,5	-0,11	0,16	0,14	-0,18	0,45	0,3961	.	0,37	-0,54	1,27
1	35	1,5	0,6	0,01	0,07	18	1,6	0,7	0,03	0,14	-0,02	-0,3	0,25	0,8555	.	-0,05	-0,62	0,52
Waren Sie reizbar?																		
ECOG-Status zu Studieneinschlus	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,08732559	.	.	.

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
s																		
0	15	1,7	0,5	-0,06	0,07	7	1,4	0,5	0,04	0,17	-0,1	-0,46	0,25	0,5684	.	-0,29	-1,19	0,61
1	35	1,6	0,7	0	0,06	18	1,7	0,8	0,4	0,15	-0,4	-0,69	-0,1	0,0093	.	-0,84	-1,43	-0,25
Fühlten Sie sich niedergeschlagen?																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,393207054	.	.	.
0	15	1,4	0,5	0,05	0,08	7	1,6	0,5	0,2	0,17	-0,15	-0,51	0,2	0,396	.	-0,41	-1,31	0,5
1	35	1,5	0,7	0,06	0,07	18	1,6	0,6	0,36	0,15	-0,3	-0,6	0	0,0529	.	-0,59	-1,17	-0,01
Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,782302505	.	.	.
0	15	1,3	0,5	0,05	0,06	7	1,6	0,8	0,06	0,15	-0,01	-0,33	0,31	0,9603	.	-0,03	-0,92	0,87
1	35	1,4	0,6	0,08	0,05	18	1,7	0,7	0,05	0,13	0,03	-0,23	0,3	0,7973	.	0,09	-0,48	0,66

Tabelle 4-85: Subgruppenanalyse für „Morbidität anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30“ nach Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung in der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen?																		
Zeit s. Diag metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,733683634	.	.	.
< 18 Monate	16	1,9	0,5	0,22	0,11	8	2,1	0,4	0,24	0,2	-0,02	-0,42	0,39	0,9406	.	-0,03	-0,88	0,82
≥ 18 Monate	34	1,9	0,8	0,2	0,09	17	2	1	0,15	0,18	0,05	-0,31	0,41	0,7832	.	0,08	-0,5	0,66
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?																		
Zeit s. Diag metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,99776897	.	.	.
< 18 Monate	16	2	0,7	0,25	0,08	8	2,3	0,5	0,18	0,16	0,07	-0,28	0,41	0,7004	.	0,17	-0,68	1,02
≥ 18 Monate	34	1,9	0,9	0,16	0,06	17	2,2	0,8	0,09	0,15	0,07	-0,24	0,37	0,6635	.	0,15	-0,44	0,73
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?																		
Zeit s. Diag metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,679988343	.	.	.
< 18 Monate	16	1,2	0,4	0,38	0,09	8	1,5	0,9	0,51	0,17	-0,13	-0,48	0,23	0,4808	.	-0,31	-1,17	0,54
≥ 18 Monate	34	1,1	0,4	0,16	0,06	17	1,3	0,5	0,35	0,15	-0,2	-0,51	0,11	0,211	.	-0,41	-1	0,18
Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?																		
Zeit s. Diag metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,502812929	.	.	.
< 18 Monate	16	1,5	0,5	0,11	0,1	8	1,8	1	0,2	0,19	-0,09	-0,47	0,3	0,6476	.	-0,19	-1,04	0,66

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
≥ 18 Monate	34	1,6	0,7	0,21	0,08	17	1,4	0,6	0,17	0,17	0,03	-0,31	0,38	0,8426	.	0,06	-0,52	0,64
Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?																		
Zeit s. Diag metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,878939763	.	.	.
< 18 Monate	16	1	0	0,16	0,05	8	1	0	0,26	0,1	-0,09	-0,31	0,12	0,394	.	-0,38	-1,24	0,47
≥ 18 Monate	34	1	0,2	0,08	0,04	17	1,1	0,3	0,16	0,09	-0,08	-0,27	0,11	0,4233	.	-0,27	-0,86	0,31
Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?																		
Zeit s. Diag metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,808974091	.	.	.
< 18 Monate	16	1,3	0,4	0,4	0,11	8	1,8	1,2	0,17	0,18	0,22	-0,14	0,59	0,233	.	0,47	-0,39	1,33
≥ 18 Monate	34	1,5	0,7	0,22	0,09	17	1,5	0,8	0,04	0,17	0,18	-0,14	0,51	0,2742	.	0,31	-0,28	0,89
Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?																		
Zeit s. Diag metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,437537138	.	.	.
< 18 Monate	16	1,1	0,3	0,54	0,12	8	2	1,1	0,21	0,2	0,33	-0,06	0,71	0,0993	.	0,61	-0,25	1,48
≥ 18 Monate	34	1,6	0,7	0,26	0,1	17	1,7	0,9	0,07	0,18	0,18	-0,16	0,52	0,2899	.	0,27	-0,31	0,86
Waren Sie kurzatmig?																		
Zeit s. Diag metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,135541795	.	.	.
< 18 Monate	16	1,4	0,5	0,25	0,07	8	1,3	0,5	0,12	0,15	0,13	-0,17	0,44	0,3916	.	0,38	-0,48	1,23
≥ 18 Monate	34	1,6	0,7	0,14	0,05	17	1,7	0,8	0,23	0,13	-0,09	-0,35	0,18	0,5168	.	-0,21	-0,8	0,37

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Hatten Sie Schmerzen?																		
Zeit s. Diag metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,644879286	.	.	.
< 18 Monate	16	1,5	0,5	0,29	0,09	8	1,8	0,7	0,14	0,17	0,14	-0,22	0,5	0,4363	.	0,35	-0,51	1,2
≥ 18 Monate	34	1,7	0,8	0,2	0,06	17	1,8	0,8	0,14	0,16	0,06	-0,25	0,37	0,7004	.	0,13	-0,45	0,71
Mussten Sie sich ausruhen?																		
Zeit s. Diag metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,776833953	.	.	.
< 18 Monate	16	1,8	0,4	0,16	0,1	8	1,6	0,5	0,27	0,18	-0,11	-0,47	0,25	0,5434	.	-0,24	-1,09	0,61
≥ 18 Monate	34	2	0,6	0,14	0,08	17	2	0,8	0,2	0,17	-0,06	-0,38	0,25	0,6981	.	-0,11	-0,69	0,47
Hatten Sie Schlafstörungen?																		
Zeit s. Diag metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,470785997	.	.	.
< 18 Monate	16	1,5	0,9	0,13	0,1	8	1,5	0,5	0,26	0,18	-0,13	-0,49	0,23	0,481	.	-0,3	-1,15	0,56
≥ 18 Monate	34	1,7	0,8	0,14	0,07	17	1,6	0,6	0,15	0,16	0	-0,32	0,31	0,9778	.	-0,01	-0,59	0,57
Fühlten Sie sich schwach?																		
Zeit s. Diag metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,690842407	.	.	.
< 18 Monate	16	1,8	0,4	0,19	0,1	8	1,8	0,5	0,23	0,19	-0,05	-0,43	0,33	0,8094	.	-0,1	-0,95	0,75
≥ 18 Monate	34	1,9	0,5	0,15	0,08	17	1,8	0,6	0,27	0,17	-0,12	-0,46	0,22	0,491	.	-0,21	-0,79	0,38
Hatten Sie Appetitmangel?																		

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Zeit s. Diag metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,428803194	.	.	.
< 18 Monate	16	1,3	0,7	0,4	0,11	8	1,3	0,5	0,55	0,2	-0,15	-0,55	0,25	0,458	.	-0,3	-1,16	0,55
≥ 18 Monate	34	1,5	0,7	0,13	0,08	17	1,5	0,6	0,43	0,18	-0,3	-0,65	0,05	0,0944	.	-0,5	-1,09	0,09
War Ihnen übel?																		
Zeit s. Diag metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,882085367	.	.	.
< 18 Monate	16	1,1	0,3	0,22	0,09	8	1,3	0,7	0,41	0,17	-0,18	-0,53	0,16	0,2954	.	-0,45	-1,31	0,41
≥ 18 Monate	34	1,3	0,5	0,11	0,07	17	1,2	0,6	0,27	0,15	-0,16	-0,46	0,14	0,3036	.	-0,33	-0,91	0,26
Haben Sie erbrochen?																		
Zeit s. Diag metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,267904896	.	.	.
< 18 Monate	16	1,1	0,3	0,1	0,07	8	1,3	0,7	0,24	0,13	-0,15	-0,43	0,14	0,3128	.	-0,45	-1,31	0,41
≥ 18 Monate	34	1,1	0,3	0,07	0,05	17	1,1	0,5	0,06	0,12	0,01	-0,24	0,25	0,9566	.	0,02	-0,56	0,6
Hatten Sie Verstopfung?																		
Zeit s. Diag metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,87825115	.	.	.
< 18 Monate	16	1,4	0,8	0,13	0,07	8	1,6	0,7	0,06	0,15	0,07	-0,25	0,38	0,6708	.	0,19	-0,66	1,04
≥ 18 Monate	34	1,4	0,6	0,06	0,05	17	1,6	0,9	0,02	0,13	0,04	-0,23	0,32	0,7502	.	0,11	-0,47	0,69
Hatten Sie Durchfall?																		
Zeit s. Diag metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,181973813	.	.	.

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
< 18 Monate	16	1,3	0,5	0,08	0,07	8	1,4	0,5	0,02	0,14	0,07	-0,25	0,38	0,6844	.	0,19	-0,66	1,04
≥ 18 Monate	34	1,3	0,5	0,11	0,04	17	1,4	0,6	-0,17	0,13	0,28	0,01	0,55	0,0427	.	0,74	0,14	1,34
Waren Sie müde?																		
Zeit s. Diag metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,418261306	.	.	.
< 18 Monate	16	1,9	0,6	0,25	0,1	8	2	0	0,1	0,17	0,15	-0,18	0,48	0,3647	.	0,34	-0,52	1,19
≥ 18 Monate	34	1,9	0,6	0,25	0,09	17	2,1	0,7	-0,03	0,16	0,28	-0,02	0,57	0,0634	.	0,49	-0,1	1,08
Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?																		
Zeit s. Diag metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,425598233	.	.	.
< 18 Monate	16	1,4	0,6	0,26	0,09	8	1,4	0,5	0,37	0,18	-0,11	-0,47	0,25	0,5529	.	-0,26	-1,11	0,59
≥ 18 Monate	34	1,5	0,7	0,15	0,07	17	1,6	0,9	0,12	0,16	0,03	-0,29	0,35	0,8544	.	0,06	-0,52	0,64
Hatten Sie Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren?																		
Zeit s. Diag metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,183163146	.	.	.
< 18 Monate	16	1,3	0,4	0,35	0,08	8	1,3	0,5	0,31	0,16	0,04	-0,3	0,38	0,8118	.	0,1	-0,75	0,95
≥ 18 Monate	34	1,3	0,7	0,14	0,06	17	1,3	0,6	0,32	0,15	-0,18	-0,48	0,12	0,2445	.	-0,38	-0,96	0,21
Fühlten Sie sich angespannt?																		
Zeit s. Diag metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,364758924	.	.	.
< 18 Monate	16	1,3	0,4	0,09	0,1	8	1,6	0,5	-0,06	0,16	0,15	-0,17	0,47	0,35	.	0,35	-0,5	1,2
≥ 18 Monate	34	1,4	0,5	0,1	0,08	17	1,4	0,6	-0,18	0,15	0,28	0,01	0,56	0,0453	.	0,53	-0,06	1,12

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Haben Sie sich Sorgen gemacht?																		
Zeit s. Diag metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,902504956	.	.	.
< 18 Monate	16	1,4	0,6	0,1	0,09	8	1,6	0,7	0,06	0,15	0,04	-0,27	0,35	0,7862	.	0,11	-0,74	0,96
≥ 18 Monate	34	1,5	0,5	-0,02	0,07	17	1,5	0,6	-0,04	0,14	0,02	-0,25	0,3	0,8597	.	0,05	-0,53	0,63
Waren Sie reizbar?																		
Zeit s. Diag metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,719527549	.	.	.
< 18 Monate	16	1,5	0,6	0,07	0,08	8	1,8	1	0,33	0,16	-0,26	-0,61	0,09	0,141	.	-0,66	-1,53	0,21
≥ 18 Monate	34	1,6	0,6	-0,05	0,06	17	1,6	0,5	0,27	0,15	-0,32	-0,63	-0,02	0,039	.	-0,7	-1,3	-0,11
Fühlten Sie sich niedergeschlagen?																		
Zeit s. Diag metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,991839268	.	.	.
< 18 Monate	16	1,4	0,6	0,11	0,09	8	1,8	0,7	0,36	0,17	-0,25	-0,59	0,1	0,1619	.	-0,6	-1,47	0,26
≥ 18 Monate	34	1,5	0,7	0,03	0,07	17	1,5	0,5	0,28	0,15	-0,25	-0,56	0,06	0,1108	.	-0,51	-1,1	0,08
Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?																		
Zeit s. Diag metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,068609249	.	.	.
< 18 Monate	16	1,4	0,6	0,14	0,07	8	1,8	0,5	-0,06	0,14	0,19	-0,12	0,5	0,2252	.	0,57	-0,3	1,43
≥ 18 Monate	34	1,4	0,5	0,05	0,05	17	1,6	0,8	0,13	0,13	-0,09	-0,36	0,18	0,517	.	-0,23	-0,81	0,35

Tabelle 4-86: Subgruppenanalyse für „Morbidität anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30“ nach Art der Metastasierung in der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen?																		
Metastasierung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		.	0,077830929	.	.	.
Solitär	9	1,8	0,7	0,39	0,13	4	1,8	1	0,02	0,25	0,37	-0,14	0,88	0,1545	.	0,82	-0,4	2,04
Multipel	41	1,9	0,8	0,17	0,08	21	2,1	0,8	0,23	0,17	-0,06	-0,4	0,27	0,7194	.	-0,09	-0,62	0,43
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?																		
Metastasierung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		.	0,91335919	.	.	.
Solitär	9	2,1	0,8	0,25	0,1	4	2,3	0,5	0,21	0,21	0,04	-0,41	0,49	0,8553	.	0,11	-1,07	1,29
Multipel	41	1,9	0,8	0,17	0,06	21	2,2	0,7	0,1	0,14	0,07	-0,22	0,35	0,6568	.	0,13	-0,39	0,66
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?																		
Metastasierung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		.	0,966200521	.	.	.
Solitär	9	1,2	0,4	0,35	0,11	4	1,5	0,6	0,55	0,22	-0,2	-0,66	0,26	0,3936	.	-0,52	-1,72	0,67
Multipel	41	1,1	0,4	0,19	0,06	21	1,3	0,7	0,38	0,15	-0,19	-0,49	0,11	0,206	.	-0,37	-0,9	0,16
Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?																		
Metastasierung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		.	0,609082391	.	.	.
Solitär	9	1,2	0,4	0,42	0,12	4	1,3	0,5	0,36	0,23	0,06	-0,43	0,55	0,8064	.	0,15	-1,03	1,33
Multipel	41	1,6	0,6	0,13	0,07	21	1,6	0,8	0,19	0,16	-0,06	-0,38	0,26	0,7134	.	-0,11	-0,63	0,42
Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?																		
Metastasierung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.		.	0,534797635	.	.	.

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Solitär	9	1	0	0,21	0,06	4	1,3	0,5	0,23	0,14	-0,02	-0,31	0,27	0,8725	.	-0,1	-1,28	1,08
Multipel	41	1	0,2	0,08	0,03	21	1	0,2	0,19	0,09	-0,11	-0,29	0,07	0,2243	.	-0,37	-0,9	0,16
Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?																		
Metastasierung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,595771678	.	.	.
Solitär	9	1,4	0,5	0,3	0,13	4	1,5	1	0,01	0,23	0,29	-0,18	0,76	0,227	.	0,67	-0,53	1,88
Multipel	41	1,4	0,7	0,27	0,09	21	1,6	0,9	0,09	0,17	0,17	-0,14	0,48	0,2793	.	0,27	-0,26	0,79
Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?																		
Metastasierung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,929513394	.	.	.
Solitär	9	1,4	0,5	0,31	0,14	4	1,5	1	0,06	0,25	0,25	-0,25	0,74	0,3288	.	0,51	-0,68	1,7
Multipel	41	1,5	0,6	0,34	0,11	21	1,9	1	0,12	0,18	0,22	-0,1	0,55	0,1783	.	0,3	-0,23	0,83
Waren Sie kurzatmig?																		
Metastasierung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,741600778	.	.	.
Solitär	9	1,3	0,5	0,05	0,09	4	1,5	0,6	-0,01	0,19	0,06	-0,33	0,45	0,7669	.	0,18	-1	1,36
Multipel	41	1,6	0,6	0,2	0,06	21	1,6	0,7	0,2	0,13	0	-0,26	0,25	0,9818	.	-0,01	-0,53	0,52
Hatten Sie Schmerzen?																		
Metastasierung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,949321307	.	.	.
Solitär	9	1,3	0,5	0,13	0,11	4	1,5	0,6	0,01	0,22	0,12	-0,34	0,58	0,619	.	0,3	-0,88	1,48
Multipel	41	1,7	0,7	0,24	0,06	21	1,8	0,8	0,14	0,15	0,1	-0,19	0,4	0,4982	.	0,2	-0,33	0,72
Mussten Sie sich ausruhen?																		
Metastasierung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,857169742	.	.	.

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Solitär	9	1,7	0,7	0,12	0,12	4	2,3	1	0,23	0,22	-0,11	-0,57	0,35	0,6356	.	-0,27	-1,45	0,92
Multipel	41	2	0,5	0,15	0,08	21	1,8	0,7	0,22	0,16	-0,07	-0,37	0,23	0,6446	.	-0,12	-0,64	0,41
Hatten Sie Schlafstörungen?																		
Metastasierung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,148509794	.	.	.
Solitär	9	1,3	0,5	0,07	0,11	4	1,5	0,6	0,38	0,22	-0,31	-0,78	0,15	0,1817	.	-0,79	-2	0,43
Multipel	41	1,7	0,9	0,16	0,07	21	1,6	0,6	0,15	0,15	0,01	-0,3	0,31	0,9704	.	0,01	-0,52	0,54
Fühlten Sie sich schwach?																		
Metastasierung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,68602161	.	.	.
Solitär	9	1,8	0,4	0,23	0,12	4	1,5	0,6	0,25	0,24	-0,02	-0,51	0,48	0,9448	.	-0,04	-1,22	1,14
Multipel	41	1,8	0,5	0,14	0,08	21	1,8	0,5	0,26	0,17	-0,11	-0,43	0,21	0,4919	.	-0,18	-0,71	0,35
Hatten Sie Appetitmangel?																		
Metastasierung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,876795353	.	.	.
Solitär	9	1,8	0,8	0,19	0,14	4	1,8	1	0,4	0,25	-0,21	-0,72	0,31	0,4333	.	-0,44	-1,63	0,75
Multipel	41	1,4	0,6	0,21	0,09	21	1,4	0,5	0,45	0,18	-0,24	-0,58	0,09	0,1573	.	-0,36	-0,89	0,17
War Ihnen übel?																		
Metastasierung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,208448181	.	.	.
Solitär	9	1,1	0,3	0,24	0,11	4	1,8	1	0,18	0,22	0,06	-0,4	0,52	0,7995	.	0,16	-1,02	1,33
Multipel	41	1,2	0,5	0,12	0,06	21	1,1	0,5	0,35	0,15	-0,22	-0,51	0,07	0,1285	.	-0,43	-0,96	0,1
Haben Sie erbrochen?																		
Metastasierung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,000332014	.	.	.

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Solitär	9	1	0	0,28	0,08	4	1,5	1	-0,2	0,17	0,48	0,12	0,85	0,0102	.	1,61	0,28	2,94
Multipel	41	1,1	0,3	0,04	0,05	21	1,1	0,4	0,21	0,11	-0,17	-0,4	0,06	0,1493	.	-0,43	-0,96	0,1
Hatten Sie Verstopfung?																		
Metastasierung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,009878121	.	.	.
Solitär	9	1,3	0,7	0,31	0,09	4	1	0	-0,15	0,19	0,46	0,06	0,86	0,0242	.	1,42	0,12	2,71
Multipel	41	1,4	0,7	0,03	0,05	21	1,7	0,9	0,08	0,13	-0,05	-0,3	0,21	0,7231	.	-0,11	-0,64	0,42
Hatten Sie Durchfall?																		
Metastasierung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,436656636	.	.	.
Solitär	9	1,2	0,4	0,15	0,09	4	1,5	1	-0,18	0,19	0,33	-0,09	0,75	0,1193	.	1	-0,24	2,24
Multipel	41	1,3	0,5	0,09	0,04	21	1,3	0,5	-0,08	0,12	0,17	-0,08	0,43	0,1836	.	0,44	-0,09	0,97
Waren Sie müde?																		
Metastasierung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,96101031	.	.	.
Solitär	9	1,4	0,5	0,23	0,12	4	2,5	0,6	-0,01	0,21	0,24	-0,2	0,68	0,2825	.	0,59	-0,61	1,79
Multipel	41	2	0,6	0,25	0,09	21	2	0,5	0,02	0,15	0,23	-0,05	0,51	0,1076	.	0,37	-0,16	0,9
Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?																		
Metastasierung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,613095498	.	.	.
Solitär	9	1,3	0,7	0,2	0,11	4	1,8	1	0,12	0,22	0,07	-0,4	0,54	0,7667	.	0,18	-1	1,36
Multipel	41	1,5	0,7	0,17	0,07	21	1,5	0,8	0,22	0,16	-0,04	-0,35	0,26	0,7791	.	-0,08	-0,61	0,45
Hatten Sie Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren?																		
Metastasierung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,260107604	.	.	.

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Solitär	9	1,1	0,3	0,41	0,1	4	1,3	0,5	0,33	0,21	0,09	-0,35	0,52	0,7024	.	0,23	-0,95	1,41
Multipel	41	1,3	0,6	0,15	0,06	21	1,3	0,6	0,31	0,14	-0,15	-0,44	0,13	0,2894	.	-0,31	-0,84	0,22
Fühlten Sie sich angespannt?																		
Metastasierung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,020114608	.	.	.
Solitär	9	1,3	0,5	0,29	0,11	4	1,8	1	-0,3	0,2	0,59	0,19	0,99	0,0042	.	1,59	0,26	2,91
Multipel	41	1,3	0,5	0,05	0,08	21	1,4	0,5	-0,09	0,14	0,15	-0,11	0,41	0,2715	.	0,26	-0,27	0,79
Haben Sie sich Sorgen gemacht?																		
Metastasierung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,563572364	.	.	.
Solitär	9	1,6	0,5	0,05	0,1	4	2	1,2	0,12	0,19	-0,07	-0,46	0,33	0,7443	.	-0,18	-1,36	1
Multipel	41	1,5	0,6	0,01	0,07	21	1,5	0,5	-0,04	0,14	0,04	-0,22	0,3	0,7427	.	0,08	-0,44	0,61
Waren Sie reizbar?																		
Metastasierung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,299391394	.	.	.
Solitär	9	1,7	0,7	0,08	0,1	4	2	0	0,57	0,21	-0,49	-0,94	-0,04	0,0323	.	-1,32	-2,6	-0,04
Multipel	41	1,6	0,6	-0,04	0,06	21	1,6	0,7	0,23	0,14	-0,26	-0,55	0,02	0,071	.	-0,55	-1,08	-0,01
Fühlten Sie sich niedergeschlagen?																		
Metastasierung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,593692182	.	.	.
Solitär	9	1,3	0,5	0,29	0,1	4	2	0,8	0,47	0,21	-0,17	-0,62	0,27	0,4379	.	-0,47	-1,66	0,72
Multipel	41	1,5	0,7	0,01	0,06	21	1,5	0,5	0,29	0,14	-0,29	-0,57	0	0,0477	.	-0,57	-1,11	-0,04
Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?																		
Metastasierung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,096408651	.	.	.

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Solitär	9	1,2	0,4	0,3	0,09	4	2	0,8	0,03	0,18	0,28	-0,13	0,68	0,1793	.	0,86	-0,37	2,08
Multipel	41	1,4	0,5	0,03	0,04	21	1,6	0,7	0,08	0,12	-0,05	-0,3	0,19	0,6736	.	-0,14	-0,66	0,39

Tabelle 4-87: Subgruppenanalyse für „Morbidität anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30“ nach Anzahl vorheriger Therapielinien in der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen?																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,409578378	.	.	.
≤ 3	23	2	0,7	0,29	0,1	4	2,3	0,5	0,18	0,23	0,12	-0,34	0,57	0,6103	.	0,24	-0,82	1,31
> 3	27	1,8	0,8	0,14	0,09	21	2	0,9	0,2	0,18	-0,06	-0,41	0,29	0,7271	.	-0,09	-0,66	0,48
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,104568496	.	.	.
≤ 3	23	1,9	0,8	0,29	0,07	4	2,5	0,6	0,04	0,19	0,25	-0,14	0,65	0,205	.	0,74	-0,34	1,82
> 3	27	2	0,9	0,1	0,06	21	2,2	0,7	0,16	0,14	-0,06	-0,35	0,24	0,7031	.	-0,11	-0,68	0,46

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,684145597	.	.	.
≤ 3	23	1,2	0,5	0,33	0,07	4	1,3	0,5	0,51	0,2	-0,17	-0,57	0,23	0,3959	.	-0,47	-1,54	0,6
> 3	27	1,1	0,4	0,13	0,07	21	1,4	0,7	0,38	0,15	-0,25	-0,56	0,05	0,1022	.	-0,48	-1,06	0,1
Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,688166655	.	.	.
≤ 3	23	1,6	0,6	0,19	0,09	4	1,8	0,5	0,14	0,22	0,05	-0,39	0,49	0,8235	.	0,12	-0,95	1,18
> 3	27	1,5	0,6	0,17	0,08	21	1,5	0,8	0,21	0,17	-0,04	-0,37	0,3	0,8356	.	-0,06	-0,63	0,51
Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,81139626	.	.	.
≤ 3	23	1	0,2	0,13	0,04	4	1,3	0,5	0,21	0,13	-0,08	-0,34	0,17	0,5321	.	-0,36	-1,43	0,7
> 3	27	1	0	0,08	0,04	21	1	0,2	0,19	0,09	-0,11	-0,3	0,08	0,2453	.	-0,34	-0,92	0,23
Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,405765606	.	.	.
≤ 3	23	1,5	0,8	0,35	0,1	4	1,8	1	0,06	0,22	0,28	-0,14	0,7	0,1851	.	0,6	-0,48	1,67
> 3	27	1,3	0,5	0,21	0,09	21	1,6	0,9	0,1	0,17	0,12	-0,2	0,44	0,4747	.	0,19	-0,39	0,76
Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?																		

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,33044145	.	.	.
≤ 3	23	1,4	0,6	0,42	0,11	4	2,3	0,5	0,08	0,23	0,34	-0,1	0,79	0,1277	.	0,61	-0,46	1,69
> 3	27	1,5	0,6	0,27	0,11	21	1,7	1	0,13	0,18	0,14	-0,2	0,47	0,4155	.	0,2	-0,38	0,77
Waren Sie kurzatmig?																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,204173198	.	.	.
≤ 3	23	1,5	0,5	0,17	0,06	4	1,5	0,6	0,01	0,17	0,16	-0,18	0,51	0,3528	.	0,5	-0,57	1,57
> 3	27	1,6	0,7	0,18	0,06	21	1,6	0,7	0,23	0,13	-0,05	-0,31	0,21	0,7115	.	-0,11	-0,68	0,46
Hatten Sie Schmerzen?																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,533115086	.	.	.
≤ 3	23	1,9	0,8	0,21	0,08	4	1,8	0,5	0,02	0,2	0,19	-0,21	0,6	0,349	.	0,51	-0,56	1,58
> 3	27	1,5	0,6	0,23	0,07	21	1,8	0,8	0,16	0,15	0,07	-0,24	0,38	0,6488	.	0,13	-0,44	0,7
Mussten Sie sich ausruhen?																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,202825436	.	.	.
≤ 3	23	2	0,6	0,18	0,09	4	2,3	0,5	0,09	0,21	0,09	-0,31	0,49	0,6557	.	0,2	-0,86	1,27
> 3	27	1,9	0,6	0,11	0,09	21	1,8	0,7	0,27	0,16	-0,15	-0,46	0,15	0,3236	.	-0,26	-0,83	0,31
Hatten Sie Schlafstörungen?																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,198220483	.	.	.

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
≤ 3	23	1,9	1	0,09	0,08	4	1,5	0,6	0,32	0,21	-0,23	-0,64	0,18	0,2745	.	-0,55	-1,62	0,53
> 3	27	1,4	0,6	0,18	0,08	21	1,6	0,6	0,15	0,16	0,03	-0,28	0,34	0,8646	.	0,05	-0,52	0,62
Fühlten Sie sich schwach?																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,586742421	.	.	.
≤ 3	23	1,9	0,5	0,13	0,09	4	1,8	0,5	0,29	0,22	-0,16	-0,59	0,27	0,468	.	-0,34	-1,41	0,72
> 3	27	1,8	0,5	0,19	0,09	21	1,8	0,5	0,24	0,17	-0,05	-0,38	0,28	0,776	.	-0,08	-0,65	0,49
Hatten Sie Appetitmangel?																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,060819445	.	.	.
≤ 3	23	1,6	0,8	0,27	0,1	4	1,8	1	0,23	0,23	0,05	-0,41	0,5	0,8387	.	0,1	-0,97	1,16
> 3	27	1,3	0,6	0,16	0,09	21	1,4	0,5	0,52	0,18	-0,36	-0,71	-0,02	0,0401	.	-0,55	-1,13	0,03
War Ihnen übel?																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,005035169	.	.	.
≤ 3	23	1,2	0,5	0,21	0,08	4	1,5	1	-0,01	0,2	0,22	-0,18	0,61	0,2791	.	0,57	-0,5	1,65
> 3	27	1,2	0,4	0,09	0,07	21	1,2	0,5	0,41	0,15	-0,32	-0,61	-0,03	0,0331	.	-0,61	-1,19	-0,03
Haben Sie erbrochen?																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,025011189	.	.	.
≤ 3	23	1,1	0,3	0,08	0,06	4	1,5	1	-0,15	0,16	0,23	-0,1	0,55	0,169	.	0,78	-0,3	1,86

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
> 3	27	1,1	0,3	0,08	0,05	21	1,1	0,4	0,21	0,12	-0,13	-0,37	0,11	0,2827	.	-0,31	-0,89	0,26
Hatten Sie Verstopfung?																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,623987104	.	.	.
≤ 3	23	1,4	0,8	0,05	0,06	4	1,3	0,5	-0,09	0,18	0,14	-0,22	0,49	0,4566	.	0,43	-0,64	1,49
> 3	27	1,3	0,6	0,1	0,06	21	1,7	0,9	0,05	0,13	0,05	-0,22	0,32	0,7132	.	0,11	-0,46	0,68
Hatten Sie Durchfall?																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,078275182	.	.	.
≤ 3	23	1,3	0,5	0,15	0,06	4	2	0,8	0,23	0,18	-0,08	-0,45	0,29	0,6732	.	-0,27	-1,34	0,79
> 3	27	1,3	0,4	0,06	0,05	21	1,2	0,4	-0,18	0,12	0,25	-0,01	0,51	0,0606	.	0,59	0	1,17
Waren Sie müde?																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,614660044	.	.	.
≤ 3	23	2	0,6	0,27	0,1	4	2,3	0,5	-0,02	0,2	0,29	-0,09	0,66	0,134	.	0,62	-0,46	1,69
> 3	27	1,7	0,6	0,23	0,09	21	2	0,5	0,03	0,15	0,2	-0,09	0,49	0,1808	.	0,33	-0,24	0,9
Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,048149929	.	.	.
≤ 3	23	1,7	0,7	0,22	0,08	4	2	0,8	-0,05	0,21	0,27	-0,15	0,68	0,2068	.	0,67	-0,41	1,75
> 3	27	1,3	0,6	0,15	0,07	21	1,5	0,8	0,28	0,16	-0,13	-0,44	0,18	0,4101	.	-0,23	-0,81	0,34
Hatten Sie Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren?																		

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,802783309	.	.	.
≤ 3	23	1,4	0,8	0,25	0,08	4	1,5	0,6	0,33	0,2	-0,08	-0,48	0,31	0,6723	.	-0,22	-1,29	0,84
> 3	27	1,1	0,3	0,16	0,07	21	1,2	0,5	0,29	0,15	-0,13	-0,43	0,16	0,3829	.	-0,25	-0,82	0,32
Fühlten Sie sich angespannt?																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,919919032	.	.	.
≤ 3	23	1,4	0,5	0,11	0,09	4	2,3	0,5	-0,13	0,2	0,24	-0,13	0,61	0,2095	.	0,54	-0,53	1,62
> 3	27	1,3	0,5	0,09	0,09	21	1,3	0,5	-0,13	0,15	0,22	-0,05	0,49	0,1134	.	0,39	-0,18	0,97
Haben Sie sich Sorgen gemacht?																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,024343747	.	.	.
≤ 3	23	1,6	0,6	0,08	0,08	4	2,3	0,5	0,38	0,18	-0,3	-0,65	0,05	0,0924	.	-0,77	-1,85	0,31
> 3	27	1,4	0,5	-0,03	0,08	21	1,4	0,6	-0,11	0,14	0,08	-0,18	0,34	0,5516	.	0,15	-0,42	0,73
Waren Sie reizbar?																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,587464747	.	.	.
≤ 3	23	1,6	0,7	0,03	0,07	4	1,8	0,5	0,43	0,2	-0,4	-0,8	0	0,0485	.	-1,12	-2,22	-0,01
> 3	27	1,6	0,6	-0,05	0,06	21	1,6	0,7	0,24	0,15	-0,3	-0,59	0	0,0524	.	-0,57	-1,16	0,01
Fühlten Sie sich niedergeschlagen?																		

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,156855106	.	.	.
≤ 3	23	1,6	0,8	0,07	0,08	4	2	0	0,54	0,2	-0,47	-0,86	-0,07	0,0208	.	-1,2	-2,31	-0,09
> 3	27	1,3	0,5	0,04	0,07	21	1,5	0,6	0,24	0,15	-0,2	-0,49	0,1	0,196	.	-0,36	-0,94	0,21
Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,074628626	.	.	.
≤ 3	23	1,3	0,6	0,21	0,06	4	1,5	0,6	0,03	0,17	0,18	-0,16	0,53	0,2998	.	0,65	-0,43	1,72
> 3	27	1,4	0,5	-0,03	0,05	21	1,7	0,7	0,09	0,12	-0,13	-0,38	0,13	0,3285	.	-0,3	-0,88	0,27

Tabelle 4-88: Subgruppenanalyse für „Morbidität anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30“ nach Anzahl vorheriger Therapielinien nach Diagnose der metastasierten Erkrankung in der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen?																		
Anzahl Tx. nach D.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,443111533	.	.	.

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
metas. Erkr.																		
≤ 3	28	2	0,8	0,28	0,1	11	2,3	0,6	0,3	0,18	-0,02	-0,38	0,33	0,8991	.	-0,04	-0,74	0,66
> 3	22	1,7	0,6	0,13	0,1	14	1,9	0,9	0,01	0,19	0,11	-0,27	0,5	0,5586	.	0,19	-0,48	0,86
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?																		
Anzahl Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,641680931	.	.	.
≤ 3	28	2	0,9	0,27	0,07	11	2,4	0,5	0,22	0,15	0,05	-0,26	0,36	0,7487	.	0,12	-0,57	0,82
> 3	22	1,9	0,8	0,09	0,07	14	2,1	0,8	-0,03	0,16	0,12	-0,2	0,45	0,4615	.	0,27	-0,4	0,94
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?																		
Anzahl Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,637386333	.	.	.
≤ 3	28	1,1	0,4	0,27	0,07	11	1,5	0,7	0,47	0,16	-0,2	-0,52	0,11	0,2092	.	-0,47	-1,18	0,23
> 3	22	1,2	0,4	0,16	0,07	14	1,3	0,6	0,29	0,17	-0,13	-0,47	0,21	0,4603	.	-0,27	-0,94	0,41
Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?																		
Anzahl Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,044255982	.	.	.
≤ 3	28	1,6	0,6	0,16	0,08	11	1,4	0,5	0,31	0,17	-0,15	-0,5	0,19	0,3777	.	-0,32	-1,02	0,38
> 3	22	1,5	0,7	0,21	0,08	14	1,6	0,9	0,01	0,18	0,2	-0,17	0,56	0,2927	.	0,37	-0,31	1,04
Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?																		

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Anzahl Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,336907756	.	.	.
≤ 3	28	1	0,2	0,11	0,04	11	1,1	0,3	0,24	0,1	-0,13	-0,32	0,07	0,1972	.	-0,5	-1,2	0,21
> 3	22	1	0	0,09	0,04	14	1,1	0,3	0,12	0,1	-0,03	-0,24	0,18	0,7607	.	-0,11	-0,78	0,56
Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?																		
Anzahl Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,144214173	.	.	.
≤ 3	28	1,5	0,7	0,32	0,09	11	1,6	0,8	0,21	0,17	0,1	-0,22	0,43	0,5277	.	0,2	-0,5	0,9
> 3	22	1,3	0,5	0,23	0,1	14	1,6	1	-0,11	0,18	0,34	-0,01	0,69	0,0566	.	0,61	-0,08	1,29
Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?																		
Anzahl Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,119692393	.	.	.
≤ 3	28	1,4	0,6	0,42	0,11	11	1,8	0,8	0,28	0,19	0,13	-0,21	0,47	0,4401	.	0,22	-0,48	0,91
> 3	22	1,5	0,7	0,26	0,11	14	1,8	1,1	-0,14	0,2	0,39	0,03	0,76	0,0335	.	0,62	-0,06	1,31
Waren Sie kurzatmig?																		
Anzahl Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,762127902	.	.	.
≤ 3	28	1,5	0,5	0,18	0,06	11	1,7	0,9	0,2	0,13	-0,02	-0,29	0,25	0,8785	.	-0,06	-0,75	0,64
> 3	22	1,7	0,7	0,17	0,06	14	1,4	0,5	0,15	0,14	0,02	-0,27	0,31	0,8873	.	0,05	-0,62	0,72

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Hatten Sie Schmerzen?																		
Anzahl Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,332391679	.	.	.
≤ 3	28	1,8	0,8	0,26	0,07	11	1,9	0,7	0,22	0,16	0,04	-0,28	0,35	0,8091	.	0,09	-0,61	0,79
> 3	22	1,5	0,6	0,19	0,07	14	1,6	0,8	0	0,17	0,2	-0,14	0,54	0,2597	.	0,41	-0,27	1,08
Mussten Sie sich ausruhen?																		
Anzahl Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,678602686	.	.	.
≤ 3	28	1,9	0,6	0,16	0,09	11	1,9	0,5	0,27	0,17	-0,1	-0,42	0,21	0,5239	.	-0,21	-0,9	0,49
> 3	22	1,9	0,6	0,12	0,09	14	1,9	0,9	0,16	0,18	-0,04	-0,38	0,31	0,8303	.	-0,07	-0,74	0,6
Hatten Sie Schlafstörungen?																		
Anzahl Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,02414446	.	.	.
≤ 3	28	1,8	0,9	0,07	0,08	11	1,5	0,5	0,28	0,16	-0,2	-0,52	0,12	0,2116	.	-0,43	-1,14	0,27
> 3	22	1,4	0,6	0,21	0,08	14	1,6	0,6	0,05	0,17	0,16	-0,18	0,5	0,355	.	0,32	-0,36	0,99
Fühlten Sie sich schwach?																		
Anzahl Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,087310461	.	.	.
≤ 3	28	1,9	0,4	0,17	0,09	11	1,7	0,5	0,36	0,17	-0,2	-0,54	0,14	0,2494	.	-0,38	-1,09	0,32

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
> 3	22	1,8	0,5	0,16	0,09	14	1,8	0,6	0,07	0,19	0,09	-0,27	0,45	0,6273	.	0,16	-0,51	0,83
Hatten Sie Appetitmangel?																		
Anzahl Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,188236083	.	.	.
≤ 3	28	1,5	0,7	0,22	0,1	11	1,3	0,6	0,55	0,18	-0,33	-0,69	0,03	0,0712	.	-0,59	-1,3	0,12
> 3	22	1,3	0,6	0,19	0,1	14	1,6	0,5	0,28	0,2	-0,09	-0,48	0,29	0,6318	.	-0,16	-0,83	0,51
War Ihnen übel?																		
Anzahl Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,949222646	.	.	.
≤ 3	28	1,2	0,5	0,18	0,07	11	1,2	0,6	0,35	0,15	-0,17	-0,48	0,14	0,2779	.	-0,39	-1,09	0,31
> 3	22	1,2	0,4	0,1	0,07	14	1,3	0,6	0,26	0,16	-0,16	-0,49	0,17	0,3419	.	-0,33	-1,01	0,34
Haben Sie erbrochen?																		
Anzahl Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,883484007	.	.	.
≤ 3	28	1,1	0,3	0,08	0,06	11	1,2	0,6	0,14	0,12	-0,06	-0,31	0,19	0,638	.	-0,18	-0,88	0,52
> 3	22	1,1	0,4	0,08	0,06	14	1,1	0,5	0,12	0,13	-0,04	-0,31	0,23	0,7634	.	-0,11	-0,78	0,56
Hatten Sie Verstopfung?																		
Anzahl Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,077232899	.	.	.

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
≤ 3	28	1,4	0,7	0,05	0,06	11	1,5	0,5	0,1	0,14	-0,05	-0,33	0,23	0,7318	.	-0,13	-0,83	0,56
> 3	22	1,4	0,6	0,11	0,06	14	1,6	1,1	-0,1	0,15	0,2	-0,09	0,5	0,1784	.	0,5	-0,18	1,18
Hatten Sie Durchfall?																		
Anzahl Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,93842344	.	.	.
≤ 3	28	1,3	0,5	0,17	0,05	11	1,5	0,7	-0,04	0,13	0,21	-0,06	0,49	0,1303	.	0,65	-0,07	1,36
> 3	22	1,3	0,5	0,03	0,05	14	1,3	0,5	-0,17	0,14	0,2	-0,09	0,49	0,1786	.	0,52	-0,16	1,2
Waren Sie müde?																		
Anzahl Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,0757931	.	.	.
≤ 3	28	2	0,6	0,25	0,09	11	2,2	0,4	0,12	0,16	0,13	-0,17	0,42	0,3964	.	0,25	-0,45	0,95
> 3	22	1,7	0,6	0,25	0,09	14	1,9	0,6	-0,13	0,17	0,39	0,07	0,7	0,0171	.	0,72	0,03	1,41
Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?																		
Anzahl Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,629800602	.	.	.
≤ 3	28	1,6	0,7	0,23	0,08	11	1,7	0,8	0,27	0,16	-0,04	-0,37	0,28	0,7871	.	-0,1	-0,8	0,6
> 3	22	1,3	0,6	0,13	0,08	14	1,4	0,9	0,09	0,17	0,03	-0,31	0,38	0,8455	.	0,07	-0,6	0,74
Hatten Sie Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren?																		
Anzahl Tx. nach D.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,090849332	.	.	.

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
metas. Erkr.																		
≤ 3	28	1,4	0,7	0,22	0,07	11	1,2	0,4	0,41	0,15	-0,19	-0,5	0,11	0,2086	.	-0,45	-1,16	0,25
> 3	22	1,1	0,3	0,18	0,07	14	1,4	0,6	0,11	0,16	0,07	-0,26	0,4	0,6789	.	0,15	-0,53	0,82
Fühlten Sie sich angespannt?																		
Anzahl Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,218292136	.	.	.
≤ 3	28	1,4	0,5	0,1	0,09	11	1,8	0,6	-0,05	0,15	0,16	-0,13	0,44	0,2751	.	0,32	-0,38	1,03
> 3	22	1,2	0,4	0,09	0,09	14	1,1	0,4	-0,24	0,16	0,33	0,03	0,63	0,031	.	0,65	-0,03	1,34
Haben Sie sich Sorgen gemacht?																		
Anzahl Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,163823249	.	.	.
≤ 3	28	1,6	0,6	0,07	0,08	11	1,9	0,7	0,12	0,14	-0,04	-0,31	0,23	0,7624	.	-0,1	-0,79	0,6
> 3	22	1,4	0,5	-0,05	0,08	14	1,3	0,5	-0,2	0,15	0,15	-0,14	0,44	0,3148	.	0,32	-0,35	1
Waren Sie reizbar?																		
Anzahl Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,808055491	.	.	.
≤ 3	28	1,6	0,6	0,04	0,07	11	1,6	0,5	0,32	0,15	-0,27	-0,58	0,03	0,081	.	-0,68	-1,39	0,04
> 3	22	1,5	0,6	-0,08	0,07	14	1,6	0,8	0,23	0,16	-0,31	-0,64	0,02	0,0638	.	-0,68	-1,37	0,01
Fühlten Sie sich niedergeschlagen?																		

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Anzahl Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,238725286	.	.	.
≤ 3	28	1,5	0,8	0,09	0,07	11	1,7	0,6	0,41	0,15	-0,31	-0,62	-0,01	0,0451	.	-0,72	-1,43	0
> 3	22	1,3	0,5	0,02	0,07	14	1,5	0,5	0,15	0,17	-0,13	-0,46	0,2	0,4342	.	-0,27	-0,95	0,4
Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?																		
Anzahl Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,347880212	.	.	.
≤ 3	28	1,4	0,6	0,13	0,05	11	1,5	0,5	0,05	0,13	0,08	-0,19	0,35	0,5696	.	0,23	-0,47	0,93
> 3	22	1,3	0,5	0,01	0,06	14	1,9	0,8	0,06	0,14	-0,06	-0,36	0,24	0,6997	.	-0,15	-0,82	0,52

Tabelle 4-89: Subgruppenanalyse für „Morbidität anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30“ nach KRAS-Mutation in der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen?																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,388774478	.	.	.
Ja	19	2	0,7	0,14	0,11	7	1,9	0,7	0,24	0,2	-0,1	-0,5	0,3	0,6191	.	-0,2	-1,07	0,67
Nein	18	1,9	0,9	0,3	0,1	10	2,4	1	0,28	0,2	0,01	-0,39	0,42	0,9517	.	0,02	-0,75	0,8
Unbekannt	13	1,6	0,7	0,15	0,11	8	1,8	0,7	-0,06	0,21	0,21	-0,22	0,65	0,3391	.	0,42	-0,47	1,31
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,229960347	.	.	.
Ja	19	2	0,9	0,12	0,08	7	1,9	0,7	0,15	0,17	-0,03	-0,37	0,31	0,8695	.	-0,08	-0,94	0,79
Nein	18	1,9	0,9	0,26	0,07	10	2,5	0,7	0,25	0,17	0,01	-0,34	0,36	0,9488	.	0,03	-0,75	0,8
Unbekannt	13	1,8	0,7	0,16	0,08	8	2,3	0,5	-0,13	0,18	0,29	-0,09	0,66	0,1344	.	0,71	-0,2	1,62
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,039968833	.	.	.
Ja	19	1,2	0,4	0,26	0,08	7	1,1	0,4	0,47	0,17	-0,21	-0,56	0,14	0,2287	.	-0,55	-1,43	0,33
Nein	18	1,2	0,5	0,12	0,08	10	1,6	0,7	0,48	0,17	-0,36	-0,72	0	0,0491	.	-0,83	-1,64	-0,03
Unbekannt	13	1,1	0,3	0,31	0,09	8	1,3	0,7	0,18	0,18	0,13	-0,25	0,52	0,5012	.	0,31	-0,57	1,2
Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?																		

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,023042242	.	.	.
Ja	19	1,7	0,5	0,08	0,09	7	1,3	0,5	0,14	0,19	-0,07	-0,45	0,31	0,7298	.	-0,15	-1,02	0,72
Nein	18	1,7	0,8	0,12	0,09	10	1,7	0,7	0,34	0,19	-0,21	-0,59	0,16	0,2645	.	-0,46	-1,24	0,33
Unbekannt	13	1,2	0,4	0,39	0,1	8	1,5	1,1	0,04	0,2	0,35	-0,06	0,76	0,0976	.	0,75	-0,16	1,66
Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,212995551	.	.	.
Ja	19	1	0	0,13	0,05	7	1	0	0,13	0,1	0	-0,22	0,21	0,9645	.	-0,02	-0,89	0,85
Nein	18	1,1	0,2	0,05	0,05	10	1,2	0,4	0,25	0,11	-0,21	-0,43	0,01	0,0658	.	-0,79	-1,59	0,01
Unbekannt	13	1	0	0,14	0,05	8	1	0	0,21	0,11	-0,06	-0,3	0,18	0,6169	.	-0,24	-1,12	0,65
Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,183692076	.	.	.
Ja	19	1,4	0,5	0,3	0,1	7	1,3	0,5	0,05	0,19	0,25	-0,11	0,61	0,1787	.	0,53	-0,35	1,41
Nein	18	1,5	0,9	0,27	0,1	10	1,8	0,9	0,28	0,19	-0,01	-0,38	0,36	0,9638	.	-0,02	-0,79	0,76
Unbekannt	13	1,3	0,5	0,22	0,11	8	1,6	1,2	-0,12	0,2	0,34	-0,06	0,74	0,0966	.	0,71	-0,19	1,62
Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,035604204	.	.	.
Ja	19	1,3	0,5	0,44	0,12	7	1,3	0,5	0,13	0,2	0,32	-0,06	0,69	0,098	.	0,59	-0,29	1,48

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Nein	18	1,6	0,7	0,28	0,11	10	2,1	1	0,35	0,2	-0,06	-0,45	0,32	0,7481	.	-0,11	-0,89	0,66
Unbekannt	13	1,5	0,7	0,26	0,12	8	1,9	1,1	-0,18	0,21	0,43	0,02	0,85	0,0386	.	0,84	-0,08	1,75
Waren Sie kurzatmig?																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,038428778	.	.	.
Ja	19	1,5	0,5	0,17	0,07	7	1,4	0,5	0,26	0,15	-0,09	-0,39	0,21	0,5356	.	-0,28	-1,15	0,59
Nein	18	1,8	0,6	0,1	0,07	10	2	0,8	0,2	0,15	-0,1	-0,4	0,21	0,5301	.	-0,26	-1,03	0,52
Unbekannt	13	1,3	0,6	0,29	0,08	8	1,1	0,4	0	0,16	0,29	-0,04	0,62	0,0843	.	0,79	-0,12	1,7
Hatten Sie Schmerzen?																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,291475053	.	.	.
Ja	19	1,6	0,7	0,16	0,08	7	1,6	0,8	0,14	0,17	0,02	-0,33	0,38	0,9028	.	0,06	-0,81	0,92
Nein	18	1,8	0,9	0,27	0,08	10	2,2	0,8	0,25	0,17	0,02	-0,33	0,38	0,9009	.	0,05	-0,72	0,83
Unbekannt	13	1,5	0,5	0,23	0,09	8	1,4	0,5	-0,07	0,19	0,3	-0,09	0,69	0,1271	.	0,71	-0,19	1,62
Mussten Sie sich ausruhen?																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,361265144	.	.	.
Ja	19	1,8	0,5	0,13	0,1	7	1,4	0,5	0,1	0,18	0,02	-0,33	0,38	0,8974	.	0,05	-0,81	0,92
Nein	18	2,2	0,5	0,1	0,09	10	2,2	0,8	0,33	0,18	-0,23	-0,59	0,13	0,2035	.	-0,48	-1,26	0,3
Unbekannt	13	1,7	0,6	0,22	0,1	8	1,9	0,6	0,25	0,19	-0,04	-0,42	0,35	0,852	.	-0,08	-0,96	0,8
Hatten Sie Schlafstörungen?																		

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,087489533	.	.	.
Ja	19	1,8	1	0,06	0,09	7	1,4	0,5	0,27	0,18	-0,21	-0,57	0,14	0,2397	.	-0,51	-1,38	0,37
Nein	18	1,6	0,9	0,17	0,09	10	1,9	0,6	0,24	0,18	-0,07	-0,43	0,29	0,6934	.	-0,16	-0,93	0,62
Unbekannt	13	1,4	0,5	0,2	0,09	8	1,4	0,5	-0,03	0,19	0,23	-0,16	0,62	0,2386	.	0,53	-0,37	1,42
Fühlten Sie sich schwach?																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,087782787	.	.	.
Ja	19	1,9	0,5	0,12	0,1	7	1,7	0,5	0,23	0,19	-0,11	-0,49	0,27	0,5595	.	-0,24	-1,11	0,63
Nein	18	1,8	0,5	0,17	0,09	10	1,9	0,6	0,44	0,19	-0,27	-0,65	0,11	0,1637	.	-0,54	-1,33	0,24
Unbekannt	13	1,7	0,5	0,19	0,1	8	1,6	0,5	0,01	0,2	0,18	-0,23	0,59	0,3809	.	0,38	-0,5	1,27
Hatten Sie Appetitmangel?																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,212819474	.	.	.
Ja	19	1,3	0,6	0,24	0,11	7	1,3	0,5	0,48	0,2	-0,25	-0,64	0,15	0,2232	.	-0,5	-1,38	0,38
Nein	18	1,5	0,7	0,18	0,1	10	1,6	0,7	0,58	0,2	-0,4	-0,8	0	0,0496	.	-0,76	-1,56	0,04
Unbekannt	13	1,6	0,8	0,19	0,11	8	1,4	0,5	0,21	0,21	-0,02	-0,45	0,42	0,9402	.	-0,03	-0,91	0,85
War Ihnen übel?																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,471742644	.	.	.
Ja	19	1,2	0,4	0,17	0,08	7	1	0	0,45	0,17	-0,28	-0,62	0,06	0,1091	.	-0,7	-1,59	0,18

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Nein	18	1,3	0,6	0,11	0,08	10	1,3	0,7	0,17	0,17	-0,05	-0,4	0,29	0,7565	.	-0,13	-0,9	0,65
Unbekannt	13	1,2	0,4	0,15	0,09	8	1,4	0,7	0,28	0,18	-0,13	-0,51	0,25	0,4973	.	-0,31	-1,2	0,58
Haben Sie erbrochen?																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,069985748	.	.	.
Ja	19	1,1	0,2	0,05	0,06	7	1	0	0,28	0,14	-0,23	-0,51	0,05	0,1022	.	-0,74	-1,63	0,15
Nein	18	1,2	0,4	0,07	0,06	10	1,2	0,6	-0,02	0,14	0,09	-0,19	0,37	0,5275	.	0,26	-0,51	1,04
Unbekannt	13	1,1	0,3	0,14	0,07	8	1,3	0,7	0,06	0,15	0,07	-0,23	0,38	0,6324	.	0,22	-0,66	1,11
Hatten Sie Verstopfung?																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,17953749	.	.	.
Ja	19	1,4	0,8	0	0,07	7	1,3	0,5	0,11	0,15	-0,11	-0,42	0,2	0,4869	.	-0,33	-1,2	0,55
Nein	18	1,4	0,7	0,12	0,07	10	1,9	1	-0,04	0,15	0,16	-0,16	0,47	0,3244	.	0,42	-0,36	1,2
Unbekannt	13	1,3	0,5	0,13	0,08	8	1,5	0,9	-0,06	0,16	0,2	-0,15	0,54	0,2605	.	0,53	-0,36	1,43
Hatten Sie Durchfall?																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,571122652	.	.	.
Ja	19	1,3	0,5	0,1	0,06	7	1,3	0,5	-0,16	0,15	0,26	-0,06	0,57	0,1067	.	0,82	-0,07	1,72
Nein	18	1,2	0,4	0,12	0,06	10	1,5	0,7	0,03	0,15	0,09	-0,22	0,41	0,5565	.	0,27	-0,51	1,04
Unbekannt	13	1,5	0,5	0,07	0,07	8	1,3	0,5	-0,19	0,16	0,26	-0,09	0,6	0,1456	.	0,72	-0,19	1,62
Waren Sie müde?																		

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,143556585	.	.	.
Ja	19	1,9	0,5	0,15	0,1	7	1,7	0,5	-0,01	0,17	0,17	-0,16	0,49	0,3163	.	0,37	-0,5	1,24
Nein	18	2	0,7	0,25	0,1	10	2,3	0,5	0,11	0,17	0,14	-0,19	0,47	0,4153	.	0,29	-0,49	1,07
Unbekannt	13	1,5	0,5	0,36	0,1	8	2	0,5	-0,11	0,18	0,47	0,11	0,83	0,0115	.	1,04	0,1	1,97
Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,229767163	.	.	.
Ja	19	1,6	0,7	0,18	0,09	7	1,1	0,4	0,21	0,18	-0,03	-0,4	0,33	0,8582	.	-0,08	-0,95	0,79
Nein	18	1,6	0,8	0,17	0,08	10	2,1	1	0,33	0,18	-0,16	-0,53	0,2	0,3792	.	-0,36	-1,14	0,42
Unbekannt	13	1,2	0,4	0,18	0,09	8	1,3	0,5	0	0,19	0,18	-0,22	0,58	0,3689	.	0,41	-0,48	1,3
Hatten Sie Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren?																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,004743675	.	.	.
Ja	19	1,2	0,4	0,24	0,08	7	1,3	0,5	0,23	0,16	0,02	-0,32	0,35	0,9292	.	0,04	-0,83	0,91
Nein	18	1,4	0,8	0,09	0,08	10	1,4	0,7	0,51	0,17	-0,41	-0,75	-0,07	0,0172	.	-0,99	-1,81	-0,18
Unbekannt	13	1,2	0,4	0,28	0,09	8	1,1	0,4	0,12	0,18	0,16	-0,2	0,53	0,3797	.	0,41	-0,48	1,29
Fühlten Sie sich angespannt?																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,151330471	.	.	.
Ja	19	1,4	0,5	0,07	0,09	7	1,3	0,5	-0,03	0,16	0,09	-0,21	0,4	0,5464	.	0,22	-0,65	1,09
Nein	18	1,3	0,5	0,08	0,09	10	1,6	0,7	-0,19	0,17	0,27	-0,05	0,59	0,1001	.	0,59	-0,2	1,38

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Unbekannt	13	1,2	0,4	0,17	0,1	8	1,4	0,5	-0,27	0,17	0,44	0,1	0,78	0,0112	.	1,04	0,1	1,97
Haben Sie sich Sorgen gemacht?																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,988869648	.	.	.
Ja	19	1,6	0,6	-0,06	0,09	7	1,3	0,5	-0,07	0,16	0,02	-0,29	0,32	0,9142	.	0,04	-0,82	0,91
Nein	18	1,3	0,5	0,13	0,08	10	1,8	0,6	0,09	0,16	0,04	-0,27	0,35	0,7966	.	0,1	-0,68	0,87
Unbekannt	13	1,5	0,5	-0,06	0,09	8	1,5	0,8	-0,08	0,17	0,02	-0,31	0,36	0,886	.	0,06	-0,82	0,94
Waren Sie reizbar?																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,284856666	.	.	.
Ja	19	1,8	0,7	-0,17	0,08	7	1,4	0,5	0,26	0,17	-0,43	-0,78	-0,08	0,0152	.	-1,13	-2,05	-0,21
Nein	18	1,4	0,5	0,06	0,07	10	1,6	0,5	0,36	0,17	-0,3	-0,64	0,05	0,0918	.	-0,71	-1,51	0,08
Unbekannt	13	1,5	0,5	0,06	0,08	8	1,9	1	0,17	0,18	-0,11	-0,48	0,27	0,5756	.	-0,26	-1,15	0,62
Fühlten Sie sich niedergeschlagen?																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,030364483	.	.	.
Ja	19	1,6	0,7	-0,05	0,08	7	1,4	0,5	0,25	0,17	-0,3	-0,64	0,04	0,0798	.	-0,78	-1,67	0,12
Nein	18	1,5	0,8	0,07	0,08	10	1,7	0,5	0,48	0,17	-0,42	-0,76	-0,08	0,0165	.	-0,99	-1,8	-0,17
Unbekannt	13	1,1	0,3	0,18	0,09	8	1,6	0,7	0,11	0,18	0,07	-0,3	0,44	0,7146	.	0,17	-0,72	1,05
Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,005748466	.	.	.

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Ja	19	1,4	0,6	0,06	0,06	7	1,7	0,8	-0,09	0,14	0,14	-0,16	0,45	0,3484	.	0,46	-0,42	1,34
Nein	18	1,4	0,5	-0,06	0,06	10	1,7	0,8	0,19	0,14	-0,25	-0,55	0,05	0,1016	.	-0,72	-1,52	0,07
Unbekannt	13	1,2	0,4	0,29	0,07	8	1,6	0,5	0,03	0,15	0,26	-0,07	0,59	0,1169	.	0,76	-0,15	1,67

Tabelle 4-90: Subgruppenanalyse für „Morbidität anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30“ nach vorheriger antitumoröser Therapie (1) in der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen?																		
Vorherige antitum. Tx (1)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,593468011	.	.	.
VEGF und EGFR	22	1,8	0,9	0,29	0,1	12	2,3	1	0,2	0,2	0,09	-0,3	0,48	0,6546	.	0,16	-0,55	0,86
VEGF, kein EGFR	28	1,9	0,7	0,13	0,1	13	1,8	0,7	0,14	0,18	-0,01	-0,36	0,35	0,9632	.	-0,01	-0,67	0,64
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?																		
Vorherige antitum. Tx (1)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,467923027	.	.	.

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
VEGF und EGFR	22	1,9	0,8	0,2	0,07	12	2,4	0,7	0,19	0,16	0	-0,33	0,33	0,998	.	0	-0,7	0,7
VEGF, kein EGFR	28	2	0,8	0,17	0,07	13	2,1	0,6	0,06	0,15	0,12	-0,19	0,42	0,4582	.	0,27	-0,39	0,93
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?																		
Vorherige antitum. Tx (1)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,240576687	.	.	.
VEGF und EGFR	22	1,1	0,5	0,15	0,07	12	1,5	0,7	0,45	0,17	-0,3	-0,64	0,05	0,089	.	-0,67	-1,39	0,05
VEGF, kein EGFR	28	1,2	0,4	0,28	0,07	13	1,2	0,6	0,38	0,16	-0,11	-0,42	0,21	0,5082	.	-0,24	-0,9	0,42
Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?																		
Vorherige antitum. Tx (1)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,424945236	.	.	.
VEGF und EGFR	22	1,6	0,7	0,19	0,08	12	1,6	0,7	0,28	0,18	-0,09	-0,46	0,27	0,618	.	-0,19	-0,89	0,52
VEGF, kein EGFR	28	1,5	0,5	0,17	0,08	13	1,5	0,9	0,13	0,17	0,04	-0,3	0,39	0,7969	.	0,09	-0,57	0,75
Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?																		
Vorherige antitum. Tx (1)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,138599989	.	.	.
VEGF und EGFR	22	1	0,2	0,05	0,04	12	1,2	0,4	0,23	0,1	-0,18	-0,39	0,03	0,093	.	-0,67	-1,39	0,05

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
VEGF, kein EGFR	28	1	0	0,15	0,04	13	1	0	0,18	0,09	-0,03	-0,22	0,16	0,7586	.	-0,11	-0,77	0,54
Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?																		
Vorherige antitum. Tx (1)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,120836142	.	.	.
VEGF und EGFR	22	1,5	0,8	0,24	0,09	12	1,7	0,9	0,2	0,18	0,04	-0,32	0,4	0,8258	.	0,08	-0,63	0,78
VEGF, kein EGFR	28	1,4	0,5	0,3	0,09	13	1,5	1	0	0,17	0,29	-0,03	0,62	0,0779	.	0,54	-0,13	1,21
Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?																		
Vorherige antitum. Tx (1)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,067504758	.	.	.
VEGF und EGFR	22	1,6	0,7	0,28	0,11	12	2	1	0,25	0,2	0,04	-0,34	0,41	0,8475	.	0,06	-0,64	0,76
VEGF, kein EGFR	28	1,4	0,6	0,37	0,11	13	1,6	1	0,02	0,19	0,35	0,01	0,69	0,0459	.	0,56	-0,11	1,22
Waren Sie kurzatmig?																		
Vorherige antitum. Tx (1)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,944500105	.	.	.
VEGF und EGFR	22	1,7	0,6	0,17	0,06	12	1,8	0,8	0,17	0,14	0	-0,29	0,29	0,9978	.	0	-0,7	0,7
VEGF, kein EGFR	28	1,4	0,6	0,18	0,06	13	1,3	0,5	0,19	0,14	-0,01	-0,28	0,26	0,9466	.	-0,02	-0,68	0,63

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Hatten Sie Schmerzen?																		
Vorherige antitum. Tx (1)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,924570999	.	.	.
VEGF und EGFR	22	1,8	0,8	0,29	0,07	12	2	0,9	0,2	0,17	0,09	-0,25	0,43	0,5981	.	0,2	-0,5	0,91
VEGF, kein EGFR	28	1,6	0,6	0,16	0,07	13	1,5	0,7	0,06	0,16	0,11	-0,21	0,42	0,5089	.	0,23	-0,42	0,89
Mussten Sie sich ausruhen?																		
Vorherige antitum. Tx (1)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,160875875	.	.	.
VEGF und EGFR	22	2,1	0,5	0,14	0,09	12	2,3	0,8	0,35	0,17	-0,21	-0,55	0,13	0,2289	.	-0,42	-1,13	0,29
VEGF, kein EGFR	28	1,8	0,6	0,15	0,09	13	1,5	0,5	0,13	0,17	0,02	-0,3	0,33	0,9236	.	0,03	-0,63	0,69
Hatten Sie Schlafstörungen?																		
Vorherige antitum. Tx (1)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,764547388	.	.	.
VEGF und EGFR	22	1,5	0,8	0,16	0,08	12	1,8	0,6	0,24	0,17	-0,08	-0,43	0,26	0,6457	.	-0,17	-0,87	0,53
VEGF, kein EGFR	28	1,7	0,9	0,13	0,08	13	1,5	0,5	0,16	0,16	-0,03	-0,35	0,29	0,844	.	-0,07	-0,72	0,59
Fühlten Sie sich schwach?																		
Vorherige	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,302237435	.	.	.

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
antitum. Tx (1)																		
VEGF und EGFR	22	1,8	0,5	0,14	0,09	12	1,8	0,6	0,34	0,18	-0,19	-0,56	0,17	0,2967	.	-0,38	-1,08	0,33
VEGF, kein EGFR	28	1,8	0,5	0,17	0,09	13	1,7	0,5	0,19	0,17	-0,02	-0,36	0,32	0,9146	.	-0,03	-0,69	0,62
Hatten Sie Appetitmangel?																		
Vorherige antitum. Tx (1)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,241734515	.	.	.
VEGF und EGFR	22	1,5	0,7	0,18	0,1	12	1,6	0,7	0,54	0,19	-0,36	-0,75	0,02	0,0652	.	-0,65	-1,37	0,07
VEGF, kein EGFR	28	1,4	0,7	0,23	0,1	13	1,3	0,5	0,38	0,19	-0,15	-0,51	0,21	0,4077	.	-0,26	-0,92	0,4
War Ihnen übel?																		
Vorherige antitum. Tx (1)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,830280818	.	.	.
VEGF und EGFR	22	1,3	0,6	0,09	0,07	12	1,3	0,7	0,24	0,16	-0,15	-0,48	0,18	0,3656	.	-0,34	-1,05	0,37
VEGF, kein EGFR	28	1,1	0,4	0,19	0,07	13	1,2	0,6	0,37	0,15	-0,19	-0,49	0,12	0,2353	.	-0,41	-1,07	0,25
Haben Sie erbrochen?																		
Vorherige antitum. Tx (1)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,223358349	.	.	.
VEGF und EGFR	22	1,1	0,4	0,05	0,06	12	1,2	0,6	0,01	0,13	0,04	-0,23	0,31	0,7727	.	0,11	-0,59	0,82

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
VEGF, kein EGFR	28	1,1	0,3	0,11	0,05	13	1,2	0,6	0,22	0,12	-0,12	-0,37	0,13	0,3625	.	-0,33	-0,99	0,33
Hatten Sie Verstopfung?																		
Vorherige antitum. Tx (1)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,817764076	.	.	.
VEGF und EGFR	22	1,5	0,7	0,07	0,06	12	1,9	1	0	0,14	0,07	-0,23	0,37	0,6353	.	0,19	-0,52	0,89
VEGF, kein EGFR	28	1,3	0,7	0,09	0,06	13	1,3	0,6	0,05	0,14	0,04	-0,24	0,32	0,784	.	0,1	-0,56	0,76
Hatten Sie Durchfall?																		
Vorherige antitum. Tx (1)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,402448379	.	.	.
VEGF und EGFR	22	1,3	0,5	0,11	0,05	12	1,4	0,7	-0,02	0,14	0,13	-0,17	0,42	0,3967	.	0,36	-0,35	1,06
VEGF, kein EGFR	28	1,3	0,5	0,09	0,05	13	1,3	0,5	-0,16	0,13	0,25	-0,03	0,53	0,0752	.	0,71	0,04	1,39
Waren Sie müde?																		
Vorherige antitum. Tx (1)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,712812849	.	.	.
VEGF und EGFR	22	2	0,7	0,3	0,09	12	2,3	0,5	0,1	0,17	0,2	-0,12	0,52	0,2268	.	0,39	-0,32	1,1
VEGF, kein EGFR	28	1,8	0,6	0,19	0,09	13	1,8	0,4	-0,06	0,16	0,25	-0,04	0,54	0,0924	.	0,48	-0,19	1,14
Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?																		

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Vorherige antitum. Tx (1)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,227349085	.	.	.
VEGF und EGFR	22	1,5	0,7	0,13	0,08	12	1,9	1	0,27	0,17	-0,15	-0,49	0,2	0,4097	.	-0,32	-1,02	0,39
VEGF, kein EGFR	28	1,4	0,6	0,22	0,07	13	1,2	0,4	0,17	0,16	0,06	-0,27	0,38	0,7393	.	0,12	-0,54	0,78
Hatten Sie Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren?																		
Vorherige antitum. Tx (1)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,003078483	.	.	.
VEGF und EGFR	22	1,4	0,8	0,09	0,07	12	1,3	0,7	0,46	0,16	-0,37	-0,69	-0,05	0,0251	.	-0,87	-1,6	-0,13
VEGF, kein EGFR	28	1,1	0,4	0,29	0,07	13	1,2	0,4	0,21	0,15	0,09	-0,21	0,38	0,5729	.	0,2	-0,46	0,86
Fühlten Sie sich angespannt?																		
Vorherige antitum. Tx (1)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,711903759	.	.	.
VEGF und EGFR	22	1,4	0,5	0,09	0,09	12	1,5	0,7	-0,18	0,16	0,27	-0,04	0,57	0,0872	.	0,56	-0,16	1,27
VEGF, kein EGFR	28	1,3	0,5	0,11	0,09	13	1,4	0,5	-0,1	0,15	0,21	-0,07	0,49	0,1329	.	0,43	-0,23	1,09
Haben Sie sich Sorgen gemacht?																		
Vorherige antitum. Tx (1)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,490994295	.	.	.
VEGF und	22	1,4	0,5	0,12	0,08	12	1,7	0,7	0,02	0,15	0,1	-0,2	0,39	0,5244	.	0,21	-0,49	0,92

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
EGFR																		
VEGF, kein EGFR	28	1,6	0,6	-0,08	0,08	13	1,5	0,7	-0,08	0,14	0	-0,27	0,27	0,9947	.	0	-0,66	0,66
Waren Sie reizbar?																		
Vorherige antitum. Tx (1)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,808069706	.	.	.
VEGF und EGFR	22	1,5	0,5	0,05	0,07	12	1,6	0,5	0,32	0,16	-0,27	-0,6	0,06	0,1086	.	-0,62	-1,34	0,1
VEGF, kein EGFR	28	1,7	0,7	-0,08	0,07	13	1,7	0,9	0,23	0,15	-0,31	-0,62	0	0,0504	.	-0,7	-1,38	-0,03
Fühlten Sie sich niedergeschlagen?																		
Vorherige antitum. Tx (1)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,267997482	.	.	.
VEGF und EGFR	22	1,5	0,7	0,06	0,07	12	1,6	0,5	0,41	0,16	-0,35	-0,68	-0,02	0,0391	.	-0,78	-1,51	-0,05
VEGF, kein EGFR	28	1,4	0,6	0,05	0,07	13	1,6	0,7	0,23	0,15	-0,18	-0,48	0,13	0,2595	.	-0,39	-1,05	0,27
Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?																		
Vorherige antitum. Tx (1)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,012609774	.	.	.
VEGF und EGFR	22	1,5	0,5	0	0,05	12	1,6	0,8	0,2	0,14	-0,2	-0,49	0,09	0,1685	.	-0,57	-1,29	0,14
VEGF, kein EGFR	28	1,3	0,5	0,14	0,05	13	1,8	0,6	-0,02	0,13	0,16	-0,11	0,43	0,2415	.	0,46	-0,2	1,13

Tabelle 4-91: Subgruppenanalyse für „Morbidität anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30“ nach vorheriger antitumoröser Therapie (2) in der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien¬ einschluss	STD zu Studien¬ einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]	p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]		
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen?																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
EGFR und/oder VEGF	50	1,9	0,7	0,21	0,08	25	2	0,8	0,18	0,17	0,03	-0,3	0,35	0,8795	.	0,04	-0,44	0,52
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
EGFR und/oder VEGF	50	1,9	0,8	0,18	0,05	25	2,2	0,7	0,11	0,14	0,07	-0,21	0,35	0,6228	.	0,13	-0,35	0,62
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
EGFR und/oder VEGF	50	1,2	0,4	0,22	0,06	25	1,4	0,6	0,4	0,15	-0,18	-0,47	0,11	0,2135	.	-0,33	-0,82	0,15
Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
EGFR und/oder	50	1,5	0,6	0,18	0,07	25	1,5	0,8	0,19	0,16	-0,01	-0,32	0,3	0,9397	.	-0,02	-0,5	0,46

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien¬ einschluss	STD zu Studien¬ einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
VEGF																		
Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
EGFR und/oder VEGF	50	1	0,1	0,1	0,03	25	1,1	0,3	0,19	0,09	-0,09	-0,27	0,08	0,3076	.	-0,28	-0,76	0,2
Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
EGFR und/oder VEGF	50	1,4	0,6	0,27	0,09	25	1,6	0,9	0,08	0,16	0,19	-0,11	0,49	0,2055	.	0,28	-0,2	0,76
Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
EGFR und/oder VEGF	50	1,5	0,6	0,34	0,11	25	1,8	1	0,11	0,18	0,23	-0,09	0,54	0,1595	.	0,28	-0,2	0,76
Waren Sie kurzatmig?																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
EGFR und/oder VEGF	50	1,6	0,6	0,17	0,05	25	1,6	0,7	0,18	0,12	0	-0,25	0,24	0,9705	.	-0,01	-0,49	0,47
Hatten Sie Schmerzen?																		
Vorherige	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien¬ einschluss	STD zu Studien¬ einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
antitum. Tx (2)																		
EGFR und/oder VEGF	50	1,7	0,7	0,22	0,06	25	1,8	0,8	0,13	0,15	0,09	-0,19	0,38	0,5185	.	0,17	-0,31	0,65
Mussten Sie sich ausruhen?																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
EGFR und/oder VEGF	50	1,9	0,6	0,14	0,08	25	1,9	0,7	0,22	0,16	-0,08	-0,37	0,21	0,5884	.	-0,12	-0,6	0,36
Hatten Sie Schlafstörungen?																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
EGFR und/oder VEGF	50	1,6	0,8	0,14	0,07	25	1,6	0,6	0,19	0,15	-0,05	-0,34	0,24	0,722	.	-0,09	-0,57	0,39
Fühlten Sie sich schwach?																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
EGFR und/oder VEGF	50	1,8	0,5	0,16	0,08	25	1,8	0,5	0,25	0,16	-0,09	-0,4	0,22	0,5715	.	-0,13	-0,62	0,35
Hatten Sie Appetitmangel?																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
EGFR und/oder VEGF	50	1,4	0,7	0,21	0,09	25	1,4	0,6	0,44	0,17	-0,24	-0,56	0,09	0,1533	.	-0,33	-0,82	0,15

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien¬ einschluss	STD zu Studien¬ einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
War Ihnen übel?																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
EGFR und/oder VEGF	50	1,2	0,5	0,14	0,06	25	1,2	0,6	0,31	0,14	-0,17	-0,45	0,11	0,2319	.	-0,31	-0,79	0,18
Haben Sie erbrochen?																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
EGFR und/oder VEGF	50	1,1	0,3	0,08	0,05	25	1,2	0,6	0,13	0,11	-0,05	-0,28	0,17	0,6491	.	-0,12	-0,6	0,36
Hatten Sie Verstopfung?																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
EGFR und/oder VEGF	50	1,4	0,7	0,08	0,05	25	1,6	0,9	0,03	0,13	0,05	-0,2	0,3	0,6776	.	0,12	-0,36	0,6
Hatten Sie Durchfall?																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
EGFR und/oder VEGF	50	1,3	0,5	0,1	0,04	25	1,4	0,6	-0,1	0,12	0,2	-0,05	0,44	0,1113	.	0,49	0	0,98
Waren Sie müde?																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
EGFR und/oder	50	1,9	0,6	0,25	0,09	25	2	0,5	0,02	0,15	0,23	-0,04	0,5	0,0949	.	0,35	-0,14	0,83

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien¬ einschluss	STD zu Studien¬ einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
VEGF																		
Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
EGFR und/oder VEGF	50	1,5	0,7	0,18	0,06	25	1,6	0,8	0,2	0,15	-0,02	-0,32	0,27	0,8828	.	-0,04	-0,52	0,44
Hatten Sie Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren?																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
EGFR und/oder VEGF	50	1,3	0,6	0,2	0,06	25	1,3	0,5	0,29	0,14	-0,09	-0,37	0,18	0,5007	.	-0,17	-0,65	0,31
Fühlten Sie sich angespannt?																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
EGFR und/oder VEGF	50	1,3	0,5	0,1	0,08	25	1,4	0,6	-0,14	0,14	0,23	-0,02	0,49	0,0729	.	0,37	-0,11	0,86
Haben Sie sich Sorgen gemacht?																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
EGFR und/oder VEGF	50	1,5	0,5	0,01	0,07	25	1,6	0,7	-0,02	0,14	0,03	-0,22	0,28	0,8125	.	0,05	-0,43	0,53
Waren Sie reizbar?																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien¬ einschluss	STD zu Studien¬ einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
EGFR und/oder VEGF	50	1,6	0,6	-0,02	0,06	25	1,6	0,7	0,28	0,14	-0,3	-0,58	-0,02	0,039	.	-0,56	-1,05	-0,08
Fühlten Sie sich niedergeschlagen?																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
EGFR und/oder VEGF	50	1,4	0,7	0,06	0,06	25	1,6	0,6	0,3	0,14	-0,25	-0,53	0,03	0,0837	.	-0,44	-0,93	0,04
Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
EGFR und/oder VEGF	50	1,4	0,5	0,07	0,04	25	1,7	0,7	0,05	0,12	0,02	-0,23	0,27	0,8709	.	0,05	-0,43	0,53

Studie CONCUR – Gesamtpopulation

Tabelle 4-92: Subgruppenanalyse für „Morbidität anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30“ nach Geschlecht in der Gesamtpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo					
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]	p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]	p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]		
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen?																		
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,020681388	.	.	.	
Männlich	85	1,8	0,8	0,21	0,08	33	1,8	0,9	0,02	0,11	0,19	0,01	0,36	0,0397	.	0,25	-0,15	0,66
Weiblich	51	2,1	0,9	0,18	0,09	35	2	0,7	0,26	0,12	-0,08	-0,29	0,12	0,4226	.	-0,13	-0,56	0,3
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?																		
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,31181044	.	.	.	
Männlich	85	1,9	0,8	0,22	0,05	33	1,8	0,8	0,18	0,09	0,04	-0,12	0,2	0,6557	.	0,07	-0,33	0,48
Weiblich	51	2	0,8	0,2	0,06	35	2,2	0,8	0,27	0,1	-0,07	-0,26	0,12	0,4559	.	-0,15	-0,58	0,29
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?																		
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,494153548	.	.	.	
Männlich	85	1,2	0,6	0,2	0,06	33	1,3	0,6	0,07	0,09	0,14	-0,01	0,29	0,0673	.	0,26	-0,14	0,66
Weiblich	51	1,2	0,6	0,28	0,06	35	1,4	0,8	0,21	0,09	0,07	-0,1	0,24	0,409	.	0,15	-0,29	0,58
Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?																		
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,226664379	.	.	.	
Männlich	85	1,5	0,7	0,16	0,06	33	1,3	0,5	0,14	0,09	0,02	-0,14	0,17	0,8465	.	0,03	-0,38	0,43
Weiblich	51	1,5	0,7	0,29	0,07	35	1,7	0,9	0,16	0,1	0,14	-0,04	0,31	0,1297	.	0,26	-0,17	0,69
Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?																		
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,698394131	.	.	.	
Männlich	85	1,1	0,4	0,09	0,04	33	1	0	0,05	0,06	0,05	-0,06	0,15	0,3794	.	0,12	-0,28	0,53
Weiblich	51	1,1	0,3	0,14	0,04	35	1,2	0,5	0,12	0,07	0,02	-0,1	0,14	0,7465	.	0,06	-0,37	0,49

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]	p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]		
Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?																		
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,63309439	.	.	.	
Männlich	85	1,4	0,7	0,31	0,07	33	1,4	0,8	0,09	0,09	0,21	0,05	0,37	0,0101	.	0,35	-0,05	0,76
Weiblich	51	1,5	0,7	0,29	0,07	35	1,7	0,9	0,13	0,1	0,16	-0,02	0,35	0,0895	.	0,29	-0,14	0,72
Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?																		
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,526900741	.	.	.	
Männlich	85	1,5	0,7	0,29	0,06	33	1,4	0,7	0,25	0,09	0,04	-0,12	0,2	0,6416	.	0,07	-0,34	0,47
Weiblich	51	1,6	0,8	0,3	0,07	35	1,8	0,9	0,2	0,1	0,1	-0,08	0,29	0,2668	.	0,19	-0,24	0,62
Waren Sie kurzatmig?																		
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,027707901	.	.	.	
Männlich	85	1,5	0,7	0,18	0,05	33	1,5	0,8	0,05	0,07	0,13	0	0,26	0,0582	.	0,29	-0,11	0,7
Weiblich	51	1,5	0,6	0,16	0,05	35	1,6	0,7	0,23	0,08	-0,06	-0,22	0,09	0,4134	.	-0,15	-0,58	0,28
Hatten Sie Schmerzen?																		
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,973866809	.	.	.	
Männlich	85	1,6	0,7	0,22	0,06	33	1,9	0,9	0,24	0,09	-0,02	-0,18	0,13	0,7676	.	-0,05	-0,45	0,36
Weiblich	51	1,7	0,8	0,24	0,06	35	2	1	0,26	0,1	-0,02	-0,2	0,16	0,8261	.	-0,04	-0,47	0,39
Mussten Sie sich ausruhen?																		
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,598540188	.	.	.	
Männlich	85	1,8	0,7	0,12	0,07	33	1,7	0,7	0,01	0,1	0,11	-0,05	0,27	0,1712	.	0,18	-0,23	0,58
Weiblich	51	1,9	0,7	0,19	0,07	35	2,1	0,8	0,14	0,1	0,05	-0,13	0,24	0,5529	.	0,1	-0,33	0,53

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]	p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]		
Hatten Sie Schlafstörungen?																		
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,101126096	.	.	.
Männlich	85	1,5	0,7	0,07	0,06	33	1,7	0,8	-0,04	0,09	0,11	-0,05	0,26	0,1692	.	0,19	-0,21	0,59
Weiblich	51	1,9	0,9	0,13	0,07	35	1,7	0,8	0,19	0,1	-0,05	-0,23	0,12	0,5297	.	-0,11	-0,54	0,32
Fühlten Sie sich schwach?																		
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,104536227	.	.	.
Männlich	85	1,8	0,7	0,16	0,07	33	1,9	0,8	0,07	0,1	0,09	-0,08	0,26	0,305	.	0,14	-0,26	0,54
Weiblich	51	1,8	0,6	0,14	0,07	35	1,7	0,6	0,23	0,11	-0,09	-0,29	0,1	0,3533	.	-0,16	-0,59	0,27
Hatten Sie Appetitmangel?																		
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,807440885	.	.	.
Männlich	85	1,4	0,6	0,17	0,08	33	1,5	0,6	-0,08	0,1	0,25	0,1	0,41	0,0014	.	0,37	-0,04	0,77
Weiblich	51	1,5	0,7	0,27	0,08	35	1,5	0,7	-0,01	0,11	0,28	0,1	0,46	0,0023	.	0,46	0,02	0,89
War Ihnen übel?																		
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,38497026	.	.	.
Männlich	85	1,2	0,4	-0,01	0,06	33	1,2	0,5	0,01	0,08	-0,01	-0,15	0,12	0,8652	.	-0,02	-0,42	0,38
Weiblich	51	1,3	0,6	0,15	0,06	35	1,3	0,6	0,09	0,09	0,06	-0,09	0,22	0,4106	.	0,14	-0,29	0,57
Haben Sie erbrochen?																		
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,566612072	.	.	.
Männlich	85	1,1	0,4	0	0,03	33	1,1	0,4	0	0,05	0	-0,1	0,1	0,9514	.	-0,01	-0,41	0,39
Weiblich	51	1,1	0,4	0,1	0,04	35	1,3	0,7	0,06	0,06	0,04	-0,08	0,15	0,5544	.	0,12	-0,31	0,55

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]	p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]		
Hatten Sie Verstopfung?																		
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,42744837	.	.	.
Männlich	85	1,4	0,7	-0,03	0,04	33	1,5	0,8	0,22	0,08	-0,24	-0,39	-0,1	0,0013	.	-0,61	-1,02	-0,2
Weiblich	51	1,5	0,6	0,05	0,05	35	1,5	0,9	0,21	0,08	-0,17	-0,34	0	0,0553	.	-0,4	-0,84	0,03
Hatten Sie Durchfall?																		
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,650288596	.	.	.
Männlich	85	1,2	0,4	0,09	0,02	33	1,3	0,5	-0,05	0,06	0,14	0,02	0,26	0,0267	.	0,53	0,12	0,94
Weiblich	51	1,3	0,6	0,1	0,03	35	1,2	0,5	0	0,06	0,1	-0,04	0,24	0,1552	.	0,34	-0,09	0,77
Waren Sie müde?																		
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,30011838	.	.	.
Männlich	85	1,8	0,7	0,18	0,07	33	1,8	0,6	-0,07	0,09	0,26	0,11	0,41	0,0007	.	0,42	0,02	0,83
Weiblich	51	1,9	0,6	0,21	0,07	35	2	0,7	0,06	0,1	0,16	-0,01	0,33	0,0735	.	0,28	-0,15	0,72
Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?																		
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,444931524	.	.	.
Männlich	85	1,5	0,7	0,21	0,07	33	1,6	0,9	0,34	0,1	-0,12	-0,29	0,04	0,1459	.	-0,21	-0,61	0,2
Weiblich	51	1,5	0,7	0,27	0,07	35	1,7	1	0,31	0,11	-0,04	-0,23	0,15	0,6839	.	-0,07	-0,5	0,36
Hatten Sie Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren?																		
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,99908599	.	.	.
Männlich	85	1,3	0,6	0,15	0,06	33	1,2	0,5	0,15	0,08	0	-0,14	0,13	0,9856	.	0	-0,4	0,4
Weiblich	51	1,2	0,5	0,26	0,06	35	1,3	0,6	0,26	0,09	0	-0,16	0,15	0,9865	.	0	-0,43	0,43

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]	p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]		
Fühlten Sie sich angespannt?																		
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,826727365	.	.	.
Männlich	85	1,3	0,5	0,04	0,05	33	1,3	0,5	-0,16	0,07	0,2	0,08	0,32	0,0011	.	0,45	0,05	0,86
Weiblich	51	1,3	0,6	0,12	0,05	35	1,4	0,6	-0,06	0,08	0,18	0,04	0,32	0,01	.	0,44	0,01	0,88
Haben Sie sich Sorgen gemacht?																		
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,107724626	.	.	.
Männlich	85	1,4	0,6	-0,02	0,06	33	1,4	0,6	-0,16	0,08	0,14	0,01	0,26	0,0302	.	0,26	-0,15	0,66
Weiblich	51	1,5	0,5	0,02	0,06	35	1,5	0,6	0,02	0,09	0,01	-0,14	0,15	0,9298	.	0,01	-0,42	0,44
Waren Sie reizbar?																		
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,267461716	.	.	.
Männlich	85	1,5	0,6	0,04	0,04	33	1,5	0,6	0,19	0,07	-0,14	-0,28	0	0,0495	.	-0,34	-0,75	0,06
Weiblich	51	1,5	0,5	0,06	0,05	35	1,6	0,7	0,3	0,08	-0,24	-0,41	-0,08	0,0032	.	-0,59	-1,03	-0,15
Fühlten Sie sich niedergeschlagen?																		
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,220277504	.	.	.
Männlich	85	1,4	0,7	0,05	0,05	33	1,4	0,5	0,01	0,08	0,04	-0,09	0,18	0,5141	.	0,09	-0,31	0,5
Weiblich	51	1,4	0,6	0,07	0,06	35	1,6	0,5	0,14	0,08	-0,06	-0,21	0,09	0,4203	.	-0,14	-0,57	0,29
Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?																		
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,458033466	.	.	.
Männlich	85	1,5	0,6	0	0,04	33	1,4	0,7	-0,04	0,07	0,04	-0,1	0,18	0,578	.	0,1	-0,31	0,5
Weiblich	51	1,4	0,5	0,21	0,05	35	1,6	0,6	0,1	0,08	0,11	-0,05	0,27	0,1905	.	0,26	-0,17	0,69

Tabelle 4-93: Subgruppenanalyse für „Morbidität anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30“ nach Alter in der Gesamtpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen?																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,133861441	.	.	.
< 65 Jahre	95	1,9	0,8	0,19	0,08	58	1,9	0,8	0,18	0,11	0	-0,17	0,18	0,9569	.	0,01	-0,32	0,33
≥ 65 Jahre	41	1,9	0,9	0,21	0,09	10	2	0,8	-0,02	0,14	0,22	-0,02	0,47	0,0737	.	0,4	-0,3	1,09
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,808883119	.	.	.
< 65 Jahre	95	1,9	0,8	0,22	0,05	58	2,1	0,8	0,22	0,09	0	-0,16	0,17	0,9675	.	0,01	-0,32	0,33
≥ 65 Jahre	41	2	0,9	0,19	0,06	10	1,9	0,9	0,22	0,11	-0,03	-0,25	0,2	0,8002	.	-0,07	-0,76	0,62
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,204407833	.	.	.
< 65 Jahre	95	1,2	0,5	0,25	0,06	58	1,4	0,8	0,09	0,09	0,16	0,01	0,31	0,0354	.	0,26	-0,06	0,59
≥ 65 Jahre	41	1,3	0,7	0,2	0,07	10	1,1	0,3	0,2	0,11	0,01	-0,2	0,21	0,9613	.	0,01	-0,68	0,7
Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,460760697	.	.	.
< 65 Jahre	95	1,5	0,7	0,22	0,06	58	1,6	0,8	0,13	0,09	0,09	-0,06	0,25	0,2489	.	0,14	-0,19	0,47
≥ 65 Jahre	41	1,6	0,8	0,18	0,07	10	1,3	0,5	0,18	0,11	0	-0,22	0,21	0,9793	.	-0,01	-0,7	0,68

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,333653386	.	.	.
< 65 Jahre	95	1,1	0,4	0,09	0,04	58	1,1	0,4	0,08	0,06	0,01	-0,09	0,11	0,8537	.	0,02	-0,3	0,35
≥ 65 Jahre	41	1	0,3	0,16	0,05	10	1	0	0,06	0,08	0,09	-0,05	0,24	0,2062	.	0,32	-0,38	1,01
Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,411633799	.	.	.
< 65 Jahre	95	1,4	0,7	0,33	0,07	58	1,6	0,9	0,1	0,1	0,23	0,06	0,39	0,0067	.	0,33	0	0,66
≥ 65 Jahre	41	1,5	0,7	0,24	0,07	10	1,2	0,4	0,12	0,12	0,12	-0,11	0,34	0,3128	.	0,25	-0,44	0,94
Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,464260377	.	.	.
< 65 Jahre	95	1,6	0,7	0,32	0,06	58	1,7	0,9	0,23	0,09	0,09	-0,07	0,25	0,2565	.	0,14	-0,18	0,47
≥ 65 Jahre	41	1,5	0,7	0,23	0,07	10	1,3	0,5	0,23	0,12	0	-0,22	0,22	0,973	.	-0,01	-0,7	0,68
Waren Sie kurzatmig?																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,204087573	.	.	.
< 65 Jahre	95	1,5	0,6	0,17	0,05	58	1,6	0,7	0,17	0,08	0	-0,13	0,14	0,9489	.	0,01	-0,32	0,34
≥ 65 Jahre	41	1,5	0,8	0,17	0,05	10	1,6	1	0,02	0,1	0,15	-0,04	0,33	0,1264	.	0,42	-0,28	1,11
Hatten Sie Schmerzen?																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,033206329	.	.	.
< 65 Jahre	95	1,8	0,8	0,24	0,06	58	2	0,9	0,17	0,09	0,07	-0,09	0,23	0,3878	.	0,11	-0,21	0,44
≥ 65 Jahre	41	1,4	0,6	0,21	0,07	10	1,5	0,7	0,41	0,11	-0,21	-0,42	0,01	0,0624	.	-0,49	-1,19	0,21

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Mussten Sie sich ausruhen?																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,191949174	.	.	.
< 65 Jahre	95	1,9	0,7	0,19	0,07	58	2	0,8	0,05	0,1	0,14	-0,02	0,3	0,0863	.	0,2	-0,13	0,52
≥ 65 Jahre	41	1,9	0,7	0,07	0,08	10	1,5	0,5	0,1	0,12	-0,03	-0,25	0,19	0,7766	.	-0,07	-0,76	0,63
Hatten Sie Schlafstörungen?																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,8674561	.	.	.
< 65 Jahre	95	1,6	0,8	0,11	0,06	58	1,7	0,8	0,06	0,09	0,05	-0,1	0,2	0,5484	.	0,07	-0,25	0,4
≥ 65 Jahre	41	1,6	0,8	0,06	0,07	10	1,6	1	0,03	0,11	0,03	-0,18	0,23	0,8102	.	0,06	-0,63	0,75
Fühlten Sie sich schwach?																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,094728028	.	.	.
< 65 Jahre	95	1,8	0,6	0,16	0,07	58	1,8	0,7	0,22	0,1	-0,06	-0,23	0,11	0,4638	.	-0,09	-0,42	0,24
≥ 65 Jahre	41	1,8	0,7	0,13	0,08	10	2	0,8	-0,04	0,12	0,17	-0,06	0,4	0,1548	.	0,35	-0,34	1,05
Hatten Sie Appetitmangel?																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,669835929	.	.	.
< 65 Jahre	95	1,4	0,6	0,24	0,08	58	1,5	0,7	0	0,1	0,24	0,08	0,39	0,0027	.	0,32	-0,01	0,64
≥ 65 Jahre	41	1,5	0,8	0,13	0,08	10	1,5	0,5	-0,17	0,12	0,29	0,08	0,51	0,0074	.	0,57	-0,13	1,27
War Ihnen übel?																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,236587751	.	.	.
< 65 Jahre	95	1,2	0,5	0,09	0,06	58	1,3	0,6	0,03	0,08	0,06	-0,08	0,19	0,4217	.	0,1	-0,23	0,42
≥ 65 Jahre	41	1,3	0,5	-0,02	0,06	10	1,3	0,5	0,06	0,1	-0,08	-0,26	0,11	0,4239	.	-0,19	-0,88	0,5

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Haben Sie erbrochen?																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,683436386	.	.	.
< 65 Jahre	95	1,1	0,4	0,05	0,03	58	1,2	0,6	0,03	0,05	0,02	-0,08	0,12	0,7067	.	0,05	-0,27	0,38
≥ 65 Jahre	41	1,1	0,3	0,01	0,04	10	1,2	0,4	0,02	0,07	-0,01	-0,16	0,13	0,8382	.	-0,06	-0,75	0,63
Hatten Sie Verstopfung?																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,044839947	.	.	.
< 65 Jahre	95	1,5	0,6	-0,03	0,04	58	1,5	0,8	0,26	0,08	-0,29	-0,44	-0,14	0,0001	.	-0,62	-0,95	-0,29
≥ 65 Jahre	41	1,3	0,7	0,07	0,05	10	1,5	0,7	0,12	0,1	-0,05	-0,25	0,16	0,6531	.	-0,14	-0,84	0,55
Hatten Sie Durchfall?																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,542161353	.	.	.
< 65 Jahre	95	1,3	0,5	0,1	0,02	58	1,3	0,5	0	0,06	0,1	-0,02	0,22	0,0965	.	0,32	-0,01	0,65
≥ 65 Jahre	41	1,1	0,3	0,09	0,03	10	1,2	0,4	-0,08	0,08	0,16	-0,01	0,34	0,0595	.	0,71	0	1,41
Waren Sie müde?																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,608630409	.	.	.
< 65 Jahre	95	1,8	0,7	0,22	0,07	58	1,9	0,7	0,03	0,09	0,19	0,04	0,34	0,0118	.	0,28	-0,04	0,61
≥ 65 Jahre	41	1,9	0,8	0,13	0,07	10	1,7	0,5	-0,12	0,11	0,26	0,05	0,46	0,0151	.	0,55	-0,15	1,25
Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,050346794	.	.	.
< 65 Jahre	95	1,5	0,8	0,26	0,07	58	1,8	1	0,26	0,1	0	-0,17	0,17	0,9685	.	0	-0,33	0,32
≥ 65 Jahre	41	1,4	0,7	0,18	0,08	10	1,1	0,3	0,46	0,12	-0,28	-0,51	-0,04	0,0206	.	-0,58	-1,28	0,12

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Hatten Sie Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren?																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,132364494	.	.	.
< 65 Jahre	95	1,3	0,6	0,2	0,06	58	1,3	0,6	0,15	0,08	0,05	-0,09	0,19	0,4578	.	0,09	-0,24	0,42
≥ 65 Jahre	41	1,2	0,5	0,19	0,06	10	1	0	0,31	0,1	-0,12	-0,31	0,07	0,2232	.	-0,29	-0,99	0,4
Fühlten Sie sich angespannt?																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,67996706	.	.	.
< 65 Jahre	95	1,3	0,6	0,08	0,05	58	1,4	0,6	-0,1	0,07	0,18	0,06	0,3	0,0041	.	0,35	0,02	0,68
≥ 65 Jahre	41	1,2	0,5	0,06	0,06	10	1,3	0,5	-0,16	0,09	0,22	0,05	0,39	0,0107	.	0,63	-0,07	1,33
Haben Sie sich Sorgen gemacht?																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,114875226	.	.	.
< 65 Jahre	95	1,5	0,6	0,01	0,06	58	1,5	0,6	-0,02	0,08	0,03	-0,1	0,15	0,6603	.	0,05	-0,28	0,37
≥ 65 Jahre	41	1,4	0,5	-0,04	0,07	10	1,4	0,5	-0,23	0,1	0,19	0,02	0,36	0,0315	.	0,47	-0,23	1,16
Waren Sie reizbar?																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,473820506	.	.	.
< 65 Jahre	95	1,6	0,6	0,06	0,04	58	1,6	0,7	0,27	0,08	-0,21	-0,35	-0,07	0,0034	.	-0,44	-0,77	-0,11
≥ 65 Jahre	41	1,3	0,5	0,03	0,05	10	1,1	0,3	0,16	0,1	-0,13	-0,32	0,07	0,2007	.	-0,38	-1,08	0,31
Fühlten Sie sich niedergeschlagen?																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,031390066	.	.	.
< 65 Jahre	95	1,5	0,7	0,06	0,05	58	1,6	0,6	0,14	0,08	-0,08	-0,21	0,05	0,2474	.	-0,15	-0,48	0,18
≥ 65 Jahre	41	1,3	0,5	0,06	0,06	10	1,2	0,4	-0,1	0,1	0,16	-0,03	0,34	0,0937	.	0,43	-0,27	1,13

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien einschluss	STD zu Studien einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,354948793	.	.	.
< 65 Jahre	95	1,5	0,6	0,08	0,04	58	1,5	0,7	0,06	0,08	0,03	-0,12	0,17	0,7308	.	0,05	-0,27	0,38
≥ 65 Jahre	41	1,4	0,5	0,07	0,05	10	1,4	0,5	-0,06	0,1	0,13	-0,06	0,33	0,1843	.	0,4	-0,29	1,1

Tabelle 4-94: Subgruppenanalyse für „Morbidität anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30“ nach ECOG-Status bei Studieneinschluss in der Gesamtpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen?																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,239158819	.	.	.
0	35	1,7	0,7	0,15	0,09	15	1,7	0,7	-0,05	0,14	0,21	-0,05	0,46	0,1149	.	0,37	-0,24	0,98
1	101	2	0,8	0,21	0,08	53	1,9	0,9	0,17	0,11	0,05	-0,12	0,21	0,5841	.	0,06	-0,28	0,39
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,115787471	.	.	.
0	35	1,6	0,6	0,18	0,07	15	1,8	0,7	0,03	0,12	0,15	-0,08	0,38	0,2108	.	0,36	-0,25	0,97

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
1	101	2	0,8	0,22	0,05	53	2,1	0,9	0,27	0,08	-0,05	-0,2	0,1	0,5366	.	-0,08	-0,42	0,25
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,502330043	.	.	.
0	35	1,1	0,4	0,13	0,07	15	1,1	0,3	-0,04	0,11	0,17	-0,04	0,39	0,1118	.	0,41	-0,2	1,02
1	101	1,3	0,7	0,27	0,06	53	1,5	0,8	0,17	0,08	0,1	-0,04	0,24	0,1655	.	0,16	-0,17	0,5
Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,026347716	.	.	.
0	35	1,4	0,7	0,17	0,07	15	1,4	0,5	-0,1	0,12	0,27	0,05	0,49	0,0182	.	0,6	-0,01	1,22
1	101	1,6	0,7	0,22	0,06	53	1,6	0,8	0,22	0,09	0,01	-0,14	0,15	0,9435	.	0,01	-0,32	0,34
Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,173885819	.	.	.
0	35	1	0,2	0,08	0,05	15	1	0	-0,04	0,08	0,12	-0,03	0,27	0,1129	.	0,41	-0,2	1,02
1	101	1,1	0,4	0,12	0,04	53	1,2	0,4	0,11	0,06	0,01	-0,08	0,11	0,7959	.	0,03	-0,3	0,36
Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,097524315	.	.	.
0	35	1,1	0,4	0,34	0,08	15	1,3	0,6	-0,01	0,12	0,35	0,12	0,58	0,0033	.	0,75	0,13	1,37
1	101	1,6	0,7	0,28	0,06	53	1,6	0,9	0,14	0,09	0,14	0	0,29	0,0564	.	0,22	-0,11	0,55

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,635797961	.	.	.
0	35	1,3	0,5	0,27	0,07	15	1,5	0,6	0,16	0,12	0,11	-0,12	0,34	0,3451	.	0,25	-0,36	0,85
1	101	1,6	0,8	0,3	0,06	53	1,7	0,9	0,25	0,09	0,05	-0,09	0,2	0,4798	.	0,08	-0,25	0,42
Waren Sie kurzatmig?																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,965627202	.	.	.
0	35	1,5	0,5	0,17	0,06	15	1,5	0,6	0,12	0,1	0,05	-0,15	0,24	0,6242	.	0,13	-0,47	0,74
1	101	1,4	0,7	0,17	0,05	53	1,6	0,7	0,12	0,07	0,05	-0,07	0,18	0,4016	.	0,11	-0,23	0,44
Hatten Sie Schmerzen?																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,662740105	.	.	.
0	35	1,5	0,7	0,24	0,07	15	1,9	0,8	0,3	0,12	-0,06	-0,29	0,16	0,5811	.	-0,15	-0,76	0,45
1	101	1,7	0,8	0,22	0,06	53	2	1	0,23	0,08	-0,01	-0,16	0,13	0,8786	.	-0,02	-0,35	0,31
Mussten Sie sich ausruhen?																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,74321703	.	.	.
0	35	1,9	0,7	0,08	0,08	15	1,7	0,6	0,03	0,12	0,06	-0,17	0,29	0,6117	.	0,12	-0,48	0,73
1	101	1,9	0,7	0,17	0,07	53	2	0,8	0,08	0,09	0,1	-0,05	0,24	0,1825	.	0,14	-0,19	0,48
Hatten Sie Schlafstörungen?																		

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,041308041	.	.	.
0	35	1,6	0,8	0,06	0,07	15	1,5	0,6	-0,16	0,11	0,23	0,01	0,44	0,0409	.	0,52	-0,09	1,13
1	101	1,6	0,8	0,1	0,06	53	1,7	0,8	0,11	0,08	-0,01	-0,15	0,13	0,8916	.	-0,02	-0,35	0,32
Fühlten Sie sich schwach?																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,033190091	.	.	.
0	35	1,6	0,6	0,18	0,08	15	1,5	0,5	-0,05	0,13	0,23	-0,01	0,47	0,064	.	0,47	-0,14	1,08
1	101	1,8	0,7	0,14	0,07	53	1,9	0,8	0,19	0,09	-0,05	-0,2	0,11	0,5591	.	-0,07	-0,4	0,27
Hatten Sie Appetitmangel?																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,256683951	.	.	.
0	35	1,2	0,5	0,25	0,09	15	1,3	0,5	-0,11	0,13	0,36	0,14	0,59	0,0015	.	0,71	0,09	1,33
1	101	1,5	0,7	0,19	0,08	53	1,6	0,7	-0,04	0,1	0,23	0,09	0,37	0,0018	.	0,3	-0,03	0,64
War Ihnen übel?																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,203254177	.	.	.
0	35	1,2	0,4	0,03	0,07	15	1,1	0,5	-0,09	0,1	0,12	-0,07	0,32	0,2261	.	0,3	-0,31	0,91
1	101	1,3	0,5	0,06	0,06	53	1,3	0,6	0,08	0,08	-0,01	-0,14	0,11	0,8537	.	-0,02	-0,35	0,31
Haben Sie erbrochen?																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,955562656	.	.	.

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
0	35	1,1	0,3	0,02	0,04	15	1,1	0,5	0	0,07	0,01	-0,13	0,16	0,8457	.	0,06	-0,55	0,66
1	101	1,1	0,4	0,05	0,03	53	1,3	0,6	0,04	0,05	0,01	-0,08	0,1	0,8303	.	0,03	-0,3	0,36
Hatten Sie Verstopfung?																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,990175144	.	.	.
0	35	1,5	0,7	-0,03	0,05	15	1,5	0,7	0,18	0,1	-0,21	-0,43	0	0,0545	.	-0,6	-1,22	0,01
1	101	1,4	0,7	0,01	0,04	53	1,5	0,8	0,23	0,07	-0,21	-0,35	-0,08	0,0023	.	-0,48	-0,82	-0,14
Hatten Sie Durchfall?																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,487013026	.	.	.
0	35	1,2	0,4	0,13	0,04	15	1,1	0,4	-0,05	0,08	0,17	-0,01	0,35	0,0581	.	0,67	0,05	1,28
1	101	1,3	0,5	0,08	0,02	53	1,3	0,5	-0,02	0,05	0,11	-0,01	0,22	0,0623	.	0,37	0,03	0,7
Waren Sie müde?																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,110465499	.	.	.
0	35	1,7	0,7	0,22	0,08	15	1,9	0,5	-0,14	0,12	0,36	0,14	0,57	0,0011	.	0,77	0,15	1,4
1	101	1,9	0,7	0,19	0,07	53	1,9	0,7	0,01	0,09	0,18	0,04	0,31	0,012	.	0,26	-0,07	0,6
Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,990360164	.	.	.
0	35	1,3	0,6	0,24	0,08	15	1,5	0,9	0,34	0,13	-0,09	-0,34	0,15	0,4507	.	-0,2	-0,8	0,41
1	101	1,6	0,8	0,23	0,07	53	1,7	1	0,32	0,09	-0,09	-0,25	0,06	0,2443	.	-0,14	-0,47	0,19

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Hatten Sie Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren?																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,612013901	.	.	.
0	35	1,1	0,4	0,19	0,07	15	1,2	0,4	0,15	0,1	0,04	-0,16	0,24	0,7044	.	0,1	-0,51	0,7
1	101	1,3	0,6	0,2	0,06	53	1,3	0,6	0,21	0,08	-0,02	-0,14	0,11	0,8135	.	-0,03	-0,36	0,31
Fühlten Sie sich angespannt?																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,913283975	.	.	.
0	35	1,3	0,6	0,03	0,06	15	1,4	0,5	-0,16	0,09	0,19	0,01	0,36	0,0341	.	0,54	-0,07	1,15
1	101	1,3	0,5	0,09	0,05	53	1,3	0,6	-0,11	0,07	0,2	0,09	0,31	0,0005	.	0,4	0,07	0,74
Haben Sie sich Sorgen gemacht?																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,452829886	.	.	.
0	35	1,4	0,6	0,02	0,07	15	1,5	0,5	-0,12	0,1	0,14	-0,04	0,32	0,1296	.	0,35	-0,26	0,95
1	101	1,4	0,6	-0,01	0,06	53	1,5	0,6	-0,08	0,08	0,07	-0,05	0,18	0,2513	.	0,11	-0,22	0,45
Waren Sie reizbar?																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,678055477	.	.	.
0	35	1,5	0,6	-0,05	0,05	15	1,3	0,5	0,09	0,1	-0,14	-0,35	0,06	0,1721	.	-0,41	-1,02	0,2
1	101	1,5	0,6	0,09	0,04	53	1,6	0,7	0,27	0,07	-0,19	-0,32	-0,06	0,0047	.	-0,41	-0,74	-0,07
Fühlten Sie sich niedergeschlagen?																		
ECOG-Status zu	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,08340193	.	.	.

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Studieneinschluss																		
0	35	1,4	0,5	0,05	0,06	15	1,6	0,5	-0,09	0,1	0,14	-0,05	0,33	0,1534	.	0,38	-0,23	0,99
1	101	1,4	0,7	0,07	0,05	53	1,5	0,6	0,1	0,07	-0,04	-0,16	0,08	0,5504	.	-0,07	-0,4	0,26
Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,447795988	.	.	.
0	35	1,4	0,5	0,08	0,05	15	1,3	0,6	-0,04	0,1	0,13	-0,08	0,33	0,2283	.	0,36	-0,25	0,97
1	101	1,5	0,6	0,08	0,04	53	1,5	0,7	0,04	0,07	0,04	-0,09	0,18	0,5186	.	0,09	-0,24	0,43

Tabelle 4-95: Subgruppenanalyse für „Morbidität anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30“ nach Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung in der Gesamtpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen?																		
Zeit s. Diag metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,725592505	.	.	.
< 18 Monate	53	2,1	0,9	0,19	0,09	32	1,8	0,7	0,09	0,12	0,1	-0,11	0,31	0,3325	.	0,16	-0,28	0,59
≥ 18 Monate	83	1,8	0,8	0,2	0,08	36	2	0,9	0,14	0,11	0,06	-0,11	0,24	0,4857	.	0,08	-0,31	0,47

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]	p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?																		
Zeit s. Diag metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,562120825	.	.	.
< 18 Monate	53	2,1	0,8	0,21	0,06	32	1,9	0,7	0,18	0,1	0,03	-0,16	0,22	0,7377	.	0,07	-0,37	0,51
≥ 18 Monate	83	1,8	0,8	0,21	0,05	36	2,2	0,9	0,24	0,09	-0,03	-0,19	0,13	0,7146	.	-0,06	-0,45	0,33
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?																		
Zeit s. Diag metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,896411076	.	.	.
< 18 Monate	53	1,3	0,6	0,27	0,06	32	1,3	0,6	0,16	0,1	0,1	-0,07	0,28	0,2477	.	0,21	-0,23	0,65
≥ 18 Monate	83	1,2	0,6	0,22	0,06	36	1,5	0,8	0,1	0,09	0,12	-0,03	0,26	0,1263	.	0,21	-0,18	0,61
Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?																		
Zeit s. Diag metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,739648873	.	.	.
< 18 Monate	53	1,6	0,8	0,15	0,07	32	1,5	0,7	0,11	0,1	0,04	-0,14	0,22	0,6435	.	0,08	-0,36	0,52
≥ 18 Monate	83	1,5	0,7	0,25	0,06	36	1,6	0,7	0,17	0,09	0,08	-0,08	0,23	0,3266	.	0,13	-0,26	0,52
Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?																		
Zeit s. Diag metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,328839702	.	.	.
< 18 Monate	53	1,2	0,5	0,11	0,04	32	1,1	0,2	0,11	0,07	-0,01	-0,13	0,11	0,9167	.	-0,02	-0,46	0,42
≥ 18 Monate	83	1	0,2	0,12	0,04	36	1,2	0,4	0,06	0,06	0,06	-0,04	0,16	0,2476	.	0,16	-0,23	0,55
Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?																		

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Zeit s. Diag metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,841036125	.	.	.
< 18 Monate	53	1,5	0,7	0,32	0,07	32	1,5	0,8	0,11	0,1	0,2	0,02	0,39	0,0335	.	0,37	-0,07	0,82
≥ 18 Monate	83	1,4	0,6	0,28	0,07	36	1,6	0,9	0,1	0,09	0,18	0,02	0,34	0,024	.	0,31	-0,09	0,7
Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?																		
Zeit s. Diag metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,783923265	.	.	.
< 18 Monate	53	1,6	0,8	0,31	0,07	32	1,6	0,8	0,27	0,1	0,05	-0,14	0,23	0,6295	.	0,09	-0,35	0,53
≥ 18 Monate	83	1,5	0,7	0,28	0,06	36	1,7	0,8	0,21	0,09	0,07	-0,08	0,23	0,352	.	0,13	-0,26	0,52
Waren Sie kurzatmig?																		
Zeit s. Diag metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,480699759	.	.	.
< 18 Monate	53	1,5	0,6	0,17	0,05	32	1,4	0,6	0,08	0,08	0,09	-0,07	0,25	0,259	.	0,21	-0,23	0,65
≥ 18 Monate	83	1,5	0,7	0,18	0,05	36	1,8	0,8	0,15	0,07	0,03	-0,11	0,16	0,6795	.	0,06	-0,33	0,45
Hatten Sie Schmerzen?																		
Zeit s. Diag metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,80491425	.	.	.
< 18 Monate	53	1,7	0,8	0,27	0,06	32	2	0,9	0,3	0,1	-0,04	-0,22	0,14	0,6753	.	-0,08	-0,52	0,36
≥ 18 Monate	83	1,6	0,7	0,2	0,06	36	1,9	0,9	0,21	0,09	-0,01	-0,17	0,14	0,8604	.	-0,03	-0,42	0,36
Mussten Sie sich ausruhen?																		
Zeit s. Diag metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,812745891	.	.	.

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
< 18 Monate	53	1,9	0,8	0,1	0,07	32	1,9	0,7	0,03	0,11	0,07	-0,11	0,26	0,4417	.	0,13	-0,31	0,57
≥ 18 Monate	83	1,8	0,7	0,18	0,07	36	1,9	0,8	0,09	0,1	0,1	-0,06	0,25	0,2205	.	0,15	-0,24	0,55
Hatten Sie Schlafstörungen?																		
Zeit s. Diag metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,634110133	.	.	.
< 18 Monate	53	1,6	0,9	0,09	0,07	32	1,6	0,7	0,07	0,1	0,01	-0,16	0,19	0,8821	.	0,03	-0,41	0,46
≥ 18 Monate	83	1,6	0,7	0,1	0,06	36	1,8	0,9	0,04	0,09	0,06	-0,09	0,21	0,4299	.	0,11	-0,28	0,5
Fühlten Sie sich schwach?																		
Zeit s. Diag metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,553299233	.	.	.
< 18 Monate	53	1,8	0,8	0,12	0,07	32	1,7	0,7	0,14	0,11	-0,02	-0,22	0,17	0,8073	.	-0,04	-0,48	0,4
≥ 18 Monate	83	1,7	0,6	0,18	0,07	36	1,9	0,7	0,13	0,1	0,04	-0,12	0,21	0,6266	.	0,07	-0,33	0,46
Hatten Sie Appetitmangel?																		
Zeit s. Diag metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,349213028	.	.	.
< 18 Monate	53	1,4	0,7	0,25	0,08	32	1,3	0,5	-0,07	0,11	0,32	0,14	0,5	0,0006	.	0,53	0,08	0,97
≥ 18 Monate	83	1,4	0,7	0,17	0,08	36	1,7	0,7	-0,05	0,1	0,22	0,07	0,38	0,0043	.	0,33	-0,07	0,72
War Ihnen übel?																		
Zeit s. Diag metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,188926347	.	.	.
< 18 Monate	53	1,2	0,5	0,06	0,06	32	1,1	0,4	-0,03	0,09	0,09	-0,07	0,25	0,2735	.	0,19	-0,25	0,63

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
≥ 18 Monate	83	1,3	0,5	0,05	0,06	36	1,4	0,7	0,08	0,08	-0,03	-0,16	0,1	0,6753	.	-0,05	-0,45	0,34
Haben Sie erbrochen?																		
Zeit s. Diag metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,731520053	.	.	.
< 18 Monate	53	1,1	0,4	0,04	0,04	32	1,1	0,4	0,02	0,06	0,02	-0,09	0,14	0,6889	.	0,08	-0,36	0,52
≥ 18 Monate	83	1,1	0,3	0,04	0,03	36	1,3	0,7	0,03	0,05	0	-0,1	0,1	0,9804	.	0	-0,39	0,4
Hatten Sie Verstopfung?																		
Zeit s. Diag metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,242265025	.	.	.
< 18 Monate	53	1,5	0,7	-0,02	0,05	32	1,5	0,7	0,26	0,09	-0,28	-0,46	-0,11	0,0013	.	-0,7	-1,16	-0,25
≥ 18 Monate	83	1,4	0,6	0,01	0,04	36	1,5	0,9	0,19	0,07	-0,17	-0,32	-0,02	0,0218	.	-0,43	-0,82	-0,03
Hatten Sie Durchfall?																		
Zeit s. Diag metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,153935286	.	.	.
< 18 Monate	53	1,3	0,5	0,06	0,03	32	1,3	0,5	0,01	0,07	0,05	-0,09	0,19	0,4839	.	0,17	-0,27	0,61
≥ 18 Monate	83	1,2	0,4	0,12	0,02	36	1,3	0,5	-0,05	0,06	0,17	0,05	0,29	0,0064	.	0,63	0,23	1,03
Waren Sie müde?																		
Zeit s. Diag metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,579676133	.	.	.
< 18 Monate	53	2	0,8	0,15	0,07	32	1,8	0,4	-0,03	0,1	0,18	0,01	0,36	0,037	.	0,34	-0,1	0,78
≥ 18 Monate	83	1,8	0,7	0,23	0,07	36	2	0,8	-0,01	0,09	0,24	0,09	0,39	0,0015	.	0,39	-0,01	0,78

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]	p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?																		
Zeit s. Diag metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,738245141	.	.	.
< 18 Monate	53	1,6	0,9	0,27	0,07	32	1,8	1	0,34	0,11	-0,07	-0,27	0,13	0,4881	.	-0,12	-0,56	0,31
≥ 18 Monate	83	1,4	0,6	0,21	0,07	36	1,6	0,9	0,32	0,1	-0,11	-0,27	0,06	0,2081	.	-0,18	-0,57	0,22
Hatten Sie Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren?																		
Zeit s. Diag metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,130545154	.	.	.
< 18 Monate	53	1,4	0,6	0,24	0,06	32	1,2	0,4	0,16	0,09	0,08	-0,08	0,24	0,3237	.	0,17	-0,27	0,61
≥ 18 Monate	83	1,2	0,5	0,17	0,06	36	1,3	0,6	0,22	0,08	-0,05	-0,19	0,08	0,4206	.	-0,11	-0,5	0,28
Fühlten Sie sich angespannt?																		
Zeit s. Diag metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,957306165	.	.	.
< 18 Monate	53	1,3	0,6	0,08	0,05	32	1,3	0,5	-0,12	0,08	0,2	0,05	0,34	0,0068	.	0,48	0,03	0,92
≥ 18 Monate	83	1,3	0,5	0,07	0,05	36	1,4	0,6	-0,12	0,07	0,19	0,07	0,31	0,0017	.	0,43	0,03	0,82
Haben Sie sich Sorgen gemacht?																		
Zeit s. Diag metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,702560418	.	.	.
< 18 Monate	53	1,5	0,7	0,05	0,06	32	1,4	0,6	-0,05	0,09	0,1	-0,04	0,25	0,1642	.	0,22	-0,22	0,66
≥ 18 Monate	83	1,4	0,5	-0,04	0,06	36	1,6	0,6	-0,11	0,08	0,07	-0,05	0,2	0,2538	.	0,13	-0,26	0,52
Waren Sie reizbar?																		

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Zeit s. Diag metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,512927909	.	.	.
< 18 Monate	53	1,6	0,7	0,05	0,05	32	1,5	0,8	0,28	0,08	-0,22	-0,39	-0,06	0,0088	.	-0,54	-0,99	-0,1
≥ 18 Monate	83	1,5	0,5	0,05	0,04	36	1,6	0,6	0,21	0,07	-0,16	-0,3	-0,02	0,024	.	-0,38	-0,78	0,01
Fühlten Sie sich niedergeschlagen?																		
Zeit s. Diag metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,27780159	.	.	.
< 18 Monate	53	1,5	0,7	0,1	0,06	32	1,5	0,6	0,04	0,08	0,06	-0,1	0,21	0,4589	.	0,13	-0,31	0,57
≥ 18 Monate	83	1,4	0,6	0,04	0,05	36	1,5	0,6	0,07	0,08	-0,04	-0,17	0,09	0,5908	.	-0,08	-0,47	0,32
Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?																		
Zeit s. Diag metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,028860915	.	.	.
< 18 Monate	53	1,6	0,6	0,14	0,05	32	1,4	0,6	-0,05	0,08	0,19	0,02	0,35	0,0271	.	0,46	0,02	0,9
≥ 18 Monate	83	1,4	0,5	0,04	0,04	36	1,6	0,7	0,06	0,07	-0,02	-0,16	0,12	0,8053	.	-0,04	-0,43	0,35

Tabelle 4-96: Subgruppenanalyse für „Morbidität anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30“ nach Art der Metastasierung in der Gesamtpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]	p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]		
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen?																		
Metastasierung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,598221926	.	.	.	
Solitär	28	1,6	0,8	0,08	0,09	15	1,7	0,8	0,06	0,13	0,02	-0,23	0,27	0,8714	.	0,04	-0,59	0,67
Multipel	108	2	0,8	0,24	0,08	53	1,9	0,8	0,15	0,11	0,09	-0,07	0,26	0,2838	.	0,11	-0,22	0,44
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?																		
Metastasierung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,924584773	.	.	.	
Solitär	28	1,6	0,7	0,13	0,07	15	2,1	0,9	0,13	0,11	0	-0,23	0,22	0,9883	.	0	-0,63	0,62
Multipel	108	2	0,8	0,24	0,05	53	2	0,8	0,25	0,08	-0,01	-0,16	0,14	0,863	.	-0,02	-0,35	0,31
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?																		
Metastasierung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,784345195	.	.	.	
Solitär	28	1,1	0,3	0,13	0,07	15	1,5	0,8	0,01	0,11	0,13	-0,08	0,34	0,2309	.	0,33	-0,3	0,96
Multipel	108	1,3	0,7	0,27	0,06	53	1,3	0,7	0,17	0,08	0,1	-0,04	0,24	0,1676	.	0,16	-0,17	0,49
Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?																		
Metastasierung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,818022866	.	.	.	
Solitär	28	1,2	0,4	0,18	0,07	15	1,3	0,5	0,14	0,11	0,04	-0,18	0,26	0,7163	.	0,1	-0,53	0,72
Multipel	108	1,6	0,8	0,22	0,06	53	1,6	0,8	0,15	0,09	0,07	-0,08	0,21	0,3627	.	0,1	-0,23	0,43
Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?																		
Metastasierung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,661661125	.	.	.	

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Solitär	28	1	0	0,06	0,05	15	1,1	0,3	0,05	0,07	0,01	-0,14	0,15	0,9275	.	0,02	-0,6	0,65
Multipel	108	1,1	0,4	0,13	0,04	53	1,1	0,4	0,09	0,06	0,04	-0,06	0,14	0,4083	.	0,1	-0,23	0,43
Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?																		
Metastasierung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,97787294	.	.	.
Solitär	28	1,2	0,4	0,24	0,08	15	1,4	0,7	0,06	0,12	0,19	-0,04	0,41	0,1071	.	0,43	-0,2	1,06
Multipel	108	1,5	0,7	0,32	0,06	53	1,6	0,9	0,13	0,09	0,19	0,04	0,34	0,0136	.	0,28	-0,05	0,61
Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?																		
Metastasierung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,526392808	.	.	.
Solitär	28	1,2	0,4	0,23	0,07	15	1,4	0,7	0,12	0,11	0,12	-0,11	0,34	0,3015	.	0,28	-0,35	0,91
Multipel	108	1,6	0,8	0,31	0,06	53	1,7	0,8	0,27	0,09	0,04	-0,11	0,19	0,5828	.	0,06	-0,26	0,39
Waren Sie kurzatmig?																		
Metastasierung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,632768753	.	.	.
Solitär	28	1,2	0,4	0,06	0,06	15	1,3	0,5	-0,02	0,09	0,08	-0,11	0,27	0,3995	.	0,24	-0,39	0,87
Multipel	108	1,5	0,7	0,21	0,05	53	1,7	0,8	0,18	0,07	0,03	-0,09	0,16	0,6122	.	0,06	-0,26	0,39
Hatten Sie Schmerzen?																		
Metastasierung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,407613784	.	.	.
Solitär	28	1,3	0,4	0,11	0,07	15	1,7	0,9	0,21	0,11	-0,1	-0,32	0,12	0,3564	.	-0,26	-0,89	0,37
Multipel	108	1,8	0,8	0,26	0,05	53	2	0,9	0,27	0,08	-0,01	-0,15	0,14	0,9383	.	-0,01	-0,34	0,32
Mussten Sie sich ausruhen?																		

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Metastasierung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,537661972	.	.	.
Solitär	28	1,5	0,6	0,03	0,08	15	1,7	0,8	-0,1	0,12	0,13	-0,08	0,35	0,2306	.	0,3	-0,33	0,93
Multipel	108	2	0,7	0,19	0,07	53	1,9	0,8	0,13	0,09	0,06	-0,08	0,21	0,4109	.	0,09	-0,24	0,42
Hatten Sie Schlafstörungen?																		
Metastasierung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,270753766	.	.	.
Solitär	28	1,5	0,6	0	0,07	15	1,4	0,6	0,06	0,11	-0,05	-0,26	0,15	0,61	.	-0,14	-0,76	0,49
Multipel	108	1,6	0,8	0,12	0,06	53	1,8	0,8	0,05	0,09	0,07	-0,07	0,21	0,333	.	0,11	-0,22	0,44
Fühlten Sie sich schwach?																		
Metastasierung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,631667932	.	.	.
Solitär	28	1,5	0,6	0,13	0,08	15	1,7	0,8	0,07	0,12	0,06	-0,18	0,29	0,6183	.	0,13	-0,5	0,76
Multipel	108	1,8	0,7	0,16	0,07	53	1,8	0,7	0,16	0,1	0	-0,16	0,16	0,9913	.	0	-0,33	0,33
Hatten Sie Appetitmangel?																		
Metastasierung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,150636147	.	.	.
Solitär	28	1,4	0,6	0,16	0,09	15	1,4	0,6	-0,22	0,12	0,38	0,17	0,6	0,0005	.	0,82	0,17	1,47
Multipel	108	1,4	0,7	0,22	0,08	53	1,5	0,6	0,01	0,1	0,22	0,07	0,36	0,0035	.	0,28	-0,05	0,61
War Ihnen übel?																		
Metastasierung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,098353011	.	.	.
Solitär	28	1,1	0,3	0,02	0,07	15	1,3	0,6	-0,12	0,1	0,14	-0,05	0,33	0,1514	.	0,37	-0,26	1,01

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Multipel	108	1,3	0,5	0,07	0,06	53	1,3	0,6	0,1	0,08	-0,03	-0,16	0,1	0,6436	.	-0,05	-0,38	0,28
Haben Sie erbrochen?																		
Metastasierung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,00394886	.	.	.
Solitär	28	1	0	0,07	0,04	15	1,1	0,5	-0,1	0,07	0,17	0,03	0,31	0,0157	.	0,72	0,08	1,37
Multipel	108	1,2	0,4	0,03	0,03	53	1,3	0,6	0,07	0,05	-0,04	-0,14	0,05	0,3482	.	-0,13	-0,46	0,2
Hatten Sie Verstopfung?																		
Metastasierung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,605568146	.	.	.
Solitär	28	1,4	0,7	-0,06	0,06	15	1,3	0,6	0,2	0,1	-0,26	-0,47	-0,05	0,0142	.	-0,78	-1,43	-0,14
Multipel	108	1,5	0,7	0,02	0,04	53	1,5	0,8	0,22	0,07	-0,2	-0,34	-0,06	0,004	.	-0,45	-0,78	-0,12
Hatten Sie Durchfall?																		
Metastasierung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,863842642	.	.	.
Solitär	28	1,1	0,3	0,05	0,04	15	1,3	0,7	-0,06	0,08	0,11	-0,06	0,28	0,2094	.	0,44	-0,2	1,07
Multipel	108	1,3	0,5	0,11	0,02	53	1,3	0,4	-0,02	0,05	0,13	0,01	0,24	0,0295	.	0,43	0,1	0,76
Waren Sie müde?																		
Metastasierung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,993659803	.	.	.
Solitär	28	1,4	0,6	0,15	0,08	15	1,9	0,7	-0,06	0,11	0,21	0	0,42	0,0462	.	0,5	-0,14	1,13
Multipel	108	2	0,7	0,21	0,07	53	1,9	0,6	0	0,09	0,21	0,07	0,35	0,0026	.	0,31	-0,02	0,64
Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?																		

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Metastasierung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,806277693	.	.	.
Solitär	28	1,2	0,5	0,17	0,08	15	1,5	0,9	0,29	0,12	-0,12	-0,35	0,12	0,3233	.	-0,27	-0,9	0,36
Multipel	108	1,6	0,8	0,26	0,06	53	1,7	1	0,34	0,09	-0,09	-0,24	0,07	0,2742	.	-0,13	-0,46	0,2
Hatten Sie Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren?																		
Metastasierung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,124024366	.	.	.
Solitär	28	1,1	0,3	0,2	0,07	15	1,1	0,4	0,09	0,1	0,11	-0,08	0,3	0,2435	.	0,31	-0,33	0,94
Multipel	108	1,3	0,6	0,19	0,06	53	1,3	0,6	0,24	0,08	-0,04	-0,17	0,08	0,4955	.	-0,08	-0,4	0,25
Fühlten Sie sich angespannt?																		
Metastasierung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,385261072	.	.	.
Solitär	28	1,3	0,6	0,04	0,06	15	1,3	0,6	-0,21	0,09	0,25	0,08	0,42	0,0037	.	0,77	0,13	1,42
Multipel	108	1,3	0,5	0,08	0,05	53	1,4	0,6	-0,09	0,07	0,17	0,06	0,28	0,0031	.	0,34	0,01	0,67
Haben Sie sich Sorgen gemacht?																		
Metastasierung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,278052924	.	.	.
Solitär	28	1,5	0,6	-0,04	0,07	15	1,5	0,7	-0,2	0,1	0,16	-0,02	0,33	0,0745	.	0,43	-0,21	1,06
Multipel	108	1,4	0,6	0,01	0,06	53	1,5	0,5	-0,04	0,08	0,06	-0,06	0,17	0,3393	.	0,09	-0,24	0,42
Waren Sie reizbar?																		
Metastasierung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,112549163	.	.	.
Solitär	28	1,4	0,6	0	0,06	15	1,7	0,7	0,31	0,1	-0,31	-0,51	-0,11	0,0021	.	-0,94	-1,6	-0,29

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Multipel	108	1,5	0,6	0,07	0,04	53	1,5	0,6	0,21	0,07	-0,14	-0,27	-0,01	0,0342	.	-0,3	-0,63	0,03
Fühlten Sie sich niedergeschlagen?																		
Metastasierung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,52024614	.	.	.
Solitär	28	1,4	0,6	0,05	0,06	15	1,4	0,6	0,1	0,09	-0,05	-0,23	0,14	0,6154	.	-0,14	-0,76	0,49
Multipel	108	1,4	0,6	0,07	0,05	53	1,5	0,5	0,05	0,07	0,02	-0,11	0,14	0,7924	.	0,03	-0,3	0,36
Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?																		
Metastasierung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,009772245	.	.	.
Solitär	28	1,4	0,5	0,11	0,06	15	1,5	0,7	-0,16	0,1	0,27	0,07	0,47	0,0082	.	0,81	0,16	1,46
Multipel	108	1,5	0,6	0,07	0,04	53	1,5	0,6	0,08	0,07	-0,01	-0,14	0,12	0,9072	.	-0,02	-0,35	0,31

Tabelle 4-97: Subgruppenanalyse für „Morbidität anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30“ nach Anzahl vorheriger Therapielinien in der Gesamtpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen?																		
Anzahl	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,57759429	.	.	.

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Therapielinien																		
≤ 3	63	2	0,9	0,2	0,09	33	1,7	0,7	0,1	0,11	0,11	-0,08	0,29	0,2567	.	0,16	-0,27	0,58
> 3	73	1,8	0,7	0,19	0,09	35	2,1	0,9	0,15	0,12	0,04	-0,16	0,24	0,6945	.	0,05	-0,35	0,46
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,82232534	.	.	.
≤ 3	63	2	0,8	0,18	0,06	33	1,8	0,7	0,21	0,09	-0,02	-0,19	0,14	0,7846	.	-0,05	-0,47	0,37
> 3	73	1,9	0,8	0,24	0,06	35	2,2	0,9	0,24	0,1	0	-0,18	0,18	0,9928	.	0	-0,4	0,4
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,638261081	.	.	.
≤ 3	63	1,2	0,6	0,2	0,06	33	1,3	0,7	0,12	0,09	0,08	-0,07	0,24	0,2756	.	0,17	-0,25	0,6
> 3	73	1,2	0,6	0,27	0,06	35	1,5	0,7	0,14	0,09	0,13	-0,04	0,3	0,1309	.	0,25	-0,16	0,65
Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,391185617	.	.	.
≤ 3	63	1,6	0,7	0,17	0,06	33	1,5	0,6	0,15	0,09	0,02	-0,14	0,17	0,8194	.	0,04	-0,39	0,46
> 3	73	1,5	0,7	0,25	0,06	35	1,6	0,9	0,14	0,1	0,1	-0,07	0,28	0,2396	.	0,18	-0,22	0,59
Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,008626046	.	.	.

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
≤ 3	63	1,1	0,3	0,08	0,04	33	1,1	0,3	0,13	0,06	-0,04	-0,15	0,06	0,4275	.	-0,12	-0,54	0,3
> 3	73	1,1	0,4	0,14	0,04	35	1,1	0,4	0,01	0,07	0,13	0,02	0,25	0,0235	.	0,36	-0,05	0,76
Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,261508121	.	.	.
≤ 3	63	1,5	0,8	0,27	0,07	33	1,5	0,7	0,13	0,09	0,14	-0,03	0,3	0,1012	.	0,25	-0,17	0,67
> 3	73	1,4	0,6	0,33	0,07	35	1,6	1	0,07	0,1	0,26	0,07	0,44	0,0061	.	0,43	0,02	0,84
Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,467234751	.	.	.
≤ 3	63	1,6	0,8	0,26	0,06	33	1,6	0,8	0,24	0,09	0,03	-0,14	0,19	0,7495	.	0,05	-0,37	0,47
> 3	73	1,5	0,7	0,32	0,06	35	1,7	0,9	0,22	0,1	0,1	-0,08	0,28	0,2661	.	0,18	-0,22	0,58
Waren Sie kurzatmig?																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,660579146	.	.	.
≤ 3	63	1,4	0,7	0,15	0,05	33	1,5	0,6	0,09	0,07	0,06	-0,08	0,2	0,3792	.	0,15	-0,27	0,57
> 3	73	1,5	0,7	0,19	0,05	35	1,7	0,8	0,17	0,08	0,02	-0,13	0,18	0,7695	.	0,05	-0,35	0,45
Hatten Sie Schmerzen?																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,035161742	.	.	.
≤ 3	63	1,7	0,8	0,21	0,06	33	2	0,9	0,32	0,09	-0,11	-0,27	0,05	0,1646	.	-0,23	-0,65	0,19

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
> 3	73	1,6	0,7	0,25	0,06	35	1,9	0,9	0,14	0,1	0,1	-0,07	0,28	0,2561	.	0,19	-0,21	0,6
Mussten Sie sich ausruhen?																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,589830077	.	.	.
≤ 3	63	1,9	0,7	0,13	0,07	33	2	0,8	0,03	0,1	0,1	-0,06	0,26	0,2053	.	0,18	-0,24	0,6
> 3	73	1,8	0,7	0,17	0,07	35	1,8	0,8	0,12	0,1	0,05	-0,13	0,23	0,5941	.	0,08	-0,32	0,48
Hatten Sie Schlafstörungen?																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,748705671	.	.	.
≤ 3	63	1,7	0,9	0,07	0,06	33	1,6	0,8	0,05	0,09	0,03	-0,13	0,18	0,744	.	0,05	-0,37	0,47
> 3	73	1,5	0,7	0,11	0,06	35	1,7	0,8	0,06	0,1	0,06	-0,11	0,23	0,5137	.	0,1	-0,3	0,51
Fühlten Sie sich schwach?																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,513424141	.	.	.
≤ 3	63	1,8	0,7	0,08	0,07	33	1,6	0,7	0,11	0,1	-0,03	-0,2	0,14	0,7165	.	-0,06	-0,48	0,37
> 3	73	1,7	0,7	0,23	0,07	35	1,9	0,7	0,19	0,11	0,04	-0,15	0,23	0,6776	.	0,06	-0,34	0,47
Hatten Sie Appetitmangel?																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,09718453	.	.	.
≤ 3	63	1,5	0,7	0,21	0,08	33	1,4	0,6	-0,12	0,1	0,33	0,17	0,49	0	.	0,54	0,11	0,96
> 3	73	1,4	0,6	0,2	0,08	35	1,6	0,7	0,04	0,11	0,16	-0,01	0,34	0,0707	.	0,24	-0,16	0,65

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
War Ihnen übel?																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,026544231	.	.	.
≤ 3	63	1,2	0,5	0,07	0,06	33	1,2	0,5	-0,03	0,08	0,1	-0,04	0,24	0,1639	.	0,21	-0,21	0,63
> 3	73	1,2	0,5	0,04	0,06	35	1,4	0,6	0,14	0,09	-0,1	-0,25	0,05	0,2065	.	-0,19	-0,6	0,21
Haben Sie erbrochen?																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,005965922	.	.	.
≤ 3	63	1,1	0,3	0,05	0,03	33	1,2	0,5	-0,04	0,05	0,08	-0,02	0,19	0,1079	.	0,3	-0,13	0,72
> 3	73	1,2	0,4	0,03	0,03	35	1,3	0,6	0,13	0,06	-0,1	-0,21	0,02	0,093	.	-0,31	-0,72	0,09
Hatten Sie Verstopfung?																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,749367342	.	.	.
≤ 3	63	1,4	0,7	0,02	0,04	33	1,4	0,7	0,24	0,08	-0,22	-0,37	-0,07	0,0039	.	-0,58	-1	-0,15
> 3	73	1,5	0,6	-0,01	0,04	35	1,5	0,9	0,18	0,08	-0,19	-0,36	-0,02	0,0248	.	-0,45	-0,86	-0,05
Hatten Sie Durchfall?																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,806029199	.	.	.
≤ 3	63	1,3	0,5	0,1	0,03	33	1,3	0,6	-0,03	0,06	0,13	0,01	0,26	0,0376	.	0,5	0,07	0,93
> 3	73	1,2	0,4	0,09	0,03	35	1,2	0,4	-0,02	0,06	0,11	-0,02	0,25	0,1072	.	0,39	-0,02	0,79
Waren Sie müde?																		

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,250875022	.	.	.
≤ 3	63	1,9	0,7	0,2	0,07	33	1,9	0,6	-0,06	0,09	0,26	0,11	0,41	0,0007	.	0,48	0,05	0,9
> 3	73	1,8	0,7	0,19	0,07	35	1,9	0,7	0,04	0,1	0,15	-0,02	0,32	0,0776	.	0,25	-0,15	0,66
Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,924596291	.	.	.
≤ 3	63	1,6	0,8	0,25	0,07	33	1,8	1	0,34	0,1	-0,09	-0,26	0,08	0,2935	.	-0,16	-0,59	0,26
> 3	73	1,5	0,7	0,22	0,07	35	1,5	0,9	0,3	0,11	-0,08	-0,27	0,11	0,4015	.	-0,13	-0,54	0,27
Hatten Sie Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren?																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,580574043	.	.	.
≤ 3	63	1,3	0,7	0,19	0,06	33	1,2	0,4	0,17	0,08	0,01	-0,13	0,15	0,8512	.	0,03	-0,39	0,45
> 3	73	1,2	0,4	0,2	0,06	35	1,3	0,6	0,24	0,09	-0,04	-0,19	0,12	0,6467	.	-0,07	-0,47	0,33
Fühlten Sie sich angespannt?																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,810655859	.	.	.
≤ 3	63	1,3	0,5	0,07	0,05	33	1,4	0,6	-0,13	0,07	0,2	0,08	0,32	0,0015	.	0,49	0,06	0,91
> 3	73	1,3	0,6	0,08	0,05	35	1,3	0,5	-0,1	0,08	0,18	0,04	0,32	0,0098	.	0,41	0	0,81
Haben Sie sich Sorgen gemacht?																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,297475306	.	.	.

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
≤ 3	63	1,5	0,6	-0,01	0,06	33	1,5	0,6	-0,06	0,08	0,05	-0,08	0,18	0,4405	.	0,1	-0,32	0,52
> 3	73	1,4	0,6	0	0,06	35	1,5	0,6	-0,13	0,09	0,13	-0,01	0,28	0,0621	.	0,25	-0,15	0,66
Waren Sie reizbar?																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,175586888	.	.	.
≤ 3	63	1,5	0,6	0,06	0,05	33	1,4	0,6	0,19	0,07	-0,13	-0,28	0,01	0,0731	.	-0,34	-0,76	0,09
> 3	73	1,5	0,6	0,04	0,05	35	1,7	0,7	0,3	0,08	-0,26	-0,42	-0,1	0,0016	.	-0,6	-1,01	-0,19
Fühlten Sie sich niedergeschlagen?																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,63941692	.	.	.
≤ 3	63	1,5	0,7	0,03	0,05	33	1,5	0,5	0,02	0,08	0,01	-0,13	0,14	0,8993	.	0,02	-0,4	0,44
> 3	73	1,3	0,6	0,1	0,05	35	1,5	0,6	0,13	0,08	-0,03	-0,18	0,12	0,6759	.	-0,07	-0,47	0,34
Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,020435543	.	.	.
≤ 3	63	1,5	0,6	0,09	0,05	33	1,3	0,6	-0,06	0,07	0,15	0,01	0,29	0,0413	.	0,39	-0,03	0,81
> 3	73	1,4	0,6	0,07	0,04	35	1,7	0,7	0,13	0,08	-0,07	-0,23	0,09	0,4118	.	-0,16	-0,56	0,24

Tabelle 4-98: Subgruppenanalyse für „Morbidität anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30“ nach Anzahl vorheriger Therapielinien nach Diagnose der metastasierten Erkrankung in der Gesamtpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	**Regorafenib 160 mg**					**Placebo**					**Regorafenib vs. Placebo**							
	N	**MW**	**STD**	**LS-MW**	**SE**	**N**	**MW**	**STD**	**LS-MW**	**SE**	**LS-MWD**	**[95%-KI]**		**p-Wert**	**Interaktions-test p-Wert**	**SMD**	**[95%-KI]**	
		zu Studien-einschluss					**zu Studien-einschluss**											
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen?																		
Anzahl Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,611594263	.	.	.
≤ 3	84	2	0,9	0,25	0,09	41	1,8	0,7	0,14	0,11	0,11	-0,06	0,28	0,1981	.	0,15	-0,23	0,52
> 3	52	1,7	0,7	0,11	0,09	27	2	0,9	0,06	0,13	0,05	-0,17	0,27	0,6531	.	0,08	-0,39	0,54
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?																		
Anzahl Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,42593192	.	.	.
≤ 3	84	2	0,8	0,22	0,05	41	1,9	0,7	0,25	0,08	-0,03	-0,19	0,12	0,6987	.	-0,06	-0,43	0,31
> 3	52	1,8	0,7	0,2	0,06	27	2,2	1	0,15	0,1	0,06	-0,14	0,26	0,5798	.	0,12	-0,35	0,59
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?																		
Anzahl Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,843793962	.	.	.
≤ 3	84	1,2	0,6	0,25	0,06	41	1,3	0,7	0,14	0,08	0,11	-0,03	0,25	0,1386	.	0,2	-0,18	0,57
> 3	52	1,3	0,6	0,22	0,06	27	1,4	0,8	0,09	0,1	0,13	-0,06	0,31	0,1789	.	0,26	-0,21	0,73
Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?																		

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Anzahl Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,202868201	.	.	.
≤ 3	84	1,6	0,7	0,2	0,06	41	1,4	0,5	0,18	0,09	0,02	-0,13	0,17	0,7805	.	0,04	-0,34	0,41
> 3	52	1,5	0,7	0,23	0,07	27	1,7	0,9	0,07	0,11	0,15	-0,04	0,35	0,1187	.	0,3	-0,17	0,76
Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?																		
Anzahl Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,007913801	.	.	.
≤ 3	84	1,1	0,4	0,1	0,04	41	1,1	0,3	0,12	0,06	-0,02	-0,12	0,08	0,6619	.	-0,06	-0,43	0,32
> 3	52	1	0,3	0,13	0,04	27	1,2	0,5	-0,03	0,07	0,16	0,03	0,29	0,0129	.	0,48	0,01	0,95
Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?																		
Anzahl Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,137481866	.	.	.
≤ 3	84	1,5	0,8	0,32	0,07	41	1,5	0,7	0,17	0,09	0,15	0	0,3	0,0566	.	0,24	-0,13	0,62
> 3	52	1,3	0,5	0,27	0,07	27	1,7	1,1	-0,04	0,11	0,31	0,11	0,51	0,0025	.	0,57	0,1	1,04
Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?																		
Anzahl Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,081232034	.	.	.
≤ 3	84	1,6	0,8	0,3	0,06	41	1,6	0,7	0,29	0,09	0,01	-0,14	0,16	0,8879	.	0,02	-0,35	0,39
> 3	52	1,4	0,6	0,29	0,07	27	1,7	0,9	0,09	0,11	0,2	0	0,4	0,0502	.	0,38	-0,09	0,85

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]	p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Waren Sie kurzatmig?																		
Anzahl Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,517278995	.	.	.
≤ 3	84	1,5	0,7	0,19	0,05	41	1,5	0,7	0,12	0,07	0,07	-0,05	0,2	0,258	.	0,16	-0,21	0,54
> 3	52	1,5	0,6	0,14	0,05	27	1,7	0,7	0,13	0,09	0,02	-0,15	0,18	0,8586	.	0,04	-0,43	0,5
Hatten Sie Schmerzen?																		
Anzahl Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,169026475	.	.	.
≤ 3	84	1,7	0,8	0,26	0,06	41	2	0,9	0,31	0,08	-0,06	-0,2	0,09	0,4567	.	-0,1	-0,48	0,27
> 3	52	1,6	0,6	0,17	0,06	27	1,9	1	0,08	0,1	0,09	-0,11	0,28	0,3744	.	0,18	-0,29	0,65
Mussten Sie sich ausruhen?																		
Anzahl Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,932548526	.	.	.
≤ 3	84	1,9	0,7	0,16	0,07	41	1,9	0,7	0,07	0,09	0,09	-0,06	0,24	0,2362	.	0,14	-0,23	0,52
> 3	52	1,8	0,7	0,14	0,07	27	1,9	0,8	0,06	0,11	0,08	-0,11	0,28	0,4126	.	0,15	-0,32	0,61
Hatten Sie Schlafstörungen?																		
Anzahl Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,837683656	.	.	.
≤ 3	84	1,7	0,9	0,09	0,06	41	1,6	0,8	0,05	0,09	0,04	-0,11	0,18	0,631	.	0,06	-0,31	0,44

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
> 3	52	1,5	0,7	0,1	0,07	27	1,8	0,8	0,04	0,1	0,06	-0,13	0,24	0,5605	.	0,11	-0,35	0,58
Fühlten Sie sich schwach?																		
Anzahl Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,784525524	.	.	.
≤ 3	84	1,8	0,7	0,16	0,07	41	1,7	0,7	0,13	0,1	0,03	-0,13	0,19	0,7519	.	0,04	-0,33	0,41
> 3	52	1,7	0,7	0,15	0,07	27	2	0,8	0,15	0,11	-0,01	-0,22	0,2	0,9606	.	-0,01	-0,47	0,46
Hatten Sie Appetitmangel?																		
Anzahl Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,87106974	.	.	.
≤ 3	84	1,5	0,6	0,22	0,08	41	1,3	0,5	-0,04	0,1	0,26	0,11	0,41	0,0006	.	0,38	0	0,75
> 3	52	1,4	0,7	0,18	0,08	27	1,8	0,7	-0,1	0,11	0,28	0,08	0,47	0,0053	.	0,46	-0,01	0,93
War Ihnen übel?																		
Anzahl Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,218035451	.	.	.
≤ 3	84	1,3	0,5	0,07	0,06	41	1,1	0,5	0,02	0,08	0,05	-0,08	0,18	0,4161	.	0,1	-0,27	0,48
> 3	52	1,2	0,5	0,02	0,06	27	1,5	0,6	0,08	0,09	-0,06	-0,23	0,11	0,4893	.	-0,13	-0,59	0,34
Haben Sie erbrochen?																		
Anzahl Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,070250423	.	.	.

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
≤ 3	84	1,1	0,3	0,05	0,03	41	1,2	0,5	0	0,05	0,05	-0,05	0,14	0,3258	.	0,16	-0,22	0,53
> 3	52	1,2	0,4	0,02	0,04	27	1,3	0,7	0,1	0,06	-0,08	-0,2	0,05	0,2415	.	-0,26	-0,73	0,21
Hatten Sie Verstopfung?																		
Anzahl Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,484865967	.	.	.
≤ 3	84	1,5	0,7	0,03	0,04	41	1,5	0,6	0,26	0,07	-0,23	-0,37	-0,09	0,0016	.	-0,55	-0,93	-0,17
> 3	52	1,4	0,6	-0,04	0,05	27	1,5	1	0,11	0,09	-0,16	-0,34	0,03	0,0942	.	-0,39	-0,86	0,08
Hatten Sie Durchfall?																		
Anzahl Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,450138265	.	.	.
≤ 3	84	1,3	0,5	0,11	0,02	41	1,3	0,6	-0,04	0,05	0,14	0,03	0,26	0,0147	.	0,53	0,15	0,91
> 3	52	1,2	0,4	0,07	0,03	27	1,3	0,4	-0,01	0,07	0,08	-0,07	0,23	0,2921	.	0,29	-0,18	0,75
Waren Sie müde?																		
Anzahl Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,608222499	.	.	.
≤ 3	84	1,9	0,7	0,21	0,07	41	1,9	0,6	-0,03	0,09	0,23	0,09	0,38	0,0012	.	0,38	0	0,76
> 3	52	1,7	0,7	0,18	0,07	27	1,9	0,8	0	0,11	0,18	0	0,37	0,0532	.	0,34	-0,13	0,81
Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?																		
Anzahl Tx. nach D.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,964503525	.	.	.

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
metas. Erkr.																		
≤ 3	84	1,6	0,8	0,29	0,07	41	1,7	0,9	0,36	0,09	-0,07	-0,23	0,08	0,3563	.	-0,12	-0,49	0,25
> 3	52	1,4	0,7	0,14	0,07	27	1,6	0,9	0,22	0,11	-0,08	-0,29	0,13	0,4514	.	-0,14	-0,61	0,32
Hatten Sie Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren?																		
Anzahl Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,83541385	.	.	.
≤ 3	84	1,3	0,6	0,21	0,06	41	1,2	0,4	0,2	0,08	0	-0,13	0,14	0,9451	.	0,01	-0,36	0,38
> 3	52	1,1	0,3	0,18	0,06	27	1,4	0,7	0,19	0,09	-0,01	-0,18	0,16	0,8657	.	-0,03	-0,5	0,43
Fühlten Sie sich angespannt?																		
Anzahl Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,321270889	.	.	.
≤ 3	84	1,4	0,6	0,1	0,05	41	1,4	0,6	-0,12	0,07	0,22	0,11	0,34	0,0002	.	0,49	0,11	0,87
> 3	52	1,2	0,5	0,02	0,05	27	1,3	0,5	-0,12	0,08	0,14	-0,01	0,29	0,0628	.	0,35	-0,12	0,82
Haben Sie sich Sorgen gemacht?																		
Anzahl Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,780833158	.	.	.
≤ 3	84	1,5	0,6	0,02	0,06	41	1,5	0,6	-0,06	0,08	0,08	-0,04	0,2	0,1797	.	0,15	-0,23	0,52
> 3	52	1,3	0,5	-0,03	0,07	27	1,4	0,6	-0,14	0,09	0,1	-0,05	0,26	0,1864	.	0,22	-0,25	0,69
Waren Sie reizbar?																		

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Anzahl Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,004905031	.	.	.
≤ 3	84	1,5	0,6	0,09	0,04	41	1,4	0,5	0,18	0,07	-0,09	-0,23	0,04	0,1672	.	-0,22	-0,6	0,15
> 3	52	1,4	0,5	-0,01	0,05	27	1,7	0,8	0,35	0,09	-0,36	-0,54	-0,19	0,0001	.	-0,91	-1,4	-0,43
Fühlten Sie sich niedergeschlagen?																		
Anzahl Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,233798872	.	.	.
≤ 3	84	1,5	0,7	0,08	0,05	41	1,5	0,6	0,04	0,07	0,04	-0,09	0,16	0,5837	.	0,07	-0,3	0,45
> 3	52	1,3	0,4	0,04	0,06	27	1,5	0,6	0,11	0,09	-0,07	-0,24	0,09	0,3978	.	-0,17	-0,63	0,3
Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?																		
Anzahl Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,001054728	.	.	.
≤ 3	84	1,5	0,6	0,13	0,04	41	1,3	0,6	-0,03	0,07	0,16	0,03	0,3	0,0167	.	0,39	0,02	0,77
> 3	52	1,3	0,5	0	0,05	27	1,7	0,7	0,15	0,09	-0,16	-0,33	0,02	0,0901	.	-0,39	-0,86	0,08

Tabelle 4-99: Subgruppenanalyse für „Morbidität anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30“ nach KRAS-Mutation in der Gesamtpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen?																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,811729309	.	.	
Ja	46	1,9	0,8	0,23	0,09	18	1,6	0,7	0,16	0,14	0,07	-0,18	0,33	0,5684	.	0,12	-0,43	
Nein	50	2,1	0,9	0,19	0,09	29	2,1	0,9	0,15	0,12	0,04	-0,15	0,24	0,6682	.	0,07	-0,39	
Unbekannt	40	1,6	0,7	0,17	0,09	21	1,9	0,7	0,04	0,13	0,13	-0,1	0,36	0,2693	.	0,22	-0,31	
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,340889494	.	.	.
Ja	46	2	0,8	0,17	0,06	18	1,7	0,7	0,3	0,12	-0,14	-0,37	0,09	0,2409	.	-0,31	-0,86	0,24
Nein	50	2	0,9	0,24	0,06	29	2,2	0,8	0,21	0,09	0,03	-0,14	0,21	0,7138	.	0,07	-0,38	0,53
Unbekannt	40	1,7	0,7	0,23	0,06	21	2	0,9	0,18	0,11	0,05	-0,16	0,26	0,6631	.	0,11	-0,42	0,64
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,477468689	.	.	.
Ja	46	1,3	0,6	0,27	0,07	18	1,2	0,4	0,21	0,11	0,05	-0,16	0,26	0,6262	.	0,11	-0,43	0,66
Nein	50	1,3	0,7	0,21	0,06	29	1,5	0,8	0,13	0,09	0,08	-0,09	0,24	0,3564	.	0,16	-0,29	0,62
Unbekannt	40	1,1	0,5	0,24	0,07	21	1,4	0,8	0,05	0,1	0,19	0	0,39	0,0529	.	0,44	-0,1	0,97
Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?																		

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,036883068	.	.	.
Ja	46	1,6	0,6	0,19	0,07	18	1,4	0,5	0,14	0,12	0,05	-0,17	0,27	0,638	.	0,11	-0,44	0,65
Nein	50	1,7	0,8	0,17	0,07	29	1,6	0,8	0,22	0,09	-0,05	-0,21	0,12	0,5853	.	-0,09	-0,55	0,36
Unbekannt	40	1,3	0,6	0,28	0,07	21	1,6	0,8	0,02	0,11	0,25	0,05	0,46	0,0129	.	0,54	0,01	1,08
Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,146325033	.	.	.
Ja	46	1	0,1	0,14	0,05	18	1,1	0,2	0,06	0,08	0,08	-0,07	0,22	0,2914	.	0,24	-0,3	0,79
Nein	50	1,1	0,4	0,09	0,04	29	1,2	0,4	0,12	0,06	-0,04	-0,15	0,08	0,5302	.	-0,11	-0,57	0,35
Unbekannt	40	1,1	0,5	0,12	0,05	21	1,1	0,4	0,01	0,07	0,11	-0,02	0,24	0,1103	.	0,35	-0,18	0,89
Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,821637334	.	.	.
Ja	46	1,5	0,7	0,3	0,07	18	1,3	0,5	0,06	0,12	0,24	0,01	0,46	0,0427	.	0,46	-0,09	1,01
Nein	50	1,5	0,8	0,32	0,07	29	1,6	0,8	0,16	0,1	0,16	-0,01	0,34	0,0683	.	0,32	-0,14	0,78
Unbekannt	40	1,4	0,6	0,27	0,07	21	1,7	1,2	0,05	0,11	0,22	0,01	0,43	0,0383	.	0,46	-0,08	0,99
Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,619317148	.	.	.
Ja	46	1,5	0,7	0,36	0,07	18	1,4	0,7	0,22	0,12	0,14	-0,08	0,37	0,2061	.	0,29	-0,25	0,84

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Nein	50	1,7	0,7	0,27	0,07	29	1,7	0,8	0,24	0,1	0,03	-0,14	0,2	0,7278	.	0,06	-0,4	0,52
Unbekannt	40	1,5	0,7	0,26	0,07	21	1,7	0,9	0,23	0,11	0,03	-0,18	0,24	0,7817	.	0,06	-0,47	0,59
Waren Sie kurzatmig?																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,360569658	.	.	.
Ja	46	1,5	0,7	0,23	0,06	18	1,5	0,5	0,19	0,1	0,04	-0,15	0,23	0,6862	.	0,1	-0,45	0,64
Nein	50	1,6	0,7	0,09	0,05	29	1,7	0,8	0,11	0,08	-0,02	-0,16	0,13	0,8066	.	-0,05	-0,5	0,41
Unbekannt	40	1,3	0,5	0,22	0,06	21	1,4	0,7	0,09	0,09	0,13	-0,05	0,3	0,1491	.	0,34	-0,19	0,87
Hatten Sie Schmerzen?																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,517042301	.	.	.
Ja	46	1,7	0,7	0,24	0,06	18	1,7	0,8	0,2	0,11	0,04	-0,18	0,26	0,7345	.	0,08	-0,46	0,63
Nein	50	1,7	0,8	0,22	0,06	29	2,1	1,1	0,3	0,09	-0,08	-0,25	0,09	0,3409	.	-0,18	-0,64	0,28
Unbekannt	40	1,5	0,7	0,22	0,07	21	2	0,8	0,19	0,1	0,03	-0,17	0,24	0,7511	.	0,07	-0,45	0,6
Mussten Sie sich ausruhen?																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,55617702	.	.	.
Ja	46	1,7	0,7	0,17	0,08	18	1,7	0,8	-0,01	0,12	0,18	-0,04	0,41	0,1046	.	0,35	-0,2	0,9
Nein	50	2,1	0,8	0,15	0,07	29	2	0,8	0,09	0,1	0,05	-0,12	0,23	0,5397	.	0,1	-0,36	0,56
Unbekannt	40	1,8	0,7	0,14	0,08	21	2	0,8	0,08	0,11	0,07	-0,14	0,27	0,5262	.	0,13	-0,4	0,66
Hatten Sie Schlafstörungen?																		

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,398383477	.	.	.
Ja	46	1,8	0,8	0,08	0,07	18	1,4	0,5	0,07	0,11	0,01	-0,2	0,23	0,8929	.	0,03	-0,51	0,58
Nein	50	1,5	0,8	0,07	0,07	29	1,9	0,9	0,08	0,09	-0,01	-0,17	0,16	0,9422	.	-0,01	-0,47	0,44
Unbekannt	40	1,5	0,7	0,13	0,07	21	1,7	0,9	-0,01	0,1	0,14	-0,05	0,34	0,152	.	0,31	-0,22	0,84
Fühlten Sie sich schwach?																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,836865496	.	.	.
Ja	46	1,8	0,6	0,15	0,08	18	1,7	0,6	0,08	0,13	0,07	-0,16	0,31	0,5399	.	0,14	-0,41	0,68
Nein	50	1,8	0,7	0,17	0,07	29	1,9	0,8	0,16	0,1	0,01	-0,17	0,2	0,8939	.	0,02	-0,43	0,48
Unbekannt	40	1,7	0,7	0,13	0,08	21	1,7	0,7	0,13	0,12	-0,01	-0,23	0,21	0,9358	.	-0,02	-0,55	0,51
Hatten Sie Appetitmangel?																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,906908296	.	.	.
Ja	46	1,3	0,6	0,27	0,08	18	1,4	0,5	-0,01	0,12	0,28	0,06	0,5	0,0116	.	0,5	-0,05	1,05
Nein	50	1,5	0,8	0,18	0,08	29	1,7	0,7	-0,07	0,1	0,25	0,08	0,42	0,0034	.	0,44	-0,02	0,9
Unbekannt	40	1,5	0,6	0,18	0,08	21	1,4	0,7	-0,04	0,12	0,22	0,02	0,43	0,0298	.	0,42	-0,11	0,95
War Ihnen übel?																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,588544009	.	.	.
Ja	46	1,2	0,5	0,14	0,06	18	1,1	0,2	0,09	0,1	0,04	-0,15	0,24	0,6457	.	0,1	-0,44	0,65

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Nein	50	1,3	0,6	0,04	0,06	29	1,3	0,5	0,01	0,08	0,03	-0,12	0,17	0,7359	.	0,06	-0,4	0,51
Unbekannt	40	1,2	0,4	0	0,06	21	1,5	0,7	0,06	0,09	-0,06	-0,24	0,11	0,476	.	-0,15	-0,68	0,38
Haben Sie erbrochen?																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,382756292	.	.	.
Ja	46	1,1	0,4	0,06	0,04	18	1,1	0,3	0,08	0,07	-0,02	-0,17	0,12	0,7494	.	-0,08	-0,63	0,46
Nein	50	1,2	0,4	0,03	0,04	29	1,2	0,5	-0,02	0,06	0,05	-0,06	0,16	0,3665	.	0,18	-0,28	0,64
Unbekannt	40	1,1	0,2	0,03	0,04	21	1,4	0,8	0,08	0,07	-0,05	-0,19	0,08	0,4292	.	-0,2	-0,73	0,33
Hatten Sie Verstopfung?																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,458050983	.	.	.
Ja	46	1,4	0,7	0,1	0,05	18	1,4	0,7	0,23	0,1	-0,13	-0,34	0,08	0,2298	.	-0,34	-0,89	0,21
Nein	50	1,6	0,7	-0,04	0,05	29	1,6	0,8	0,21	0,08	-0,25	-0,41	-0,09	0,0026	.	-0,66	-1,13	-0,2
Unbekannt	40	1,4	0,5	-0,05	0,05	21	1,4	0,9	0,23	0,09	-0,28	-0,47	-0,09	0,0046	.	-0,76	-1,31	-0,22
Hatten Sie Durchfall?																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,646842662	.	.	.
Ja	46	1,2	0,5	0,09	0,03	18	1,3	0,5	-0,1	0,08	0,19	0,02	0,36	0,0315	.	0,7	0,14	1,26
Nein	50	1,3	0,5	0,12	0,03	29	1,4	0,6	0	0,06	0,12	-0,01	0,25	0,0742	.	0,45	-0,01	0,92
Unbekannt	40	1,3	0,5	0,07	0,03	21	1,1	0,3	-0,03	0,07	0,09	-0,07	0,25	0,2601	.	0,34	-0,19	0,87
Waren Sie müde?																		

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,964490276	.	.	.
Ja	46	1,9	0,6	0,18	0,08	18	1,7	0,6	-0,05	0,12	0,24	0,03	0,45	0,0275	.	0,46	-0,09	1,01
Nein	50	1,9	0,8	0,23	0,07	29	2	0,6	0,01	0,1	0,23	0,07	0,39	0,0056	.	0,44	-0,02	0,9
Unbekannt	40	1,7	0,7	0,16	0,08	21	2	0,8	-0,04	0,11	0,2	0,01	0,4	0,0403	.	0,42	-0,11	0,95
Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,524539581	.	.	.
Ja	46	1,6	0,7	0,26	0,07	18	1,4	0,7	0,24	0,13	0,01	-0,22	0,25	0,9116	.	0,03	-0,52	0,57
Nein	50	1,5	0,8	0,24	0,07	29	1,9	1,1	0,34	0,1	-0,11	-0,29	0,08	0,2554	.	-0,2	-0,66	0,26
Unbekannt	40	1,4	0,7	0,21	0,07	21	1,6	0,9	0,35	0,12	-0,15	-0,36	0,07	0,1921	.	-0,29	-0,82	0,24
Hatten Sie Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren?																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,038917538	.	.	.
Ja	46	1,2	0,5	0,25	0,06	18	1,3	0,5	0,11	0,1	0,14	-0,05	0,33	0,1464	.	0,32	-0,22	0,87
Nein	50	1,3	0,6	0,16	0,06	29	1,2	0,5	0,28	0,08	-0,12	-0,27	0,03	0,1093	.	-0,27	-0,73	0,19
Unbekannt	40	1,2	0,5	0,19	0,06	21	1,3	0,6	0,13	0,1	0,06	-0,11	0,24	0,4872	.	0,15	-0,38	0,68
Fühlten Sie sich angespannt?																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,760858739	.	.	.
Ja	46	1,3	0,5	0,16	0,05	18	1,1	0,3	-0,05	0,09	0,21	0,04	0,38	0,0177	.	0,54	-0,01	1,1

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Nein	50	1,3	0,5	0,05	0,05	29	1,4	0,6	-0,15	0,07	0,2	0,07	0,33	0,0034	.	0,51	0,05	0,98
Unbekannt	40	1,4	0,7	0,02	0,05	21	1,5	0,6	-0,12	0,08	0,14	-0,02	0,3	0,0819	.	0,38	-0,15	0,92
Haben Sie sich Sorgen gemacht?																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,121913494	.	.	.
Ja	46	1,4	0,5	0,06	0,07	18	1,2	0,4	-0,11	0,1	0,16	-0,01	0,34	0,0701	.	0,37	-0,18	0,91
Nein	50	1,3	0,5	0,04	0,06	29	1,6	0,6	-0,09	0,08	0,13	-0,01	0,27	0,0685	.	0,28	-0,18	0,74
Unbekannt	40	1,6	0,7	-0,1	0,07	21	1,6	0,7	-0,06	0,09	-0,03	-0,2	0,13	0,676	.	-0,08	-0,61	0,45
Waren Sie reizbar?																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,234388577	.	.	.
Ja	46	1,6	0,6	0,09	0,05	18	1,3	0,5	0,14	0,1	-0,05	-0,25	0,15	0,6069	.	-0,14	-0,68	0,41
Nein	50	1,4	0,5	0,07	0,05	29	1,4	0,6	0,26	0,08	-0,2	-0,35	-0,04	0,012	.	-0,52	-0,98	-0,05
Unbekannt	40	1,6	0,7	-0,01	0,05	21	1,8	0,8	0,25	0,09	-0,26	-0,44	-0,07	0,0066	.	-0,69	-1,24	-0,15
Fühlten Sie sich niedergeschlagen?																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,822356685	.	.	.
Ja	46	1,5	0,6	0,08	0,06	18	1,4	0,5	0,05	0,1	0,04	-0,15	0,23	0,6877	.	0,09	-0,45	0,64
Nein	50	1,4	0,6	0,06	0,06	29	1,6	0,5	0,06	0,08	0	-0,15	0,14	0,988	.	0	-0,46	0,45
Unbekannt	40	1,3	0,7	0,05	0,06	21	1,5	0,7	0,08	0,09	-0,03	-0,2	0,14	0,7095	.	-0,08	-0,61	0,44
Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?																		

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,095510433	.	.	.
Ja	46	1,5	0,6	0,08	0,05	18	1,4	0,7	-0,07	0,1	0,15	-0,06	0,35	0,1547	.	0,38	-0,17	0,93
Nein	50	1,4	0,5	0,03	0,05	29	1,5	0,7	0,07	0,08	-0,04	-0,2	0,11	0,581	.	-0,11	-0,57	0,34
Unbekannt	40	1,4	0,6	0,15	0,05	21	1,5	0,6	-0,02	0,09	0,17	-0,02	0,36	0,0732	.	0,46	-0,08	0,99

Tabelle 4-100: Subgruppenanalyse für „Morbidität anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30“ nach vorheriger antitumoröser Therapie (1) in der Gesamtpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen?																		
Vorherige antitum. Tx (1)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,984670826	.	.	.
Keine zielgerichtete Therapie	56	1,9	0,9	0,24	0,09	26	1,8	0,8	0,19	0,13	0,05	-0,17	0,26	0,6693	.	0,07	-0,39	0,54
EGFR, kein VEGF	24	1,8	0,8	0,05	0,1	17	1,8	0,9	0,04	0,13	0,01	-0,23	0,25	0,9302	.	0,02	-0,6	0,64
VEGF und	24	1,8	0,8	0,27	0,1	12	2,3	1	0,19	0,16	0,07	-0,23	0,38	0,638	.	0,14	-0,56	0,83

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
EGFR																		
VEGF, kein EGFR	32	2	0,6	0,16	0,1	13	1,8	0,7	0,09	0,15	0,07	-0,22	0,35	0,6335	.	0,12	-0,52	0,77
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?																		
Vorherige antitum. Tx (1)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,732415821	.	.	.
Keine zielgerichtete Therapie	56	1,9	0,8	0,23	0,06	26	1,9	1	0,31	0,1	-0,08	-0,27	0,12	0,4508	.	-0,16	-0,63	0,3
EGFR, kein VEGF	24	1,7	0,9	0,19	0,08	17	1,9	0,8	0,16	0,1	0,03	-0,19	0,24	0,8059	.	0,07	-0,55	0,69
VEGF und EGFR	24	1,9	0,8	0,2	0,07	12	2,4	0,7	0,27	0,13	-0,07	-0,35	0,21	0,6096	.	-0,18	-0,87	0,52
VEGF, kein EGFR	32	2,1	0,8	0,19	0,07	13	2,1	0,6	0,13	0,13	0,07	-0,2	0,33	0,6201	.	0,15	-0,49	0,8
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?																		
Vorherige antitum. Tx (1)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,457335257	.	.	.
Keine zielgerichtete Therapie	56	1,3	0,7	0,25	0,06	26	1,3	0,7	0,1	0,1	0,15	-0,03	0,33	0,1035	.	0,31	-0,15	0,78
EGFR, kein VEGF	24	1,4	0,8	0,14	0,08	17	1,4	0,9	0,12	0,1	0,02	-0,18	0,22	0,8277	.	0,06	-0,57	0,68
VEGF und	24	1,1	0,4	0,17	0,08	12	1,5	0,7	0,18	0,13	-0,01	-0,27	0,24	0,921	.	-0,03	-0,73	0,66

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
EGFR																		
VEGF, kein EGFR	32	1,2	0,4	0,33	0,07	13	1,2	0,6	0,14	0,12	0,19	-0,05	0,43	0,1271	.	0,44	-0,21	1,09
Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?																		
Vorherige antitum. Tx (1)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,443875463	.	.	.
Keine zielgerichtete Therapie	56	1,6	0,8	0,23	0,07	26	1,6	0,6	0,1	0,1	0,12	-0,06	0,31	0,1957	.	0,24	-0,23	0,71
EGFR, kein VEGF	24	1,3	0,7	0,14	0,08	17	1,5	0,9	0,21	0,1	-0,07	-0,27	0,14	0,5212	.	-0,16	-0,78	0,46
VEGF und EGFR	24	1,6	0,7	0,25	0,08	12	1,6	0,7	0,18	0,13	0,06	-0,2	0,33	0,6309	.	0,15	-0,54	0,85
VEGF, kein EGFR	32	1,5	0,5	0,19	0,08	13	1,5	0,9	0,04	0,13	0,15	-0,1	0,4	0,235	.	0,33	-0,32	0,98
Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?																		
Vorherige antitum. Tx (1)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,26639845	.	.	.
Keine zielgerichtete Therapie	56	1,1	0,5	0,13	0,04	26	1,1	0,4	0,03	0,07	0,1	-0,03	0,22	0,1264	.	0,29	-0,18	0,76
EGFR, kein VEGF	24	1,1	0,4	0,08	0,05	17	1,2	0,4	0,12	0,07	-0,04	-0,18	0,1	0,5774	.	-0,14	-0,76	0,48
VEGF und	24	1	0,2	0,07	0,05	12	1,2	0,4	0,11	0,09	-0,04	-0,21	0,14	0,676	.	-0,13	-0,83	0,56

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
EGFR																		
VEGF, kein EGFR	32	1	0	0,13	0,05	13	1	0	0,03	0,09	0,1	-0,07	0,26	0,2479	.	0,33	-0,32	0,97
Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?																		
Vorherige antitum. Tx (1)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,294896188	.	.	.
Keine zielgerichtete Therapie	56	1,6	0,8	0,3	0,07	26	1,5	0,9	0,14	0,11	0,16	-0,04	0,36	0,1073	.	0,3	-0,16	0,77
EGFR, kein VEGF	24	1,3	0,5	0,3	0,09	17	1,5	0,7	0,08	0,11	0,22	0	0,43	0,0507	.	0,49	-0,14	1,12
VEGF und EGFR	24	1,4	0,8	0,23	0,08	12	1,7	0,9	0,22	0,14	0,01	-0,27	0,28	0,9533	.	0,02	-0,67	0,71
VEGF, kein EGFR	32	1,4	0,5	0,35	0,08	13	1,5	1	0,01	0,13	0,34	0,08	0,6	0,0109	.	0,72	0,06	1,38
Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?																		
Vorherige antitum. Tx (1)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,240567501	.	.	.
Keine zielgerichtete Therapie	56	1,6	0,8	0,26	0,07	26	1,6	0,8	0,26	0,11	0	-0,19	0,2	0,9711	.	0,01	-0,46	0,47
EGFR, kein VEGF	24	1,3	0,6	0,24	0,08	17	1,5	0,7	0,2	0,1	0,04	-0,17	0,25	0,7011	.	0,1	-0,52	0,72
VEGF und	24	1,6	0,7	0,31	0,08	12	2	1	0,37	0,14	-0,07	-0,34	0,21	0,6289	.	-0,16	-0,85	0,54

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
EGFR																		
VEGF, kein EGFR	32	1,5	0,7	0,39	0,08	13	1,6	1	0,13	0,13	0,26	0	0,51	0,0504	.	0,57	-0,09	1,22
Waren Sie kurzatmig?																		
Vorherige antitum. Tx (1)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,938084824	.	.	.
Keine zielgerichtete Therapie	56	1,4	0,8	0,15	0,05	26	1,5	0,6	0,11	0,09	0,04	-0,12	0,2	0,6331	.	0,1	-0,37	0,56
EGFR, kein VEGF	24	1,3	0,6	0,1	0,07	17	1,7	0,8	0,1	0,09	0	-0,18	0,18	0,9776	.	-0,01	-0,63	0,61
VEGF und EGFR	24	1,7	0,6	0,26	0,06	12	1,8	0,8	0,18	0,11	0,08	-0,14	0,31	0,4684	.	0,24	-0,45	0,94
VEGF, kein EGFR	32	1,5	0,6	0,21	0,06	13	1,3	0,5	0,15	0,11	0,05	-0,16	0,27	0,635	.	0,14	-0,5	0,79
Hatten Sie Schmerzen?																		
Vorherige antitum. Tx (1)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,15520507	.	.	.
Keine zielgerichtete Therapie	56	1,6	0,8	0,22	0,06	26	2,2	0,9	0,25	0,1	-0,03	-0,22	0,16	0,7682	.	-0,06	-0,52	0,41
EGFR, kein VEGF	24	1,7	0,8	0,19	0,08	17	1,9	1,1	0,35	0,1	-0,16	-0,37	0,05	0,1418	.	-0,39	-1,01	0,24
VEGF und	24	1,8	0,8	0,3	0,08	12	2	0,9	0,17	0,13	0,13	-0,13	0,4	0,3276	.	0,32	-0,37	1,02

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
EGFR																		
VEGF, kein EGFR	32	1,6	0,6	0,21	0,07	13	1,5	0,7	0,06	0,13	0,16	-0,1	0,41	0,2244	.	0,36	-0,29	1,01
Mussten Sie sich ausruhen?																		
Vorherige antitum. Tx (1)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,191828452	.	.	.
Keine zielgerichtete Therapie	56	1,9	0,8	0,17	0,07	26	2	0,8	-0,02	0,11	0,2	0,01	0,39	0,0441	.	0,35	-0,12	0,82
EGFR, kein VEGF	24	1,7	0,8	0,04	0,09	17	1,8	0,8	0,12	0,11	-0,07	-0,29	0,14	0,4898	.	-0,16	-0,79	0,46
VEGF und EGFR	24	2	0,6	0,17	0,09	12	2,3	0,8	0,16	0,14	0,01	-0,26	0,28	0,9382	.	0,02	-0,67	0,72
VEGF, kein EGFR	32	1,8	0,6	0,16	0,08	13	1,5	0,5	0,02	0,13	0,15	-0,11	0,4	0,2582	.	0,3	-0,35	0,95
Hatten Sie Schlafstörungen?																		
Vorherige antitum. Tx (1)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,181903204	.	.	.
Keine zielgerichtete Therapie	56	1,6	0,8	0,1	0,07	26	1,6	0,9	-0,02	0,1	0,12	-0,06	0,3	0,1919	.	0,24	-0,23	0,71
EGFR, kein VEGF	24	1,5	0,8	-0,01	0,08	17	1,9	1	0,13	0,1	-0,14	-0,34	0,06	0,1752	.	-0,34	-0,96	0,29
VEGF und	24	1,6	0,8	0,15	0,08	12	1,8	0,6	0,06	0,13	0,09	-0,17	0,34	0,5014	.	0,21	-0,48	0,9

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
EGFR																		
VEGF, kein EGFR	32	1,7	0,8	0,11	0,08	13	1,5	0,5	-0,02	0,12	0,13	-0,12	0,37	0,3061	.	0,28	-0,36	0,93
Fühlten Sie sich schwach?																		
Vorherige antitum. Tx (1)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,916992996	.	.	.
Keine zielgerichtete Therapie	56	1,8	0,8	0,16	0,07	26	1,7	0,7	0,17	0,11	-0,01	-0,22	0,19	0,9064	.	-0,02	-0,49	0,44
EGFR, kein VEGF	24	1,5	0,7	0,1	0,09	17	1,9	1	0,11	0,11	-0,02	-0,24	0,21	0,8887	.	-0,04	-0,66	0,59
VEGF und EGFR	24	1,8	0,5	0,19	0,09	12	1,8	0,6	0,2	0,14	-0,01	-0,3	0,28	0,9482	.	-0,02	-0,71	0,67
VEGF, kein EGFR	32	1,9	0,5	0,14	0,08	13	1,7	0,5	0,06	0,14	0,09	-0,19	0,36	0,5308	.	0,18	-0,47	0,82
Hatten Sie Appetitmangel?																		
Vorherige antitum. Tx (1)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,399494543	.	.	.
Keine zielgerichtete Therapie	56	1,4	0,7	0,28	0,08	26	1,5	0,6	-0,03	0,11	0,31	0,12	0,5	0,0012	.	0,52	0,05	0,99
EGFR, kein VEGF	24	1,3	0,6	0,09	0,09	17	1,6	0,7	-0,14	0,11	0,23	0,02	0,43	0,0326	.	0,48	-0,15	1,11
VEGF und	24	1,5	0,7	0,15	0,09	12	1,6	0,7	0,08	0,14	0,07	-0,2	0,33	0,6252	.	0,14	-0,55	0,83

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
EGFR																		
VEGF, kein EGFR	32	1,4	0,7	0,18	0,09	13	1,3	0,5	-0,02	0,14	0,2	-0,05	0,45	0,1145	.	0,39	-0,26	1,04
War Ihnen übel?																		
Vorherige antitum. Tx (1)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,355689132	.	.	.
Keine zielgerichtete Therapie	56	1,3	0,5	0,07	0,06	26	1,3	0,6	-0,02	0,09	0,09	-0,08	0,26	0,2844	.	0,19	-0,27	0,66
EGFR, kein VEGF	24	1,2	0,5	-0,02	0,07	17	1,4	0,5	0,08	0,09	-0,1	-0,28	0,08	0,2648	.	-0,27	-0,9	0,35
VEGF und EGFR	24	1,3	0,6	0,07	0,07	12	1,3	0,7	-0,01	0,12	0,08	-0,15	0,31	0,5168	.	0,2	-0,49	0,9
VEGF, kein EGFR	32	1,2	0,5	0,08	0,07	13	1,2	0,6	0,1	0,11	-0,02	-0,24	0,19	0,8289	.	-0,06	-0,7	0,59
Haben Sie erbrochen?																		
Vorherige antitum. Tx (1)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,271247682	.	.	.
Keine zielgerichtete Therapie	56	1,1	0,4	0,04	0,04	26	1,3	0,7	0,02	0,06	0,02	-0,1	0,14	0,7602	.	0,07	-0,4	0,53
EGFR, kein VEGF	24	1,1	0,3	0,01	0,05	17	1,2	0,4	0,04	0,06	-0,03	-0,16	0,11	0,6769	.	-0,12	-0,74	0,51
VEGF und	24	1,1	0,3	0,04	0,05	12	1,2	0,6	-0,1	0,08	0,14	-0,03	0,32	0,106	.	0,56	-0,14	1,27

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
EGFR																		
VEGF, kein EGFR	32	1,1	0,3	0,06	0,04	13	1,2	0,6	0,12	0,08	-0,06	-0,22	0,1	0,4798	.	-0,22	-0,87	0,42
Hatten Sie Verstopfung?																		
Vorherige antitum. Tx (1)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,334762814	.	.	.
Keine zielgerichtete Therapie	56	1,4	0,7	0,02	0,05	26	1,5	0,8	0,31	0,09	-0,29	-0,47	-0,11	0,0017	.	-0,75	-1,23	-0,27
EGFR, kein VEGF	24	1,4	0,7	-0,09	0,07	17	1,4	0,7	0,2	0,09	-0,29	-0,49	-0,09	0,0045	.	-0,83	-1,48	-0,18
VEGF und EGFR	24	1,5	0,7	0,04	0,06	12	1,9	1	0,14	0,12	-0,1	-0,36	0,15	0,4185	.	-0,29	-0,99	0,4
VEGF, kein EGFR	32	1,4	0,7	-0,01	0,06	13	1,3	0,6	0,1	0,11	-0,1	-0,34	0,14	0,4025	.	-0,28	-0,92	0,37
Hatten Sie Durchfall?																		
Vorherige antitum. Tx (1)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,577774715	.	.	.
Keine zielgerichtete Therapie	56	1,2	0,5	0,06	0,03	26	1,1	0,3	-0,05	0,07	0,11	-0,04	0,26	0,1491	.	0,4	-0,07	0,87
EGFR, kein VEGF	24	1,3	0,6	0,05	0,05	17	1,4	0,6	-0,06	0,07	0,11	-0,05	0,28	0,1848	.	0,43	-0,2	1,05
VEGF und	24	1,3	0,5	0,15	0,05	12	1,4	0,7	0,13	0,1	0,01	-0,2	0,22	0,91	.	0,04	-0,65	0,74

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
EGFR																		
VEGF, kein EGFR	32	1,3	0,4	0,18	0,04	13	1,3	0,5	-0,02	0,09	0,2	0	0,4	0,0474	.	0,73	0,07	1,39
Waren Sie müde?																		
Vorherige antitum. Tx (1)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,926742267	.	.	.
Keine zielgerichtete Therapie	56	1,9	0,8	0,2	0,07	26	1,9	0,8	-0,02	0,1	0,22	0,04	0,4	0,0174	.	0,41	-0,06	0,88
EGFR, kein VEGF	24	1,7	0,7	0,1	0,09	17	1,8	0,6	-0,04	0,1	0,14	-0,05	0,34	0,1544	.	0,34	-0,29	0,96
VEGF und EGFR	24	1,9	0,7	0,32	0,08	12	2,3	0,5	0,1	0,13	0,22	-0,04	0,47	0,0948	.	0,5	-0,2	1,2
VEGF, kein EGFR	32	1,8	0,6	0,16	0,08	13	1,8	0,4	-0,07	0,13	0,23	-0,01	0,47	0,0592	.	0,5	-0,16	1,15
Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?																		
Vorherige antitum. Tx (1)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,303516776	.	.	.
Keine zielgerichtete Therapie	56	1,5	0,8	0,27	0,07	26	1,8	1	0,38	0,11	-0,12	-0,32	0,09	0,2677	.	-0,21	-0,68	0,25
EGFR, kein VEGF	24	1,4	0,7	0,23	0,09	17	1,6	1,1	0,38	0,11	-0,16	-0,38	0,07	0,1714	.	-0,35	-0,97	0,28
VEGF und	24	1,6	0,8	0,12	0,09	12	1,9	1	0,23	0,14	-0,11	-0,4	0,17	0,4415	.	-0,25	-0,94	0,45

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
EGFR																		
VEGF, kein EGFR	32	1,5	0,6	0,27	0,08	13	1,2	0,4	0,13	0,14	0,14	-0,13	0,41	0,3246	.	0,28	-0,37	0,93
Hatten Sie Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren?																		
Vorherige antitum. Tx (1)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,014107486	.	.	.
Keine zielgerichtete Therapie	56	1,3	0,6	0,21	0,06	26	1,3	0,6	0,14	0,09	0,07	-0,1	0,23	0,4355	.	0,14	-0,32	0,61
EGFR, kein VEGF	24	1,2	0,4	0,15	0,07	17	1,1	0,2	0,28	0,09	-0,14	-0,32	0,04	0,1375	.	-0,37	-0,99	0,26
VEGF und EGFR	24	1,4	0,8	0,12	0,07	12	1,3	0,7	0,29	0,12	-0,16	-0,39	0,07	0,171	.	-0,43	-1,13	0,27
VEGF, kein EGFR	32	1,2	0,4	0,28	0,07	13	1,2	0,4	0,05	0,11	0,23	0,01	0,45	0,0385	.	0,57	-0,08	1,23
Fühlten Sie sich angespannt?																		
Vorherige antitum. Tx (1)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,751565324	.	.	.
Keine zielgerichtete Therapie	56	1,3	0,7	0,1	0,05	26	1,3	0,5	-0,08	0,08	0,18	0,03	0,33	0,0166	.	0,45	-0,02	0,92
EGFR, kein VEGF	24	1,2	0,4	0	0,07	17	1,3	0,6	-0,13	0,08	0,13	-0,03	0,29	0,1213	.	0,39	-0,24	1,01
VEGF und	24	1,4	0,5	0,07	0,06	12	1,5	0,7	-0,19	0,1	0,27	0,06	0,47	0,0122	.	0,79	0,08	1,51

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
EGFR																		
VEGF, kein EGFR	32	1,3	0,5	0,08	0,06	13	1,4	0,5	-0,12	0,1	0,2	0	0,39	0,0467	.	0,56	-0,1	1,21
Haben Sie sich Sorgen gemacht?																		
Vorherige antitum. Tx (1)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,908691545	.	.	.
Keine zielgerichtete Therapie	56	1,5	0,7	0	0,06	26	1,3	0,6	-0,05	0,09	0,05	-0,1	0,2	0,5143	.	0,11	-0,36	0,57
EGFR, kein VEGF	24	1,3	0,4	-0,05	0,08	17	1,5	0,5	-0,12	0,09	0,07	-0,1	0,24	0,4137	.	0,19	-0,44	0,81
VEGF und EGFR	24	1,3	0,5	0,12	0,07	12	1,7	0,7	-0,02	0,11	0,14	-0,08	0,35	0,2116	.	0,36	-0,34	1,06
VEGF, kein EGFR	32	1,6	0,6	-0,06	0,07	13	1,5	0,7	-0,15	0,11	0,08	-0,12	0,28	0,4133	.	0,21	-0,44	0,85
Waren Sie reizbar?																		
Vorherige antitum. Tx (1)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,570207595	.	.	.
Keine zielgerichtete Therapie	56	1,5	0,6	0,11	0,05	26	1,5	0,6	0,22	0,09	-0,11	-0,28	0,06	0,2144	.	-0,27	-0,74	0,19
EGFR, kein VEGF	24	1,3	0,6	0,02	0,07	17	1,5	0,6	0,23	0,09	-0,22	-0,41	-0,03	0,0241	.	-0,63	-1,26	0,01
VEGF und	24	1,5	0,5	0,09	0,06	12	1,6	0,5	0,28	0,12	-0,19	-0,43	0,05	0,1262	.	-0,53	-1,24	0,17

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
EGFR																		
VEGF, kein EGFR	32	1,7	0,6	-0,09	0,06	13	1,7	0,9	0,19	0,11	-0,28	-0,51	-0,05	0,0154	.	-0,76	-1,42	-0,1
Fühlten Sie sich niedergeschlagen?																		
Vorherige antitum. Tx (1)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,530389994	.	.	.
Keine zielgerichtete Therapie	56	1,5	0,7	0,05	0,05	26	1,4	0,6	0,1	0,09	-0,05	-0,21	0,11	0,5252	.	-0,12	-0,59	0,34
EGFR, kein VEGF	24	1,2	0,4	0,05	0,07	17	1,5	0,5	-0,03	0,09	0,08	-0,1	0,25	0,3971	.	0,22	-0,4	0,84
VEGF und EGFR	24	1,4	0,7	0,13	0,07	12	1,6	0,5	0,24	0,11	-0,12	-0,34	0,11	0,308	.	-0,33	-1,03	0,37
VEGF, kein EGFR	32	1,4	0,6	0,05	0,06	13	1,6	0,7	0,07	0,11	-0,02	-0,23	0,19	0,8418	.	-0,06	-0,7	0,59
Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?																		
Vorherige antitum. Tx (1)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,105180873	.	.	.
Keine zielgerichtete Therapie	56	1,6	0,6	0,11	0,05	26	1,3	0,6	-0,05	0,09	0,16	-0,02	0,33	0,0783	.	0,4	-0,07	0,87
EGFR, kein VEGF	24	1,3	0,5	0,03	0,07	17	1,5	0,6	0,07	0,09	-0,04	-0,23	0,16	0,7126	.	-0,1	-0,73	0,52
VEGF und	24	1,5	0,5	0,01	0,06	12	1,6	0,8	0,12	0,12	-0,11	-0,35	0,13	0,3721	.	-0,32	-1,01	0,38

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
EGFR																		
VEGF, kein EGFR	32	1,3	0,5	0,12	0,06	13	1,8	0,6	-0,05	0,11	0,17	-0,06	0,41	0,1419	.	0,48	-0,18	1,13

Tabelle 4-101: Subgruppenanalyse für „Morbidität anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30“ nach vorheriger antitumoröser Therapie (2) in der Gesamtpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, sich körperlich anzustrengen?																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,860266099	.	.	.
Keine zielgerichtete Therapie	56	1,9	0,9	0,24	0,09	26	1,8	0,8	0,18	0,13	0,06	-0,16	0,27	0,6077	.	0,09	-0,38	0,55
EGFR und/oder VEGF	80	1,9	0,8	0,16	0,09	42	1,9	0,9	0,09	0,11	0,08	-0,1	0,25	0,3803	.	0,1	-0,27	0,48
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,409160325	.	.	.

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Keine zielgerichtete Therapie	56	1,9	0,8	0,23	0,06	26	1,9	1	0,3	0,1	-0,07	-0,27	0,12	0,4752	.	-0,15	-0,62	0,31
EGFR und/oder VEGF	80	1,9	0,8	0,19	0,06	42	2,1	0,7	0,18	0,08	0,02	-0,14	0,18	0,8208	.	0,04	-0,34	0,41
Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,457512866	.	.	.
Keine zielgerichtete Therapie	56	1,3	0,7	0,26	0,06	26	1,3	0,7	0,1	0,1	0,16	-0,02	0,34	0,089	.	0,33	-0,14	0,79
EGFR und/oder VEGF	80	1,2	0,6	0,22	0,06	42	1,4	0,7	0,14	0,08	0,08	-0,06	0,23	0,2621	.	0,15	-0,22	0,53
Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,437264587	.	.	.
Keine zielgerichtete Therapie	56	1,6	0,8	0,23	0,07	26	1,6	0,6	0,11	0,1	0,11	-0,07	0,3	0,2372	.	0,22	-0,25	0,69
EGFR und/oder VEGF	80	1,5	0,6	0,2	0,06	42	1,5	0,8	0,16	0,09	0,03	-0,12	0,18	0,671	.	0,06	-0,32	0,43
Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,177136386	.	.	.

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Keine zielgerichtete Therapie	56	1,1	0,5	0,13	0,04	26	1,1	0,4	0,04	0,07	0,09	-0,03	0,22	0,1401	.	0,28	-0,19	0,75
EGFR und/oder VEGF	80	1,1	0,3	0,1	0,04	42	1,1	0,3	0,09	0,06	0	-0,1	0,1	0,9874	.	0	-0,37	0,38
Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,760381429	.	.	.
Keine zielgerichtete Therapie	56	1,6	0,8	0,3	0,07	26	1,5	0,9	0,13	0,11	0,17	-0,03	0,36	0,0902	.	0,32	-0,15	0,78
EGFR und/oder VEGF	80	1,4	0,6	0,29	0,07	42	1,5	0,8	0,09	0,09	0,2	0,04	0,36	0,012	.	0,33	-0,04	0,71
Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,404827451	.	.	.
Keine zielgerichtete Therapie	56	1,6	0,8	0,26	0,07	26	1,6	0,8	0,25	0,1	0,01	-0,18	0,2	0,9155	.	0,02	-0,44	0,49
EGFR und/oder VEGF	80	1,5	0,6	0,32	0,06	42	1,7	0,9	0,22	0,09	0,1	-0,06	0,25	0,2091	.	0,17	-0,2	0,55
Waren Sie kurzatmig?																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,848169289	.	.	.

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Keine zielgerichtete Therapie	56	1,4	0,8	0,15	0,05	26	1,5	0,6	0,1	0,09	0,05	-0,12	0,21	0,587	.	0,11	-0,35	0,58
EGFR und/oder VEGF	80	1,5	0,6	0,19	0,05	42	1,6	0,8	0,13	0,07	0,06	-0,07	0,19	0,3506	.	0,14	-0,24	0,51
Hatten Sie Schmerzen?																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,625832952	.	.	.
Keine zielgerichtete Therapie	56	1,6	0,8	0,21	0,06	26	2,2	0,9	0,27	0,1	-0,06	-0,25	0,14	0,5694	.	-0,12	-0,58	0,35
EGFR und/oder VEGF	80	1,7	0,7	0,23	0,06	42	1,8	0,9	0,24	0,08	0	-0,16	0,15	0,9592	.	-0,01	-0,38	0,37
Mussten Sie sich ausruhen?																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,113765504	.	.	.
Keine zielgerichtete Therapie	56	1,9	0,8	0,17	0,07	26	2	0,8	-0,02	0,11	0,19	0	0,38	0,0455	.	0,35	-0,12	0,82
EGFR und/oder VEGF	80	1,9	0,7	0,13	0,07	42	1,8	0,7	0,11	0,09	0,03	-0,13	0,18	0,7213	.	0,04	-0,33	0,42
Hatten Sie Schlafstörungen?																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,317385309	.	.	.

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Keine zielgerichtete Therapie	56	1,6	0,8	0,1	0,07	26	1,6	0,9	-0,01	0,1	0,11	-0,07	0,29	0,2434	.	0,21	-0,25	0,68
EGFR und/oder VEGF	80	1,6	0,8	0,09	0,06	42	1,7	0,8	0,08	0,09	0,01	-0,14	0,16	0,9192	.	0,01	-0,36	0,39
Fühlten Sie sich schwach?																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,731786926	.	.	.
Keine zielgerichtete Therapie	56	1,8	0,8	0,16	0,07	26	1,7	0,7	0,17	0,11	-0,01	-0,22	0,19	0,9074	.	-0,02	-0,49	0,44
EGFR und/oder VEGF	80	1,7	0,6	0,14	0,07	42	1,8	0,7	0,12	0,1	0,03	-0,14	0,19	0,7505	.	0,04	-0,33	0,42
Hatten Sie Appetitmangel?																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,220458493	.	.	.
Keine zielgerichtete Therapie	56	1,4	0,7	0,28	0,08	26	1,5	0,6	-0,05	0,11	0,33	0,14	0,52	0,0005	.	0,55	0,08	1,02
EGFR und/oder VEGF	80	1,4	0,7	0,14	0,08	42	1,5	0,6	-0,06	0,1	0,2	0,05	0,36	0,0076	.	0,29	-0,08	0,67
War Ihnen übel?																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,237640054	.	.	.

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Keine zielgerichtete Therapie	56	1,3	0,5	0,07	0,06	26	1,3	0,6	-0,02	0,09	0,09	-0,08	0,25	0,3079	.	0,18	-0,28	0,65
EGFR und/oder VEGF	80	1,2	0,5	0,04	0,06	42	1,3	0,6	0,07	0,08	-0,02	-0,15	0,11	0,7464	.	-0,04	-0,41	0,33
Haben Sie erbrochen?																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,940623768	.	.	.
Keine zielgerichtete Therapie	56	1,1	0,4	0,04	0,04	26	1,3	0,7	0,02	0,06	0,01	-0,11	0,14	0,8302	.	0,05	-0,42	0,51
EGFR und/oder VEGF	80	1,1	0,3	0,04	0,03	42	1,2	0,5	0,03	0,05	0,01	-0,09	0,11	0,8674	.	0,03	-0,35	0,4
Hatten Sie Verstopfung?																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,215320515	.	.	.
Keine zielgerichtete Therapie	56	1,4	0,7	0,02	0,05	26	1,5	0,8	0,32	0,09	-0,3	-0,48	-0,12	0,001	.	-0,79	-1,27	-0,31
EGFR und/oder VEGF	80	1,5	0,7	-0,02	0,04	42	1,5	0,8	0,16	0,07	-0,18	-0,32	-0,03	0,0154	.	-0,42	-0,8	-0,05
Hatten Sie Durchfall?																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,824485241	.	.	.

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Keine zielgerichtete Therapie	56	1,2	0,5	0,06	0,03	26	1,1	0,3	-0,06	0,07	0,12	-0,03	0,27	0,11	.	0,45	-0,02	0,92
EGFR und/oder VEGF	80	1,3	0,5	0,13	0,03	42	1,4	0,6	-0,01	0,05	0,14	0,02	0,26	0,0218	.	0,49	0,11	0,87
Waren Sie müde?																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,917228284	.	.	.
Keine zielgerichtete Therapie	56	1,9	0,8	0,2	0,07	26	1,9	0,8	-0,03	0,1	0,22	0,04	0,4	0,015	.	0,42	-0,05	0,89
EGFR und/oder VEGF	80	1,8	0,6	0,2	0,07	42	1,9	0,6	-0,02	0,09	0,21	0,07	0,36	0,0039	.	0,35	-0,03	0,72
Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,63160947	.	.	.
Keine zielgerichtete Therapie	56	1,5	0,8	0,27	0,07	26	1,8	1	0,4	0,11	-0,13	-0,34	0,07	0,1929	.	-0,25	-0,71	0,22
EGFR und/oder VEGF	80	1,5	0,7	0,2	0,07	42	1,6	0,9	0,29	0,09	-0,08	-0,24	0,08	0,3303	.	-0,13	-0,51	0,24
Hatten Sie Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren?																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,312045348	.	.	.

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Keine zielgerichtete Therapie	56	1,3	0,6	0,21	0,06	26	1,3	0,6	0,15	0,09	0,06	-0,11	0,22	0,5047	.	0,12	-0,34	0,59
EGFR und/oder VEGF	80	1,2	0,5	0,19	0,06	42	1,2	0,5	0,22	0,08	-0,04	-0,17	0,1	0,5943	.	-0,07	-0,44	0,3
Fühlten Sie sich angespannt?																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,829538018	.	.	.
Keine zielgerichtete Therapie	56	1,3	0,7	0,1	0,05	26	1,3	0,5	-0,08	0,08	0,18	0,03	0,32	0,0176	.	0,44	-0,03	0,91
EGFR und/oder VEGF	80	1,3	0,5	0,05	0,05	42	1,4	0,6	-0,14	0,07	0,19	0,08	0,31	0,0013	.	0,43	0,05	0,8
Haben Sie sich Sorgen gemacht?																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,539437595	.	.	.
Keine zielgerichtete Therapie	56	1,5	0,7	0	0,06	26	1,3	0,6	-0,05	0,09	0,05	-0,1	0,2	0,5085	.	0,11	-0,36	0,57
EGFR und/oder VEGF	80	1,4	0,5	0	0,06	42	1,5	0,6	-0,1	0,08	0,1	-0,02	0,22	0,1021	.	0,19	-0,19	0,56
Waren Sie reizbar?																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,203256011	.	.	.

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Keine zielgerichtete Therapie	56	1,5	0,6	0,11	0,05	26	1,5	0,6	0,22	0,09	-0,11	-0,28	0,06	0,1952	.	-0,29	-0,75	0,18
EGFR und/oder VEGF	80	1,5	0,6	0	0,05	42	1,6	0,7	0,24	0,07	-0,23	-0,37	-0,1	0,0009	.	-0,53	-0,91	-0,15
Fühlten Sie sich niedergeschlagen?																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,547427428	.	.	.
Keine zielgerichtete Therapie	56	1,5	0,7	0,05	0,05	26	1,4	0,6	0,08	0,09	-0,03	-0,19	0,13	0,6911	.	-0,08	-0,54	0,39
EGFR und/oder VEGF	80	1,4	0,6	0,07	0,05	42	1,5	0,6	0,05	0,07	0,02	-0,11	0,15	0,7502	.	0,04	-0,33	0,42
Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,126470023	.	.	.
Keine zielgerichtete Therapie	56	1,6	0,6	0,11	0,05	26	1,3	0,6	-0,05	0,09	0,16	-0,02	0,33	0,0767	.	0,4	-0,07	0,87
EGFR und/oder VEGF	80	1,4	0,5	0,06	0,05	42	1,6	0,7	0,05	0,07	0,01	-0,13	0,15	0,9031	.	0,02	-0,35	0,39

Zusammenfassend ergibt sich aus den Analysen zu Subgruppeneffekten bezüglich der symptombezogenen Fragen aus dem Instrument EORTC QLQ-C30 kein Hinweis auf signifikante und klinisch relevante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Einige

wenige Unterschiede, welche formal die statistische Signifikanzgrenze erfüllen, sind im Rahmen einer statistischen Unschärfe als Zufallsbefunde zu werten, zumal sie nicht konsistent über alle untersuchten Populationen hinweg auftreten und damit keine klinische Plausibilität aufweisen.

4.3.1.3.2.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL) - RCT

4.3.1.3.2.4.1 Beurteilung der HrQoL anhand des EORTC QLQ-C30

Studie CORRECT 14387

Tabelle 4-102: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30 nach Geschlecht aus RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]	p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]		
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?																		
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,554269321	.	.	.
Männlich	294	1,6	0,8	0,18	0,05	141	1,5	0,7	-0,05	0,06	0,23	0,16	0,31	0	.	0,27	0,07	0,48
Weiblich	182	1,7	0,8	0,23	0,06	99	1,6	0,8	0,04	0,07	0,2	0,09	0,3	0,0002	.	0,27	0,02	0,51
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt?																		
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,876619423	.	.	.
Männlich	294	1,7	0,8	0,23	0,06	142	1,6	0,8	-0,02	0,07	0,25	0,17	0,33	0	.	0,26	0,06	0,46
Weiblich	183	1,8	0,9	0,28	0,06	99	1,8	0,9	0,04	0,07	0,24	0,14	0,35	0	.	0,29	0,05	0,54
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?																		
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,210575727	.	.	.
Männlich	293	1,5	0,8	0,02	0,02	142	1,4	0,8	-0,03	0,03	0,05	-0,02	0,11	0,1439	.	0,14	-0,06	0,34
Weiblich	183	1,5	0,8	-0,01	0,02	98	1,4	0,6	0	0,04	-0,02	-0,1	0,07	0,6851	.	-0,05	-0,3	0,2
Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?																		

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,742544868	.	.	.
Männlich	294	4,8	1,3	-0,45	0,09	141	4,9	1,4	-0,35	0,1	-0,11	-0,22	0,01	0,066	.	-0,07	-0,27	0,13
Weiblich	181	4,7	1,3	-0,51	0,1	99	4,6	1,4	-0,37	0,11	-0,14	-0,29	0,01	0,0741	.	-0,11	-0,36	0,13
Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?																		
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,399364796	.	.	.
Männlich	294	4,8	1,3	-0,44	0,09	141	5,1	1,4	-0,38	0,1	-0,05	-0,17	0,06	0,3584	.	-0,04	-0,24	0,17
Weiblich	182	4,8	1,4	-0,51	0,1	99	4,8	1,4	-0,38	0,11	-0,13	-0,28	0,02	0,0872	.	-0,1	-0,35	0,14

Tabelle 4-103: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30 nach Alter aus RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,349430716	.	.	.
< 65 Jahre	292	1,7	0,8	0,22	0,05	155	1,5	0,7	-0,02	0,06	0,24	0,16	0,33	0	.	0,28	0,08	0,47
≥ 65 Jahre	184	1,6	0,8	0,17	0,06	85	1,5	0,8	-0,02	0,07	0,18	0,09	0,28	0,0002	.	0,26	0	0,51
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen																		

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
beeinträchtigt?																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,38578693	.	.	.
< 65 Jahre	292	1,7	0,8	0,29	0,06	155	1,7	0,9	0,02	0,07	0,27	0,19	0,35	0	.	0,27	0,07	0,47
≥ 65 Jahre	185	1,8	0,9	0,19	0,06	86	1,6	0,9	-0,03	0,07	0,21	0,11	0,31	0	.	0,26	0,01	0,52
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,380581542	.	.	.
< 65 Jahre	292	1,6	0,9	0	0,02	155	1,5	0,8	0	0,03	0,01	-0,06	0,07	0,8641	.	0,02	-0,18	0,21
≥ 65 Jahre	184	1,3	0,6	0,01	0,02	85	1,2	0,6	-0,04	0,03	0,05	-0,03	0,13	0,2102	.	0,16	-0,1	0,41
Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,37997923	.	.	.
< 65 Jahre	292	4,8	1,3	-0,51	0,09	154	4,8	1,4	-0,36	0,1	-0,15	-0,27	-0,03	0,0155	.	-0,1	-0,3	0,1
≥ 65 Jahre	183	4,6	1,3	-0,42	0,09	86	4,8	1,3	-0,36	0,11	-0,07	-0,21	0,08	0,3553	.	-0,06	-0,31	0,2
Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,706295175	.	.	.
< 65 Jahre	292	4,8	1,4	-0,49	0,09	154	5	1,4	-0,4	0,1	-0,09	-0,21	0,03	0,1292	.	-0,06	-0,26	0,13
≥ 65 Jahre	184	4,7	1,4	-0,42	0,1	86	5	1,4	-0,36	0,11	-0,06	-0,2	0,08	0,4233	.	-0,05	-0,3	0,21

Tabelle 4-104: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30 nach Ethnie aus RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-beginn	STD zu Studien-beginn	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-beginn	STD zu Studien-beginn	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?																		
Ethnie	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,076622707	.	.	.
Kaukasier	369	1,7	0,8	0,22	0,05	188	1,6	0,8	-0,03	0,06	0,25	0,18	0,32	0	.	0,26	0,08	0,44
Andere	107	1,5	0,7	0,13	0,06	52	1,3	0,6	0,01	0,08	0,12	-0,01	0,25	0,067	.	0,2	-0,13	0,53
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt?																		
Ethnie	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,452554619	.	.	.
Kaukasier	370	1,8	0,9	0,26	0,06	189	1,7	0,9	0,02	0,07	0,24	0,17	0,31	0	.	0,22	0,04	0,39
Andere	107	1,6	0,8	0,21	0,07	52	1,5	0,8	-0,08	0,08	0,3	0,16	0,43	0	.	0,44	0,1	0,77
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?																		
Ethnie	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,429188148	.	.	.
Kaukasier	369	1,5	0,8	0,01	0,02	188	1,4	0,7	-0,03	0,03	0,03	-0,02	0,09	0,249	.	0,1	-0,08	0,27
Andere	107	1,5	0,8	0,01	0,03	52	1,5	0,7	0,02	0,05	-0,01	-0,11	0,09	0,8142	.	-0,04	-0,37	0,29
Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?																		
Ethnie	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,178460435	.	.	.
Kaukasier	368	4,7	1,3	-0,51	0,09	188	4,7	1,4	-0,36	0,1	-0,15	-0,26	-0,05	0,0049	.	-0,09	-0,27	0,08
Andere	107	4,7	1,4	-0,36	0,1	52	5,1	1,4	-0,35	0,12	-0,01	-0,2	0,18	0,93	.	-0,01	-0,34	0,32
Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?																		

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-beginn	STD zu Studien-beginn	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-beginn	STD zu Studien-beginn	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Ethnie	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,139830905	.	.	.
Kaukasier	369	4,8	1,4	-0,49	0,09	188	4,9	1,4	-0,37	0,1	-0,12	-0,22	-0,01	0,0297	.	-0,07	-0,24	0,11
Andere	107	4,9	1,5	-0,37	0,1	52	5,2	1,3	-0,41	0,12	0,04	-0,15	0,23	0,6802	.	0,04	-0,29	0,37

Tabelle 4-105: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30 nach ECOG-Status zu Studieneinschluss aus RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,006022664	.	.	.
0	254	1,5	0,7	0,11	0,05	134	1,4	0,7	-0,04	0,06	0,15	0,07	0,23	0,0004	.	0,19	-0,02	0,4
1	222	1,8	0,9	0,32	0,06	106	1,7	0,8	0	0,06	0,32	0,23	0,42	0	.	0,41	0,18	0,65
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt?																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,240737289	.	.	.
0	255	1,5	0,7	0,17	0,06	135	1,5	0,7	-0,05	0,07	0,22	0,14	0,3	0	.	0,24	0,03	0,45

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
1	222	1,9	0,9	0,36	0,06	106	1,9	1	0,07	0,07	0,29	0,2	0,39	0	.	0,33	0,1	0,57
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,061462294	.	.	.
0	255	1,4	0,7	-0,02	0,02	135	1,4	0,7	-0,01	0,03	-0,02	-0,08	0,05	0,6437	.	-0,05	-0,26	0,16
1	221	1,5	0,8	0,05	0,02	105	1,5	0,8	-0,03	0,03	0,08	0	0,15	0,0475	.	0,23	0	0,46
Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,280329815	.	.	.
0	253	5,1	1,2	-0,42	0,09	134	5,1	1,3	-0,26	0,1	-0,16	-0,28	-0,04	0,0091	.	-0,12	-0,33	0,09
1	222	4,3	1,3	-0,55	0,09	106	4,4	1,4	-0,48	0,11	-0,06	-0,2	0,08	0,3726	.	-0,05	-0,28	0,18
Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,598301507	.	.	.
0	254	5,2	1,2	-0,41	0,09	134	5,3	1,3	-0,3	0,1	-0,1	-0,22	0,02	0,0922	.	-0,07	-0,28	0,14
1	222	4,3	1,4	-0,54	0,1	106	4,6	1,5	-0,48	0,11	-0,06	-0,2	0,08	0,4292	.	-0,04	-0,27	0,19

Tabelle 4-106: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30 nach Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]	p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]		
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?																		
Zeit s. Diag. metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,976696978	.	.	.
< 18 Monate	82	1,8	0,9	0,22	0,07	46	1,4	0,7	0	0,08	0,22	0,06	0,37	0,0055	.	0,37	0,01	0,74
≥ 18 Monate	394	1,6	0,8	0,2	0,05	194	1,5	0,8	-0,03	0,06	0,22	0,15	0,29	0	.	0,23	0,05	0,4
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt?																		
Zeit s. Diag. metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,627100153	.	.	.
< 18 Monate	83	1,9	0,9	0,24	0,07	46	1,8	1	-0,05	0,09	0,29	0,13	0,44	0,0003	.	0,44	0,08	0,81
≥ 18 Monate	394	1,7	0,8	0,25	0,06	195	1,6	0,8	0	0,07	0,24	0,17	0,31	0	.	0,22	0,04	0,39
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?																		
Zeit s. Diag. metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,110349673	.	.	.
< 18 Monate	83	1,5	0,8	0,08	0,03	45	1,5	0,7	-0,04	0,05	0,11	-0,01	0,24	0,0671	.	0,34	-0,02	0,71
≥ 18 Monate	393	1,5	0,8	-0,01	0,02	195	1,4	0,7	-0,01	0,03	0,01	-0,05	0,06	0,7775	.	0,02	-0,15	0,19
Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?																		
Zeit s. Diag. metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,906745027	.	.	.
< 18 Monate	82	4,6	1,3	-0,44	0,11	45	4,7	1,4	-0,31	0,13	-0,13	-0,36	0,1	0,2601	.	-0,14	-0,5	0,23

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
≥ 18 Monate	393	4,8	1,3	-0,48	0,09	195	4,8	1,3	-0,36	0,1	-0,12	-0,22	-0,01	0,0247	.	-0,07	-0,24	0,1
Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?																		
Zeit s. Diag. metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,610315107	.	.	.
< 18 Monate	83	4,6	1,4	-0,46	0,11	45	4,9	1,5	-0,43	0,13	-0,03	-0,25	0,2	0,8092	.	-0,03	-0,39	0,33
≥ 18 Monate	393	4,8	1,4	-0,46	0,09	195	5	1,4	-0,37	0,1	-0,09	-0,19	0,01	0,0805	.	-0,05	-0,22	0,12

Tabelle 4-107: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30 nach Region aus RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?																		
Region	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,512717151	.	.	.
1	393	1,7	0,8	0,21	0,05	198	1,6	0,8	-0,03	0,06	0,24	0,17	0,31	0	.	0,24	0,07	0,41
2	67	1,3	0,6	0,11	0,07	34	1,3	0,7	-0,03	0,09	0,14	-0,02	0,3	0,0964	.	0,26	-0,16	0,67
3	16	1,3	0,5	0,3	0,09	8	1,4	0,7	0,07	0,13	0,24	-0,04	0,51	0,097	.	0,62	-0,25	1,48
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen																		

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]	p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]		
beeinträchtigt?																		
Region	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,866379094	.	.	.
1	394	1,8	0,9	0,26	0,06	199	1,7	0,9	0	0,07	0,26	0,19	0,33	0	.	0,23	0,06	0,4
2	67	1,4	0,6	0,16	0,07	34	1,4	0,7	-0,08	0,09	0,24	0,08	0,4	0,0041	.	0,41	-0,01	0,82
3	16	1,4	0,6	0,28	0,1	8	1,5	0,8	0,1	0,13	0,19	-0,1	0,47	0,1973	.	0,46	-0,4	1,32
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?																		
Region	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,427068106	.	.	.
1	393	1,5	0,8	0	0,02	198	1,4	0,7	-0,02	0,03	0,01	-0,04	0,07	0,6062	.	0,04	-0,13	0,21
2	67	1,5	0,7	0,06	0,04	34	1,4	0,7	-0,04	0,06	0,1	-0,03	0,23	0,1352	.	0,32	-0,1	0,73
3	16	1,8	0,9	0	0,06	8	1,4	0,7	0,04	0,09	-0,04	-0,26	0,19	0,7524	.	-0,13	-0,98	0,72
Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?																		
Region	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,608227993	.	.	.
1	392	4,7	1,3	-0,48	0,09	198	4,7	1,3	-0,35	0,1	-0,14	-0,24	-0,03	0,0095	.	-0,08	-0,25	0,09
2	67	5	1,4	-0,41	0,11	34	5,1	1,6	-0,4	0,13	-0,01	-0,24	0,22	0,9263	.	-0,01	-0,43	0,4
3	16	4,9	1,3	-0,47	0,14	8	5,4	1,2	-0,37	0,19	-0,11	-0,51	0,3	0,605	.	-0,18	-1,03	0,67
Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?																		
Region	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,539636388	.	.	.
1	393	4,7	1,4	-0,47	0,09	198	4,9	1,4	-0,37	0,1	-0,1	-0,2	0	0,0578	.	-0,06	-0,23	0,11
2	67	5,1	1,3	-0,41	0,11	34	5,2	1,5	-0,46	0,14	0,04	-0,19	0,27	0,7347	.	0,05	-0,37	0,46
3	16	4,7	1,6	-0,37	0,14	8	5,4	1,1	-0,29	0,19	-0,08	-0,48	0,33	0,7079	.	-0,13	-0,98	0,72

Tabelle 4-108: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30 nach vorheriger antitumoröser Therapie aus RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]	p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,849599618	.	.	.
FOIB	227	1,7	0,8	0,21	0,06	124	1,5	0,8	-0,02	0,06	0,23	0,14	0,32	0	.	0,29	0,07	0,51
FOIBE	249	1,6	0,8	0,19	0,05	116	1,6	0,7	-0,03	0,06	0,22	0,13	0,3	0	.	0,27	0,05	0,49
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt?																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,503166422	.	.	.
FOIB	227	1,8	0,9	0,23	0,06	124	1,7	0,9	0	0,07	0,23	0,14	0,32	0	.	0,25	0,03	0,47
FOIBE	250	1,7	0,8	0,26	0,06	117	1,6	0,8	-0,01	0,07	0,27	0,18	0,36	0	.	0,29	0,07	0,51
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,708904405	.	.	.
FOIB	226	1,5	0,8	0	0,02	123	1,4	0,7	-0,03	0,03	0,03	-0,04	0,1	0,3684	.	0,1	-0,12	0,32
FOIBE	250	1,5	0,8	0,01	0,02	117	1,4	0,7	0	0,03	0,01	-0,05	0,08	0,6716	.	0,05	-0,17	0,27
Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?																		
Vorherige	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,844624923	.	.	.

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
antitum. Tx (2)																		
FOIB	226	4,6	1,2	-0,46	0,09	123	4,8	1,4	-0,34	0,1	-0,13	-0,26	0,01	0,0612	.	-0,1	-0,31	0,12
FOIBE	249	4,8	1,4	-0,48	0,09	117	4,8	1,3	-0,37	0,1	-0,11	-0,23	0,02	0,0887	.	-0,08	-0,3	0,14
Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,470072624	.	.	.
FOIB	227	4,6	1,4	-0,44	0,1	123	5	1,5	-0,39	0,11	-0,05	-0,18	0,09	0,4926	.	-0,03	-0,25	0,19
FOIBE	249	4,9	1,4	-0,48	0,1	117	5	1,3	-0,37	0,11	-0,11	-0,24	0,01	0,0835	.	-0,08	-0,3	0,14

Tabelle 4-109: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,142431905	.	.	.
≤ 3	191	1,6	0,8	0,17	0,06	90	1,5	0,7	0,01	0,07	0,16	0,05	0,27	0,0032	.	0,21	-0,04	0,47
> 3	285	1,6	0,8	0,22	0,05	150	1,6	0,8	-0,04	0,06	0,25	0,18	0,33	0	.	0,3	0,1	0,49

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]	p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]		
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt?																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,126431966	.	.	.
≤ 3	191	1,7	0,8	0,17	0,06	90	1,7	1	-0,02	0,08	0,19	0,08	0,3	0,0005	.	0,22	-0,03	0,48
> 3	286	1,7	0,9	0,29	0,06	151	1,6	0,8	0	0,07	0,29	0,21	0,37	0	.	0,29	0,09	0,49
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,569939885	.	.	.
≤ 3	191	1,5	0,8	-0,01	0,02	89	1,5	0,8	-0,02	0,04	0,01	-0,08	0,09	0,8868	.	0,02	-0,23	0,27
> 3	285	1,5	0,8	0,02	0,02	151	1,3	0,6	-0,02	0,03	0,04	-0,03	0,1	0,2639	.	0,11	-0,09	0,3
Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,497716574	.	.	.
≤ 3	191	4,7	1,3	-0,48	0,09	89	4,8	1,4	-0,32	0,11	-0,16	-0,31	-0,01	0,0418	.	-0,13	-0,38	0,12
> 3	284	4,8	1,3	-0,47	0,09	151	4,8	1,4	-0,37	0,1	-0,1	-0,21	0,02	0,0934	.	-0,07	-0,26	0,13
Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,737522175	.	.	.
≤ 3	191	4,8	1,4	-0,5	0,1	89	5	1,4	-0,4	0,11	-0,1	-0,25	0,06	0,211	.	-0,08	-0,33	0,17
> 3	285	4,8	1,3	-0,44	0,09	151	5	1,4	-0,37	0,1	-0,07	-0,18	0,05	0,2449	.	-0,05	-0,24	0,15

Tabelle 4-110: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien seit Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]	p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]		
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?																		
Anzahl Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,134951818	.	.	.	
≤ 3	241	1,6	0,8	0,16	0,06	125	1,4	0,7	-0,02	0,06	0,17	0,08	0,26	0,0001	.	0,21	0	0,43
> 3	235	1,6	0,8	0,24	0,06	115	1,6	0,8	-0,03	0,06	0,27	0,18	0,35	0	.	0,33	0,11	0,56
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt?																		
Anzahl Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,024898121	.	.	.	
≤ 3	242	1,7	0,8	0,17	0,06	125	1,7	0,9	-0,01	0,07	0,18	0,09	0,27	0,0001	.	0,19	-0,02	0,41
> 3	235	1,7	0,9	0,32	0,06	116	1,6	0,8	0	0,07	0,32	0,23	0,41	0	.	0,35	0,13	0,58
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?																		
Anzahl Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,190774542	.	.	.	
≤ 3	242	1,5	0,8	-0,01	0,02	124	1,4	0,7	0	0,03	-0,01	-0,08	0,06	0,8141	.	-0,03	-0,24	0,19
> 3	234	1,5	0,8	0,02	0,02	116	1,4	0,7	-0,03	0,03	0,05	-0,01	0,12	0,1186	.	0,17	-0,05	0,39
Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?																		
Anzahl Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,275346636	.	.	.	

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
≤ 3	241	4,7	1,3	-0,44	0,09	124	4,9	1,3	-0,37	0,1	-0,07	-0,2	0,06	0,3048	.	-0,05	-0,27	0,17
> 3	234	4,8	1,3	-0,51	0,09	116	4,7	1,4	-0,35	0,1	-0,16	-0,29	-0,04	0,0107	.	-0,12	-0,35	0,1
Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?																		
Anzahl Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,152885683	.	.	.
≤ 3	241	4,8	1,4	-0,44	0,1	124	5,1	1,4	-0,43	0,11	-0,02	-0,15	0,11	0,8133	.	-0,01	-0,23	0,21
> 3	235	4,8	1,3	-0,48	0,1	116	4,8	1,5	-0,34	0,11	-0,14	-0,27	-0,02	0,0276	.	-0,1	-0,33	0,12

Tabelle 4-111: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30 nach KRAS-Mutation aus RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,97932285	.	.	.
Ja	258	1,7	0,8	0,22	0,05	147	1,5	0,8	-0,01	0,06	0,23	0,14	0,31	0	.	0,27	0,07	0,47
Nein	192	1,6	0,8	0,18	0,06	89	1,6	0,8	-0,04	0,07	0,22	0,12	0,32	0	.	0,3	0,05	0,55
Unbekannt	26	1,7	0,9	0,18	0,08	4	1,5	0,6	-0,09	0,2	0,27	-0,14	0,67	0,2004	.	0,62	-0,44	1,69

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]	p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]		
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt?																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	NE	.	.	.
Ja	258	1,8	0,8	.	.	147	1,6	0,9	NE	NE	NE	NE	NE	NE		NE	NE	NE
Nein	193	1,7	0,8	.	.	90	1,7	0,8	NE	NE	NE	NE	NE	NE		NE	NE	NE
Unbekannt	26	1,7	0,9	.	.	4	1,8	0,5	NE	NE	NE	NE	NE	NE		NE	NE	NE
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,122200442	.	.	.
Ja	257	1,5	0,8	0	0,02	146	1,4	0,7	-0,02	0,03	0,02	-0,04	0,09	0,519	.	0,06	-0,14	0,27
Nein	193	1,5	0,8	-0,01	0,02	90	1,4	0,7	0	0,04	0	-0,08	0,08	0,9336	.	-0,01	-0,26	0,24
Unbekannt	26	1,6	0,8	0,16	0,05	4	2,3	0,5	-0,18	0,16	0,34	0,02	0,66	0,0372	.	1,22	0,12	2,31
Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,034169095	.	.	.
Ja	257	4,6	1,2	-0,48	0,09	146	4,8	1,4	-0,32	0,1	-0,16	-0,28	-0,04	0,0093	.	-0,11	-0,32	0,09
Nein	192	4,9	1,3	-0,48	0,09	90	4,9	1,3	-0,38	0,11	-0,1	-0,24	0,05	0,1858	.	-0,08	-0,33	0,17
Unbekannt	26	4,5	1,5	-0,38	0,13	4	4,3	1	-1	0,3	0,63	0,04	1,21	0,0363	.	0,95	-0,13	2,03
Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?																		

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	NE	.	.	.
Ja	258	4,6	1,4	.	.	146	4,9	1,5	NE	NE	NE	NE	NE	NE		NE	NE	NE
Nein	192	5	1,4	.	.	90	5	1,2	NE	NE	NE	NE	NE	NE		NE	NE	NE
Unbekannt	26	4,5	1,4	.	.	4	4,8	1,5	NE	NE	NE	NE	NE	NE		NE	NE	NE
NE = Nicht schätzbar, da das statistische Model nicht konvergiert.																		

Tabelle 4-112: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30 nach dem primären Ort der Erkrankung aus RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktionstest p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?																		
Primärer Ort der Erkrankung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	NE	.	.	.
Kolon	302	1,6	0,8	.	.	163	1,5	0,8	NE	NE	NE	NE	NE	NE		NE	NE	NE
Rektum	145	1,6	0,8	.	.	65	1,5	0,7	NE	NE	NE	NE	NE	NE		NE	NE	NE
Kolon u. Rektum	28	1,8	0,7	.	.	12	1,7	0,9	NE	NE	NE	NE	NE	NE		NE	NE	NE

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]	p-Wert	Interaktionstest p-Wert	SMD	[95%-KI]		
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt?																		
Primärer Ort der Erkrankung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,007139635	.	.	.
Kolon	302	1,8	0,9	0,23	0,06	163	1,7	0,9	0,04	0,07	0,18	0,1	0,26	0	.	0,18	-0,01	0,37
Rektum	146	1,7	0,8	0,3	0,07	66	1,5	0,8	-0,1	0,08	0,4	0,28	0,51	0	.	0,53	0,24	0,83
Kolon u. Rektum	28	1,8	0,8	0,13	0,09	12	1,5	0,8	-0,09	0,14	0,22	-0,05	0,49	0,1104	.	0,47	-0,22	1,15
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?																		
Primärer Ort der Erkrankung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,797405492	.	.	.
Kolon	302	1,5	0,8	0,01	0,02	162	1,5	0,8	0	0,03	0,01	-0,05	0,08	0,6685	.	0,04	-0,15	0,23
Rektum	145	1,5	0,8	0	0,02	66	1,3	0,6	-0,04	0,04	0,04	-0,05	0,13	0,346	.	0,14	-0,15	0,43
Kolon u. Rektum	28	1,3	0,6	-0,01	0,05	12	1,3	0,5	-0,08	0,1	0,07	-0,15	0,28	0,5359	.	0,23	-0,45	0,91
Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?																		
Primärer Ort der Erkrankung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,23775067	.	.	.
Kolon	301	4,8	1,4	-0,46	0,09	162	4,7	1,4	-0,39	0,1	-0,06	-0,18	0,05	0,2851	.	-0,04	-0,23	0,15
Rektum	145	4,6	1,2	-0,49	0,1	66	5	1,4	-0,29	0,11	-0,21	-0,37	-0,05	0,012	.	-0,19	-0,48	0,1
Kolon u. Rektum	28	4,9	1	-0,5	0,13	12	4,8	1,2	-0,23	0,2	-0,27	-0,67	0,12	0,1699	.	-0,4	-1,08	0,28

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]	p-Wert	Interaktionstest p-Wert	SMD	[95%-KI]		
Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?																		
Primärer Ort der Erkrankung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,370063155	.	.	.
Kolon	302	4,8	1,4	-0,47	0,1	162	4,9	1,4	-0,43	0,1	-0,04	-0,15	0,08	0,5107	.	-0,02	-0,22	0,17
Rektum	145	4,7	1,3	-0,45	0,1	66	5,2	1,4	-0,27	0,12	-0,18	-0,34	-0,01	0,0345	.	-0,16	-0,45	0,14
Kolon u. Rektum	28	4,7	1,3	-0,37	0,13	12	5	1,2	-0,24	0,2	-0,13	-0,52	0,27	0,5285	.	-0,18	-0,86	0,5
NE = Nicht schätzbar, da das statistische Model nicht konvergiert.																		

Studie CONCUR – Label-konforme Teilpopulation

Tabelle 4-113: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30 nach Geschlecht in der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktionstest p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?																		
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,181861852	.	.	.
Männlich	31	1,5	0,5	0,2	0,11	11	1,6	0,8	0,12	0,21	0,08	-0,33	0,48	0,7068	.	0,12	-0,57	0,81
Weiblich	19	1,6	0,8	0,13	0,12	14	1,9	0,7	0,31	0,21	-0,19	-0,6	0,23	0,3789	.	-0,28	-0,97	0,42
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt?																		
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,632265832	.	.	.
Männlich	31	1,6	0,7	0,18	0,09	11	1,8	0,4	0,22	0,18	-0,04	-0,39	0,32	0,8287	.	-0,07	-0,76	0,62
Weiblich	19	1,8	1	0,13	0,1	14	2,1	0,6	0,25	0,19	-0,12	-0,49	0,24	0,5116	.	-0,21	-0,9	0,48
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?																		
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,51485536	.	.	.
Männlich	31	1,9	0,9	-0,14	0,06	11	2,4	1,2	-0,07	0,14	-0,07	-0,36	0,22	0,6272	.	-0,19	-0,88	0,49
Weiblich	19	1,9	1	-0,09	0,07	14	2,1	0,9	0,08	0,14	-0,17	-0,47	0,13	0,2703	.	-0,4	-1,1	0,3
Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?																		
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,333338557	.	.	.
Männlich	31	5,1	1,2	-0,34	0,13	11	4,5	1,1	0,43	0,25	-0,77	-1,23	-0,3	0,0013	.	-0,98	-1,7	-0,27
Weiblich	19	5,1	1	-0,29	0,14	14	4,1	1,3	0,26	0,25	-0,55	-1,03	-0,07	0,0257	.	-0,7	-1,41	0,01

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktionstest p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?																		
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,290862897	.	.	.
Männlich	31	5,3	1,1	-0,37	0,14	11	4,7	1	0,14	0,26	-0,51	-1	-0,02	0,0396	.	-0,64	-1,34	0,06
Weiblich	19	5,3	1,1	-0,43	0,15	14	4,1	1,2	-0,17	0,26	-0,26	-0,77	0,25	0,3115	.	-0,32	-1,02	0,37

Tabelle 4-114: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30 nach Alter in der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,878853371	.	.	.
< 65 Jahre	35	1,6	0,7	0,21	0,11	22	1,8	0,8	0,25	0,2	-0,04	-0,41	0,33	0,8235	.	-0,05	-0,59	0,48
≥ 65 Jahre	15	1,3	0,5	0,09	0,13	3	1,7	0,6	0,09	0,3	0	-0,59	0,59	0,9985	.	0	-1,24	1,24
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt?																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,778065625	.	.	.
< 65 Jahre	35	1,7	0,8	0,19	0,09	22	2	0,5	0,25	0,17	-0,06	-0,38	0,26	0,7139	.	-0,09	-0,63	0,44

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
≥ 65 Jahre	15	1,6	0,9	0,09	0,11	3	1,7	0,6	0,22	0,26	-0,13	-0,65	0,39	0,6227	.	-0,29	-1,53	0,95
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,355576724	.	.	.
< 65 Jahre	35	1,9	0,9	-0,12	0,05	22	2,4	1	0,03	0,13	-0,15	-0,42	0,11	0,2587	.	-0,33	-0,87	0,21
≥ 65 Jahre	15	1,9	1	-0,12	0,07	3	1	0	-0,16	0,22	0,04	-0,4	0,48	0,8434	.	0,14	-1,1	1,38
Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,11895404	.	.	.
< 65 Jahre	35	5	1,1	-0,26	0,13	22	4,3	1	0,34	0,23	-0,59	-1,02	-0,17	0,0063	.	-0,64	-1,19	-0,1
≥ 65 Jahre	15	5,2	1,1	-0,48	0,15	3	4	2,6	0,61	0,34	-1,09	-1,77	-0,41	0,0018	.	-1,74	-3,1	-0,38
Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,62982068	.	.	.
< 65 Jahre	35	5,1	1,1	-0,39	0,13	22	4,4	1,1	-0,02	0,24	-0,37	-0,82	0,08	0,1103	.	-0,39	-0,93	0,15
≥ 65 Jahre	15	5,5	1,1	-0,41	0,16	3	4,3	2,1	0,12	0,36	-0,53	-1,25	0,19	0,1489	.	-0,83	-2,1	0,44

Tabelle 4-115: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30 nach ECOG-Status zu Studieneinschluss in der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR 15808 mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktionstest p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,545602034	.	.	.
0	15	1,6	0,8	0,02	0,12	7	1,6	0,5	-0,02	0,23	0,04	-0,41	0,49	0,8727	.	0,07	-0,83	0,97
1	35	1,5	0,5	0,25	0,11	18	1,9	0,8	0,34	0,2	-0,09	-0,48	0,29	0,6381	.	-0,13	-0,7	0,44
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt?																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,855974482	.	.	.
0	15	1,7	0,8	0,01	0,1	7	1,9	0,4	0,06	0,2	-0,05	-0,44	0,34	0,7907	.	-0,12	-1,01	0,78
1	35	1,7	0,8	0,24	0,09	18	2	0,6	0,33	0,17	-0,09	-0,42	0,25	0,6117	.	-0,14	-0,71	0,43
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,309678629	.	.	.
0	15	1,9	0,9	-0,2	0,07	7	1,7	1,1	0,04	0,16	-0,24	-0,57	0,09	0,1606	.	-0,72	-1,64	0,2
1	35	2	0,9	-0,08	0,05	18	2,4	1	-0,01	0,13	-0,07	-0,35	0,2	0,604	.	-0,17	-0,74	0,4
Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,05072715	.	.	.

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktionstest p-Wert	SMD	[95%-KI]	
0	15	5,4	1,3	-0,47	0,15	7	4,6	1	0,52	0,27	-0,99	-1,51	-0,47	0,0002	.	-1,54	-2,54	-0,53
1	35	4,9	1	-0,24	0,13	18	4,1	1,3	0,27	0,24	-0,52	-0,96	-0,07	0,0227	.	-0,59	-1,17	-0,01
Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,104406115	.	.	.
0	15	5,4	1,2	-0,36	0,15	7	4,9	0,7	0,3	0,28	-0,66	-1,21	-0,11	0,0185	.	-1,01	-1,95	-0,06
1	35	5,2	1,1	-0,41	0,13	18	4,2	1,3	-0,17	0,25	-0,24	-0,71	0,23	0,3114	.	-0,27	-0,84	0,3

Tabelle 4-116: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30 nach Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung in der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?																		
Zeit s. Diag. metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,517315228	.	.	.
< 18 Monate	16	1,4	0,5	0,19	0,13	8	2,1	0,8	0,32	0,23	-0,13	-0,58	0,32	0,5733	.	-0,22	-1,07	0,63
≥ 18 Monate	34	1,6	0,7	0,17	0,11	17	1,6	0,7	0,15	0,21	0,01	-0,39	0,41	0,957	.	0,01	-0,57	0,6

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]	p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]		
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt?																		
Zeit s. Diag. metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,832946638	.	.	.
< 18 Monate	16	1,5	0,5	0,17	0,11	8	2,1	0,6	0,26	0,2	-0,1	-0,49	0,29	0,6193	.	-0,2	-1,05	0,65
≥ 18 Monate	34	1,8	0,9	0,16	0,09	17	1,9	0,5	0,22	0,18	-0,06	-0,4	0,29	0,7338	.	-0,1	-0,68	0,49
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?																		
Zeit s. Diag. metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,233640572	.	.	.
< 18 Monate	16	1,9	0,8	-0,06	0,07	8	2,5	1,1	-0,05	0,15	-0,01	-0,33	0,32	0,972	.	-0,02	-0,86	0,83
≥ 18 Monate	34	2	0,9	-0,14	0,05	17	2,1	1,1	0,05	0,14	-0,19	-0,48	0,09	0,1724	.	-0,47	-1,06	0,12
Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?																		
Zeit s. Diag. metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,822451986	.	.	.
< 18 Monate	16	5,1	1	-0,29	0,16	8	3,8	1,5	0,42	0,26	-0,7	-1,22	-0,19	0,0078	.	-1,02	-1,92	-0,12
≥ 18 Monate	34	5	1,1	-0,33	0,13	17	4,5	1,1	0,32	0,24	-0,65	-1,1	-0,2	0,0051	.	-0,75	-1,35	-0,15
Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?																		
Zeit s. Diag. metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,670904309	.	.	.
< 18 Monate	16	5,3	1	-0,41	0,16	8	3,9	1,5	-0,09	0,27	-0,32	-0,87	0,22	0,2458	.	-0,45	-1,31	0,4
≥ 18 Monate	34	5,3	1,2	-0,39	0,13	17	4,6	0,9	0,04	0,25	-0,43	-0,91	0,05	0,0767	.	-0,49	-1,08	0,1

Tabelle 4-117: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30 nach Art der Metastasierung in der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktionstest p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?																		
Metastasierung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,822241181	.	.	.
Solitär	9	1,3	0,5	0,22	0,15	4	2,3	1	0,32	0,28	-0,1	-0,68	0,48	0,7314	.	-0,19	-1,37	0,99
Multipel	41	1,6	0,6	0,16	0,11	21	1,7	0,7	0,2	0,2	-0,04	-0,41	0,34	0,8389	.	-0,05	-0,58	0,48
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt?																		
Metastasierung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,916907719	.	.	.
Solitär	9	1,4	0,5	0,18	0,13	4	2,3	1	0,24	0,24	-0,06	-0,56	0,45	0,8278	.	-0,12	-1,3	1,06
Multipel	41	1,8	0,9	0,16	0,09	21	1,9	0,4	0,24	0,17	-0,08	-0,41	0,25	0,6279	.	-0,12	-0,65	0,4
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?																		
Metastasierung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,549288376	.	.	.
Solitär	9	2,1	0,9	0,08	0,09	4	2,8	1	0,12	0,19	-0,03	-0,45	0,38	0,8723	.	-0,1	-1,28	1,08
Multipel	41	1,9	0,9	-0,16	0,05	21	2,1	1,1	-0,01	0,13	-0,15	-0,42	0,11	0,2448	.	-0,36	-0,89	0,17
Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?																		
Metastasierung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,567000741	.	.	.
Solitär	9	5	1	-0,44	0,18	4	4,3	1,5	0,07	0,32	-0,51	-1,16	0,14	0,1219	.	-0,85	-2,07	0,37
Multipel	41	5,1	1,1	-0,29	0,13	21	4,2	1,2	0,39	0,23	-0,69	-1,12	-0,26	0,0019	.	-0,75	-1,29	-0,21
Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?																		

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktionstest p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Metastasierung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,086037692	.	.	.
Solitär	9	5,1	0,9	-0,34	0,18	4	4,3	1,5	-0,42	0,33	0,07	-0,61	0,76	0,8314	.	0,12	-1,06	1,3
Multipel	41	5,3	1,2	-0,41	0,13	21	4,4	1,1	0,08	0,24	-0,49	-0,94	-0,03	0,0354	.	-0,51	-1,05	0,02

Tabelle 4-118: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien in der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,459981479	.	.	.
≤ 3	23	1,5	0,5	0,2	0,12	4	1,8	1	0,4	0,26	-0,2	-0,7	0,31	0,4406	.	-0,34	-1,41	0,73
> 3	27	1,6	0,7	0,15	0,11	21	1,8	0,7	0,17	0,2	-0,02	-0,41	0,37	0,9189	.	-0,03	-0,6	0,54
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt?																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,555847867	.	.	.

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
≤ 3	23	1,7	0,8	0,16	0,1	4	2,3	0,5	0,33	0,23	-0,17	-0,62	0,27	0,4449	.	-0,35	-1,42	0,72
> 3	27	1,7	0,9	0,16	0,09	21	1,9	0,5	0,21	0,17	-0,05	-0,38	0,29	0,7802	.	-0,07	-0,64	0,5
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,935662881	.	.	.
≤ 3	23	2	1	-0,14	0,06	4	2	0,8	-0,03	0,18	-0,11	-0,48	0,26	0,5736	.	-0,32	-1,39	0,74
> 3	27	1,9	0,8	-0,11	0,06	21	2,3	1,1	0,01	0,13	-0,12	-0,4	0,16	0,3918	.	-0,26	-0,83	0,32
Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,422830434	.	.	.
≤ 3	23	4,9	1	-0,27	0,14	4	3	0	0,25	0,31	-0,52	-1,11	0,08	0,0868	.	-0,74	-1,82	0,34
> 3	27	5,2	1,1	-0,36	0,14	21	4,5	1,2	0,38	0,23	-0,74	-1,19	-0,3	0,0011	.	-0,82	-1,41	-0,23
Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,076115394	.	.	.
≤ 3	23	5	1	-0,41	0,14	4	3,8	1	-0,43	0,32	0,02	-0,59	0,63	0,9424	.	0,03	-1,03	1,09
> 3	27	5,5	1,2	-0,39	0,14	21	4,5	1,2	0,11	0,24	-0,49	-0,96	-0,03	0,0387	.	-0,53	-1,11	0,05

Tabelle 4-119: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien seit Diagnose der metastasierten Erkrankung in der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]	p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]		
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?																		
Anzahl Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,202359214	.	.	.
≤ 3	28	1,5	0,5	0,22	0,12	11	1,8	0,9	0,35	0,21	-0,14	-0,53	0,26	0,4994	.	-0,21	-0,91	0,49
> 3	22	1,5	0,7	0,13	0,12	14	1,8	0,7	0,02	0,22	0,12	-0,31	0,54	0,5946	.	0,17	-0,5	0,84
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt?																		
Anzahl Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,156966237	.	.	.
≤ 3	28	1,8	0,9	0,17	0,1	11	2,1	0,5	0,34	0,18	-0,17	-0,52	0,18	0,3324	.	-0,31	-1,01	0,39
> 3	22	1,5	0,7	0,16	0,1	14	1,9	0,5	0,08	0,19	0,07	-0,3	0,44	0,6982	.	0,13	-0,55	0,8
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?																		
Anzahl Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,093654209	.	.	.
≤ 3	28	2	0,9	-0,06	0,06	11	2,1	0,8	-0,04	0,14	-0,02	-0,3	0,26	0,8944	.	-0,05	-0,75	0,64
> 3	22	1,9	0,9	-0,18	0,06	14	2,4	1,2	0,08	0,15	-0,27	-0,57	0,04	0,0848	.	-0,65	-1,34	0,04
Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?																		
Anzahl Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,558641607	.	.	.
≤ 3	28	4,9	1	-0,3	0,14	11	3,6	1,4	0,31	0,25	-0,61	-1,07	-0,15	0,0096	.	-0,8	-1,52	-0,08
> 3	22	5,3	1,2	-0,34	0,14	14	4,7	0,9	0,4	0,26	-0,74	-1,23	-0,26	0,0029	.	-0,93	-1,63	-0,22

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?																		
Anzahl Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,335084053	.	.	.
≤ 3	28	5,1	1,1	-0,41	0,14	11	4,2	1,2	-0,11	0,25	-0,3	-0,78	0,18	0,2237	.	-0,38	-1,08	0,32
> 3	22	5,5	1,2	-0,38	0,14	14	4,6	1,2	0,14	0,27	-0,53	-1,04	-0,01	0,0453	.	-0,63	-1,32	0,05

Tabelle 4-120: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30 nach KRAS-Mutation in der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,274599102	.	.	.
Ja	19	1,7	0,7	0,04	0,12	7	1,6	0,8	0,07	0,22	-0,03	-0,47	0,4	0,8819	.	-0,06	-0,92	0,81
Nein	18	1,4	0,5	0,26	0,12	10	1,9	0,7	0,47	0,23	-0,22	-0,66	0,23	0,3352	.	-0,36	-1,14	0,42
Unbekannt	13	1,5	0,5	0,22	0,13	8	1,9	0,8	0,05	0,24	0,16	-0,31	0,64	0,5014	.	0,28	-0,6	1,17
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt?																		

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,341663229	.	.	.
Ja	19	1,8	0,9	0,05	0,1	7	1,9	0,4	0,14	0,19	-0,09	-0,47	0,29	0,6464	.	-0,18	-1,05	0,69
Nein	18	1,8	0,9	0,27	0,1	10	2	0,5	0,47	0,19	-0,2	-0,59	0,18	0,3001	.	-0,39	-1,17	0,39
Unbekannt	13	1,4	0,5	0,14	0,11	8	2	0,8	0,04	0,21	0,1	-0,32	0,52	0,6365	.	0,2	-0,68	1,09
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,862192988	.	.	.
Ja	19	1,9	0,7	-0,26	0,07	7	2	1	-0,08	0,15	-0,17	-0,49	0,14	0,2786	.	-0,51	-1,39	0,37
Nein	18	1,9	1,1	-0,09	0,07	10	2,3	1,2	0,01	0,15	-0,1	-0,42	0,22	0,5426	.	-0,26	-1,04	0,52
Unbekannt	13	2	0,9	0,01	0,08	8	2,4	1,1	0,09	0,16	-0,08	-0,43	0,27	0,6462	.	-0,22	-1,1	0,67
Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,862372878	.	.	.
Ja	19	4,9	1,1	-0,27	0,15	7	4,4	1,7	0,43	0,26	-0,7	-1,19	-0,2	0,0062	.	-1,03	-1,94	-0,12
Nein	18	4,9	1,2	-0,47	0,14	10	3,7	0,9	0,09	0,26	-0,56	-1,07	-0,05	0,0327	.	-0,78	-1,58	0,02
Unbekannt	13	5,4	1	-0,15	0,16	8	4,8	0,9	0,51	0,27	-0,67	-1,21	-0,12	0,0169	.	-0,99	-1,92	-0,06
Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,095859164	.	.	.
Ja	19	5,2	1,1	-0,43	0,15	7	4,6	1,4	0,23	0,27	-0,65	-1,18	-0,13	0,0144	.	-0,95	-1,86	-0,05
Nein	18	5,1	1,2	-0,47	0,14	10	4,2	0,9	-0,43	0,27	-0,05	-0,58	0,48	0,8551	.	-0,07	-0,84	0,71
Unbekannt	13	5,5	1,1	-0,22	0,16	8	4,5	1,3	0,13	0,29	-0,35	-0,93	0,23	0,2318	.	-0,51	-1,4	0,39

Tabelle 4-121: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30 nach vorheriger antitumoröser Therapie (1) in der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	**Regorafenib 160 mg**					**Placebo**					**Regorafenib vs. Placebo**							
	N	**MW zu Studien-einschluss**	**STD zu Studien-einschluss**	**LS-MW**	**SE**	**N**	**MW zu Studien-einschluss**	**STD zu Studien-einschluss**	**LS-MW**	**SE**	**LS-MWD**	**[95%-KI]**		**p-Wert**	**Interaktions-test p-Wert**	**SMD**	**[95%-KI]**	
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?																		
Vorherige antitum. Tx (1)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,798423524	.	.	.
VEGF und EGFR	22	1,5	0,5	0,26	0,12	12	1,8	0,7	0,33	0,22	-0,07	-0,49	0,36	0,7603	.	-0,1	-0,81	0,6
VEGF, kein EGFR	28	1,6	0,7	0,09	0,12	13	1,8	0,8	0,11	0,21	-0,02	-0,41	0,38	0,9363	.	-0,02	-0,68	0,63
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt?																		
Vorherige antitum. Tx (1)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,661740253	.	.	.
VEGF und EGFR	22	1,8	0,8	0,25	0,1	12	1,9	0,5	0,37	0,19	-0,11	-0,48	0,26	0,5486	.	-0,2	-0,91	0,5
VEGF, kein EGFR	28	1,6	0,8	0,07	0,1	13	2	0,6	0,11	0,18	-0,04	-0,38	0,3	0,8269	.	-0,07	-0,72	0,59
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?																		
Vorherige antitum. Tx (1)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,705613731	.	.	.
VEGF und EGFR	22	2	1	-0,11	0,06	12	2,2	1,1	-0,02	0,15	-0,09	-0,4	0,21	0,548	.	-0,24	-0,95	0,47

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
VEGF, kein EGFR	28	1,9	0,8	-0,13	0,06	13	2,3	1	0,02	0,14	-0,15	-0,44	0,14	0,3058	.	-0,38	-1,04	0,28
Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?																		
Vorherige antitum. Tx (1)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,474518481	.	.	.
VEGF und EGFR	22	5	1,2	-0,36	0,14	12	4	1,1	0,21	0,25	-0,57	-1,07	-0,08	0,0229	.	-0,76	-1,48	-0,03
VEGF, kein EGFR	28	5,1	1,1	-0,27	0,14	13	4,5	1,3	0,46	0,24	-0,73	-1,19	-0,28	0,0016	.	-0,93	-1,62	-0,24
Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?																		
Vorherige antitum. Tx (1)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,01592382	.	.	.
VEGF und EGFR	22	5,2	1,2	-0,38	0,14	12	4,4	1	-0,32	0,26	-0,06	-0,57	0,46	0,8306	.	-0,07	-0,78	0,63
VEGF, kein EGFR	28	5,3	1,1	-0,41	0,14	13	4,4	1,3	0,22	0,25	-0,62	-1,1	-0,15	0,0101	.	-0,79	-1,47	-0,11

Tabelle 4-122: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30 nach vorheriger antitumoröser Therapie (2) in der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]	p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
EGFR und/oder VEGF	50	1,5	0,6	0,17	0,1	25	1,8	0,8	0,22	0,2	-0,04	-0,4	0,32	0,8162	.	-0,05	-0,53	0,43
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt?																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
EGFR und/oder VEGF	50	1,7	0,8	0,16	0,09	25	2	0,5	0,23	0,17	-0,07	-0,39	0,24	0,6433	.	-0,11	-0,59	0,38
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
EGFR und/oder VEGF	50	1,9	0,9	-0,12	0,05	25	2,2	1,1	0	0,13	-0,13	-0,38	0,13	0,3365	.	-0,27	-0,75	0,21
Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
EGFR und/oder	50	5,1	1,1	-0,32	0,13	25	4,2	1,2	0,35	0,23	-0,67	-1,08	-0,25	0,0018	.	-0,67	-1,17	-0,18

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
VEGF																		
Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
EGFR und/oder VEGF	50	5,3	1,1	-0,4	0,13	25	4,4	1,2	-0,01	0,24	-0,39	-0,83	0,05	0,0806	.	-0,39	-0,87	0,1

Studie CONCUR - Gesamtpopulation

Tabelle 4-123: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30 nach Geschlecht in der Gesamtpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]	p-Wert	Interaktionstest p-Wert	SMD	[95%-KI]		
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?																		
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,45340763	.	.	.	
Männlich	85	1,5	0,7	0,16	0,07	33	1,7	0,8	0	0,1	0,16	-0,01	0,33	0,0573	.	0,26	-0,15	0,66
Weiblich	51	1,7	0,7	0,2	0,08	35	1,9	0,8	0,12	0,11	0,08	-0,11	0,27	0,4154	.	0,14	-0,29	0,57
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt?																		
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,112653474	.	.	.	
Männlich	85	2,1	0,9	-0,09	0,04	33	2,2	1,1	-0,25	0,07	0,17	0,01	0,32	0,0327	.	0,46	0,05	0,87
Weiblich	51	2,2	0,9	-0,07	0,04	35	2,3	1	-0,08	0,08	0,01	-0,17	0,18	0,9432	.	0,02	-0,41	0,45
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?																		
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,087692395	.	.	.	
Männlich	85	5	1,2	-0,15	0,1	33	4,6	1,5	-0,13	0,14	-0,02	-0,25	0,22	0,8966	.	-0,02	-0,42	0,39
Weiblich	51	4,8	1,1	-0,25	0,11	35	4,2	1,5	0,03	0,15	-0,28	-0,55	-0,01	0,0437	.	-0,33	-0,77	0,1
Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?																		
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,379893378	.	.	.	
Männlich	85	5,1	1,2	-0,23	0,1	33	4,7	1,4	-0,13	0,15	-0,09	-0,34	0,16	0,4672	.	-0,1	-0,5	0,3
Weiblich	51	5,1	1,1	-0,35	0,11	35	4,4	1,4	-0,11	0,16	-0,24	-0,53	0,05	0,1081	.	-0,28	-0,71	0,16

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktionstest p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?																		
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,023671271	.	.	.
Männlich	95	1,7	0,7	0,21	0,07	58	1,8	0,8	0,2	0,1	0,02	-0,15	0,18	0,8571	.	0,02	-0,3	0,35
Weiblich	41	1,4	0,6	0,08	0,08	10	1,6	0,5	-0,25	0,12	0,33	0,09	0,56	0,0058	.	0,68	-0,02	1,38

Tabelle 4-124: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30 nach Alter in der Gesamtpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktionstest p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,023671271	.	.	.
< 65 Jahre	95	1,7	0,7	0,21	0,07	58	1,8	0,8	0,2	0,1	0,02	-0,15	0,18	0,8571	.	0,02	-0,3	0,35
≥ 65 Jahre	41	1,4	0,6	0,08	0,08	10	1,6	0,5	-0,25	0,12	0,33	0,09	0,56	0,0058	.	0,68	-0,02	1,38
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt?																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,077064966	.	.	.
< 65 Jahre	95	1,7	0,7	0,23	0,07	58	1,9	0,8	0,13	0,1	0,1	-0,07	0,27	0,2563	.	0,13	-0,19	0,46

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktionstest p-Wert	SMD	[95%-KI]	
≥ 65 Jahre	41	1,6	0,9	0,14	0,08	10	1,8	0,4	-0,21	0,13	0,34	0,11	0,58	0,004	.	0,69	-0,02	1,39
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,000225813	.	.	.
< 65 Jahre	95	2,3	0,9	-0,08	0,03	58	2,4	1	-0,03	0,08	-0,05	-0,21	0,1	0,4902	.	-0,12	-0,45	0,21
≥ 65 Jahre	41	1,9	1	-0,08	0,05	10	1,4	0,5	-0,5	0,1	0,42	0,21	0,63	0,0001	.	1,33	0,6	2,07
Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,64998673	.	.	.
< 65 Jahre	95	5	1,2	-0,2	0,1	58	4,3	1,4	-0,06	0,14	-0,15	-0,39	0,09	0,225	.	-0,14	-0,47	0,18
≥ 65 Jahre	41	4,8	1,1	-0,14	0,11	10	4,9	1,8	-0,08	0,18	-0,06	-0,39	0,27	0,7272	.	-0,08	-0,77	0,61
Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,65401619	.	.	.
< 65 Jahre	95	5,1	1,2	-0,3	0,1	58	4,4	1,4	-0,12	0,15	-0,18	-0,43	0,08	0,1707	.	-0,17	-0,5	0,16
≥ 65 Jahre	41	5	1,2	-0,22	0,11	10	5,2	1,3	-0,13	0,19	-0,08	-0,43	0,27	0,6362	.	-0,12	-0,81	0,57

Tabelle 4-125: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30 nach ECOG-Status zu Studieneinschluss in der Gesamtpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	**Regorafenib 160 mg**					**Placebo**					**Regorafenib vs. Placebo**							
	N	**MW zu Studien-einschluss**	**STD zu Studien-einschluss**	**LS-MW**	**SE**	**N**	**MW zu Studien-einschluss**	**STD zu Studien-einschluss**	**LS-MW**	**SE**	**LS-MWD**	**[95%-KI]**		**p-Wert**	**Interaktions-test p-Wert**	**SMD**	**[95%-KI]**	
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,28050231	.	.	.
0	35	1,4	0,7	0,15	0,08	15	1,5	0,5	-0,08	0,13	0,24	0	0,48	0,0543	.	0,48	-0,13	1,09
1	101	1,7	0,7	0,18	0,07	53	1,9	0,8	0,09	0,1	0,1	-0,06	0,25	0,2142	.	0,14	-0,19	0,47
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt?																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,709038712	.	.	.
0	35	1,5	0,7	0,14	0,08	15	1,6	0,5	-0,08	0,13	0,22	-0,02	0,47	0,0717	.	0,44	-0,17	1,05
1	101	1,8	0,8	0,22	0,07	53	1,9	0,7	0,05	0,1	0,18	0,02	0,33	0,0274	.	0,24	-0,09	0,57
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,55886051	.	.	.
0	35	1,9	0,9	-0,03	0,05	15	2,1	1,1	-0,18	0,11	0,15	-0,07	0,38	0,1804	.	0,45	-0,16	1,06
1	101	2,2	0,9	-0,1	0,03	53	2,3	1	-0,18	0,07	0,08	-0,06	0,22	0,2501	.	0,2	-0,13	0,54
Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?																		
ECOG-Status zu	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,092860027	.	.	.

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Studieneinschluss																		
0	35	5,3	1,2	-0,36	0,12	15	5	0,9	-0,01	0,18	-0,35	-0,69	-0,01	0,0444	.	-0,5	-1,11	0,11
1	101	4,8	1,1	-0,13	0,1	53	4,2	1,6	-0,08	0,14	-0,04	-0,26	0,17	0,6868	.	-0,04	-0,38	0,29
Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,314377095	.	.	.
0	35	5,5	1,2	-0,41	0,12	15	5,2	0,8	-0,11	0,19	-0,3	-0,66	0,07	0,1094	.	-0,41	-1,02	0,2
1	101	4,9	1,1	-0,23	0,1	53	4,4	1,5	-0,13	0,14	-0,1	-0,33	0,13	0,3889	.	-0,1	-0,43	0,23

Tabelle 4-126: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30 nach Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung in der Gesamtpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?																		
Zeit s. Diag. metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,510968531	.	.	.
< 18 Monate	53	1,8	0,8	0,24	0,08	32	1,8	0,8	0,07	0,11	0,17	-0,02	0,37	0,0871	.	0,29	-0,15	0,74

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
≥ 18 Monate	83	1,5	0,6	0,13	0,07	36	1,8	0,8	0,04	0,1	0,1	-0,07	0,27	0,2454	.	0,15	-0,24	0,55
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt?																		
Zeit s. Diag. metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,553588761	.	.	.
< 18 Monate	53	1,7	0,7	0,24	0,08	32	1,8	0,8	0,01	0,11	0,23	0,03	0,42	0,0254	.	0,37	-0,07	0,82
≥ 18 Monate	83	1,7	0,8	0,18	0,08	36	1,9	0,7	0,02	0,1	0,16	-0,01	0,33	0,062	.	0,24	-0,15	0,63
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?																		
Zeit s. Diag. metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,206834933	.	.	.
< 18 Monate	53	2,2	0,9	-0,04	0,04	32	2,3	1,1	-0,22	0,09	0,18	0	0,36	0,0501	.	0,46	0,02	0,91
≥ 18 Monate	83	2,1	0,9	-0,11	0,04	36	2,2	1	-0,16	0,07	0,05	-0,1	0,2	0,5052	.	0,14	-0,25	0,53
Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?																		
Zeit s. Diag. metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,527379738	.	.	.
< 18 Monate	53	4,8	1,2	-0,12	0,11	32	4,2	1,5	0,07	0,16	-0,18	-0,46	0,09	0,1927	.	-0,22	-0,66	0,22
≥ 18 Monate	83	5	1,1	-0,23	0,1	36	4,6	1,5	-0,15	0,14	-0,09	-0,32	0,15	0,4697	.	-0,09	-0,49	0,3
Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?																		
Zeit s. Diag. metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,615100542	.	.	.
< 18 Monate	53	5	1,2	-0,24	0,11	32	4,3	1,5	-0,04	0,16	-0,2	-0,5	0,09	0,1777	.	-0,24	-0,68	0,2

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
≥ 18 Monate	83	5,1	1,1	-0,3	0,1	36	4,8	1,3	-0,18	0,15	-0,12	-0,37	0,13	0,3422	.	-0,13	-0,52	0,26

Tabelle 4-127: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30 nach Art der Metastasierung aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?																		
Metastasierung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,591262732	.	.	.
Solitär	28	1,4	0,5	0,16	0,08	15	2	0,8	0,08	0,12	0,08	-0,16	0,32	0,5246	.	0,17	-0,46	0,8
Multipel	108	1,6	0,7	0,18	0,07	53	1,7	0,7	0,04	0,1	0,15	-0,01	0,3	0,0673	.	0,2	-0,13	0,53
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt?																		
Metastasierung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,964909525	.	.	.
Solitär	28	1,3	0,5	0,16	0,09	15	2	0,9	-0,02	0,13	0,18	-0,06	0,42	0,147	.	0,38	-0,26	1,01
Multipel	108	1,8	0,8	0,22	0,07	53	1,8	0,6	0,04	0,1	0,18	0,03	0,34	0,0226	.	0,24	-0,09	0,57
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?																		

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Metastasierung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,045198849	.	.	.
Solitär	28	2,1	1	0,14	0,05	15	2,5	1,1	-0,14	0,1	0,28	0,07	0,49	0,0099	.	0,87	0,21	1,52
Multipel	108	2,2	0,9	-0,15	0,03	53	2,2	1	-0,2	0,07	0,05	-0,09	0,19	0,4843	.	0,12	-0,21	0,45
Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?																		
Metastasierung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,89662678	.	.	.
Solitär	28	5,1	1	-0,17	0,12	15	4,3	1,5	-0,07	0,17	-0,1	-0,43	0,23	0,546	.	-0,16	-0,78	0,47
Multipel	108	4,9	1,2	-0,19	0,1	53	4,4	1,5	-0,07	0,14	-0,13	-0,35	0,1	0,2658	.	-0,12	-0,45	0,21
Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?																		
Metastasierung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,946877821	.	.	.
Solitär	28	5,3	1	-0,22	0,12	15	4,4	1,7	-0,08	0,18	-0,14	-0,49	0,22	0,4475	.	-0,21	-0,83	0,42
Multipel	108	5	1,2	-0,3	0,1	53	4,6	1,3	-0,15	0,14	-0,15	-0,38	0,09	0,2112	.	-0,14	-0,47	0,18

Tabelle 4-128: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien in der Gesamtpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]	p-Wert	Interaktionstest p-Wert	SMD	[95%-KI]		
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,624948287	.	.	.
≤ 3	63	1,6	0,7	0,19	0,07	33	1,7	0,7	0,04	0,1	0,15	-0,02	0,33	0,0773	.	0,26	-0,16	0,69
> 3	73	1,6	0,7	0,17	0,07	35	1,9	0,8	0,06	0,11	0,1	-0,09	0,29	0,2971	.	0,16	-0,24	0,56
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt?																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,71439189	.	.	.
≤ 3	63	1,7	0,8	0,17	0,08	33	1,8	0,8	0,01	0,1	0,16	-0,01	0,33	0,0645	.	0,27	-0,15	0,69
> 3	73	1,7	0,8	0,23	0,08	35	2	0,7	0,03	0,11	0,2	0,01	0,39	0,0382	.	0,31	-0,1	0,71
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,881555342	.	.	.
≤ 3	63	2,2	1	-0,15	0,04	33	2,2	1	-0,23	0,07	0,08	-0,08	0,24	0,3164	.	0,22	-0,2	0,65
> 3	73	2,2	0,9	-0,01	0,04	35	2,3	1,1	-0,11	0,08	0,09	-0,08	0,27	0,2819	.	0,24	-0,16	0,65
Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,15671086	.	.	.
≤ 3	63	4,8	1,2	-0,08	0,1	33	4,3	1,5	-0,07	0,14	-0,01	-0,25	0,23	0,9462	.	-0,01	-0,43	0,41

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktionstest p-Wert	SMD	[95%-KI]	
> 3	73	5,1	1,1	-0,29	0,1	35	4,5	1,5	-0,07	0,15	-0,23	-0,49	0,04	0,0959	.	-0,25	-0,66	0,15
Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,151995326	.	.	.
≤ 3	63	4,9	1,1	-0,24	0,11	33	4,5	1,4	-0,19	0,15	-0,05	-0,3	0,21	0,7151	.	-0,06	-0,48	0,37
> 3	73	5,2	1,2	-0,31	0,11	35	4,5	1,4	-0,03	0,16	-0,28	-0,57	0	0,0515	.	-0,31	-0,71	0,1

Tabelle 4-129: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien seit Diagnose der metastasierten Erkrankung in der Gesamtpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktionstest p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?																		
Anzahl Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,45261201	.	.	.
≤ 3	84	1,6	0,7	0,21	0,07	41	1,7	0,7	0,05	0,1	0,16	0	0,32	0,0444	.	0,25	-0,12	0,63
> 3	52	1,6	0,7	0,12	0,08	27	1,9	0,8	0,04	0,12	0,08	-0,13	0,29	0,4562	.	0,14	-0,33	0,6
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen																		

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]	p-Wert	Interaktionstest p-Wert	SMD	[95%-KI]		
beeinträchtigt?																		
Anzahl Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,980329322	.	.	.
≤ 3	84	1,8	0,8	0,22	0,07	41	1,8	0,7	0,03	0,1	0,19	0,03	0,35	0,02	.	0,28	-0,09	0,66
> 3	52	1,6	0,7	0,17	0,08	27	2	0,7	-0,02	0,12	0,19	-0,02	0,4	0,0801	.	0,32	-0,15	0,78
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?																		
Anzahl Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,332591308	.	.	.
≤ 3	84	2,2	1	-0,11	0,04	41	2,1	0,9	-0,23	0,07	0,13	-0,02	0,27	0,0921	.	0,33	-0,04	0,71
> 3	52	2,1	0,8	-0,04	0,04	27	2,4	1,2	-0,06	0,09	0,02	-0,17	0,22	0,8077	.	0,06	-0,4	0,53
Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?																		
Anzahl Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,707988336	.	.	.
≤ 3	84	4,8	1,2	-0,17	0,1	41	4,3	1,5	-0,07	0,14	-0,1	-0,33	0,13	0,3892	.	-0,11	-0,48	0,27
> 3	52	5,2	1,1	-0,21	0,11	27	4,6	1,5	-0,05	0,16	-0,16	-0,45	0,14	0,291	.	-0,19	-0,66	0,27
Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?																		
Anzahl Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,651127328	.	.	.
≤ 3	84	5	1,1	-0,32	0,1	41	4,6	1,4	-0,18	0,14	-0,14	-0,38	0,1	0,2649	.	-0,15	-0,52	0,23
> 3	52	5,3	1,2	-0,21	0,11	27	4,5	1,5	0	0,17	-0,21	-0,53	0,1	0,1838	.	-0,25	-0,72	0,21

Tabelle 4-130: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30 nach KRAS-Mutation in der Gesamtpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	**Regorafenib 160 mg**					**Placebo**					**Regorafenib vs. Placebo**							
	N	**MW** zu Studien-einschluss	**STD** zu Studien-einschluss	**LS-MW**	**SE**	**N**	**MW** zu Studien-einschluss	**STD** zu Studien-einschluss	**LS-MW**	**SE**	**LS-MWD**	**[95%-KI]**	**p-Wert**	**Interaktions-test p-Wert**	**SMD**	**[95%-KI]**		
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,866323015	.	.	.
Ja	46	1,6	0,7	0,11	0,08	18	1,7	0,8	-0,06	0,13	0,17	-0,07	0,41	0,1572	.	0,32	-0,23	0,86
Nein	50	1,6	0,7	0,22	0,08	29	1,7	0,7	0,06	0,1	0,16	-0,03	0,34	0,095	.	0,28	-0,18	0,74
Unbekannt	40	1,6	0,7	0,2	0,08	21	2	0,9	0,1	0,12	0,1	-0,12	0,32	0,3756	.	0,19	-0,34	0,72
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt?																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,968312057	.	.	.
Ja	46	1,8	0,9	0,14	0,08	18	1,7	0,6	-0,07	0,13	0,21	-0,03	0,45	0,0843	.	0,37	-0,17	0,92
Nein	50	1,8	0,7	0,24	0,08	29	1,9	0,7	0,06	0,11	0,19	0	0,37	0,0482	.	0,33	-0,13	0,79
Unbekannt	40	1,5	0,7	0,21	0,08	21	2	0,8	0	0,12	0,22	-0,01	0,44	0,0575	.	0,4	-0,13	0,93
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,830195015	.	.	.
Ja	46	2,1	0,8	-0,19	0,05	18	1,9	0,8	-0,25	0,1	0,06	-0,16	0,27	0,5886	.	0,17	-0,38	0,71
Nein	50	2,1	1	-0,14	0,04	29	2,1	1	-0,23	0,08	0,1	-0,07	0,26	0,2462	.	0,28	-0,18	0,74
Unbekannt	40	2,3	0,9	0,1	0,05	21	2,8	1,1	-0,04	0,09	0,14	-0,06	0,34	0,1691	.	0,4	-0,14	0,93
Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,010862249	.	.	.

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Ja	46	4,8	1,2	-0,16	0,11	18	4,6	1,6	0,3	0,18	-0,46	-0,79	-0,13	0,0069	.	-0,59	-1,15	-0,04
Nein	50	4,8	1,1	-0,26	0,11	29	4,1	1,4	-0,1	0,15	-0,17	-0,42	0,09	0,2063	.	-0,21	-0,67	0,25
Unbekannt	40	5,2	1	-0,11	0,11	21	4,7	1,5	-0,26	0,17	0,15	-0,16	0,45	0,3425	.	0,2	-0,33	0,73
Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,000746031	.	.	.
Ja	46	5	1,2	-0,35	0,11	18	4,6	1,5	0,31	0,19	-0,66	-1,01	-0,31	0,0002	.	-0,84	-1,4	-0,27
Nein	50	5	1,2	-0,32	0,11	29	4,3	1,2	-0,21	0,15	-0,11	-0,38	0,17	0,4438	.	-0,13	-0,59	0,32
Unbekannt	40	5,3	1,1	-0,15	0,11	21	4,9	1,6	-0,29	0,17	0,14	-0,19	0,46	0,3998	.	0,18	-0,34	0,71

Tabelle 4-131: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30 nach vorheriger antitumoröser Therapie (1) in der Gesamtpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?																		
Vorherige antitum. Tx (1)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,687565077	.	.	.
Keine zielgerichtete	56	1,6	0,8	0,21	0,07	26	1,9	0,8	0,07	0,12	0,15	-0,06	0,35	0,1658	.	0,26	-0,21	0,72

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Therapie																		
EGFR, kein VEGF	24	1,5	0,7	0,15	0,09	17	1,6	0,7	-0,02	0,11	0,17	-0,06	0,39	0,1456	.	0,36	-0,27	0,99
VEGF und EGFR	24	1,5	0,5	0,2	0,09	12	1,8	0,7	0,23	0,15	-0,02	-0,31	0,26	0,8731	.	-0,05	-0,74	0,64
VEGF, kein EGFR	32	1,7	0,7	0,1	0,09	13	1,8	0,8	0,01	0,14	0,09	-0,18	0,36	0,5255	.	0,18	-0,47	0,82
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt?																		
Vorherige antitum. Tx (1)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,701913409	.	.	.
Keine zielgerichtete Therapie	56	1,7	0,8	0,22	0,08	26	1,8	0,7	-0,02	0,12	0,25	0,04	0,45	0,019	.	0,42	-0,05	0,89
EGFR, kein VEGF	24	1,5	0,6	0,15	0,09	17	1,8	0,9	0	0,12	0,15	-0,07	0,38	0,1846	.	0,32	-0,31	0,95
VEGF und EGFR	24	1,8	0,8	0,28	0,09	12	1,9	0,5	0,22	0,15	0,07	-0,22	0,35	0,657	.	0,14	-0,56	0,83
VEGF, kein EGFR	32	1,7	0,8	0,13	0,09	13	2	0,6	-0,03	0,14	0,16	-0,11	0,44	0,2403	.	0,32	-0,33	0,96
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?																		
Vorherige antitum. Tx (1)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,290314655	.	.	.
Keine	56	2,4	0,9	-0,02	0,04	26	2,3	1	-0,17	0,09	0,15	-0,04	0,34	0,1163	.	0,41	-0,06	0,88

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
zielgerichtete Therapie																		
EGFR, kein VEGF	24	2,3	1	-0,05	0,06	17	2,2	1,1	-0,23	0,09	0,18	-0,03	0,39	0,0864	.	0,53	-0,1	1,16
VEGF und EGFR	24	1,9	1	-0,15	0,06	12	2,2	1,1	-0,16	0,12	0,01	-0,25	0,27	0,9458	.	0,03	-0,67	0,72
VEGF, kein EGFR	32	1,9	0,8	-0,18	0,06	13	2,3	1	-0,11	0,12	-0,07	-0,32	0,18	0,5603	.	-0,2	-0,85	0,44
Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?																		
Vorherige antitum. Tx (1)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,216546026	.	.	.
Keine zielgerichtete Therapie	56	4,7	1,1	-0,14	0,11	26	4,5	1,6	-0,17	0,16	0,03	-0,26	0,32	0,8485	.	0,03	-0,43	0,5
EGFR, kein VEGF	24	5,1	1,2	-0,21	0,13	17	4,5	1,8	-0,1	0,16	-0,11	-0,43	0,2	0,4822	.	-0,17	-0,79	0,45
VEGF und EGFR	24	5,1	1,2	-0,3	0,13	12	4	1,1	-0,07	0,21	-0,23	-0,63	0,18	0,2732	.	-0,34	-1,04	0,36
VEGF, kein EGFR	32	5,1	1,1	-0,18	0,12	13	4,5	1,3	0,23	0,2	-0,41	-0,8	-0,03	0,0339	.	-0,58	-1,24	0,07
Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?																		
Vorherige antitum. Tx (1)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,106222754	.	.	.
Keine zielgerichtete	56	4,8	1,2	-0,2	0,11	26	4,6	1,6	-0,15	0,17	-0,05	-0,36	0,25	0,7265	.	-0,07	-0,53	0,4

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Therapie																		
EGFR, kein VEGF	24	5,3	1,2	-0,34	0,13	17	4,7	1,4	-0,17	0,17	-0,17	-0,51	0,17	0,3239	.	-0,25	-0,87	0,37
VEGF und EGFR	24	5,2	1,2	-0,31	0,13	12	4,4	1	-0,34	0,21	0,03	-0,4	0,46	0,8947	.	0,04	-0,65	0,74
VEGF, kein EGFR	32	5,3	1,1	-0,37	0,12	13	4,4	1,3	0,19	0,21	-0,56	-0,97	-0,15	0,007	.	-0,77	-1,44	-0,11

Tabelle 4-132: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30 nach vorheriger antitumoröser Therapie (2) in der Gesamtpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,629088608	.	.	.
Keine zielgerichtete Therapie	56	1,6	0,8	0,21	0,07	26	1,9	0,8	0,05	0,11	0,16	-0,05	0,36	0,1261	.	0,28	-0,19	0,75
EGFR und/oder	80	1,6	0,6	0,15	0,07	42	1,7	0,7	0,04	0,1	0,11	-0,06	0,27	0,2054	.	0,16	-0,21	0,54

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
VEGF																		
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt?																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,337568333	.	.	.
Keine zielgerichtete Therapie	56	1,7	0,8	0,22	0,08	26	1,8	0,7	-0,03	0,12	0,26	0,05	0,46	0,0147	.	0,43	-0,04	0,9
EGFR und/oder VEGF	80	1,7	0,7	0,19	0,08	42	1,9	0,7	0,04	0,1	0,15	-0,02	0,31	0,0807	.	0,22	-0,16	0,59
Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,295932807	.	.	.
Keine zielgerichtete Therapie	56	2,4	0,9	-0,02	0,04	26	2,3	1	-0,18	0,09	0,16	-0,03	0,35	0,0905	.	0,44	-0,03	0,91
EGFR und/oder VEGF	80	2	0,9	-0,13	0,04	42	2,2	1	-0,18	0,07	0,05	-0,1	0,2	0,4933	.	0,13	-0,24	0,51
Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,097486471	.	.	.
Keine zielgerichtete	56	4,7	1,1	-0,14	0,11	26	4,5	1,6	-0,19	0,16	0,05	-0,24	0,34	0,7423	.	0,06	-0,41	0,53

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Therapie																		
EGFR und/oder VEGF	80	5,1	1,1	-0,23	0,1	42	4,4	1,5	-0,01	0,14	-0,22	-0,45	0,02	0,067	.	-0,24	-0,61	0,14
Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,298188553	.	.	.
Keine zielgerichtete Therapie	56	4,8	1,2	-0,2	0,11	26	4,6	1,6	-0,15	0,17	-0,05	-0,35	0,26	0,7577	.	-0,06	-0,52	0,41
EGFR und/oder VEGF	80	5,3	1,1	-0,34	0,1	42	4,5	1,3	-0,12	0,14	-0,22	-0,47	0,02	0,075	.	-0,24	-0,62	0,13

Zusammenfassend ergibt sich aus den Analysen zu Subgruppeneffekten zur Lebensqualität aus den globalen, die generelle Lebensqualität betreffenden Fragen aus dem Instrument EORTC QLQ-C30 kein Hinweis auf signifikante und klinisch relevante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Einige wenige Unterschiede, welche formal die statistische Signifikanzgrenze erfüllen, sind im Rahmen einer statistischen Unschärfe als Zufallsbefunde zu werten, zumal sie nicht konsistent über alle untersuchten Populationen hinweg auftreten und damit keine klinische Plausibilität aufweisen.

4.3.1.3.2.4.2 Beurteilung der HrQoL anhand des EQ-5D

Studie CORRECT 14387

Tabelle 4-133: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EQ-5D nach Geschlecht aus RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
EQ-VAS																		
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,444731613	.	.	.
Männlich	291	66	18,8	-4,5	2,45	139	66,7	20,2	-1,04	2,74	-3,46	-6,89	-0,03	0,048	.	-0,09	-0,29	0,11
Weiblich	181	69,5	72,5	-5,75	2,58	96	64,4	20,9	-4,42	3,04	-1,33	-5,9	3,24	0,5683	.	-0,04	-0,29	0,21
EQ-5D Mobility																		
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,998866883	.	.	.
Männlich	295	1,3	0,5	0,15	0,04	144	1,2	0,4	0,09	0,04	0,06	0,01	0,11	0,0131	.	0,11	-0,09	0,31
Weiblich	182	1,4	0,5	0,18	0,04	99	1,3	0,5	0,11	0,04	0,06	0	0,13	0,0593	.	0,13	-0,12	0,37
EQ-5D Self-Care																		
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,995840748	.	.	.
Männlich	294	1,1	0,4	0,08	0,02	144	1,1	0,2	0,06	0,03	0,02	-0,02	0,05	0,3889	.	0,04	-0,16	0,24
Weiblich	181	1,1	0,3	0,08	0,03	98	1,1	0,3	0,06	0,03	0,02	-0,03	0,06	0,5193	.	0,05	-0,2	0,29
EQ-5D Usual Activities																		
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,094279931	.	.	.

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Männlich	295	1,4	0,6	0,19	0,05	144	1,3	0,5	0,11	0,05	0,08	0,02	0,13	0,0062	.	0,1	-0,1	0,3
Weiblich	182	1,6	0,6	0,24	0,05	99	1,6	0,6	0,09	0,06	0,15	0,08	0,23	0	.	0,24	-0,01	0,48
EQ-5D Pain/Discomfort																		
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,177963852	.	.	.
Männlich	295	1,6	0,6	0,1	0,03	144	1,6	0,6	0,08	0,03	0,02	-0,03	0,07	0,4305	.	0,05	-0,15	0,25
Weiblich	180	1,8	0,5	0,15	0,03	99	1,8	0,6	0,07	0,04	0,08	0,01	0,15	0,0272	.	0,2	-0,05	0,45
EQ-5D Anxiety/Depression																		
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,219385943	.	.	.
Männlich	295	1,4	0,5	0,01	0,03	143	1,3	0,5	0,03	0,03	-0,02	-0,07	0,04	0,5561	.	-0,03	-0,23	0,17
Weiblich	181	1,5	0,6	0,07	0,03	100	1,5	0,6	0,03	0,04	0,03	-0,03	0,1	0,3031	.	0,09	-0,16	0,33

Tabelle 4-134: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EQ-5D nach Alter aus RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
EQ-VAS																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,802812723	.	.	.
< 65 Jahre	289	67	18,9	-5,54	2,47	152	65,6	21	-2,56	2,79	-2,98	-6,58	0,61	0,1041	.	-0,08	-0,27	0,12
≥ 65 Jahre	183	67,9	72,1	-4,01	2,55	83	66,1	19,7	-1,72	2,97	-2,29	-6,61	2,02	0,2976	.	-0,07	-0,33	0,19
EQ-5D Mobility																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,00323954	.	.	.
< 65 Jahre	291	1,3	0,5	0,15	0,04	159	1,3	0,4	0,14	0,04	0,02	-0,04	0,07	0,5686	.	0,03	-0,17	0,22
≥ 65 Jahre	186	1,4	0,5	0,17	0,04	84	1,3	0,4	0,04	0,04	0,13	0,07	0,19	0	.	0,27	0,02	0,53
EQ-5D Self-Care																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,832037107	.	.	.
< 65 Jahre	290	1,1	0,2	0,07	0,02	158	1,1	0,2	0,05	0,03	0,02	-0,02	0,06	0,3247	.	0,05	-0,15	0,24
≥ 65 Jahre	185	1,1	0,4	0,09	0,03	84	1,1	0,3	0,07	0,03	0,01	-0,03	0,06	0,5783	.	0,04	-0,22	0,3
EQ-5D Usual Activities																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,188085925	.	.	.
< 65 Jahre	291	1,4	0,6	0,22	0,05	159	1,4	0,6	0,14	0,05	0,08	0,02	0,14	0,0076	.	0,1	-0,09	0,29
≥ 65 Jahre	186	1,5	0,6	0,19	0,05	84	1,4	0,5	0,05	0,06	0,14	0,07	0,21	0,0001	.	0,22	-0,04	0,47
EQ-5D Pain/Discomfort																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,070666754	.	.	.

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
< 65 Jahre	291	1,7	0,6	0,12	0,03	159	1,7	0,6	0,11	0,03	0,01	-0,04	0,06	0,7307	.	0,02	-0,17	0,21
≥ 65 Jahre	184	1,7	0,6	0,11	0,03	84	1,6	0,6	0,02	0,04	0,08	0,02	0,15	0,0108	.	0,23	-0,03	0,49
EQ-5D Anxiety/Depression																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,546604408	.	.	.
< 65 Jahre	291	1,4	0,5	0,03	0,03	158	1,4	0,5	0,04	0,03	-0,01	-0,06	0,04	0,7557	.	-0,02	-0,21	0,18
≥ 65 Jahre	185	1,4	0,6	0,02	0,03	85	1,3	0,6	0,01	0,04	0,02	-0,05	0,08	0,6189	.	0,04	-0,21	0,3

Tabelle 4-135: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EQ-5D nach Ethnie aus RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
EQ-VAS																		
Ethnie	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,675869679	.	.	.
Kaukasier	367	67,3	52,5	-5,14	2,45	183	64,5	20,4	-2,69	2,71	-2,45	-5,64	0,74	0,1325	.	-0,06	-0,23	0,12
Andere	105	67,5	19,9	-4,33	2,75	52	70	20,5	-0,55	3,34	-3,78	-9,39	1,83	0,1861	.	-0,14	-0,47	0,19
EQ-5D Mobility																		
Ethnie	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,373727244	.	.	.
Kaukasier	371	1,3	0,5	0,17	0,04	190	1,3	0,5	0,09	0,04	0,07	0,03	0,12	0,002	.	0,11	-0,06	0,29
Andere	106	1,3	0,5	0,14	0,04	53	1,2	0,4	0,11	0,05	0,03	-0,05	0,11	0,4548	.	0,08	-0,25	0,41
EQ-5D Self-Care																		
Ethnie	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,0029532	.	.	.
Kaukasier	370	1,1	0,3	0,08	0,02	190	1,1	0,3	0,04	0,03	0,04	0	0,07	0,026	.	0,09	-0,09	0,26
Andere	105	1	0,2	0,06	0,03	52	1	0,1	0,12	0,03	-0,06	-0,12	0	0,0399	.	-0,23	-0,57	0,1
EQ-5D Usual Activities?																		
Ethnie	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,853433572	.	.	.
Kaukasier	371	1,5	0,6	0,22	0,05	190	1,4	0,6	0,12	0,05	0,11	0,06	0,16	0	.	0,12	-0,05	0,3
Andere	106	1,3	0,5	0,15	0,05	53	1,3	0,5	0,05	0,06	0,1	0,01	0,19	0,035	.	0,19	-0,14	0,52
EQ-5D Pain/Discomfort																		
Ethnie	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,627944907	.	.	.

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Kaukasier	370	1,7	0,5	0,12	0,03	191	1,7	0,6	0,08	0,03	0,04	-0,01	0,08	0,1434	.	0,07	-0,1	0,25
Andere	105	1,6	0,7	0,11	0,03	52	1,5	0,5	0,05	0,04	0,06	-0,03	0,14	0,1761	.	0,18	-0,15	0,51
EQ-5D Anxiety/Depression																		
Ethnie	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,347655034	.	.	.
Kaukasier	371	1,4	0,5	0,04	0,03	190	1,4	0,6	0,03	0,03	0,01	-0,03	0,06	0,604	.	0,02	-0,15	0,2
Andere	105	1,3	0,6	0	0,03	53	1,2	0,4	0,03	0,04	-0,03	-0,11	0,05	0,4529	.	-0,1	-0,43	0,24

Tabelle 4-136: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EQ-5D nach ECOG-Status zu Studieneinschluss aus RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
EQ-VAS																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,722284576	.	.	.
0	254	70,2	17,6	-3,68	2,47	133	70,5	18,3	-0,58	2,79	-3,11	-6,72	0,51	0,0923	.	-0,08	-0,29	0,13
1	218	64	66,7	-6,74	2,54	102	59,5	21,6	-4,6	2,95	-2,14	-6,37	2,1	0,3227	.	-0,06	-0,3	0,17
EQ-5D Mobility																		

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,338953734	.	.	.
0	255	1,2	0,4	0,11	0,04	137	1,1	0,3	0,06	0,04	0,05	0	0,1	0,0638	.	0,09	-0,12	0,3
1	222	1,5	0,5	0,24	0,04	106	1,4	0,5	0,16	0,04	0,09	0,03	0,15	0,0048	.	0,17	-0,07	0,4
EQ-5D Self-Care																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,357904514	.	.	.
0	255	1	0,2	0,04	0,02	137	1	0,1	0,03	0,03	0,01	-0,03	0,04	0,7897	.	0,01	-0,19	0,22
1	220	1,2	0,4	0,14	0,02	105	1,2	0,4	0,11	0,03	0,03	-0,01	0,07	0,1631	.	0,09	-0,14	0,32
EQ-5D Usual Activities?																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,344713245	.	.	.
0	255	1,3	0,5	0,16	0,05	137	1,2	0,4	0,07	0,05	0,09	0,03	0,15	0,0029	.	0,12	-0,09	0,33
1	222	1,6	0,6	0,28	0,05	106	1,6	0,7	0,15	0,05	0,13	0,06	0,2	0,0002	.	0,19	-0,04	0,42
EQ-5D Pain/Discomfort																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,174678902	.	.	.
0	255	1,6	0,6	0,1	0,03	136	1,6	0,6	0,03	0,03	0,06	0,01	0,12	0,0212	.	0,15	-0,05	0,36
1	220	1,8	0,6	0,14	0,03	107	1,9	0,6	0,14	0,04	0,01	-0,05	0,07	0,787	.	0,02	-0,21	0,25
EQ-5D Anxiety/Depression																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,22919482	.	.	.

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
0	255	1,4	0,5	-0,01	0,03	136	1,3	0,5	0,01	0,03	-0,02	-0,07	0,04	0,507	.	-0,04	-0,25	0,17
1	221	1,4	0,6	0,08	0,03	107	1,5	0,6	0,05	0,04	0,03	-0,03	0,09	0,3398	.	0,07	-0,16	0,3

Tabelle 4-137: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EQ-5D nach Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
EQ-VAS																		
Zeit s. Diag. metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,317274765	.	.	.
< 18 Monate	84	63,7	20	-2,78	2,94	45	66	21,1	-3,14	3,7	0,35	-6,37	7,07	0,9181	.	0,01	-0,35	0,38
≥ 18 Monate	388	68,1	51,2	-5,29	2,42	190	65,7	20,4	-1,98	2,67	-3,3	-6,37	-0,24	0,0343	.	-0,07	-0,25	0,1
EQ-5D Mobility																		
Zeit s. Diag. metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,832104946	.	.	.
< 18 Monate	84	1,4	0,6	0,16	0,04	46	1,3	0,4	0,08	0,05	0,07	-0,02	0,17	0,1424	.	0,19	-0,17	0,55
≥ 18 Monate	393	1,3	0,5	0,16	0,04	197	1,3	0,4	0,1	0,04	0,06	0,02	0,1	0,0065	.	0,09	-0,08	0,26

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
EQ-5D Self-Care																		
Zeit s. Diag. metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,315099598	.	.	.
< 18 Monate	84	1,1	0,4	0,07	0,03	47	1,1	0,3	0,09	0,04	-0,02	-0,09	0,05	0,6427	.	-0,06	-0,42	0,29
≥ 18 Monate	391	1,1	0,3	0,08	0,02	195	1,1	0,3	0,06	0,03	0,02	-0,01	0,05	0,1837	.	0,05	-0,12	0,22
EQ-5D Usual Activities																		
Zeit s. Diag. metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,601327139	.	.	.
< 18 Monate	84	1,5	0,6	0,14	0,06	46	1,5	0,6	0,07	0,07	0,08	-0,03	0,19	0,1594	.	0,16	-0,2	0,52
≥ 18 Monate	393	1,4	0,6	0,22	0,05	197	1,4	0,6	0,11	0,05	0,11	0,06	0,16	0	.	0,12	-0,05	0,29
EQ-5D Pain/Discomfort																		
Zeit s. Diag. metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,835636786	.	.	.
< 18 Monate	84	1,8	0,6	0,17	0,04	47	1,8	0,6	0,12	0,05	0,05	-0,05	0,15	0,3256	.	0,15	-0,21	0,51
≥ 18 Monate	391	1,7	0,6	0,11	0,03	196	1,7	0,6	0,07	0,03	0,04	-0,01	0,08	0,0961	.	0,08	-0,09	0,25
EQ-5D Anxiety/Depression																		
Zeit s. Diag. metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,027621573	.	.	.
< 18 Monate	84	1,5	0,6	0,04	0,04	46	1,5	0,6	0,14	0,05	-0,1	-0,2	0	0,0512	.	-0,29	-0,65	0,07
≥ 18 Monate	392	1,4	0,5	0,03	0,03	197	1,4	0,5	0,01	0,03	0,02	-0,02	0,06	0,3753	.	0,04	-0,13	0,21

Tabelle 4-138: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EQ-5D nach Region aus RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktionstest p-Wert	SMD	[95%-KI]	
EQ-VAS																		
Region	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,895733206	.	.	.
1	389	66,6	51,2	-5,4	2,46	193	64,6	20,7	-2,94	2,72	-2,46	-5,61	0,68	0,125	.	-0,05	-0,23	0,12
2	67	69,9	20,1	-2,78	2,98	34	69,8	19,6	1,38	3,8	-4,16	-11,13	2,82	0,2427	.	-0,17	-0,59	0,24
3	16	74,8	16,7	-4,77	4,1	8	76,9	15,3	-1,15	5,61	-3,63	-15,63	8,37	0,5536	.	-0,22	-1,07	0,64
EQ-5D Mobility																		
Region	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,210250703	.	.	.
1	394	1,3	0,5	0,15	0,04	201	1,3	0,5	0,09	0,04	0,06	0,02	0,11	0,0058	.	0,1	-0,07	0,27
2	67	1,2	0,4	0,16	0,04	34	1,2	0,4	0,15	0,06	0,01	-0,09	0,11	0,8095	.	0,04	-0,38	0,45
3	16	1,2	0,4	0,27	0,06	8	1,1	0,4	0,07	0,08	0,2	0,02	0,37	0,0303	.	0,8	-0,08	1,67
EQ-5D Self-Care																		
Region	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,59536008	.	.	.
1	392	1,1	0,3	0,07	0,02	201	1,1	0,3	0,05	0,03	0,02	-0,01	0,05	0,2488	.	0,04	-0,13	0,21
2	67	1	0,2	0,08	0,03	33	1	0,2	0,1	0,04	-0,02	-0,09	0,06	0,6298	.	-0,08	-0,49	0,34
3	16	1	0	0,09	0,04	8	1	0	0,05	0,06	0,04	-0,09	0,17	0,5206	.	0,24	-0,61	1,09
EQ-5D Usual Activities																		
Region	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,735420739	.	.	.
1	394	1,5	0,6	0,22	0,05	201	1,4	0,6	0,12	0,05	0,1	0,05	0,15	0,0001	.	0,11	-0,06	0,28

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo								
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktionstest p-Wert	SMD	[95%-KI]	
2	67	1,2	0,5	0,16	0,06	34	1,4	0,6	0,01	0,07	0,15	0,03	0,26	0,0131	.	0,32	-0,09	0,74
3	16	1,4	0,5	0,23	0,07	8	1,3	0,5	0,1	0,1	0,13	-0,07	0,33	0,2063	.	0,43	-0,43	1,29
EQ-5D Pain/Discomfort																		
Region	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,014723735	.	.	.
1	393	1,7	0,6	0,13	0,03	201	1,8	0,6	0,08	0,03	0,05	0	0,09	0,0472	.	0,09	-0,08	0,26
2	66	1,5	0,6	0,1	0,04	34	1,4	0,6	0	0,05	0,1	-0,01	0,2	0,0766	.	0,31	-0,1	0,73
3	16	1,6	0,5	-0,03	0,06	8	1,1	0,4	0,18	0,08	-0,21	-0,4	-0,03	0,0229	.	-0,91	-1,79	-0,02
EQ-5D Anxiety/Depression																		
Region	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,17827015	.	.	.
1	394	1,5	0,6	0,04	0,03	201	1,4	0,6	0,04	0,03	0	-0,04	0,05	0,976	.	0	-0,17	0,17
2	66	1,2	0,5	-0,03	0,04	34	1,1	0,3	0,02	0,05	-0,04	-0,14	0,06	0,447	.	-0,13	-0,55	0,28
3	16	1,5	0,5	0,06	0,06	8	1,3	0,5	-0,09	0,08	0,16	-0,02	0,34	0,0901	.	0,67	-0,2	1,54

Tabelle 4-139: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EQ-5D nach vorheriger antitumoröser Therapie (2) aus RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	**Regorafenib 160 mg**					**Placebo**					**Regorafenib vs. Placebo**							
	N	**MW** zu Studien-einschluss	**STD** zu Studien-einschluss	**LS-MW**	**SE**	**N**	**MW** zu Studien-einschluss	**STD** zu Studien-einschluss	**LS-MW**	**SE**	**LS-MWD**	**[95%-KI]**		**p-Wert**	**Interaktions-test p-Wert**	**SMD**	**[95%-KI]**	
EQ-VAS																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,990542096	.	.	.
FOIB	228	63,8	20,2	-5,39	2,52	124	67,6	18,7	-2,63	2,86	-2,76	-6,71	1,19	0,1711	.	-0,08	-0,3	0,14
FOIBE	244	70,6	62,6	-4,56	2,48	111	63,7	22,2	-1,77	2,85	-2,79	-6,62	1,03	0,1524	.	-0,08	-0,3	0,15
EQ-5D Mobility																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,898294625	.	.	.
FOIB	230	1,3	0,5	0,16	0,04	128	1,2	0,4	0,1	0,04	0,07	0,01	0,12	0,0246	.	0,12	-0,09	0,34
FOIBE	247	1,3	0,5	0,16	0,04	115	1,3	0,5	0,1	0,04	0,06	0,01	0,12	0,0301	.	0,11	-0,11	0,33
EQ-5D Self-Care																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,458223766	.	.	.
FOIB	228	1,1	0,3	0,09	0,02	129	1,1	0,3	0,06	0,03	0,03	-0,01	0,07	0,1969	.	0,08	-0,14	0,29
FOIBE	247	1,1	0,3	0,07	0,02	113	1,1	0,2	0,06	0,03	0,01	-0,03	0,05	0,7536	.	0,02	-0,2	0,24
EQ-5D Usual Activities																		

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,892664031	.	.	.
FOIB	230	1,5	0,6	0,23	0,05	128	1,4	0,6	0,12	0,05	0,1	0,04	0,17	0,0017	.	0,14	-0,07	0,36
FOIBE	247	1,5	0,6	0,19	0,05	115	1,4	0,5	0,08	0,05	0,11	0,05	0,17	0,0005	.	0,15	-0,07	0,37
EQ-5D Pain/Discomfort																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,144993049	.	.	.
FOIB	229	1,7	0,6	0,15	0,03	128	1,7	0,6	0,08	0,03	0,07	0,01	0,13	0,0163	.	0,18	-0,04	0,39
FOIBE	246	1,7	0,6	0,09	0,03	115	1,7	0,7	0,07	0,03	0,01	-0,04	0,07	0,6273	.	0,03	-0,19	0,26
EQ-5D Anxiety/Depression																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,518594055	.	.	.
FOIB	229	1,5	0,6	0,06	0,03	128	1,4	0,6	0,05	0,03	0,02	-0,04	0,08	0,5574	.	0,04	-0,17	0,26
FOIBE	247	1,4	0,5	0	0,03	115	1,4	0,5	0,01	0,03	-0,01	-0,06	0,05	0,779	.	-0,02	-0,24	0,2

Tabelle 4-140: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EQ-5D nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
EQ-VAS																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,84006056	.	.	.
≤ 3	190	65,9	20	-5,54	2,56	89	65,2	21,2	-2,47	3,07	-3,07	-7,7	1,55	0,1925	.	-0,09	-0,34	0,16
> 3	282	68,3	58,9	-4,57	2,46	146	66,1	20,1	-2,06	2,74	-2,51	-5,93	0,91	0,1508	.	-0,06	-0,26	0,14
EQ-5D Mobility																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,485029305	.	.	.
≤ 3	192	1,3	0,5	0,18	0,04	92	1,3	0,4	0,1	0,04	0,08	0,01	0,15	0,0189	.	0,16	-0,09	0,41
> 3	285	1,3	0,5	0,15	0,04	151	1,3	0,4	0,09	0,04	0,05	0	0,1	0,0404	.	0,09	-0,11	0,29
EQ-5D Self-Care																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,518707429	.	.	.
≤ 3	191	1,1	0,3	0,09	0,03	92	1,1	0,3	0,06	0,03	0,03	-0,02	0,08	0,2678	.	0,08	-0,17	0,33
> 3	284	1,1	0,3	0,07	0,02	150	1,1	0,3	0,06	0,03	0,01	-0,03	0,04	0,6463	.	0,02	-0,18	0,22
EQ-5D Usual Activities																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,360778355	.	.	.
≤ 3	192	1,4	0,6	0,2	0,05	92	1,4	0,6	0,13	0,06	0,08	0	0,15	0,044	.	0,12	-0,13	0,37

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
> 3	285	1,5	0,6	0,21	0,05	151	1,4	0,6	0,09	0,05	0,12	0,06	0,17	0	.	0,15	-0,04	0,35
EQ-5D Pain/Discomfort																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,590152255	.	.	.
≤ 3	192	1,7	0,6	0,15	0,03	93	1,7	0,6	0,13	0,04	0,02	-0,05	0,09	0,5344	.	0,06	-0,19	0,3
> 3	283	1,7	0,6	0,1	0,03	150	1,7	0,6	0,05	0,03	0,04	-0,01	0,1	0,0883	.	0,1	-0,09	0,3
EQ-5D Anxiety/Depression																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,579456905	.	.	.
≤ 3	192	1,5	0,6	0,06	0,03	92	1,4	0,6	0,05	0,04	0,01	-0,05	0,08	0,6692	.	0,04	-0,21	0,29
> 3	284	1,4	0,5	0,01	0,03	151	1,4	0,5	0,02	0,03	-0,01	-0,06	0,04	0,7531	.	-0,02	-0,22	0,18

Tabelle 4-141: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EQ-5D nach Anzahl vorheriger Therapielinien seit Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	**Regorafenib 160 mg**					**Placebo**					**Regorafenib vs. Placebo**							
	N	**MW zu Studien-einschluss**	**STD zu Studien-einschluss**	**LS-MW**	**SE**	**N**	**MW zu Studien-einschluss**	**STD zu Studien-einschluss**	**LS-MW**	**SE**	**LS-MWD**	**[95%-KI]**		**p-Wert**	**Interaktions-test p-Wert**	**SMD**	**[95%-KI]**	
EQ-VAS																		
Anzahl Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,738642891	.	.	.
≤ 3	241	65,6	20	-4,15	2,5	123	65,3	20,6	-1,85	2,87	-2,3	-6,21	1,61	0,2487	.	-0,06	-0,28	0,15
> 3	231	69,2	64,3	-5,7	2,5	112	66,3	20,4	-2,51	2,85	-3,19	-7,04	0,66	0,1042	.	-0,09	-0,32	0,14
EQ-5D Mobility																		
Anzahl Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,170908786	.	.	.
≤ 3	242	1,3	0,5	0,18	0,04	127	1,2	0,4	0,09	0,04	0,09	0,03	0,15	0,0019	.	0,16	-0,05	0,38
> 3	235	1,3	0,5	0,14	0,04	116	1,3	0,5	0,1	0,04	0,04	-0,02	0,09	0,1887	.	0,07	-0,15	0,29
EQ-5D Self-Care																		
Anzahl Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,571143175	.	.	.
≤ 3	240	1,1	0,3	0,08	0,02	127	1,1	0,3	0,07	0,03	0,01	-0,03	0,05	0,7193	.	0,02	-0,19	0,24
> 3	235	1,1	0,3	0,07	0,02	115	1,1	0,3	0,05	0,03	0,02	-0,02	0,06	0,2523	.	0,07	-0,16	0,29
EQ-5D Usual Activities																		
Anzahl Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,112472333	.	.	.

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
≤ 3	242	1,4	0,6	0,19	0,05	127	1,4	0,6	0,12	0,05	0,07	0,01	0,13	0,0326	.	0,1	-0,12	0,31
> 3	235	1,5	0,6	0,22	0,05	116	1,4	0,5	0,08	0,05	0,14	0,08	0,2	0	.	0,19	-0,03	0,42
EQ-5D Pain/Discomfort																		
Anzahl Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,452710572	.	.	.
≤ 3	241	1,7	0,6	0,14	0,03	128	1,7	0,6	0,11	0,03	0,02	-0,03	0,08	0,4098	.	0,06	-0,15	0,27
> 3	234	1,7	0,6	0,1	0,03	115	1,7	0,6	0,04	0,03	0,05	0	0,11	0,0614	.	0,14	-0,09	0,36
EQ-5D Anxiety/Depression																		
Anzahl Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,324239858	.	.	.
≤ 3	241	1,5	0,6	0,05	0,03	127	1,4	0,6	0,02	0,03	0,02	-0,04	0,08	0,4543	.	0,05	-0,16	0,27
> 3	235	1,4	0,5	0,01	0,03	116	1,3	0,5	0,03	0,03	-0,02	-0,07	0,04	0,56	.	-0,04	-0,26	0,18

Tabelle 4-142: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EQ-5D nach KRAS-Mutation aus RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
EQ-VAS																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,190640164	.	.	.
Ja	258	64	20,2	-5,86	2,5	146	66,8	20,1	-2	2,76	-3,86	-7,43	-0,3	0,0337	.	-0,1	-0,31	0,1
Nein	188	67,1	18,8	-3,43	2,53	85	64,8	20,2	-1,46	3,05	-1,96	-6,45	2,52	0,3902	.	-0,06	-0,32	0,2
Unbekannt	26	102,3	183,7	-6,86	3,62	4	47,5	36,2	-18,98	8,76	12,12	-5,39	29,63	0,1748	.	0,64	-0,42	1,71
EQ-5D Mobility																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,050947613	.	.	.
Ja	261	1,3	0,5	0,17	0,04	151	1,3	0,4	0,09	0,04	0,07	0,02	0,12	0,0071	.	0,13	-0,07	0,33
Nein	190	1,3	0,4	0,16	0,04	88	1,3	0,5	0,09	0,04	0,07	0,01	0,13	0,0309	.	0,14	-0,11	0,4
Unbekannt	26	1,4	0,5	0,14	0,05	4	1,3	0,5	0,39	0,13	-0,25	-0,51	0	0,0545	.	-0,91	-1,98	0,17
EQ-5D Self-Care																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,36326377	.	.	.
Ja	259	1,1	0,3	0,09	0,02	151	1,1	0,3	0,06	0,03	0,03	0	0,07	0,0736	.	0,09	-0,11	0,29
Nein	190	1,1	0,3	0,06	0,02	87	1,1	0,2	0,07	0,03	-0,01	-0,05	0,04	0,7887	.	-0,02	-0,27	0,23
Unbekannt	26	1,2	0,4	0,06	0,04	4	1	0	0,07	0,09	-0,01	-0,2	0,17	0,9053	.	-0,06	-1,11	0,99
EQ-5D Usual Activities																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Ja	261	1,5	0,6	.	.	151	1,4	0,6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Nein	190	1,4	0,6	.	.	88	1,4	0,5	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Unbekannt	26	1,6	0,8	.	.	4	1,5	0,6	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
EQ-5D Pain/Discomfort																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	NE	.	.	.
Ja	260	1,7	0,6	.	.	151	1,7	0,6	NE	NE	NE	NE	NE	NE		NE	NE	NE
Nein	189	1,7	0,5	.	.	88	1,7	0,7	NE	NE	NE	NE	NE	NE		NE	NE	NE
Unbekannt	26	1,8	0,6	.	.	4	1,5	0,6	NE	NE	NE	NE	NE	NE		NE	NE	NE
EQ-5D Anxiety/Depression																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,617526239	.	.	.
Ja	260	1,5	0,6	0,06	0,03	151	1,4	0,5	0,04	0,03	0,02	-0,03	0,08	0,3918	.	0,05	-0,15	0,25
Nein	190	1,4	0,5	-0,01	0,03	88	1,4	0,6	0,01	0,04	-0,02	-0,08	0,05	0,6377	.	-0,04	-0,29	0,21
Unbekannt	26	1,5	0,6	0	0,05	4	1,3	0,5	-0,04	0,13	0,04	-0,22	0,3	0,7385	.	0,18	-0,88	1,23

NE = Nicht schätzbar, da das statistische Model nicht konvergiert.

Tabelle 4-143: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EQ-5D nach dem primären Ort der Erkrankung aus RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]	p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]		
EQ-VAS																		
Primärer Ort der Erkrankung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,060300029	.	.	.
Kolon	301	68,7	57,5	-3,9	2,49	159	63,8	21	-3,57	2,77	-0,32	-3,79	3,15	0,8551	.	-0,01	-0,2	0,18
Rektum	142	63,8	18,5	-6,18	2,64	64	70,3	19,2	0,55	3,18	-6,73	-11,65	-1,82	0,0073	.	-0,23	-0,52	0,07
Kolon u. Rektum	28	70,8	15,2	-7,45	3,59	12	67,2	17,5	0,91	5,82	-8,36	-20,12	3,39	0,1629	.	-0,42	-1,11	0,26
EQ-5D Mobility																		
Primärer Ort der Erkrankung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	NE	.	.	.
Kolon	303	1,3	0,5	.	.	166	1,3	0,5	NE	NE	NE	NE	NE	NE		NE	NE	NE
Rektum	145	1,3	0,5	.	.	65	1,2	0,4	NE	NE	NE	NE	NE	NE		NE	NE	NE
Kolon u. Rektum	28	1,3	0,5	.	.	12	1,3	0,5	NE	NE	NE	NE	NE	NE		NE	NE	NE
EQ-5D Self-Care																		
Primärer Ort der Erkrankung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,070525278	.	.	.
Kolon	302	1,1	0,4	0,07	0,02	165	1,1	0,3	0,08	0,03	-0,01	-0,05	0,03	0,5716	.	-0,03	-0,22	0,16
Rektum	144	1,1	0,2	0,09	0,03	65	1	0	0,03	0,03	0,06	0,01	0,11	0,0217	.	0,2	-0,09	0,49
Kolon u.	28	1	0,2	0,05	0,04	12	1,1	0,3	0,02	0,06	0,04	-0,09	0,16	0,562	.	0,18	-0,5	0,86

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Rektum																		
EQ-5D Usual Activities																		
Primärer Ort der Erkrankung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,000191527	.	.	.
Kolon	303	1,5	0,6	0,19	0,05	166	1,4	0,6	0,15	0,05	0,04	-0,02	0,09	0,1833	.	0,05	-0,14	0,24
Rektum	145	1,4	0,6	0,23	0,05	65	1,3	0,5	0,02	0,06	0,21	0,13	0,29	0	.	0,36	0,07	0,66
Kolon u. Rektum	28	1,4	0,5	0,24	0,06	12	1,4	0,7	-0,05	0,1	0,3	0,11	0,49	0,0023	.	0,85	0,15	1,55
EQ-5D Pain/Discomfort																		
Primärer Ort der Erkrankung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,031901521	.	.	.
Kolon	301	1,7	0,6	0,13	0,03	166	1,8	0,6	0,11	0,03	0,01	-0,04	0,06	0,6487	.	0,03	-0,16	0,22
Rektum	145	1,7	0,6	0,12	0,03	65	1,5	0,6	-0,01	0,04	0,12	0,05	0,2	0,0013	.	0,35	0,06	0,65
Kolon u. Rektum	28	1,6	0,5	0,05	0,05	12	1,8	0,6	0,09	0,08	-0,04	-0,22	0,13	0,6419	.	-0,16	-0,83	0,52
EQ-5D Anxiety/Depression																		
Primärer Ort der Erkrankung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,409308681	.	.	.
Kolon	302	1,5	0,6	0,04	0,03	166	1,4	0,6	0,02	0,03	0,02	-0,03	0,07	0,4572	.	0,04	-0,15	0,23
Rektum	145	1,3	0,5	0	0,03	65	1,3	0,5	0,02	0,04	-0,02	-0,1	0,05	0,5173	.	-0,07	-0,36	0,23
Kolon u. Rektum	28	1,4	0,5	0,06	0,05	12	1,5	0,7	0,13	0,08	-0,08	-0,25	0,1	0,3951	.	-0,28	-0,96	0,39

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo						
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]	p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
NE = Nicht schätzbar, da das statistische Model nicht konvergiert.																	

Studie CONCUR – Label-konforme Teilpopulation

Tabelle 4-144: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EQ-5D nach Geschlecht in der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]	p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
EQ-VAS																	
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,039012335	.	.	.
Männlich	31	71,2	19,4	-3,71	1,71	11	74,3	19	-2,66	3,47	-1,05	-7,75	5,66	0,7589	.	-0,1	-0,79	0,59
Weiblich	19	71,9	14	-0,59	1,86	14	66,6	18	-6,34	3,5	5,76	-1,15	12,67	0,102	.	0,54	-0,17	1,24
EQ-5D Mobility																	
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,259151679	.	.	.
Männlich	31	1,3	0,5	0,15	0,04	11	1,1	0,3	0,15	0,11	0	-0,22	0,23	0,9878	.	0,01	-0,68	0,69
Weiblich	19	1,2	0,4	0,14	0,05	14	1,3	0,5	0,28	0,11	-0,13	-0,37	0,1	0,2541	.	-0,43	-1,13	0,27
EQ-5D Self-Care																	
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,645268422	.	.	.

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Männlich	31	1	0,2	0,13	0,04	11	1	0	0,2	0,1	-0,07	-0,26	0,13	0,5067	.	-0,26	-0,95	0,43
Weiblich	19	1	0	0,12	0,05	14	1,2	0,4	0,23	0,1	-0,11	-0,33	0,1	0,2853	.	-0,39	-1,08	0,31
EQ-5D Usual Activities																		
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,19507601	.	.	.
Männlich	31	1,2	0,4	0,23	0,06	11	1,1	0,3	0,02	0,12	0,2	-0,03	0,44	0,0936	.	0,53	-0,17	1,23
Weiblich	19	1,2	0,4	0,08	0,07	14	1,4	0,5	0,03	0,12	0,05	-0,19	0,29	0,6788	.	0,13	-0,56	0,82
EQ-5D Pain/Discomfort																		
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,122084879	.	.	.
Männlich	31	1,4	0,6	0,25	0,06	11	1,5	0,5	-0,08	0,13	0,33	0,08	0,58	0,0113	.	0,94	0,22	1,66
Weiblich	19	1,6	0,5	0,18	0,06	14	1,6	0,5	0,04	0,13	0,13	-0,13	0,39	0,3148	.	0,35	-0,35	1,04
EQ-5D Anxiety/Depression																		
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,068514647	.	.	.
Männlich	31	1,2	0,4	0,07	0,05	11	1,4	0,5	-0,06	0,12	0,13	-0,11	0,36	0,2925	.	0,37	-0,32	1,07
Weiblich	19	1,4	0,5	0,06	0,06	14	1,5	0,5	0,14	0,12	-0,08	-0,32	0,15	0,4871	.	-0,24	-0,93	0,46

Tabelle 4-145: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EQ-5D nach Alter in der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	**Regorafenib 160 mg**					**Placebo**					**Regorafenib vs. Placebo**							
	N	**MW** zu Studien-einschluss	**STD** zu Studien-einschluss	**LS-MW**	**SE**	**N**	**MW** zu Studien-einschluss	**STD** zu Studien-einschluss	**LS-MW**	**SE**	**LS-MWD**	**[95%-KI]**	**p-Wert**	**Interaktions-test p-Wert**	**SMD**	**[95%-KI]**	
EQ-VAS																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,144486111	.	.	.	
< 65 Jahre	35	71,9	17,1	-3,1	1,7	22	71	17,4	-5,74	3,25	2,64	-3,5	8,78	0,398	.	0,21	-0,32	0,75
≥ 65 Jahre	15	70,5	18,6	-1	2,04	3	63	28,6	3,15	4,92	-4,15	-13,98	5,68	0,4067	.	-0,5	-1,75	0,75
EQ-5D Mobility																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,724095425	.	.	.	
< 65 Jahre	35	1,2	0,4	0,14	0,04	22	1,2	0,4	0,2	0,1	-0,06	-0,26	0,15	0,5933	.	-0,17	-0,7	0,37
≥ 65 Jahre	15	1,3	0,5	0,17	0,05	3	1,3	0,6	0,29	0,17	-0,12	-0,46	0,23	0,5114	.	-0,5	-1,75	0,75
EQ-5D Self-Care																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,525053181	.	.	.	
< 65 Jahre	35	1	0,2	0,1	0,04	22	1,1	0,4	0,18	0,09	-0,08	-0,26	0,1	0,4018	.	-0,24	-0,77	0,3
≥ 65 Jahre	15	1	0	0,18	0,05	3	1	0	0,34	0,14	-0,17	-0,46	0,13	0,2617	.	-0,76	-2,02	0,5
EQ-5D Usual Activities																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,546472179	.	.	.	
< 65 Jahre	35	1,2	0,4	0,13	0,06	22	1,3	0,5	-0,02	0,12	0,14	-0,07	0,36	0,1844	.	0,32	-0,22	0,85
≥ 65 Jahre	15	1,1	0,4	0,26	0,08	3	1,3	0,6	0,21	0,17	0,05	-0,3	0,39	0,7876	.	0,15	-1,09	1,39
EQ-5D Pain/Discomfort																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,654586416	.	.	.	

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
< 65 Jahre	35	1,5	0,5	0,22	0,05	22	1,6	0,5	-0,01	0,12	0,23	0	0,46	0,053	.	0,53	-0,01	1,08
≥ 65 Jahre	15	1,4	0,6	0,22	0,07	3	1,7	0,6	-0,1	0,19	0,31	-0,07	0,69	0,1062	.	1,07	-0,22	2,36
EQ-5D Anxiety/Depression																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,065542797	.	.	.
< 65 Jahre	35	1,3	0,5	0,08	0,05	22	1,4	0,5	0,09	0,11	-0,01	-0,22	0,2	0,9285	.	-0,02	-0,56	0,51
≥ 65 Jahre	15	1,2	0,4	0,02	0,06	3	1,7	0,6	-0,28	0,17	0,29	-0,05	0,64	0,0968	.	1,09	-0,2	2,38

Tabelle 4-146: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus EQ-5D nach ECOG-Status zu Studieneinschluss in der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
EQ-VAS																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,754779919	.	.	.
0	15	74,3	17,6	0,41	1,92	7	71,7	17,1	-2,33	3,77	2,74	-4,79	10,26	0,4744	.	0,32	-0,58	1,22
1	35	70,3	17,4	-3,95	1,67	18	69,3	19,4	-5,59	3,33	1,64	-4,75	8,03	0,6139	.	0,14	-0,43	0,71
EQ-5D Mobility																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,279970619	.	.	.

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
0	15	1,1	0,3	0,08	0,05	7	1	0	0,05	0,12	0,03	-0,23	0,29	0,8136	.	0,12	-0,77	1,02
1	35	1,3	0,5	0,19	0,04	18	1,3	0,5	0,3	0,1	-0,11	-0,32	0,1	0,3128	.	-0,35	-0,92	0,22
EQ-5D Self-Care																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,390327723	.	.	.
0	15	1	0	0,07	0,05	7	1	0	0,1	0,11	-0,03	-0,25	0,19	0,8011	.	-0,12	-1,02	0,77
1	35	1	0,2	0,15	0,04	18	1,2	0,4	0,27	0,09	-0,12	-0,31	0,07	0,2125	.	-0,4	-0,97	0,18
EQ-5D Usual Activities?																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,997825047	.	.	.
0	15	1,1	0,4	0,1	0,07	7	1,1	0,4	-0,04	0,14	0,14	-0,13	0,41	0,2984	.	0,45	-0,46	1,35
1	35	1,2	0,4	0,2	0,06	18	1,3	0,5	0,06	0,12	0,14	-0,08	0,37	0,2189	.	0,33	-0,24	0,9
EQ-5D Pain/Discomfort																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,215636951	.	.	.
0	15	1,5	0,5	0,15	0,07	7	1,9	0,4	0,02	0,14	0,13	-0,16	0,42	0,3769	.	0,42	-0,48	1,33
1	35	1,5	0,6	0,26	0,06	18	1,5	0,5	-0,04	0,12	0,3	0,06	0,54	0,0155	.	0,73	0,15	1,32
EQ-5D Anxiety/Depression																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,555148436	.	.	.
0	15	1,3	0,5	0,03	0,06	7	1,4	0,5	0,06	0,13	-0,02	-0,29	0,24	0,8604	.	-0,08	-0,98	0,82

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo								
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
1	35	1,3	0,5	0,08	0,05	18	1,4	0,5	0,03	0,11	0,05	-0,17	0,27	0,6628	.	0,13	-0,44	0,7

Tabelle 4-147: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EQ-5D nach Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung in der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
EQ-VAS																		
Zeit s. Diag. metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,009957781	.	.	.
< 18 Monate	16	71,8	20,4	-5,47	2,02	8	62,9	21,4	-1,77	3,65	-3,7	-11,06	3,65	0,3224	.	-0,4	-1,26	0,45
≥ 18 Monate	34	71,3	16,1	-1,3	1,61	17	73,4	16,6	-6,73	3,36	5,43	-1,06	11,92	0,1008	.	0,48	-0,11	1,07
EQ-5D Mobility																		
Zeit s. Diag. metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,149943493	.	.	.
< 18 Monate	16	1,3	0,5	0,24	0,06	8	1,4	0,5	0,18	0,12	0,06	-0,19	0,31	0,6336	.	0,23	-0,62	1,08
≥ 18 Monate	34	1,2	0,4	0,12	0,03	17	1,1	0,3	0,24	0,1	-0,12	-0,34	0,09	0,2576	.	-0,41	-1	0,17
EQ-5D Self-Care																		
Zeit s. Diag. metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,170554634	.	.	.
< 18 Monate	16	1	0	0,23	0,05	8	1,1	0,4	0,22	0,1	0,01	-0,21	0,23	0,9391	.	0,03	-0,81	0,88
≥ 18 Monate	34	1	0,2	0,08	0,04	17	1,1	0,3	0,22	0,09	-0,14	-0,33	0,05	0,162	.	-0,47	-1,06	0,12
EQ-5D Usual Activities																		
Zeit s. Diag. metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,015095527	.	.	.

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
< 18 Monate	16	1,1	0,3	0,39	0,07	8	1,4	0,5	0,06	0,12	0,32	0,08	0,57	0,0107	.	1,02	0,12	1,91
≥ 18 Monate	34	1,2	0,4	0,08	0,06	17	1,2	0,4	0,05	0,12	0,03	-0,19	0,25	0,7723	.	0,08	-0,5	0,67
EQ-5D Pain/Discomfort																		
Zeit s. Diag. metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,234020908	.	.	.
< 18 Monate	16	1,4	0,6	0,28	0,07	8	1,6	0,5	-0,06	0,14	0,34	0,06	0,62	0,0179	.	1,03	0,13	1,92
≥ 18 Monate	34	1,5	0,5	0,2	0,05	17	1,6	0,5	0,02	0,12	0,18	-0,07	0,42	0,1575	.	0,45	-0,14	1,04
EQ-5D Anxiety/Depression																		
Zeit s. Diag. metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,048443144	.	.	.
< 18 Monate	16	1,1	0,3	0,12	0,07	8	1,8	0,5	-0,07	0,13	0,19	-0,08	0,45	0,1634	.	0,6	-0,26	1,47
≥ 18 Monate	34	1,4	0,5	0,04	0,05	17	1,3	0,5	0,11	0,11	-0,07	-0,29	0,16	0,5667	.	-0,18	-0,76	0,41

Tabelle 4-148: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EQ-5D nach Art der Metastasierung in der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
EQ-VAS																		
Metastasierung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,631147837	.	.	.
Solitär	9	71,2	20,3	-5,06	2,42	4	75,8	18,2	-9,03	4,57	3,97	-5,48	13,43	0,4088	.	0,47	-0,72	1,66
Multipel	41	71,5	17	-1,92	1,62	21	68,9	18,8	-3,72	3,25	1,8	-4,4	8,01	0,5674	.	0,15	-0,38	0,67
EQ-5D Mobility																		
Metastasierung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,660711942	.	.	.
Solitär	9	1,3	0,5	0,22	0,07	4	1,3	0,5	0,34	0,15	-0,12	-0,46	0,21	0,4594	.	-0,47	-1,66	0,72
Multipel	41	1,2	0,4	0,14	0,03	21	1,2	0,4	0,19	0,1	-0,05	-0,26	0,15	0,6066	.	-0,17	-0,7	0,36
EQ-5D Self-Care																		
Metastasierung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,740890867	.	.	.
Solitär	9	1	0	0,14	0,07	4	1,3	0,5	0,27	0,14	-0,13	-0,42	0,16	0,3841	.	-0,54	-1,74	0,66
Multipel	41	1	0,2	0,12	0,04	21	1,1	0,3	0,2	0,09	-0,08	-0,26	0,1	0,3719	.	-0,26	-0,79	0,26
EQ-5D Usual Activities																		
Metastasierung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,895840446	.	.	.
Solitär	9	1,1	0,3	0,15	0,09	4	1,3	0,5	0,02	0,16	0,12	-0,21	0,46	0,4613	.	0,41	-0,78	1,6
Multipel	41	1,2	0,4	0,17	0,06	21	1,3	0,5	0,03	0,12	0,15	-0,07	0,36	0,1909	.	0,32	-0,21	0,85

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
EQ-5D Pain/Discomfort																		
Metastasierung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,43067424	.	.	.
Solitär	9	1,6	0,7	0,14	0,09	4	1,5	0,6	0	0,17	0,13	-0,23	0,49	0,4695	.	0,43	-0,76	1,62
Multipel	41	1,5	0,5	0,24	0,05	21	1,6	0,5	-0,03	0,12	0,27	0,04	0,5	0,024	.	0,63	0,1	1,17
EQ-5D Anxiety/Depression																		
Metastasierung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,039045901	.	.	.
Solitär	9	1,4	0,5	0,04	0,08	4	1,5	0,6	0,28	0,16	-0,25	-0,57	0,08	0,1406	.	-0,87	-2,09	0,36
Multipel	41	1,3	0,4	0,07	0,05	21	1,4	0,5	-0,01	0,11	0,08	-0,14	0,29	0,4656	.	0,2	-0,33	0,73

Tabelle 4-149: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EQ-5D nach Anzahl vorheriger Therapielinien in der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	**Regorafenib 160 mg**					**Placebo**					**Regorafenib vs. Placebo**							
	N	**MW zu Studien-einschluss**	**STD zu Studien-einschluss**	**LS-MW**	**SE**	**N**	**MW zu Studien-einschluss**	**STD zu Studien-einschluss**	**LS-MW**	**SE**	**LS-MWD**	**[95%-KI]**		**p-Wert**	**Interaktions-test p-Wert**	**SMD**	**[95%-KI]**	
EQ-VAS																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,771532836	.	.	.
≤ 3	23	68,2	19,8	-3,36	1,9	4	47,3	16,6	-4,76	4,44	1,4	-7,23	10,02	0,7502	.	0,15	-0,91	1,21
> 3	27	74,3	14,8	-1,85	1,79	21	74,3	15,6	-4,45	3,34	2,6	-3,85	9,05	0,4278	.	0,21	-0,36	0,78
EQ-5D Mobility																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,776226622	.	.	.
≤ 3	23	1,3	0,5	0,18	0,05	4	1,3	0,5	0,29	0,14	-0,11	-0,4	0,18	0,4634	.	-0,46	-1,53	0,6
> 3	27	1,2	0,4	0,13	0,04	21	1,2	0,4	0,2	0,1	-0,07	-0,28	0,14	0,5292	.	-0,2	-0,77	0,38
EQ-5D Self-Care																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,687666839	.	.	.
≤ 3	23	1	0,2	0,17	0,04	4	1,3	0,5	0,24	0,12	-0,07	-0,33	0,18	0,5589	.	-0,33	-1,4	0,73
> 3	27	1	0	0,09	0,04	21	1,1	0,3	0,21	0,09	-0,12	-0,31	0,06	0,1936	.	-0,38	-0,96	0,19
EQ-5D Usual Activities																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,202678933	.	.	.

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
≤ 3	23	1,2	0,4	0,26	0,07	4	1,3	0,5	0,02	0,15	0,23	-0,06	0,52	0,1144	.	0,71	-0,37	1,79
> 3	27	1,2	0,4	0,1	0,06	21	1,3	0,5	0,05	0,12	0,06	-0,17	0,28	0,6173	.	0,13	-0,44	0,7
EQ-5D Pain/Discomfort																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,736388051	.	.	.
≤ 3	23	1,6	0,6	0,22	0,06	4	1,8	0,5	0,02	0,16	0,2	-0,12	0,52	0,2182	.	0,65	-0,43	1,72
> 3	27	1,4	0,5	0,22	0,06	21	1,6	0,5	-0,03	0,12	0,25	0,01	0,49	0,0406	.	0,58	0	1,16
EQ-5D Anxiety/Depression																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,40127886	.	.	.
≤ 3	23	1,4	0,5	0,16	0,06	4	2	0	0,28	0,15	-0,13	-0,42	0,17	0,401	.	-0,44	-1,51	0,63
> 3	27	1,2	0,4	-0,01	0,05	21	1,3	0,5	-0,01	0,11	-0,01	-0,23	0,21	0,943	.	-0,02	-0,59	0,55

Tabelle 4-150: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EQ-5D nach Anzahl vorheriger Therapielinien seit Diagnose der metastasierten Erkrankung in der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
EQ-VAS																		
Anzahl Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,50921286	.	.	.
≤ 3	28	69,4	18,7	-3,32	1,85	11	60,1	19,5	-6,01	3,46	2,69	-3,94	9,33	0,4245	.	0,26	-0,44	0,96
> 3	22	74,2	15,5	-1,68	1,87	14	77,8	13,8	-2,15	3,69	0,48	-6,67	7,62	0,8957	.	0,04	-0,63	0,71
EQ-5D Mobility																		
Anzahl Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,089350841	.	.	.
≤ 3	28	1,3	0,5	0,16	0,04	11	1,3	0,5	0,3	0,11	-0,14	-0,36	0,08	0,2238	.	-0,51	-1,22	0,2
> 3	22	1,2	0,4	0,14	0,04	14	1,1	0,4	0,07	0,11	0,06	-0,17	0,3	0,5927	.	0,21	-0,47	0,88
EQ-5D Self-Care																		
Anzahl Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,932366944	.	.	.
≤ 3	28	1	0,2	0,17	0,04	11	1,2	0,4	0,26	0,1	-0,09	-0,28	0,11	0,3811	.	-0,33	-1,04	0,37
> 3	22	1	0	0,07	0,04	14	1,1	0,3	0,15	0,1	-0,08	-0,28	0,13	0,4553	.	-0,27	-0,94	0,4
EQ-5D Usual Activities																		
Anzahl Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,785546541	.	.	.

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
≤ 3	28	1,2	0,4	0,24	0,07	11	1,4	0,5	0,1	0,12	0,14	-0,09	0,37	0,2305	.	0,37	-0,33	1,08
> 3	22	1,2	0,4	0,09	0,07	14	1,2	0,4	-0,08	0,13	0,17	-0,08	0,42	0,1749	.	0,43	-0,24	1,11
EQ-5D Pain/Discomfort																		
Anzahl Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,368971743	.	.	.
≤ 3	28	1,5	0,6	0,23	0,06	11	1,6	0,5	0,03	0,12	0,2	-0,05	0,45	0,1203	.	0,56	-0,15	1,27
> 3	22	1,4	0,5	0,22	0,06	14	1,6	0,5	-0,1	0,13	0,31	0,04	0,58	0,0233	.	0,8	0,11	1,5
EQ-5D Anxiety/Depression																		
Anzahl Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,491003189	.	.	.
≤ 3	28	1,4	0,5	0,14	0,06	11	1,7	0,5	0,07	0,12	0,06	-0,17	0,29	0,5905	.	0,19	-0,51	0,89
> 3	22	1,2	0,4	-0,02	0,06	14	1,2	0,4	0	0,12	-0,02	-0,26	0,23	0,8893	.	-0,05	-0,72	0,62

Tabelle 4-151: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EQ-5D nach KRAS-Mutation in der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	**Regorafenib 160 mg**					**Placebo**					**Regorafenib vs. Placebo**							
	N	**MW zu Studien-einschluss**	**STD zu Studien-einschluss**	**LS-MW**	**SE**	**N**	**MW zu Studien-einschluss**	**STD zu Studien-einschluss**	**LS-MW**	**SE**	**LS-MWD**	**[95%-KI]**		**p-Wert**	**Interaktions-test p-Wert**	**SMD**	**[95%-KI]**	
EQ-VAS																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,027499728	.	.	.
Ja	19	71,7	16,9	-0,91	2,03	7	70,4	22,7	-2,42	3,71	1,51	-5,73	8,75	0,6815	.	0,16	-0,71	1,03
Nein	18	69,6	17,6	-2,29	1,98	10	60,4	17,3	-8,97	3,78	6,67	-0,73	14,07	0,077	.	0,66	-0,13	1,46
Unbekannt	13	73,8	18,8	-4,68	2,15	8	81,6	7,7	-0,52	3,99	-4,16	-12,15	3,83	0,3056	.	-0,43	-1,32	0,46
EQ-5D Mobility																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,079354438	.	.	.
Ja	19	1,2	0,4	0,22	0,05	7	1,3	0,5	0,15	0,12	0,07	-0,18	0,32	0,5747	.	0,29	-0,58	1,16
Nein	18	1,3	0,5	0,12	0,05	10	1,3	0,5	0,36	0,12	-0,24	-0,48	0,01	0,0606	.	-0,85	-1,65	-0,05
Unbekannt	13	1,3	0,5	0,1	0,06	8	1	0	0,12	0,13	-0,02	-0,29	0,26	0,8986	.	-0,06	-0,94	0,82
EQ-5D Self-Care																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,670118865	.	.	.
Ja	19	1	0	0,15	0,05	7	1	0	0,24	0,11	-0,09	-0,3	0,13	0,4298	.	-0,36	-1,24	0,51
Nein	18	1,1	0,2	0,09	0,05	10	1,3	0,5	0,23	0,11	-0,13	-0,36	0,09	0,2446	.	-0,5	-1,29	0,28
Unbekannt	13	1	0	0,14	0,05	8	1	0	0,16	0,11	-0,02	-0,26	0,21	0,8474	.	-0,09	-0,97	0,79
EQ-5D Usual Activities																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,223671821	.	.	.
Ja	19	1,2	0,4	0,24	0,07	7	1,1	0,4	0,02	0,13	0,22	-0,04	0,47	0,0916	.	0,67	-0,21	1,56

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Nein	18	1,2	0,4	0,14	0,07	10	1,5	0,5	0,14	0,13	0	-0,26	0,26	0,9992	.	0	-0,77	0,77
Unbekannt	13	1,2	0,4	0,11	0,07	8	1,1	0,4	-0,08	0,14	0,19	-0,09	0,47	0,1869	.	0,57	-0,33	1,46
EQ-5D Pain/Discomfort																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,581496161	.	.	.
Ja	19	1,4	0,5	0,22	0,07	7	1,3	0,5	-0,11	0,14	0,33	0,05	0,61	0,0212	.	1,02	0,11	1,93
Nein	18	1,6	0,5	0,2	0,06	10	1,9	0,3	0,01	0,14	0,18	-0,1	0,47	0,1996	.	0,53	-0,26	1,31
Unbekannt	13	1,5	0,7	0,26	0,07	8	1,5	0,5	0,07	0,15	0,19	-0,12	0,49	0,2249	.	0,56	-0,34	1,45
EQ-5D Anxiety/Depression																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,628650499	.	.	.
Ja	19	1,4	0,5	0,04	0,06	7	1,4	0,5	-0,05	0,13	0,09	-0,17	0,34	0,502	.	0,29	-0,58	1,16
Nein	18	1,2	0,4	0,09	0,06	10	1,5	0,5	0,13	0,13	-0,05	-0,31	0,21	0,7273	.	-0,14	-0,92	0,63
Unbekannt	13	1,2	0,4	0,05	0,07	8	1,4	0,5	0,04	0,14	0,01	-0,27	0,29	0,9311	.	0,04	-0,84	0,92

Tabelle 4-152: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EQ-5D nach vorheriger antitumoröser Therapie (1) in der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
EQ-VAS																		
Vorherige antitum. Tx (1)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,145582264	.	.	.
VEGF und EGFR	22	71	17,3	-2,89	1,88	12	64,8	18,8	-7,59	3,64	4,7	-2,43	11,83	0,1958	.	0,45	-0,27	1,16
VEGF, kein EGFR	28	71,9	17,7	-2,13	1,85	13	74,8	17,4	-2	3,45	-0,13	-6,71	6,45	0,9696	.	-0,01	-0,67	0,65
EQ-5D Mobility																		
Vorherige antitum. Tx (1)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,054670091	.	.	.
VEGF und EGFR	22	1,3	0,5	0,12	0,04	12	1,3	0,5	0,31	0,11	-0,19	-0,43	0,04	0,1068	.	-0,68	-1,4	0,04
VEGF, kein EGFR	28	1,3	0,4	0,18	0,04	13	1,2	0,4	0,14	0,1	0,04	-0,18	0,26	0,739	.	0,13	-0,53	0,79
EQ-5D Self-Care																		
Vorherige antitum. Tx (1)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,734656851	.	.	.
VEGF und EGFR	22	1	0,2	0,1	0,04	12	1,3	0,5	0,21	0,1	-0,11	-0,32	0,11	0,3264	.	-0,39	-1,1	0,32
VEGF, kein EGFR	28	1	0	0,14	0,04	13	1	0	0,22	0,1	-0,07	-0,27	0,12	0,461	.	-0,27	-0,93	0,39
EQ-5D Usual Activities																		
Vorherige	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,067939503	.	.	.

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
antitum. Tx (1)																		
VEGF und EGFR	22	1,2	0,4	0,12	0,07	12	1,4	0,5	0,11	0,13	0,01	-0,23	0,26	0,9124	.	0,04	-0,67	0,74
VEGF, kein EGFR	28	1,2	0,4	0,21	0,06	13	1,2	0,4	-0,02	0,12	0,22	0	0,45	0,0549	.	0,59	-0,08	1,26
EQ-5D Pain/Discomfort																		
Vorherige antitum. Tx (1)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,85020869	.	.	.
VEGF und EGFR	22	1,5	0,5	0,24	0,06	12	1,8	0,5	-0,02	0,13	0,26	-0,01	0,52	0,0624	.	0,7	-0,02	1,43
VEGF, kein EGFR	28	1,4	0,6	0,21	0,06	13	1,5	0,5	-0,02	0,13	0,23	-0,02	0,48	0,0692	.	0,63	-0,04	1,3
EQ-5D Anxiety/Depression																		
Vorherige antitum. Tx (1)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,81055696	.	.	.
VEGF und EGFR	22	1,3	0,5	0,09	0,06	12	1,4	0,5	0,08	0,12	0,01	-0,24	0,26	0,9339	.	0,03	-0,67	0,73
VEGF, kein EGFR	28	1,3	0,5	0,04	0,06	13	1,5	0,5	0	0,12	0,04	-0,19	0,27	0,7444	.	0,11	-0,55	0,77

Tabelle 4-153: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EQ-5D nach vorheriger antitumoröser Therapie (2) in der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktionstest p-Wert	SMD	[95%-KI]	
EQ-VAS																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
EGFR und/oder VEGF	50	71,5	17,4	-2,52	1,68	25	70	18,5	-4,38	3,24	1,87	-4,17	7,9	0,5431	.	0,14	-0,34	0,62
EQ-5D Mobility																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
EGFR und/oder VEGF	50	1,3	0,4	0,15	0,03	25	1,2	0,4	0,22	0,09	-0,06	-0,26	0,13	0,5145	.	-0,2	-0,68	0,28
EQ-5D Self-Care																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
EGFR und/oder VEGF	50	1	0,1	0,12	0,04	25	1,1	0,3	0,21	0,09	-0,09	-0,26	0,09	0,3303	.	-0,26	-0,75	0,22
EQ-5D Usual Activities																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
EGFR und/oder VEGF	50	1,2	0,4	0,17	0,06	25	1,3	0,5	0,03	0,11	0,14	-0,07	0,35	0,1898	.	0,29	-0,19	0,77
EQ-5D Pain/Discomfort																		

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktionstest p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
EGFR und/oder VEGF	50	1,5	0,5	0,22	0,05	25	1,6	0,5	-0,02	0,12	0,24	0,02	0,47	0,0367	.	0,54	0,05	1,03
EQ-5D Anxiety/Depression																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
EGFR und/oder VEGF	50	1,3	0,5	0,06	0,05	25	1,4	0,5	0,04	0,11	0,02	-0,18	0,23	0,8142	.	0,06	-0,42	0,54

Studie CONCUR - Gesamtpopulation

Tabelle 4-154: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EQ-5D nach Geschlecht in der Gesamtpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktionstest p-Wert	SMD	[95%-KI]	
EQ-VAS																		
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,687724276	.	.	.
Männlich	85	73,1	17	-2,73	1,39	33	74,5	17,9	0,27	1,96	-3,01	-6,32	0,31	0,0754	.	-0,24	-0,64	0,16
Weiblich	51	73,8	18	-5,72	1,48	35	68,5	16,7	-1,82	2,14	-3,9	-7,78	-0,03	0,0484	.	-0,34	-0,77	0,1
EQ-5D Mobility																		
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,487346936	.	.	.
Männlich	85	1,2	0,4	0,21	0,04	33	1,2	0,4	0,11	0,06	0,1	-0,01	0,21	0,0745	.	0,26	-0,14	0,66
Weiblich	51	1,2	0,4	0,26	0,05	35	1,3	0,5	0,11	0,07	0,15	0,02	0,28	0,021	.	0,42	-0,02	0,85
EQ-5D Self-Care																		
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,95913555	.	.	.
Männlich	85	1,1	0,3	0,13	0,04	33	1	0,2	0,09	0,05	0,04	-0,05	0,13	0,4075	.	0,11	-0,29	0,52
Weiblich	51	1	0,2	0,13	0,04	35	1,2	0,4	0,09	0,06	0,04	-0,07	0,15	0,4514	.	0,13	-0,3	0,56
EQ-5D Usual Activities																		
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,645206587	.	.	.
Männlich	85	1,2	0,4	0,23	0,05	33	1,2	0,4	0,12	0,07	0,11	-0,01	0,22	0,0628	.	0,27	-0,14	0,67
Weiblich	51	1,3	0,5	0,23	0,05	35	1,5	0,6	0,08	0,07	0,14	0,01	0,28	0,0351	.	0,37	-0,06	0,81
EQ-5D Pain/Discomfort																		

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktionstest p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,374735167	.	.	.
Männlich	85	1,4	0,5	0,22	0,04	33	1,6	0,6	0,19	0,07	0,04	-0,08	0,16	0,5201	.	0,1	-0,31	0,5
Weiblich	51	1,5	0,5	0,22	0,05	35	1,7	0,6	0,25	0,07	-0,03	-0,17	0,11	0,6507	.	-0,08	-0,51	0,35
EQ-5D Anxiety/Depression																		
Geschlecht	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,927662934	.	.	.
Männlich	85	1,2	0,5	0,06	0,03	33	1,3	0,5	-0,01	0,05	0,07	-0,03	0,17	0,1659	.	0,23	-0,18	0,63
Weiblich	51	1,3	0,5	0,14	0,04	35	1,5	0,5	0,08	0,06	0,06	-0,05	0,18	0,2815	.	0,21	-0,22	0,64

Tabelle 4-155: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EQ-5D nach Alter in der Gesamtpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
EQ-VAS																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,004089359	.	.	.
< 65 Jahre	95	73,4	17	-3,59	1,35	58	71,3	17,1	-2,78	1,94	-0,8	-4,1	2,5	0,6331	.	-0,06	-0,38	0,27
≥ 65 Jahre	41	73,4	18,3	-4,39	1,53	10	71,9	20,5	4,42	2,5	-8,81	-13,52	-4,1	0,0003	.	-0,92	-1,63	-0,2
EQ-5D Mobility																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,214325398	.	.	.
< 65 Jahre	95	1,2	0,4	0,24	0,04	58	1,3	0,5	0,09	0,06	0,16	0,05	0,27	0,0056	.	0,36	0,03	0,69
≥ 65 Jahre	41	1,3	0,4	0,2	0,05	10	1,2	0,4	0,16	0,08	0,04	-0,12	0,2	0,6164	.	0,13	-0,56	0,82
EQ-5D Self-Care																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,210081126	.	.	.
< 65 Jahre	95	1,1	0,3	0,12	0,04	58	1,1	0,3	0,05	0,05	0,07	-0,02	0,16	0,1247	.	0,19	-0,14	0,51
≥ 65 Jahre	41	1	0,2	0,15	0,04	10	1	0	0,17	0,07	-0,02	-0,16	0,11	0,7073	.	-0,09	-0,78	0,6
EQ-5D Usual Activities																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,749764332	.	.	.
< 65 Jahre	95	1,2	0,5	0,22	0,04	58	1,3	0,5	0,11	0,07	0,11	0	0,23	0,0513	.	0,25	-0,08	0,57
≥ 65 Jahre	41	1,1	0,4	0,24	0,05	10	1,2	0,4	0,09	0,09	0,14	-0,02	0,31	0,0828	.	0,45	-0,25	1,15
EQ-5D Pain/Discomfort																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,614029071	.	.	.

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
< 65 Jahre	95	1,5	0,5	0,23	0,04	58	1,7	0,6	0,21	0,07	0,03	-0,09	0,14	0,6649	.	0,06	-0,27	0,38
≥ 65 Jahre	41	1,4	0,5	0,2	0,05	10	1,5	0,5	0,22	0,09	-0,02	-0,19	0,14	0,7778	.	-0,08	-0,77	0,62
EQ-5D Anxiety/Depression																		
Alter	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,073958047	.	.	.
< 65 Jahre	95	1,3	0,5	0,11	0,03	58	1,4	0,5	0,09	0,05	0,02	-0,08	0,11	0,7248	.	0,05	-0,28	0,38
≥ 65 Jahre	41	1,1	0,4	0,04	0,04	10	1,3	0,5	-0,13	0,07	0,16	0,02	0,3	0,0211	.	0,67	-0,03	1,38

Tabelle 4-156: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EQ-5D nach ECOG-Status zu Studieneinschluss in der Gesamtpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]	p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]		
EQ-VAS																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,839030056	.	.	.
0	35	77,4	15,5	-3,39	1,61	15	76,1	12,8	-0,48	2,58	-2,92	-7,83	1,99	0,2437	.	-0,3	-0,9	0,31
1	101	72	17,8	-4,06	1,37	53	70	18,4	-0,61	1,87	-3,45	-6,52	-0,38	0,0276	.	-0,25	-0,58	0,08
EQ-5D Mobility																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,201445474	.	.	.
0	35	1,1	0,3	0,19	0,05	15	1	0	-0,02	0,08	0,21	0,05	0,37	0,012	.	0,67	0,06	1,29
1	101	1,3	0,4	0,24	0,04	53	1,3	0,5	0,14	0,06	0,1	0	0,2	0,061	.	0,23	-0,1	0,56
EQ-5D Self-Care																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,310845167	.	.	.
0	35	1	0,2	0,09	0,04	15	1	0	-0,01	0,07	0,1	-0,04	0,23	0,1539	.	0,37	-0,24	0,98
1	101	1,1	0,3	0,14	0,04	53	1,2	0,4	0,12	0,05	0,02	-0,06	0,11	0,5692	.	0,07	-0,27	0,4
EQ-5D Usual Activities?																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,769216111	.	.	.
0	35	1,1	0,4	0,14	0,05	15	1,1	0,3	0,03	0,09	0,11	-0,06	0,28	0,2144	.	0,33	-0,28	0,94

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
1	101	1,2	0,5	0,26	0,04	53	1,4	0,5	0,13	0,06	0,13	0,03	0,24	0,0133	.	0,3	-0,04	0,63
EQ-5D Pain/Discomfort																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,190871993	.	.	.
0	35	1,4	0,5	0,17	0,05	15	1,8	0,7	0,25	0,09	-0,08	-0,26	0,09	0,3542	.	-0,25	-0,86	0,35
1	101	1,5	0,5	0,24	0,04	53	1,6	0,6	0,2	0,06	0,04	-0,07	0,15	0,4734	.	0,09	-0,24	0,42
EQ-5D Anxiety/Depression																		
ECOG-Status zu Studieneinschluss	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,558498785	.	.	.
0	35	1,3	0,4	0,07	0,04	15	1,4	0,5	-0,03	0,07	0,1	-0,04	0,25	0,1615	.	0,4	-0,21	1,01
1	101	1,3	0,5	0,1	0,03	53	1,4	0,5	0,04	0,05	0,06	-0,03	0,15	0,2048	.	0,17	-0,16	0,51

Tabelle 4-157: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EQ-5D nach Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung in der Gesamtpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	**Regorafenib 160 mg**					**Placebo**					**Regorafenib vs. Placebo**							
	N	**MW zu Studien-einschluss**	**STD zu Studien-einschluss**	**LS-MW**	**SE**	**N**	**MW zu Studien-einschluss**	**STD zu Studien-einschluss**	**LS-MW**	**SE**	**LS-MWD**	**[95%-KI]**		**p-Wert**	**Interaktionstest p-Wert**	**SMD**	**[95%-KI]**	
EQ-VAS																		
Zeit s. Diag. metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,078122866	.	.	.
< 18 Monate	53	73,2	19,2	-5,59	1,48	32	72,2	17,4	0,13	2,17	-5,73	-9,65	-1,8	0,0043	.	-0,5	-0,94	-0,05
≥ 18 Monate	83	73,5	16,2	-2,74	1,4	36	70,7	17,7	-0,94	1,94	-1,8	-5,08	1,47	0,2801	.	-0,14	-0,54	0,25
EQ-5D Mobility																		
Zeit s. Diag. metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,008028101	.	.	.
< 18 Monate	53	1,3	0,4	0,27	0,05	32	1,3	0,5	0,02	0,07	0,24	0,11	0,37	0,0003	.	0,67	0,22	1,12
≥ 18 Monate	83	1,2	0,4	0,2	0,04	36	1,3	0,4	0,15	0,06	0,05	-0,06	0,15	0,4092	.	0,12	-0,27	0,51
EQ-5D Self-Care																		
Zeit s. Diag. metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,002273278	.	.	.
< 18 Monate	53	1,1	0,3	0,18	0,04	32	1,1	0,3	0,03	0,06	0,16	0,05	0,26	0,0047	.	0,5	0,06	0,95
≥ 18 Monate	83	1,1	0,2	0,09	0,04	36	1,1	0,4	0,12	0,05	-0,03	-0,12	0,06	0,4927	.	-0,09	-0,48	0,3
EQ-5D Usual Activities																		
Zeit s. Diag. metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,010028374	.	.	.

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktionstest p-Wert	SMD	[95%-KI]	
< 18 Monate	53	1,2	0,5	0,33	0,05	32	1,3	0,5	0,09	0,07	0,24	0,11	0,38	0,0004	.	0,65	0,2	1,09
≥ 18 Monate	83	1,2	0,4	0,16	0,05	36	1,3	0,5	0,11	0,06	0,05	-0,06	0,16	0,4087	.	0,12	-0,28	0,51
EQ-5D Pain/Discomfort																		
Zeit s. Diag. metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,725829963	.	.	.
< 18 Monate	53	1,5	0,6	0,25	0,05	32	1,7	0,6	0,25	0,07	-0,01	-0,15	0,13	0,9175	.	-0,02	-0,46	0,42
≥ 18 Monate	83	1,5	0,5	0,21	0,04	36	1,6	0,5	0,18	0,06	0,02	-0,1	0,14	0,7297	.	0,05	-0,34	0,44
EQ-5D Anxiety/Depression																		
Zeit s. Diag. metast. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,128849893	.	.	.
< 18 Monate	53	1,3	0,5	0,13	0,04	32	1,4	0,5	0	0,06	0,13	0,01	0,25	0,0306	.	0,43	-0,01	0,88
≥ 18 Monate	83	1,3	0,4	0,06	0,03	36	1,4	0,5	0,04	0,05	0,03	-0,07	0,13	0,5633	.	0,09	-0,3	0,48

Tabelle 4-158: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EQ-5D nach Art der Metastasierung in der Gesamtpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
EQ-VAS																		
Metastasierung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,807277216	.	.	.
Solitär	28	78,3	17,1	-4,55	1,64	15	73,5	19,7	-1,63	2,41	-2,92	-7,58	1,74	0,2189	.	-0,32	-0,95	0,31
Multipel	108	72,1	17,3	-3,67	1,38	53	70,8	16,9	-0,13	1,91	-3,54	-6,67	-0,41	0,0268	.	-0,25	-0,58	0,08
EQ-5D Mobility																		
Metastasierung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,326463871	.	.	.
Solitär	28	1,1	0,3	0,15	0,05	15	1,3	0,5	0,1	0,08	0,05	-0,1	0,21	0,4997	.	0,19	-0,44	0,82
Multipel	108	1,3	0,4	0,25	0,04	53	1,3	0,4	0,12	0,06	0,14	0,03	0,24	0,01	.	0,32	-0,01	0,65
EQ-5D Self-Care																		
Metastasierung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,580246172	.	.	.
Solitär	28	1	0	0,04	0,04	15	1,1	0,4	0,04	0,07	0	-0,12	0,13	0,9465	.	0,02	-0,61	0,65
Multipel	108	1,1	0,3	0,16	0,04	53	1,1	0,3	0,12	0,05	0,04	-0,04	0,13	0,3253	.	0,12	-0,21	0,44
EQ-5D Usual Activities																		
Metastasierung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,118717736	.	.	.
Solitär	28	1	0,2	0,09	0,05	15	1,2	0,4	0,08	0,08	0,01	-0,15	0,17	0,8698	.	0,04	-0,58	0,67
Multipel	108	1,3	0,5	0,27	0,04	53	1,4	0,5	0,12	0,06	0,15	0,04	0,26	0,0064	.	0,33	0	0,66
EQ-5D Pain/Discomfort																		
Metastasierung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,34451444	.	.	.

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Solitär	28	1,3	0,5	0,12	0,05	15	1,5	0,5	0,18	0,08	-0,06	-0,22	0,1	0,4791	.	-0,2	-0,83	0,43
Multipel	108	1,5	0,5	0,25	0,04	53	1,7	0,6	0,23	0,06	0,03	-0,08	0,14	0,6478	.	0,06	-0,27	0,39
EQ-5D Anxiety/Depression																		
Metastasierung	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,013988909	.	.	.
Solitär	28	1,3	0,5	0,01	0,04	15	1,3	0,5	0,08	0,07	-0,07	-0,21	0,07	0,307	.	-0,3	-0,93	0,33
Multipel	108	1,3	0,5	0,12	0,03	53	1,4	0,5	0	0,05	0,11	0,02	0,21	0,0165	.	0,33	-0,01	0,66

Tabelle 4-159: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EQ-5D nach Anzahl vorheriger Therapielinien in der Gesamtpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	**Regorafenib 160 mg**					**Placebo**					**Regorafenib vs. Placebo**							
	N	**MW zu Studien-einschluss**	**STD zu Studien-einschluss**	**LS-MW**	**SE**	**N**	**MW zu Studien-einschluss**	**STD zu Studien-einschluss**	**LS-MW**	**SE**	**LS-MWD**	**[95%-KI]**		**p-Wert**	**Interaktions-test p-Wert**	**SMD**	**[95%-KI]**	
EQ-VAS																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,561655228	.	.	.
≤ 3	63	73	19,4	-4,47	1,44	33	71,1	18,1	-0,51	1,97	-3,96	-7,36	-0,56	0,0225	.	-0,35	-0,77	0,08
> 3	73	73,7	15,5	-3,34	1,43	35	71,7	17	-0,67	2,15	-2,67	-6,47	1,13	0,1679	.	-0,21	-0,62	0,19
EQ-5D Mobility																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,671167381	.	.	.
≤ 3	63	1,2	0,4	0,22	0,04	33	1,3	0,5	0,11	0,06	0,1	-0,01	0,22	0,0705	.	0,3	-0,13	0,72
> 3	73	1,2	0,4	0,24	0,04	35	1,3	0,4	0,1	0,07	0,14	0,01	0,26	0,0348	.	0,35	-0,05	0,76
EQ-5D Self-Care																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,742427444	.	.	.
≤ 3	63	1,1	0,2	0,12	0,04	33	1,1	0,3	0,08	0,05	0,05	-0,05	0,14	0,3377	.	0,15	-0,27	0,57
> 3	73	1,1	0,3	0,14	0,04	35	1,1	0,3	0,11	0,06	0,03	-0,08	0,13	0,6275	.	0,08	-0,33	0,48
EQ-5D Usual Activities																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,967580766	.	.	.
≤ 3	63	1,2	0,4	0,25	0,05	33	1,3	0,5	0,12	0,07	0,13	0,01	0,25	0,0301	.	0,34	-0,08	0,77

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
> 3	73	1,2	0,5	0,21	0,05	35	1,3	0,5	0,08	0,07	0,13	0	0,26	0,058	.	0,31	-0,1	0,71
EQ-5D Pain/Discomfort																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,005993601	.	.	.
≤ 3	63	1,5	0,6	0,2	0,05	33	1,7	0,6	0,28	0,07	-0,08	-0,2	0,04	0,1858	.	-0,21	-0,64	0,21
> 3	73	1,5	0,5	0,25	0,05	35	1,7	0,5	0,11	0,07	0,13	0	0,27	0,0479	.	0,33	-0,08	0,73
EQ-5D Anxiety/Depression																		
Anzahl Therapielinien	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,709761442	.	.	.
≤ 3	63	1,3	0,5	0,11	0,04	33	1,4	0,5	0,03	0,05	0,08	-0,02	0,18	0,1099	.	0,28	-0,14	0,71
> 3	73	1,3	0,5	0,07	0,03	35	1,4	0,6	0,01	0,06	0,06	-0,05	0,17	0,3132	.	0,18	-0,22	0,59

Tabelle 4-160: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EQ-5D nach Anzahl vorheriger Therapielinien seit Diagnose der metastasierten Erkrankung in der Gesamtpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	**Regorafenib 160 mg**					**Placebo**					**Regorafenib vs. Placebo**							
	N	**MW** / **STD** zu Studien-einschluss		**LS-MW**	**SE**	**N**	**MW** / **STD** zu Studien-einschluss		**LS-MW**	**SE**	**LS-MWD**	**[95%-KI]**		**p-Wert**	**Interaktionstest p-Wert**	**SMD**	**[95%-KI]**	
EQ-VAS																		
Anzahl Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,78819303	.	.	.
≤ 3	84	72,5	18,5	-4,91	1,41	41	70,7	17,7	-1,16	1,91	-3,74	-6,91	-0,58	0,0206	.	-0,29	-0,67	0,08
> 3	52	74,8	15,4	-2,18	1,52	27	72,5	17,3	0,95	2,3	-3,13	-7,31	1,05	0,1423	.	-0,27	-0,74	0,19
EQ-5D Mobility																		
Anzahl Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,617967539	.	.	.
≤ 3	84	1,3	0,4	0,24	0,04	41	1,3	0,4	0,13	0,06	0,11	0,01	0,22	0,0367	.	0,29	-0,09	0,66
> 3	52	1,2	0,4	0,2	0,05	27	1,3	0,4	0,05	0,07	0,15	0,01	0,29	0,0344	.	0,42	-0,05	0,89
EQ-5D Self-Care																		
Anzahl Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,491392675	.	.	.
≤ 3	84	1,1	0,3	0,15	0,04	41	1,1	0,3	0,09	0,05	0,06	-0,03	0,15	0,192	.	0,17	-0,2	0,54
> 3	52	1	0,2	0,09	0,04	27	1,1	0,3	0,07	0,06	0,01	-0,1	0,13	0,7996	.	0,05	-0,42	0,51
EQ-5D Usual Activities																		
Anzahl Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,938220723	.	.	.

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktionstest p-Wert	SMD	[95%-KI]	
≤ 3	84	1,2	0,5	0,27	0,05	41	1,3	0,5	0,14	0,06	0,13	0,02	0,24	0,0185	.	0,31	-0,06	0,69
> 3	52	1,2	0,4	0,17	0,05	27	1,3	0,6	0,03	0,08	0,14	-0,01	0,28	0,0622	.	0,36	-0,11	0,83
EQ-5D Pain/Discomfort																		
Anzahl Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,196638883	.	.	.
≤ 3	84	1,5	0,5	0,24	0,04	41	1,7	0,6	0,26	0,06	-0,01	-0,13	0,1	0,8004	.	-0,03	-0,41	0,34
> 3	52	1,4	0,5	0,19	0,05	27	1,7	0,6	0,1	0,08	0,09	-0,06	0,24	0,2325	.	0,24	-0,23	0,71
EQ-5D Anxiety/Depression																		
Anzahl Tx. nach D. metas. Erkr.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,154086895	.	.	.
≤ 3	84	1,3	0,5	0,13	0,03	41	1,4	0,5	0,03	0,05	0,1	0,01	0,2	0,0292	.	0,33	-0,04	0,71
> 3	52	1,2	0,4	0,03	0,04	27	1,4	0,6	0,02	0,06	0,01	-0,12	0,13	0,897	.	0,03	-0,44	0,49

Tabelle 4-161: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus EQ-5D nach KRAS-Mutation in der Gesamtpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	**Regorafenib 160 mg**					**Placebo**					**Regorafenib vs. Placebo**							
	N	**MW zu Studien-einschluss**	**STD zu Studien-einschluss**	**LS-MW**	**SE**	**N**	**MW zu Studien-einschluss**	**STD zu Studien-einschluss**	**LS-MW**	**SE**	**LS-MWD**	**[95%-KI]**		**p-Wert**	**Interaktion-test p-Wert**	**SMD**	**[95%-KI]**	
EQ-VAS																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,205710316	.	.	.
Ja	46	72,4	17,2	-5,82	1,55	18	76,6	19,6	0,67	2,54	-6,49	-11,25	-1,73	0,0076	.	-0,61	-1,16	-0,05
Nein	50	71,6	18,2	-2,42	1,49	29	65,3	17,3	-0,35	2,06	-2,06	-5,75	1,62	0,2715	.	-0,19	-0,65	0,27
Unbekannt	40	76,7	16,3	-3,85	1,55	21	75,3	13,4	-1,9	2,3	-1,96	-6,25	2,34	0,372	.	-0,19	-0,72	0,34
EQ-5D Mobility																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,276194249	.	.	.
Ja	46	1,2	0,4	0,24	0,05	18	1,2	0,4	0,04	0,08	0,2	0,04	0,36	0,012	.	0,6	0,05	1,16
Nein	50	1,3	0,4	0,23	0,05	29	1,3	0,5	0,16	0,07	0,06	-0,06	0,19	0,3158	.	0,18	-0,27	0,64
Unbekannt	40	1,2	0,4	0,21	0,05	21	1,2	0,4	0,06	0,07	0,15	0,01	0,3	0,0378	.	0,47	-0,06	1,01
EQ-5D Self-Care																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,66025945	.	.	.
Ja	46	1	0	0,16	0,04	18	1,1	0,2	0,1	0,07	0,06	-0,07	0,2	0,3339	.	0,22	-0,32	0,77
Nein	50	1,1	0,3	0,13	0,04	29	1,2	0,4	0,12	0,06	0,01	-0,09	0,11	0,866	.	0,03	-0,43	0,49
Unbekannt	40	1,1	0,3	0,1	0,04	21	1,1	0,3	0,03	0,06	0,06	-0,05	0,18	0,2857	.	0,23	-0,3	0,76
EQ-5D Usual Activities																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,66476889	.	.	.
Ja	46	1,2	0,4	0,31	0,05	18	1,2	0,4	0,14	0,09	0,17	0,01	0,34	0,0386	.	0,49	-0,06	1,04

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktion-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Nein	50	1,2	0,4	0,2	0,05	29	1,4	0,5	0,11	0,07	0,09	-0,04	0,22	0,1592	.	0,25	-0,21	0,71
Unbekannt	40	1,2	0,5	0,18	0,05	21	1,3	0,6	0,08	0,08	0,1	-0,05	0,25	0,1806	.	0,3	-0,23	0,83
EQ-5D Pain/Discomfort																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,148761203	.	.	.
Ja	46	1,5	0,5	0,24	0,05	18	1,4	0,5	0,14	0,09	0,1	-0,06	0,27	0,2217	.	0,3	-0,25	0,84
Nein	50	1,5	0,5	0,23	0,05	29	1,8	0,6	0,2	0,07	0,03	-0,1	0,16	0,6247	.	0,09	-0,37	0,55
Unbekannt	40	1,5	0,6	0,18	0,05	21	1,7	0,6	0,28	0,08	-0,09	-0,24	0,06	0,2376	.	-0,27	-0,8	0,26
EQ-5D Anxiety/Depression																		
KRAS-Mutation	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,037824525	.	.	.
Ja	46	1,3	0,5	0,17	0,04	18	1,2	0,4	-0,01	0,07	0,18	0,04	0,32	0,0133	.	0,64	0,08	1,19
Nein	50	1,2	0,4	0,07	0,04	29	1,4	0,5	0,01	0,06	0,07	-0,04	0,17	0,2337	.	0,24	-0,22	0,69
Unbekannt	40	1,3	0,5	0,04	0,04	21	1,6	0,6	0,08	0,06	-0,04	-0,17	0,08	0,5011	.	-0,16	-0,69	0,37

Tabelle 4-162: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EQ-5D nach vorheriger antitumoröser Therapie (1) in der Gesamtpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
EQ-VAS																		
Vorherige antitum. Tx (1)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,360320673	.	.	.
Keine zielgerichtete tx	56	73,1	18	-4,68	1,45	26	74,2	17,9	-3,15	2,22	-1,53	-5,55	2,48	0,4535	.	-0,14	-0,6	0,33
EGFR, kein VEGF	24	77,5	16,9	-2,57	1,81	17	69,1	15,5	2,4	2,25	-4,96	-9,52	-0,4	0,0329	.	-0,54	-1,17	0,09
VEGF und EGFR	24	71,8	17	-4,17	1,75	12	64,8	18,8	-4,64	2,9	0,47	-5,3	6,24	0,8727	.	0,05	-0,64	0,74
VEGF, kein EGFR	32	71,9	17	-2,73	1,69	13	74,8	17,4	1,61	2,78	-4,34	-9,77	1,1	0,1174	.	-0,44	-1,09	0,21
EQ-5D Mobility																		
Vorherige antitum. Tx (1)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,043314183	.	.	.
Keine zielgerichtete tx	56	1,2	0,4	0,26	0,05	26	1,3	0,5	0,05	0,07	0,21	0,07	0,34	0,0026	.	0,59	0,11	1,06
EGFR, kein VEGF	24	1,2	0,4	0,18	0,06	17	1,2	0,4	0,18	0,07	-0,01	-0,16	0,15	0,9412	.	-0,02	-0,64	0,6
VEGF und EGFR	24	1,3	0,5	0,18	0,06	12	1,3	0,5	0,15	0,1	0,03	-0,17	0,22	0,7878	.	0,09	-0,61	0,78
VEGF, kein EGFR	32	1,3	0,5	0,24	0,05	13	1,2	0,4	0	0,09	0,24	0,06	0,43	0,0083	.	0,77	0,1	1,43

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
EQ-5D Self-Care																		
Vorherige antitum. Tx (1)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,222957093	.	.	.
Keine zielgerichtete tx	56	1,1	0,3	0,12	0,04	26	1,1	0,3	0,05	0,06	0,07	-0,04	0,18	0,2033	.	0,24	-0,23	0,71
EGFR, kein VEGF	24	1,1	0,3	0,06	0,05	17	1,1	0,3	0,12	0,06	-0,06	-0,18	0,07	0,3633	.	-0,23	-0,85	0,39
VEGF und EGFR	24	1	0,2	0,12	0,05	12	1,3	0,5	0,1	0,08	0,02	-0,14	0,18	0,7959	.	0,08	-0,61	0,78
VEGF, kein EGFR	32	1	0	0,2	0,05	13	1	0	0,08	0,08	0,12	-0,03	0,27	0,1036	.	0,46	-0,19	1,11
EQ-5D Usual Activities																		
Vorherige antitum. Tx (1)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,215799267	.	.	.
Keine zielgerichtete tx	56	1,2	0,5	0,27	0,05	26	1,3	0,6	0,17	0,08	0,1	-0,04	0,24	0,1599	.	0,27	-0,2	0,74
EGFR, kein VEGF	24	1,2	0,4	0,14	0,06	17	1,4	0,5	0,07	0,08	0,06	-0,09	0,22	0,4345	.	0,2	-0,42	0,82
VEGF und EGFR	24	1,2	0,4	0,16	0,06	12	1,4	0,5	0,14	0,1	0,02	-0,18	0,22	0,8285	.	0,07	-0,62	0,76
VEGF, kein EGFR	32	1,2	0,4	0,27	0,06	13	1,2	0,4	0,01	0,09	0,27	0,08	0,45	0,0056	.	0,8	0,13	1,47
EQ-5D Pain/Discomfort																		

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
Vorherige antitum. Tx (1)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,120091106	.	.	.
Keine zielgerichtete tx	56	1,4	0,5	0,2	0,05	26	1,8	0,7	0,24	0,08	-0,03	-0,18	0,11	0,6351	.	-0,09	-0,56	0,37
EGFR, kein VEGF	24	1,4	0,5	0,24	0,06	17	1,6	0,6	0,28	0,08	-0,05	-0,21	0,11	0,5716	.	-0,15	-0,77	0,47
VEGF und EGFR	24	1,6	0,5	0,25	0,06	12	1,8	0,5	0,08	0,1	0,18	-0,03	0,38	0,0905	.	0,56	-0,15	1,26
VEGF, kein EGFR	32	1,5	0,6	0,23	0,06	13	1,5	0,5	0,08	0,1	0,14	-0,05	0,34	0,1454	.	0,43	-0,22	1,08
EQ-5D Anxiety/Depression																		
Vorherige antitum. Tx (1)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,886350293	.	.	.
Keine zielgerichtete tx	56	1,3	0,5	0,11	0,04	26	1,4	0,6	0,08	0,06	0,03	-0,09	0,15	0,632	.	0,1	-0,36	0,57
EGFR, kein VEGF	24	1,3	0,4	0,04	0,05	17	1,4	0,5	-0,05	0,06	0,09	-0,04	0,23	0,1689	.	0,38	-0,25	1,01
VEGF und EGFR	24	1,3	0,4	0,13	0,05	12	1,4	0,5	0,1	0,08	0,04	-0,13	0,21	0,6646	.	0,15	-0,54	0,84
VEGF, kein EGFR	32	1,3	0,5	0,04	0,04	13	1,5	0,5	0,01	0,08	0,03	-0,13	0,2	0,6699	.	0,13	-0,51	0,78

Tabelle 4-163: Subgruppenanalyse für „Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)“ anhand von Symptomfragen aus dem EQ-5D nach vorheriger antitumoröser Therapie (2) in der Gesamtpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Subgruppen-kategorie	**Regorafenib 160 mg**					**Placebo**					**Regorafenib vs. Placebo**							
	N	**MW zu Studien-einschluss**	**STD**	**LS-MW**	**SE**	**N**	**MW zu Studien-einschluss**	**STD**	**LS-MW**	**SE**	**LS-MWD**	**[95%-KI]**		**p-Wert**	**Interaktions-test p-Wert**	**SMD**	**[95%-KI]**	
EQ-VAS																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,394527838	.	.	.
Keine zielgerichtete tx	56	73,1	18	-4,72	1,46	26	74,2	17,9	-2,8	2,22	-1,91	-5,91	2,08	0,3471	.	-0,17	-0,64	0,29
EGFR und/oder VEGF	80	73,6	17	-3,2	1,43	42	69,6	17,1	0,64	1,94	-3,84	-7,12	-0,57	0,0216	.	-0,3	-0,68	0,07
EQ-5D Mobility																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,093834667	.	.	.
Keine zielgerichtete tx	56	1,2	0,4	0,26	0,05	26	1,3	0,5	0,06	0,07	0,2	0,07	0,33	0,0036	.	0,57	0,1	1,04
EGFR und/oder VEGF	80	1,3	0,4	0,2	0,04	42	1,2	0,4	0,13	0,06	0,07	-0,04	0,18	0,1945	.	0,18	-0,19	0,56
EQ-5D Self-Care																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,517360833	.	.	.
Keine zielgerichtete tx	56	1,1	0,3	0,12	0,04	26	1,1	0,3	0,06	0,06	0,07	-0,04	0,18	0,2328	.	0,22	-0,24	0,69
EGFR und/oder VEGF	80	1,1	0,2	0,13	0,04	42	1,1	0,3	0,11	0,05	0,03	-0,06	0,12	0,5579	.	0,08	-0,29	0,45

Subgruppen-kategorie	Regorafenib 160 mg					Placebo					Regorafenib vs. Placebo							
	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	N	MW zu Studien-einschluss	STD zu Studien-einschluss	LS-MW	SE	LS-MWD	[95%-KI]		p-Wert	Interaktions-test p-Wert	SMD	[95%-KI]	
EQ-5D Usual Activities																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,762853917	.	.	.
Keine zielgerichtete tx	56	1,2	0,5	0,27	0,05	26	1,3	0,6	0,16	0,08	0,1	-0,04	0,24	0,1486	.	0,27	-0,19	0,74
EGFR und/oder VEGF	80	1,2	0,4	0,2	0,05	42	1,3	0,5	0,07	0,07	0,13	0,01	0,24	0,0295	.	0,3	-0,08	0,67
EQ-5D Pain/Discomfort																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,195775118	.	.	.
Keine zielgerichtete tx	56	1,4	0,5	0,2	0,05	26	1,8	0,7	0,26	0,08	-0,06	-0,2	0,09	0,4475	.	-0,15	-0,62	0,31
EGFR und/oder VEGF	80	1,5	0,5	0,24	0,05	42	1,6	0,5	0,19	0,06	0,05	-0,07	0,16	0,4029	.	0,12	-0,25	0,49
EQ-5D Anxiety/Depression																		
Vorherige antitum. Tx (2)	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	0,555850152	.	.	.
Keine zielgerichtete tx	56	1,3	0,5	0,11	0,04	26	1,4	0,6	0,08	0,06	0,04	-0,08	0,16	0,5323	.	0,13	-0,33	0,6
EGFR und/oder VEGF	80	1,3	0,4	0,07	0,03	42	1,4	0,5	0	0,05	0,08	-0,02	0,17	0,1179	.	0,24	-0,13	0,62

Zusammenfassend ergibt sich aus den Analysen zu Subgruppeneffekten zur Lebensqualität aus den fünf Domains des Instruments EQ-5D kein Hinweis auf signifikante und klinisch relevante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Einige wenige Unterschiede, welche formal die statistische Signifikanzgrenze erfüllen, sind im Rahmen einer statistischen Unschärfe als Zufallsbefunde zu werten, zumal sie nicht konsistent über alle untersuchten Populationen hinweg auftreten und damit keine klinische Plausibilität aufweisen.

4.3.1.3.2.5 Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit - RCT

4.3.1.3.2.5.1 Hauptanalyse: Time to Event-Analysen für unerwünschte Ereignisse

Studie CORRECT 14387

Tabelle 4-164: Subgruppenanalyse der „Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses vom Grad 3 + 4“ – Ergebnisse eines logistischen Regressionsmodells angepasst für die Gesamtpopulation aus RCT CORRECT (SAF)

Studie	Subgruppenanalyse für Zeit bis zum Auftreten des ersten UE vom Grad 3 + 4								
CORRECT 14387				HR (Regorafenib/Placebo)		Median (Tage)			
	Subgruppen-variable	N	Anzahl Ereignisse	Schätzung	95%-KI	Reg + BSC	Pla + BSC	p-Wert Log-Rank-Test	Interaktionstest p-Wert[a]
	Geschlecht								0,4696
	Männlich	459	296	1,588	1,212; 2,080	57	87	0,0007	
	Weiblich	294	194	1,907	1,363; 2,667	47	NE	0,0001	
	Alter								0,0182
	< 65 Jahre	471	309	1,409	1,087; 1,825	57	71	0,0091	
	≥ 65 Jahre	282	181	2,379	1,649; 3,432	44	128	< 0,0001	
	Ethnie								0,0846
	Kaukasier	589	372	1,540	1,214; 1,955	57	100	0,0003	
	Nicht-Kaukasier	164	118	2,414	1,538; 3,790	30	NE	< 0,0001	
	ECOG PS zu Studien-einschluss								0,271
	0	407	252	1,825	1,358; 2,453	57	128	< 0,0001	
	1	346	238	1,475	1,092; 1,991	48	58	0,0107	
	Zeit seit der Diagnose der								0,1366

metastasierten Erkrankung								
< 18 Monate	138	85	1,271	0,794; 2,035	57	64	0,3162	
≥ 18 Monate	615	405	1,817	1,435; 2,301	52	100	< 0,0001	
Region[b]								0,0523
1	628	407	1,521	1,212; 1,909	57	85	0,0003	
2	101	72	3,100	1,717; 5,596	29	NE	< 0,0001	
3	24	11	4,425	0,552; 35,497	81	NE	0,1258	
Vorherige antitumoröse Therapie								0,5822
FOIB	372	228	1,848	1,367; 2,498	46	108	< 0,0001	
FOIBE	381	262	1,582	1,179; 2,123	57	85	0,0020	
Anzahl der Therapielinien								0,4227
≤ 3	300	186	1,617	1,153; 2,268	47	108	0,0049	
> 3	453	304	1,775	1,357; 2,322	57	100	< 0,0001	
Anzahl Therapielinien der metast. Erkrankung								0,9396
≤ 3	391	242	1,757	1,305; 2,366	52	108	0,0002	
> 3	362	248	1,647	1,223; 2,219	56	85	0,0009	
KRAS-Mutation								0,4643
Ja	427	267	1,799	1,365; 2,369	48	100	< 0,0001	
Nein	295	195	1,599	1,132; 2,258	58	87	0,0071	
Unbekannt	31	28	0,875	0,300; 2,550	29	42	0,8067	

	Ort primäre Erkrankung							0,0703
	Kolon	489	314	1,452	1,129; 1,868	56	70	0,0035
	Rektum	219	149	2,345	1,542; 3,566	48	108	< 0,0001
	Kolon und Rektum	44	26	2,548	0,863; 7,522	59	NE	0,0792

a: Der p-Wert des Interaktionstests vergleicht die beiden in der jeweiligen Kategorie genannten Subgruppen. Dieser p-Wert ist zweiseitig.
b: 1- Westeuropa, Nordamerika, Israel, Australien, 2 – Asien, 3 – Südamerika, Türkei, Osteuropa
Quelle: SCO:SSiS, 2015 (44)

Die Subgruppenanalyse in Bezug auf die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE vom Grad 3 + 4 zeigt in einigen Subgruppen einen signifikanten Unterschied, d. h. ein UE vom Grad 3 + 4 tritt in der Regorafenib + BSC-Gruppe eher auf als in der Placebo + BSC-Gruppe. Dies ist Ausdruck des bekannten Sicherheitsprofils von Regorafenib, von dem bekannt ist, dass Nebenwirkungen früh im Verlauf einer Therapie mit dem Wirkstoff auftreten. Die Analysen zeigen in Bezug auf Alter und Ethnie Belege und für Zeit seit der Diagnose der metastasierten Erkrankung und Region Hinweise auf eine Interaktion.

Tabelle 4-165: Subgruppenanalyse für „Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses vom Grad ≥ 3“ – Ergebnisse eines logistischen Regressionsmodells angepasst für die Gesamtpopulation aus RCT CORRECT (SAF)

Studie	**Subgruppenanalyse für Zeit bis zum Auftreten des ersten UE vom Grad ≥ 3**								
CORRECT 14387				**HR (Regorafenib/Placebo)**		**Median (Tage)**			
	Subgruppen-variable	**N**	**Anzahl Ereignisse**	**Schätzung**	**95%-KI**	**Reg + BSC**	**Pla + BSC**	**p-Wert Log-Rank-Test**	**Interaktionstest p-Wert[a]**
	Geschlecht								0,3459
	Männlich	459	313	1,504	1,161; 1,949	56	84	0,0019	
	Weiblich	294	201	1,873	1,348; 2,601	47	NE	0,0001	
	Alter								0,0066
	< 65 Jahre	471	319	1,316	1,023; 1,692	58	69	0,0319	

≥ 65 Jahre	282	195	2,372	1,668; 3,375	43	128	< 0,0001	
Ethnie								0,0516
Kaukasier	589	396	1,470	1,169; 1,847	57	84	0,0009	
Nicht-Kaukasier	164	118	2,403	1,530; 3,773	30	NE	< 0,0001	
ECOG PS zu Studien-einschluss								0,2359
0	407	258	1,755	1,313; 2,345	57	109	0,0001	
1	346	256	1,409	1,058; 1,877	45	52	0,0184	
Zeit seit der Diagnose der metastasierten Erkrankung								0,214
< 18 Monate	138	93	1,307	0,832; 2,052	56	52	0,2434	
≥ 18 Monate	615	421	1,720	1,368; 2,161	52	85	< 0,0001	
Region[b]								0,0306
1	628	431	1,453	1,167; 1,808	57	79	0,0008	
2	101	72	3,100	1,717; 5,596	29	NE	< 0,0001	
3	24	11	4,425	0,552; 35,497	81	NE	0,1258	
Vorherige antitumoröse Therapie								0,5629
FOIB	372	245	1,785	1,338; 2,382	43	84	< 0,0001	
FOIBE	381	269	1,518	1,138; 2,023	57	76	0,0042	
Anzahl der Therapielinien								0,3197
≤ 3	300	198	1,521	1,101; 2,102	47	70	0,0104	
> 3	453	316	1,727	1,329; 2,244	56	85	< 0,0001	

	Anzahl Therapielinien der metast. Erkrankung							0,8793
	≤ 3	391	256	1,647	1,238; 2,190	51	100	0,0005
	> 3	362	258	1,621	1,212; 2,168	55	84	0,0010
	KRAS-Mutation							0,4319
	Ja	427	288	1,747	1,342; 2,274	45	84	< 0,0001
	Nein	295	198	1,531	1,091; 2,149	61	85	0,0129
	Unbekannt	31	28	0,845	0,290; 2,464	53	42	0,7576
	Ort primäre Erkrankung							0,0649
	Kolon	489	333	1,399	1,097; 1,784	55	61	0,0065
	Rektum	219	153	2,315	1,533; 3,495	48	108	< 0,0001
	Kolon und Rektum	44	27	1,997	0,742; 5,371	59	NE	0,1626

a: Der p-Wert des Interaktionstests vergleicht die beiden in der jeweiligen Kategorie genannten Subgruppen. Dieser p-Wert ist zweiseitig.
b: 1- Westeuropa, Nordamerika, Israel, Australien, 2 – Asien, 3 – Südamerika, Türkei, Osteuropa
Quelle: SCO:SSiS, 2015 (44)

Die Subgruppenanalyse in Bezug auf die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE vom Grad ≥ 3 zeigt in einigen Subgruppen einen signifikanten Unterschied, d. h. ein UE vom Grad 3 + 4 tritt in der Regorafenib + BSC-Gruppe eher auf als in der Placebo + BSC-Gruppe. Dies ist Ausdruck des bekannten Sicherheitsprofils von Regorafenib, von dem bekannt ist, dass Nebenwirkungen früh im Verlauf einer Therapie mit dem Wirkstoff auftreten. Die Analysen zeigen in Bezug auf Alter und Region Belege und für Ethnie und Ort der primären Erkrankung einen Hinweis auf Interaktion.

Tabelle 4-166: Subgruppenanalyse der „Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses vom Grad ≥ 4“ – Ergebnisse eines logistischen Regressionsmodells angepasst für die Gesamtpopulation aus RCT CORRECT (SAF)

Studie	**Subgruppenanalyse für Zeit bis zum Auftreten des ersten UE vom Grad ≥ 4**								
CORRECT 14387				**HR (Regorafenib/Placebo)**		**Median (Tage)**			
	Subgruppen-variable	**N**	**Anzahl Ereignisse**	**Schätzung**	**95%-KI**	**Reg + BSC**	**Pla + BSC**	**p-Wert Log-Rank-Test**	**Interak-tionstest p-Wert[a]**
	Geschlecht								0,5894
	Männlich	459	102	0,798	0,527; 1,208	302	NE	0,2852	
	Weiblich	294	65	0,932	0,554; 1,569	NE	NE	0,7907	
	Alter								0,489
	< 65 Jahre	471	101	0,787	0,522; 1,186	NE	NE	0,2508	
	≥ 65 Jahre	282	66	0,953	0,560; 1,621	302	NE	0,8599	
	Ethnie								0,8268
	Kaukasier	589	137	0,841	0,588; 1,204	302	NE	0,3440	
	Nicht-Kaukasier	164	30	0,885	0,411; 1,902	NE	NE	0,7534	
	ECOG PS zum Einschluss								0,9123
	0	407	64	0,802	0,475; 1,354	302	NE	0,4088	
	1	346	103	0,811	0,536; 1,227	NE	NE	0,3204	
	Zeit seit der Diagnose der metastasierten Erkrankung								0,5822
	< 18 Monate	138	36	1,026	0,498; 2,114	302	NE	0,9447	

≥ 18 Monate	615	131	0,804	0,559; 1,157	NE	NE	0,2390	
Region[b]								0,5349
1	628	150	0,901	0,637; 1,274	302	NE	0,5550	
2	101	15	0,534	0,193; 1,482	NE	NE	0,2213	
3	24	2	0,519	0,032; 8,300	NE	NE	0,6368	
Vorherige antitumoröse Therapie								0,6706
FOIB	372	87	0,901	0,577; 1,409	302	NE	0,6488	
FOIBE	381	80	0,799	0,498; 1,282	NE	NE	0,3524	
Anzahl der Therapielinien								0,4747
≤ 3	300	67	0,762	0,459; 1,264	302	NE	0,2913	
> 3	453	100	0,910	0,597; 1,389	NE	NE	0,6627	
Anzahl Therapielinien der metast. Erkrankung								0,7371
≤ 3	391	84	0,816	0,519; 1,285	302	NE	0,3796	
> 3	362	83	0,882	0,554; 1,404	NE	NE	0,5971	
KRAS-Mutation								0,227
Ja	427	105	1,039	0,688; 1,569	302	NE	0,8540	
Nein	295	55	0,616	0,354; 1,071	NE	NE	0,0833	
Unbekannt	31	7	0,240	0,024; 2,363	NE	NE	0,1844	
Ort primäre Erkrankung								0,6778
Kolon	489	117	0,793	0,542; 1,162	302	NE	0,2332	
Rektum	219	42	0,950	0,482; 1,875	NE	NE	0,8826	

	Kolon und Rektum	44	8	1,482	0,297; 7,397	NE	NE	0,6295	

a: Der p-Wert des Interaktionstests vergleicht die beiden in der jeweiligen Kategorie genannten Subgruppen. Dieser p-Wert ist zweiseitig.
b: 1- Westeuropa, Nordamerika, Israel, Australien, 2 – Asien, 3 – Südamerika, Türkei, Osteuropa
Quelle: SCO:SSiS, 2015 (44)

Die Subgruppenanalyse in Bezug auf die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE vom Grad ≥ 4 zeigt keinen signifikanten Unterschied in den untersuchten Subgruppen in bezug auf diese Ereignisse.

Tabelle 4-167: Subgruppenanalyse der „Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses“ – Ergebnisse eines logistischen Regressionsmodells angepasst für die Gesamtpopulation aus RCT CORRECT (SAF)

Studie	**Subgruppenanalyse für Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE**								
CORRECT 14387				**HR (Regorafenib/Placebo)**		**Median (Tage)**			
	Subgruppen-variable	**N**	**Anzahl Ereignisse**	**Schätzung**	**95%-KI**	**Reg + BSC**	**Pla + BSC**	**p-Wert Log-Rank-Test**	**Interaktionstest p-Wert[a]**
	Geschlecht								0,199
	Männlich	459	181	0,786	0,573; 1,079	149	109	0,1356	
	Weiblich	294	138	1,133	0,781; 1,642	124	NE	0,5098	
	Alter								0,8088
	< 65 Jahre	471	201	0,883	0,652; 1,196	139	109	0,4218	
	≥ 65 Jahre	282	118	0,956	0,642; 1,424	143	97	0,8269	
	Ethnie								0,8512
	Kaukasier	589	256	0,944	0,721; 1,236	138	109	0,6748	
	Nicht-Kaukasier	164	63	0,836	0,488; 1,431	151	NE	0,5126	

ECOG PS zu Studien-einschluss								0,2597
0	407	140	0,977	0,675; 1,414	172	NE	0,9026	
1	346	179	0,789	0,574; 1,085	112	65	0,1446	
Zeit seit der Diagnose der metastasierten Erkrankung								0,3312
< 18 Monate	138	67	0,818	0,493; 1,358	119	108	0,4370	
≥ 18 Monate	615	252	0,943	0,717; 1,241	141	128	0,6773	
Region[b]								0,5752
1	628	283	0,938	0,725; 1,213	134	109	0,6246	
2	101	31	0,662	0,319; 1,378	172	97	0,2673	
3	24	5	2,232	0,249; 20,028	NE	NE	0,4614	
Vorherige antitumoröse Therapie								0,3692
FOIB	372	150	0,857	0,611; 1,203	172	108	0,3728	
FOIBE	381	169	0,980	0,695; 1,383	134	128	0,9095	
Anzahl der Therapielinien								0,1865
≤ 3	300	127	0,778	0,533; 1,134	145	108	0,1907	
> 3	453	192	1,019	0,745; 1,393	138	109	0,9081	
Anzahl Therapielinien der metast. Erkrankung								0,3581
≤ 3	391	166	0,854	0,615; 1,184	145	NE	0,3429	

	> 3	362	153	0,992	0,694; 1,417	134	109	0,9651	
	KRAS-Mutation								0,9544
	Ja	427	182	0,961	0,705; 1,310	149	109	0,8039	
	Nein	295	120	0,818	0,548; 1,221	139	128	0,3239	
	Unbekannt	31	17	0,980	0,124; 7,763	134	NE	0,9848	
	Ort primäre Erkrankung								0,6647
	Kolon	489	216	0,880	0,661; 1,173	134	128	0,3830	
	Rektum	219	88	0,980	0,603; 1,594	169	108	0,9358	
	Kolon und Rektum	44	15	1,259	0,394; 4,025	142	NE	0,6970	

a: Der p-Wert des Interaktionstests vergleicht die beiden in der jeweiligen Kategorie genannten Subgruppen. Dieser p-Wert ist zweiseitig.
b: 1- Westeuropa, Nordamerika, Israel, Australien, 2 – Asien, 3 – Südamerika, Türkei, Osteuropa
Quelle: SCO:SSiS, 2015 (44)

Die Subgruppenanalyse in Bezug auf die Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE zeigt keinen signifikanten Unterschied in den untersuchten Subgruppen in Bezug auf diese Ereignisse.

Tabelle 4-168: Subgruppenanalyse der „Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses, das zum Studienabbruch führte“ – Ergebnisse eines logistischen Regressionsmodells angepasst für die Gesamtpopulation aus RCT CORRECT (SAF)

Studie	**Subgruppenanalyse für Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, das zum Studienabbruch führte**							
CORRECT 14387				**HR (Regorafenib/Placebo)**		**Median (Tage)**		
	Subgruppen-variable	**N**	**Anzahl Ereignisse**	**Schätzung**	**95%-KI**	**Reg + BSC**	**Pla + BSC**	**p-Wert Log-Rank-Test**	**Interaktionstest p-Wert[a]**
	Geschlecht								0,4995
	Männlich	459	68	1,057	0,617; 1,810	NE	NE	0,8400	
	Weiblich	294	52	1,453	0,769; 2,743	NE	NE	0,2467	
	Alter								0,5319
	< 65 Jahre	471	72	1,417	0,826; 2,430	NE	NE	0,2031	
	≥ 65 Jahre	282	48	0,970	0,516; 1,821	NE	NE	0,9239	
	Ethnie								0,1551
	Kaukasier	589	95	1,035	0,661; 1,622	NE	NE	0,8783	
	Nicht-Kaukasier	164	25	2,424	0,828; 7,099	NE	NE	0,0954	
	ECOG PS zu Studien-einschluss								0,436
	0	407	53	1,409	0,745; 2,663	NE	NE	0,2888	
	1	346	67	1,019	0,596; 1,744	NE	NE	0,9440	
	Zeit seit der Diagnose der metastasierten Erkrankung								0,2405
	< 18 Monate	138	21	0,732	0,299; 1,795	NE	NE	0,4938	
	≥ 18	615	99	1,360	0,854; 2,167	NE	NE	0,1935	

	Monate							
	Region[b]							0,6025
	1	628	102	1,067	0,689; 1,653	NE	NE	0,7705
	2	101	17	2,490	0,715; 8,665	NE	NE	0,1379
	3	24	1	> 1000	< 1000; NE	NE	NE	0,4795
	Vorherige antitumoröse Therapie							0,7139
	FOIB	372	59	1,204	0,688; 2,104	NE	NE	0,5152
	FOIBE	381	61	1,245	0,680; 2,282	NE	NE	0,4770
	Anzahl der Therapielinien							0,4524
	≤ 3	300	48	1,076	0,574; 2,016	NE	NE	0,8196
	> 3	453	72	1,319	0,767; 2,266	NE	NE	0,3149
	Anzahl Therapielinien der metast. Erkrankung							0,7359
	≤ 3	391	60	1,180	0,668; 2,083	NE	NE	0,5688
	> 3	362	60	1,244	0,688; 2,251	256	NE	0,4684
	KRAS-Mutation							0,9587
	Ja	427	68	1,321	0,780; 2,234	NE	NE	0,2987
	Nein	295	43	1,050	0,523; 2,109	NE	NE	0,8898
	Unbekannt	31	9	1,007	0,123; 8,240	NE	140	0,9948
	Ort primäre Erkrankung							0,9231
	Kolon	489	81	1,213	0,744; 1,977	NE	NE	0,4374
	Rektum	219	34	1,172	0,523; 2,625	256	NE	0,6996
	Kolon und	44	5	1,812	0,199; 16,501	NE	NE	0,5927

Rektum
a: Der p-Wert des Interaktionstests vergleicht die beiden in der jeweiligen Kategorie genannten Subgruppen. Dieser p-Wert ist zweiseitig.
b: 1- Westeuropa, Nordamerika, Israel, Australien, 2 – Asien, 3 – Südamerika, Türkei, Osteuropa
Quelle: SCO:SSiS, 2015 (44)

Die Subgruppenanalyse in Bezug auf die Zeit bis zum Auftreten eines UE, das zum Studienabbruch führte, zeigt keinen signifikanten Unterschied in den untersuchten Subgruppen in Bezug auf diese Ereignisse.

Studie CONCUR 15808 – Label-konforme Teilpopulation

Tabelle 4-169: Subgruppenanalyse der „Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses vom Grad 3 + 4“ – Ergebnisse eines logistischen Regressionsmodells angepasst für die Label-konforme Teilpopulation aus RCT CONCUR (SAF)

Studie	**Subgruppenanalyse für Zeit bis zum Auftreten des ersten UE vom Grad 3 + 4**								
CONCUR 15808 – Label-konforme Teil-population				**HR (Regorafenib/Placebo)**		**Median (Tage)**			
	Subgruppen-variable	**N**	**Anzahl Ereignisse**	**Schätzung**	**95%-KI**	**Reg + BSC**	**Pla + BSC**	**p-Wert Log-Rank-Test**	**Interak-tionstest p-Wert[a]**
	Geschlecht								0,7361
	Männlich	42	26	1,688	0,635; 4,486	43	NE	0,2881	
	Weiblich	33	24	1,314	0,564; 3,061	15	36	0,5257	
	Alter								0,3872
	< 65 Jahre	57	37	1,147	0,583; 2,255	42	40,5	0,6906	
	≥ 65 Jahre	18	13	2,680	0,342; 2,929	21	NE	0,3282	
	Metastasierung								0,8781
	solitär	16	9	1,216	0,245; 6,041	51	NE	0,8109	
	multipel	59	41	1,400	0,713; 2,751	21	40,5	0,3258	
	ECOG PS zu Studien-								0,1961

	einschluss							
	0	22	14	2,442	0,672; 8,873	15	NE	0,1617
	1	53	36	0,987	0,480; 20,029	43	36	0,9709
	Zeit seit der Diagnose der metastasierten Erkrankung							0,0586
	< 18 Monate	24	14	4,310	0,960; 19,359	35,5	NE	0,0379
	≥ 18 Monate	51	36	0,874	0,434; 1,760	28,5	28	0,7065
	Anzahl der Therapielinien							0,6382
	≤ 3	27	19	1,002	0,290; 3,457	21	39,5	0,9978
	> 3	48	31	1,353	0,643; 2,847	36	44	0,4241
	Anzahl Therapielinien der metast. Erkrankung							0,3044
	≤ 3	39	25	1,904	0,712; 5,095	28	NE	0,1922
	> 3	36	25	0,962	0,416; 2,223	35,5	36	0,9281
	KRAS-Mutation							0,2072
	Ja	26	17	2,180	0,622; 7,645	21	NE	0,2122
	Nein	28	20	0,674	0,269; 1,687	35	22,5	0,3963
	Unbekannt	21	13	2,152	0,581; 7,971	36	NE	0,2400

a: Der p-Wert des Interaktionstests vergleicht die beiden in der jeweiligen Kategorie genannten Subgruppen. Dieser p-Wert ist zweiseitig.
Quelle: SCO:SSiS, 2015 (44)

Die Subgruppenanalyse in Bezug auf die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE vom Grad 3 + 4 zeigt keinen signifikanten Unterschied in den untersuchten Subgruppen in Bezug auf diese Ereignisse. Ausnahme ist die Subgruppe nach Zeit seit der Diagnose der metastasierten Erkrankung, in der in der Gruppe der Patienten, deren Diagnose weniger als 18 Monate zurückliegt, ein UE vom Grad 3 + 4 in der Regorafenib + BSC-Gruppe eher entritt.

Tabelle 4-170: Subgruppemananlyse der „Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses vom Grad ≥ 3“ – Ergebnisse eines logistischen Regressionsmodells angepasst für die Label-konforme Teilpopulation aus RCT CONCUR (SAF)

Studie	**Subgruppenanalyse für Zeit bis zum Auftreten des ersten UE vom Grad ≥ 3**								
CONCUR 15808 – Label-konforme Teil-population				**HR (Regorafenib/Placebo)**		**Median (Tage)**			
	Subgruppen-variable	**N**	**Anzahl Ereignisse**	**Schätzung**	**95%-KI**	**Reg + BSC**	**Pla + BSC**	**p-Wert Log-Rank-Test**	**Interak-tionstest p-Wert[a]**
	Geschlecht								0,7361
	Männlich	42	26	1,688	0,635; 4,486	43	NE	0,2881	
	Weiblich	33	24	1,314	0,564; 3,061	15	36	0,5257	
	Alter								0,3872
	< 65 Jahre	57	37	1,147	0,583; 2,255	42	40,5	0,6906	
	≥ 65 Jahre	18	13	2,680	0,342; 20,979	21	NE	0,3282	
	Metastasierung								0,8781
	solitär	16	9	1,216	0,245; 6,041	51	NE	0,8109	
	multipel	59	41	1,400	0,713; 2,751	21	40,5	0,3258	
	ECOG PS zu Studien-einschluss								0,1961
	0	22	14	2,442	0,672; 8,873	15	NE	0,1617	
	1	53	36	0,987	0,480; 2,029	43	36	0,9709	
	Zeit seit der Diagnose der metastasierten								0,0586

	Erkrankung							
	< 18 Monate	24	14	4,310	0,960; 19,359	35,5	NE	0,0379
	≥ 18 Monate	51	36	0,874	0,434; 1,760	28,5	28	0,7065
	Anzahl der Therapielinien							0,6382
	≤ 3	27	19	1,002	0,290; 3,457	21	39,5	0,9978
	> 3	48	31	1,353	0,643; 2,847	36	44	0,4241
	Anzahl Therapielinien der metast. Erkrankung							0,3044
	≤ 3	39	25	1,904	0,712; 5,095	28	NE	0,1922
	> 3	36	25	0,962	0,416; 2,223	35,5	36	0,9281
	KRAS-Mutation							0,2072
	Ja	26	17	2,180	0,622; 7,645	21	NE	0,2122
	Nein	28	20	0,674	0,269; 1,687	35	22,5	0,3963
	Unbekannt	21	13	2,152	0,581; 7,971	36	NE	0,2400

a: Der p-Wert des Interaktionstests vergleicht die beiden in der jeweiligen Kategorie genannten Subgruppen. Dieser p-Wert ist zweiseitig.
Quelle: SCO:SSiS, 2015 (44)

Die Subgruppenanalyse in Bezug auf die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE Grad ≥ 3 zeigt keinen signifikanten Unterschied in den untersuchten Subgruppen hinsichtlich dieser Ereignisse. Ausnahme ist die Subgruppe nach Zeit seit der Diagnose der metastasierten Erkrankung, in welcher in der Gruppe der Patienten, deren Diagnose weniger als 18 Monate zurückliegt, ein UE vom Grad ≥ 3 in der Regorafenib + BSC-Gruppe eher entritt.

Tabelle 4-171: Subgruppenanalyse der „Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses“ – Ergebnisse eines logistischen Regressionsmodells angepasst für die Label-konforme Teilpopulation aus RCT CONCUR (SAF)

Studie	**Subgruppenanalyse für Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE**								
CONCUR 15808 – Label-konforme Teil-population				**HR (Regorafenib/Placebo)**		**Median (Tage)**			
	Subgruppen-variable	**N**	**Anzahl Ereignisse**	**Schätzung**	**95%-KI**	**Reg + BSC**	**Pla + BSC**	**p-Wert Log-Rank-Test**	**Interak-tionstest p-Wert[a]**
	Geschlecht								0,73
	Männlich	42	12	1,349	0,286; 6,355	429	NE	0,7039	
	Weiblich	33	12	1,101	0,349; 3,475	NE	NE	0,8693	
	Alter								0,9893
	< 65 Jahre	57	18	0,721	0,268; 1,938	429	NE	0,5150	
	≥ 65 Jahre	18	6	> 1000	< 0,001; NE	NE	NE	0,2004	
	Metastasierung								0,6934
	solitär	16	3	0,894	0,081; 9,879	NE	NE	0,9270	
	multipel	59	21	1,105	0,420; 2,910	429	NE	0,8390	
	ECOG PS zu Studien-einschluss								0,3632
	0	22	5	0,641	0,107; 3,840	NE	NE	0,6235	
	1	53	19	1,267	0,446; 3,600	429	NE	0,6555	
	Zeit seit der Diagnose der metastasierten Erkrankung								0,8116
	< 18 Monate	24	7	1,012	0,185; 5,528	120	NE	0,9890	

	≥ 18 Monate	51	17	1,057	0,367; 3,046	429	NE	0,9176	
	Anzahl der Therapielinien								0,616
	≤ 3	27	11	0,628	0,135; 2,910	NE	NE	0,5482	
	> 3	48	13	0,864	0,263; 2,832	429	NE	0,8088	
	Anzahl Therapielinien der metast. Erkrankung								0,5335
	≤ 3	39	14	1,344	0,370; 4,885	NE	NE	0,6524	
	> 3	36	10	0,697	0,187; 2,604	429	NE	0,5899	
	KRAS-Mutation								0,4749
	Ja	26	7	0,709	0,130; 3,875	NE	NE	0,6901	
	Nein	28	11	0,873	0,255; 2,993	NE	NE	0,8285	
	Unbekannt	21	6	3,253	0,362; 29,207	429	NE	0,2650	

a: Der p-Wert des Interaktionstests vergleicht die beiden in der jeweiligen Kategorie genannten Subgruppen. Dieser p-Wert ist zweiseitig.
Quelle: SCO:SSiS, 2015 (44)

Die Subgruppenanalyse in Bezug auf die Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE zeigt keinen signifikanten Unterschied in den untersuchten Subgruppen hinsichtlich dieser Ereignisse.

Die Zeiten bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses vom Grad ≥ 4 sowie bis zum unerwünschten Ereignis, das zum Studienabbruch führte, konnten in der Label-konformen Teilpopulation nicht berechnet werden, da in der Placebogruppe keine Ereignisse auftraten und somit entsprechende Analysen nicht sinnvoll sind.

Studie CONCUR 15808 - Gesamtpopulation

Tabelle 4-172: Subgruppenanalyse der „Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses vom Grad 3 + 4“ – Ergebnisse eines logistischen Regressionsmodells angepasst für die Gesamtpopulation aus RCT CONCUR (SAF)

Studie	**Subgruppenanalyse für Zeit bis zum Auftreten des ersten UE vom Grad 3 + 4**								
CONCUR 15808 – Gesamt-population				**HR (Regorafenib/Placebo)**		**Median (Tage)**			
	Subgruppen-variable	**N**	**Anzahl Ereignisse**	**Schätzung**	**95%-KI**	**Reg + BSC**	**Pla + BSC**	**p-Wert Log-Rank-Test**	**Interaktionstest p-Wert[a]**
	Geschlecht								0,8563
	Männlich	118	74	1,835	1,024; 3,287	50	113	0,0384	
	Weiblich	86	50	2,089	1,087; 4,012	27	NE	0,0238	
	Alter								0,0803
	< 65 Jahre	153	88	1,526	0,950; 2,449	45,5	113	0,0780	
	≥ 65 Jahre	51	36	6,145	1,471; 25,676	28	NE	0,0045	
	Metastasierung								0,7619
	solitär	49	26	2,044	0,757; 5,522	50	113	0,1501	
	multipel	155	98	1,881	1,163; 3,040	36	NE	0,0088	
	ECOG PS zu Studien-einschluss								0,5441
	0	50	29	2,522	0,953; 6,676	27	NE	0,0539	
	1	154	95	1,739	1,072; 2,821	50	113	0,0234	
	Zeit seit der Diagnose der metastasierten Erkrankung								0,0791
	< 18 Monate	85	47	3,192	1,525; 6,681	30	NE	0,0012	
	≥ 18	119	77	1,358	0,798; 2,311	50	113	0,2569	

	Monate							
	Anzahl der Therapielinien							0,2205
	≤ 3	96	60	2,572	1,354; 4,887	27,5	113	0,0028
	> 3	108	64	1,477	0,824; 2,648	56	NE	0,1878
	Anzahl Therapielinien der metast. Erkrankung							0,0972
	≤ 3	125	77	2,605	1,450; 4,679	43	113	0,0009
	> 3	79	47	1,208	0,630; 2,315	55,5	NE	0,5693
	KRAS-Mutation							0,8788
	Ja	64	43	1,772	0,808; 3,889	45,5	NE	0,1479
	Nein	79	49	1,815	0,956; 3,443	28	NE	0,0643
	Unbekannt	61	32	2,235	0,908; 5,501	51	113	0,0725

a: Der p-Wert des Interaktionstests vergleicht die beiden in der jeweiligen Kategorie genannten Subgruppen. Dieser p-Wert ist zweiseitig.
Quelle: SCO:SSiS, 2015 (44)

Die Subgruppenanalyse in Bezug auf die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE vom Grad 3 + 4 zeigt für die meisten Subgruppen keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich dieser Ereignisse. Ausnahmen sind die Subgruppen nach Alter, Zeit seit der Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung, sowie Anzahl der Therapielinien während der metastasierten Erkrankung, in denen in beiden Untergruppen (nach Alter) bzw. in einer Untergruppe ein UE vom Grad 3 + 4 in der Regorafenib + BSC-Gruppe eher entritt. Die genannten Subgruppenmerkmale weisen einen Hinweis auf Interaktion auf.

Tabelle 4-173: Subgruppenanalyse der „Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses vom Grad ≥ 3“ – Ergebnisse eines logistischen Regressionsmodells angepasst für die Gesamtpopulation aus RCT CONCUR (SAF)

Studie	**Subgruppenanalyse für Zeit bis zum Auftreten des ersten UE vom Grad ≥ 3**								
CONCUR 15808 – Gesamt-population				**HR (Regorafenib/Placebo)**		**Median (Tage)**			
	Subgruppen-variable	**N**	**Anzahl Ereig-nisse**	**Schätzung**	**95%-KI**	**Reg + BSC**	**Pla + BSC**	**p-Wert Log-Rank-Test**	**Interak-tionstest p-Wert[a]**
	Geschlecht								0,7653
	Männlich	118	76	1,626	0,935; 2,828	50	113	0,0818	
	Weiblich	86	51	1,934	1,023; 3,653	27	NE	0,0388	
	Alter								0,1143
	< 65 Jahre	153	90	1,415	0,893; 2,244	45,5	113	0,1376	
	≥ 65 Jahre	51	37	4,189	1,280; 13,711	28	NE	0,0101	
	Metastasierung								0,5794
	solitär	49	26	2,044	0,757; 5,522	50	113	0,1501	
	multipel	155	101	1,658	1,049; 2,621	36	NE	0,0286	
	ECOG PS zu Studien-einschluss								0,3930
	0	50	29	2,522	0,953; 6,676	27	NE	0,0539	
	1	154	98	1,538	0,969; 2,440	50	113	0,0656	
	Zeit seit der Diagnose der metastasierten Erkrankung								0,0635
	< 18 Monate	85	48	2,898	1,426; 5,890	30	NE	0,0021	
	≥ 18 Monate	119	79	1,224	0,734; 2,041	50	77	0,4372	

	Anzahl der Therapielinien							0,2781
	≤ 3	96	62	2,234	1,220; 4,091	27,5	113	0,0076
	> 3	108	65	1,387	0,784; 2,452	56	NE	0,2590
	Anzahl Therapielinien der metast. Erkrankung							0,1072
	≤ 3	125	79	2,303	1,321; 4,015	43	113	0,0025
	> 3	79	48	1,119	0,594; 2,110	55,5	77	0,7277
	KRAS-Mutation							0,9150
	Ja	64	44	1,587	0,749; 3,362	45,5	NE	0,2235
	Nein	79	50	1,692	0,907; 3,157	28	NE	0,0945
	Unbekannt	61	33	1,931	0,827; 4,512	51	113	0,1217

a: Der p-Wert des Interaktionstests vergleicht die beiden in der jeweiligen Kategorie genannten Subgruppen. Dieser p-Wert ist zweiseitig.
Quelle: SCO:SSiS, 2015 (44)

Die Subgruppenanalyse in Bezug auf die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE vom Grad ≥ 3 zeigt für die meisten Subgruppen keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf diese Ereignisse. Ausnahmen sind die Subgruppen nach Alter, Zeit seit der Diagnose der metastasierten Erkrankung, sowie Anzahl der Therapielinien während der metastasierten Erkrankung, in denen jeweils in einer Untergruppe ein UE vom Grad ≥ 3 in der Regorafenib + BSC-Gruppe eher entritt. Die genannten Subgruppenmerkmale weisen einen Hinweis auf Interaktion auf.

Tabelle 4-174: Subgruppenanalyse der „Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses vom Grad ≥ 4“ – Ergebnisse eines logistischen Regressionsmodells angepasst für die Gesamtpopulation aus RCT CONCUR (SAF)

Studie	**Subgruppenanalyse für Zeit bis zum Auftreten des ersten UE vom Grad ≥ 4**								
CONCUR 15808 – Gesamt-population				**HR (Regorafenib/Placebo)**		**Median (Tage)**			
	Subgruppen-variable	**N**	**Anzahl Ereignisse**	**Schätzung**	**95%-KI**	**Reg + BSC**	**Pla + BSC**	**p-Wert Log-Rank-Test**	**Interak-tionstest p-Wert[a]**
	Geschlecht								0,8863
	Männlich	118	22	0,979	0,353; 2,712	429	197	0,9670	
	Weiblich	86	11	1,618	0,419; 6,239	NE	NE	0,4807	
	Alter								0,4531
	< 65 Jahre	153	23	0,743	0,287; 1,928	429	197	0,5407	
	≥ 65 Jahre	51	10	2,562	0,323; 20,321	NE	NE	0,3557	
	Metastasierung								0,8393
	solitär	49	8	1,260	0,241; 6,586	NE	197	0,7840	
	multipel	155	25	1,097	0,426; 2,830	429	NE	0,8476	
	ECOG PS zu Studien-einschluss								0,9922
	0	50	5	1,283	0,137; 12,030	NE	NE	0,8267	
	1	154	28	1,150	0,476; 2,783	429	197	0,7557	
	Zeit seit der Diagnose der metastasierten Erkrankung								0,5924
	< 18 Monate	85	12	1,625	0,431; 6,125	NE	NE	0,4692	
	≥ 18 Monate	119	21	0,908	0,322; 2,557	429	197	0,8542	

	Anzahl der Therapielinien							0,5059
	≤ 3	96	16	0,948	0,322; 2,796	NE	197	0,9232
	> 3	108	17	1,462	0,403; 5,304	429	NE	0,5611
	Anzahl Therapielinien der metast. Erkrankung							0,9682
	≤ 3	125	20	1,208	0,431; 3,383	NE	197	0,7185
	> 3	79	13	1,028	0,263; 4,023	429	NE	0,9682
	KRAS-Mutation							0,7569
	Ja	64	10	2,114	0,257; 17,368	NE	NE	0,4763
	Nein	79	13	1,031	0,307; 3,461	NE	NE	0,9600
	Unbekannt	61	10	0,882	0,209; 3,716	429	197	0,8639

a: Der p-Wert des Interaktionstests vergleicht die beiden in der jeweiligen Kategorie genannten Subgruppen. Dieser p-Wert ist zweiseitig.
Quelle: SCO:SSiS, 2015 (44)

Die Subgruppenanalyse in Bezug auf die Zeit bis zum Auftreten des ersten UE vom Grad ≥ 4 zeigt für die untersuchten Subgruppen keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich dieser Ereignisse.

Tabelle 4-175: Subgruppenanalyse der „Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses“ – Ergebnisse eines logistischen Regressionsmodells angepasst für die Gesamtpopulation aus RCT CONCUR (SAF)

Studie	**Subgruppenanalyse für Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE**								
CONCUR 15808 – Gesamt-population				**HR (Regorafenib/Placebo)**		**Median (Tage)**			
	Subgruppen-variable	**N**	**Anzahl Ereignisse**	**Schätzung**	**95%-KI**	**Reg + BSC**	**Pla + BSC**	**p-Wert Log-Rank-Test**	**Interak-tionstest p-Wert[a]**
	Geschlecht								0,8196
	Männlich	118	40	0,703	0,343; 1,438	201	197	0,3317	
	Weiblich	86	21	1,142	0,446; 2,929	477	NE	0,7815	
	Alter								0,275
	< 65 Jahre	153	43	0,623	0,320; 1,213	429	197	0,1602	
	≥ 65 Jahre	51	18	1,843	0,416; 8,163	416	NE	0,4133	
	Metastasierung								0,3089
	solitär	49	9	0,311	0,071; 1,362	416	197	0,1055	
	multipel	155	52	0,954	0,505; 1,804	429	NE	0,8866	
	ECOG PS zu Studien-einschluss								0,6762
	0	50	10	0,904	0,230; 3,545	NE	NE	0,8845	
	1	154	51	0,826	0,439; 1,556	201	197	0,5540	
	Zeit seit der Diagnose der metastasierten Erkrankung								0,7677
	< 18 Monate	85	20	1,027	0,400; 2,638	NE	NE	0,9551	

	≥ 18 Monate	119	41	0,720	0,351; 1,479	416	197	0,3698	
	Anzahl der Therapielinien								0,8621
	≤ 3	96	28	0,789	0,343; 1,815	416	197	0,5756	
	> 3	108	33	0,827	0,369; 1,853	429	NE	0,6441	
	Anzahl Therapielinien der metast. Erkrankung								0,5039
	≤ 3	125	37	0,994	0,468; 2,111	416	197	0,9881	
	> 3	79	24	0,586	0,235; 1,458	429	NE	0,2451	
	KRAS-Mutation								0,9958
	Ja	64	23	0,720	0,246; 2,109	416	NE	0,5470	
	Nein	79	26	0,897	0,394; 2,044	201	NE	0,7964	
	Unbekannt	61	12	0,733	0,204; 2,641	429	197	0,6339	

a: Der p-Wert des Interaktionstests vergleicht die beiden in der jeweiligen Kategorie genannten Subgruppen. Dieser p-Wert ist zweiseitig.
Quelle: SCO:SSiS, 2015 (44)

Die Subgruppenanalyse in Bezug auf die Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE zeigt für die untersuchten Subgruppen keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich dieser Ereignisse.

Tabelle 4-176: Subgruppenanalyse der „Zeit bis zum Auftreten des ersten unerwünschten Ereignisses, das zum Studienabbruch führte“ – Ergebnisse eines logistischen Regressionsmodells angepasst für die Gesamtpopulation aus RCT CONCUR (SAF)

Studie	**Subgruppenanalyse für Zeit bis zum Auftreten des ersten UE, das zum Studienabbruch führte**								
CONCUR 15808 – Gesamt-population				**HR (Regorafenib/Placebo)**		**Median (Tage)**			
	Subgruppen-variable	**N**	**Anzahl Ereig-nisse**	**Schätzung**	**95%-KI**	**Reg + BSC**	**Pla + BSC**	**p-Wert Log-Rank-Test**	**Interak-tionstest p-Wert[a]**
	Geschlecht								0,5804
	Männlich	118	16	2,000	0,445; 8,982	NE	197	0,3565	
	Weiblich	86	7	1,754	0,340; 9,049	NE	NE	0,4965	
	Alter								0,9891
	< 65 Jahre	153	15	1,163	0,351; 3,849	NE	197	0,8047	
	≥ 65 Jahre	51	8	> 1000	< 0,001; NE	NE	NE	0,1703	
	Metastasierung								0,6343
	solitär	49	8	1,432	0,279; 7,351	NE	197	0,6651	
	multipel	155	15	2,291	0,502; 10,448	NE	NE	0,2713	
	ECOG PS zu Studien-einschluss								0,6699
	0	50	9	2,941	0,361; 23,973	NE	NE	0,2910	
	1	154	14	1,425	0,384; 5,292	NE	197	0,5947	
	Zeit seit der Diagnose der metastasierten Erkrankung								0,8953
	< 18 Monate	85	9	1,517	0,294; 7,839	NE	NE	0,6165	

	≥ 18 Monate	119	14	2,084	0,458; 9,495	NE	197	0,3320	
	Anzahl der Therapielinien								0,3968
	≤ 3	96	12	1,302	0,342; 4,959	NE	197	0,6982	
	> 3	108	11	3,539	0,442; 28,330	NE	NE	0,2041	
	Anzahl Therapielinien der metast. Erkrankung								0,8621
	≤ 3	125	16	1,678	0,465; 6,048	NE	197	0,4241	
	> 3	79	7	2,329	0,270; 20,070	NE	NE	0,4285	
	KRAS-Mutation								0,673
	Ja	64	5	> 1000	< 0,001; NE	NE	NE	0,3693	
	Nein	79	8	2,976	0,354; 25,013	NE	NE	0,2930	
	Unbekannt	61	10	1,216	0,309; 4,790	NE	197	0,7794	

a: Der p-Wert des Interaktionstests vergleicht die beiden in der jeweiligen Kategorie genannten Subgruppen. Dieser p-Wert ist zweiseitig.
Quelle: SCO:SSiS, 2015 (44)

Die Subgruppenanalyse in Bezug auf die Zeit bis zum Auftreten eines UE, das zum Studienabbruch führte, zeigt für die untersuchten Subgruppen keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich dieser Ereignisse.

4.3.1.3.2.5.2 Ergänzende Analysen: Inzidenzen von UE

Die Inzidenzeffektberechnungen unterliegen wegen der unterschiedlich langen Beobachtungszeiten einem hohen Verzerrungspotenzial und werden daher deskriptiv und unterstützend dargestellt, stellen jedoch nicht die primäre Subgruppenanalyse in Bezug auf den Verträglichkeitsendpunkt dar.

Studie CORRECT 14387

Auf der Basis eines logistischen Regressionsmodells, das für die Studie 14387 angepasst wurde, wurden Subgruppenanalysen der Sicherheitspopulation hinsichtlich des Auftretens von UE vom Grad 3 + 4, vom Grad ≥ 3, vom Grad ≥ 4, SUE und UE, die zur dauerhaften Beendigung der Studientherapie führten, durchgeführt (siehe Tabelle 4-177 bis Tabelle 4-181).

Tabelle 4-177: Subgruppenanalyse für „Unerwünschte Ereignisse (UE) vom Grad 3 + 4“ – Ergebnisse eines logistischen Regressionsmodells angepasst für RCT CORRECT (SAF)

CORRECT 14387		**Inzidenz von UE Grad 3 + 4 unter**		**Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC**				
Kovariable	**Kategorie**	**Regorafenib 160 mg**	**Placebo**	**Relatives Risiko (95%-KI)**	**Absolutes Risiko (95%-KI)**	**Odds Ratio (95%-KI)**	**p-Wert CMH***	**p-Werte Interaktionstests* RR AR OR**
Ethnie, n (%)	Kaukasier	281/389 (72,2)	91/200 (45,5)	1,59 (1,35; 1,87)	-0,27 (-0,35; -0,19)	3,12 (2,18; 4,45)	< 0,00001	0,339 0,1491 0,0675
	Nicht-Kaukasier	94/111 (84,7)	24/53 (45,3)	1,87 (1,38; 2,54)	-0,39 (-0,54; -0,24)	6,68 (3,16; 14,11)	< 0,00001	
Geschlecht, n (%)	Männlich	226/307 (73,6)	70/152 (46,1)	1,6 (1,33; 1,92)	-0,28 (-0,37; -0,18)	3,27 (2,17; 4,91)	< 0,00001	0,5907 0,4985 0,4485
	Weiblich	149/193 (77,2)	45/101 (44,6)	1,73 (1,38; 2,18)	-0,33 (-0,44; -0,21)	4,21 (2,51; 7,07)	< 0,00001	
Altersgruppe, n (%)	< 65 Jahre	230/307 (74,9)	79/164 (48,2)	1,56 (1,31; 1,85)	-0,27 (-0,36; -0,18)	3,21 (2,15; 4,8)	< 0,00001	0,2602 0,3003 0,3394
	≥ 65 Jahre	145/193 (75,1)	36/89 (40,5)	1,86 (1,43; 2,42)	-0,35 (-0,47; -0,23)	4,45 (2,61; 7,59)	< 0,00001	
Region, n (%)	Nordamerika, Westeuropa, Israel, Australien	307/417 (73,6)	100/211 (47,4)	1,55 (1,33; 1,81)	-0,26 (-0,34; -0,18)	3,1 (2,19; 4,38)	< 0,00001	0,1121 0,1026 0,0594
	Asien	58/67 (86,6)	14/34 (41,2)	2,1 (1,39; 3,18)	-0,45 (-0,64; -0,27)	9,21 (3,46; 24,52	< 0,00001	
	Südamerika, Türkei, Osteuropa	10/16 (62,5)	1/8 (12,5)	5,0 (0,77; 32,51)	-0,5 (-0,83; -0,17)	11,67 (1,14; 119,54)	0,0233	
Zeit seit Diagnose der metastasierten	< 18 Monate	60/89 (67,4)	25/49 (51,0)	1,32 (0,97; 1,8)	-0,16 (-0,33; 0,01)	1,99 (0,97; 4,06)	0,059	0,1439 0,09

CORRECT 14387		**Inzidenz von UE Grad 3 + 4 unter**		**Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC**				
Kovariable	**Kategorie**	**Regorafenib 160 mg**	**Placebo**	**Relatives Risiko (95%-KI)**	**Absolutes Risiko (95%-KI)**	**Odds Ratio (95%-KI)**	**p-Wert CMH***	**p-Werte Interaktions-tests* RR AR OR**
Erkrankung bis Randomisierung, n (%)	≥ 18 Monate	315/411 (76,6)	90/204 (44,1)	1,74 (1,48; 2,05)	-0,33 (-0,4; -0,25)	4,16 (2,9; 5,95)	< 0,00001	0,0715
Vorherige Antitumortherapie, n (%)	FOIB	171/238 (71,9)	57/134 (42,5)	1,69 (1,37; 2,09)	-0,29 (-0,39; -0,19)	3,45 (2,21; 5,37)	< 0,00001	0,7049 0,9796 0,8297
	FOIBE	204/262 (77,9)	58/119 (48,7)	1,6 (1,31; 1,94)	-0,29 (-0,39; -0,19)	3,7 (2,33; 5,88)	< 0,00001	
Anzahl vorheriger Therapielinien	≤ 3	141/202 (69,8)	45/98 (45,9)	1,52 (1,2; 1,92)	-0,24 (-0,36; -0,12)	2,72 (1,65; 4,48)	0,0001	0,3796 0,2096 0,1416
	> 3	234/298 (78,5)	70/155 (45,2)	1,74 (1,45; 2,09)	-0,33 (-0,42; -0,24)	4,44 (2,92; 6,76)	< 0,00001	
Anzahl vorheriger Therapielinien seit Diagnose des metastasierten Stadiums, n (%)	≤ 3	184/256 (71,9)	58/135 (43,0)	1,67 (1,36; 2,06)	-0,29 (-0,39; -0,19)	3,39 (2,19; 5,25)	< 0,00001	0,8283 0,8853 0,6959
	> 3	191/244 (78,3)	57/118 (48,3)	1,62 (1,33; 1,98)	-0,3 (-0,4; -0,2)	3,86 (2,41; 6,18)	< 0,00001	
KRAS-Mutation bei Studieneinschluss, n (%)	Nein	153/203 (75,4)	42/92 (45,7)	1,65 (1,3; 2,09)	-0,3 (-0,41; -0,18)	3,64 (2,17; 6,13)	< 0,00001	0,3586 0,4868 0,7466
	Ja	198/270 (73,3)	69/157 (44,0)	1,67 (1,38; 2,02)	-0,29 (-0,39; -0,2)	3,51 (2,32; 5,31)	< 0,00001	
ECOG Status bei Studieneinschluss, n (%)	0	193/263 (73,4)	59/144 (41,0)	1,79 (1,45; 2,21)	-0,32 (-0,42; -0,23)	3,97 (2,58; 6,11)	< 0,00001	0,2168 0,3447 0,4707
	1	182/237 (76,8)	56/109 (51,4)	1,49 (1,23; 1,82)	-0,25 (-0,36; -0,15)	3,13 (1,93; 5,07)	< 0,0001	
Lokalisation des	Kolon	230/318 (72,3)	84/171 (49,1)	1,47	-0,23	2,71	< 0,0001	0,0779

CORRECT 14387		**Inzidenz von UE Grad 3 + 4 unter**		**Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC**				
Kovariable	**Kategorie**	**Regorafenib 160 mg**	**Placebo**	**Relatives Risiko (95%-KI)**	**Absolutes Risiko (95%-KI)**	**Odds Ratio (95%-KI)**	**p-Wert CMH***	**p-Werte Interaktions-tests* RR AR OR**
Primärtumors, n (%)				(1,25; 1,74)	(-0,32; -0,14)	(1,84; 3,99)		0,0563
	Rektum	122/151 (80,8)	27/68 (39,7)	2,03 (1,5; 2,76)	-0,41 (-0,54; -0,28)	6,39 (3,39; 12,02)	< 0,0001	0,046
	Kolon + Rektum	22/30 (73,3)	4/14 (28,6)	2,57 (1,09; 6,04)	-0,45 (-0,73; -0,16)	6,88 (1,67; 28,27)	0,0054	

*CMH – Cochran-Mantel-Haenszel-Test, RR - relatives Risiko, AR – absolutes Risiko; OR – Odds Ratio

FOIB: Fluoropyrimidin, Oxaliplatin, Irinotecan, Bevacizumab; FOIBE: Fluoropyrimidin, Oxaliplatin, Irinotecan, Bevacizumab, EGFR-Antikörper

Quelle: SCO:SSiS, 2015 (44)

Tabelle 4-178: Subgruppenanalyse für unerwünschte Ereignisse (UE) vom Grad ≥ 3 – Ergebnisse eines logistischen Regressionsmodells angepasst für RCT CORRECT (SAF)

CORRECT 14387		**Inzidenz von UE Grad ≥ 3 unter**		**Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC**				
Kovariable	**Kategorie**	**Regorafenib 160 mg**	**Placebo**	**Relatives Risiko (95%-KI)**	**Absolutes Risiko (95%-KI)**	**Odds Ratio (95%-KI)**	**p-Wert CMH***	**p-Werte Interaktions-tests* RR AR OR**
Ethnie, n (%)	Kaukasier	296/389 (76,1)	100/200 (50,0)	1,52 (1,31; 1,77)	-0,26 (-0,34; -0,18)	3,18 (2,22; 4,57)	< 0,00001	0,2142 0,1287 0,0765
	Nicht-Kaukasier	94/111 (84,7)	24/53 (45,3)	1,87 (1,38; 2,54)	-0,39 (-0,54; -0,24)	6,68 (3,16; 14,11)	< 0,00001	
Geschlecht, n (%)	Männlich	236/307 (76,9)	77/152 (50,7)	1,52 (1,28; 1,8)	-0,26 (-0,35; -0,17)	3,24 (2,14; 4,9)	< 0,00001	0,3838 0,3443 0,3221
	Weiblich	154/193 (79,8)	47/101 (46,5)	1,71 (1,38; 2,14)	-0,33 (-0,45; -0,22)	4,54 (2,68; 7,67)	< 0,00001	
Altersgruppe, n (%)	< 65 Jahre	234/307 (76,2)	85/164 (51,8)	1,47 (1,25; 1,73)	-0,24 (-0,33; -0,15)	2,98 (1,99; 4,46)	< 0,00001	0,1186 0,0959 0,0859
	≥ 65 Jahre	156/193 (80,8)	39/89 (43,8)	1,84 (1,44; 2,36)	-0,37 (-0,49; -0,25)	5,41 (3,12; 9,38)	< 0,00001	
Region, n (%)	Nordamerika, Westeuropa, Israel, Australien	322/417 (77,2)	109/211 (51,7)	1,49 (1,3; 1,72)	-0,26 (-0,33; -0,18)	3,17 (2,23; 4,52)	< 0,00001	0,0707 0,0877 0,068
	Asien	58/67 (86,6)	14/34 (41,2)	2,1 (1,39; 3,18)	-0,45 (-0,64; -0,27)	9,21 (3,46; 24,52)	< 0,00001	
	Südamerika, Türkei, Osteuropa	10/16 (62,5)	1/8 (12,5)	5,0 (0,77; 32,51)	-0,5 (-0,83; -0,17)	11,67 (1,14; 119,54)	0,0233	
Zeit seit Diagnose der metastasierten	< 18 Monate	66/89 (74,2)	27/49 (55,1)	1,35 (1,02; 1,78)	-0,19 (-0,36; -0,02)	2,34 (1,12; 4,88)	0,0228	0,2197 0,1918

CORRECT 14387		**Inzidenz von UE Grad ≥ 3 unter**		**Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC**				
Kovariable	**Kategorie**	**Regorafenib 160 mg**	**Placebo**	**Relatives Risiko (95%-KI)**	**Absolutes Risiko (95%-KI)**	**Odds Ratio (95%-KI)**	**p-Wert CMH***	**p-Werte Interaktions-tests* RR AR OR**
Erkrankung bis Randomisierung, n (%)	≥ 18 Monate	324/411 (78,8)	97/204 (47,6)	1,66 (1,42; 1,93)	-0,31 (-0,39; -0,23)	4,11 (2,86; 5,9)	< 0,00001	0,1799
Vorherige Antitumortherapie, n (%)	FOIB	182/238 (76,5)	63/134 (47,0)	1,63 (1,34; 1,97)	-0,29 (-0,39; -0,19)	3,66 (2,33; 5,76)	< 0,00001	0,7201 0,8559 0,9998
	FOIBE	208/262 (79,4)	61/119 (51,3)	1,55 (1,29; 1,86)	-0,28 (-0,38; -0,18)	3,66 (2,29; 5,85)	< 0,00001	
Anzahl vorheriger Therapielinien	≤ 3	148/202 (73,3)	50/98 (51,0)	1,44 (1,16; 1,77)	-0,22 (-0,34; -0,11)	2,63 (1,59; 4,36)	0,0001	0,2306 0,1346 0,0823
	> 3	242/298 (81,2)	74/155 (47,7)	1,7 (1,43; 2,02)	-0,33 (-0,42; -0,24)	4,73 (3,08; 7,26)	< 0,00001	
Anzahl vorheriger Therapielinien seit Diagnose des metastasierten Stadiums, n (%)	≤ 3	192/256 (75,0)	64/135 (47,4)	1,58 (1,31; 1,92)	-0,28 (-0,38; -0,18)	3,33 (2,14; 5,17)	< 0,0001	0,949 0,7105 0,503
	> 3	198/244 (81,2)	60/118 (50,9)	1,6 (1,32; 1,92)	-0,3 (-0,41; -0,2)	4,16 (2,57; 6,74)	< 0,0001	
KRAS-Mutation bei Studieneinschluss, n (%)	Nein	154/203 (75,9)	44/92 (47,8)	1,59 (1,26; 1,99)	-0,28 (-0,4; -0,16)	3,43 (2,04; 5,77)	< 0,00001	0,3884 0,4735 0,6862
	Ja	212/270 (78,5)	76/157 (48,4)	1,62 (1,36; 1,93)	-0,3 (-0,39; -0,21)	3,9 (2,54; 5,97)	< 0,0001	
ECOG Status bei Studieneinschluss, n (%)	0	196/263 (74,5)	62/144 (43,1)	1,73 (1,42; 2,12)	-0,31 (-0,41; -0,22)	3,87 (2,51; 5,95)	< 0,0001	0,1734 0,3738 0,7151
	1	194/237 (81,9)	62/109 (56,9)	1,44 (1,21; 1,71)	-0,25 (-0,35; -0,14)	3,42 (2,07; 5,65)	< 0,0001	
Lokalisation des	Kolon	242/318 (76,1)	91/171 (53,2)	1,43	-0,23	2,8	< 0,0001	0,0754

CORRECT 14387		**Inzidenz von UE Grad ≥ 3 unter**		**Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC**				
Kovariable	**Kategorie**	**Regorafenib 160 mg**	**Placebo**	**Relatives Risiko (95%-KI)**	**Absolutes Risiko (95%-KI)**	**Odds Ratio (95%-KI)**	**p-Wert CMH***	**p-Werte Interaktions-tests* RR AR OR**
Primärtumors, n (%)				(1,23; 1,67)	(-0,32, -0,14)	(1,88; 4,16)		0,062
	Rektum	125/151 (82,8)	28/68 (41,2)	2,01 (1,5; 2,7)	-0,42 (-0,55; -0,28)	6,87 (3,62; 13,05)	< 0,0001	0,0561
	Kolon + Rektum	22/30 (73,3)	5/14 (35,7)	2,05 (0,98; 4,28)	-0,38 (-0,67; -0,08)	4,95 (1,27; 19,29)	0,0183	

*CMH – Cochran-Mantel-Haenszel-Test, RR - relatives Risiko, AR – absolutes Risiko; OR – Odds Ratio

FOIB: Fluoropyrimidin, Oxaliplatin, Irinotecan, Bevacizumab; FOIBE: Fluoropyrimidin, Oxaliplatin, Irinotecan, Bevacizumab, EGFR-Antikörper

Quelle: SCO:SSiS, 2015 (44)

Tabelle 4-179: Subgruppenanalyse für unerwünschte Ereignisse (UE) vom Grad ≥ 4 – Ergebnisse eines logistischen Regressionsmodells angepasst für RCT CORRECT (SAF)

CORRECT 14387		**Inzidenz von UE Grad ≥ 4 unter**		**Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC**				
Kovariable	**Kategorie**	**Regorafenib 160 mg**	**Placebo**	**Relatives Risiko (95%-KI)**	**Absolutes Risiko (95%-KI)**	**Odds Ratio (95%-KI)**	**p-Wert CMH***	**p-Werte Interaktions-tests* RR AR OR**
Ethnie, n (%)	Kaukasier	90/389 (23,1)	47/200 (23,5)	0,98 (0,72; 1,34)	0 (-0,07; 0,08)	0,98 (0,65; 1,47)	0,9212	0,9367 0,948 0,9395
	Nicht-Kaukasier	20/111 (18,0)	10/53 (18,9)	0,95 (0,48; 1,89)	0,01 (-0,12; 0,14)	0,95 (0,41; 2,19)	0,8956	
Geschlecht, n (%)	Männlich	67/307 (21,8)	35/152 (23,0)	0,95 (0,66; 1,36)	0,01 (-0,07; 0,09)	0,93 (0,59; 1,49)	0,7709	0,7962 0,7958 0,7961
	Weiblich	43/193 (22,3)	22/101 (21,8)	1,02 (0,65; 1,61)	0 (-0,1; 0,09)	1,03 (0,58; 1,84)	0,9223	
Altersgruppe, n (%)	< 65 Jahre	64/307 (20,9)	37/164 (22,6)	0,92 (0,65; 1,32)	0,02 (-0,06; 1,1)	0,9 (0,57; 1,43)	0,6662	0,6419 0,6477 0,6436
	≥ 65 Jahre	46/193 (23,8)	20/89 (22,5)	1,06 (0,67; 1,68)	-0,01 (-0,12; 0,09)	1,08 (0,59; 1,96)	0,8021	
Region, n (%)	Nordamerika, Westeuropa, Israel, Australien	101/417 (24,2)	49/211 (23,2)	1,04 (0,77; 1,41)	-0,01 (-0,08; 0,06)	1,06 (0,72; 1,56)	0,7819	0,4485 0,4781 0,4515
	Asien	8/67 (11,9)	7/34 (20,6)	0,58 (0,23; 1,46)	0,09 (-0,07; 0,24)	0,52 (0,17; 1,59)	0,2505	
	Südamerika, Türkei, Osteuropa	1/16 (6,3)	1/8 (12,5)	0,5 (0,04; 7)	0,06 (-0,2; 0,32)	0,47 (0,03; 8,6)	0,6092	
Zeit seit Diagnose der metastasierten	< 18 Monate	25/89 (28,1)	11/49 (22,5)	1,25 (0,67; 2,32)	-0,06 (-0,21; 0,09)	1,35 (0,6; 3,05)	0,4718	0,3719 0,3786

CORRECT 14387		**Inzidenz von UE Grad ≥ 4 unter**		**Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC**				
Kovariable	**Kategorie**	**Regorafenib 160 mg**	**Placebo**	**Relatives Risiko (95%-KI)**	**Absolutes Risiko (95%-KI)**	**Odds Ratio (95%-KI)**	**p-Wert CMH***	**p-Werte Interaktions-tests* RR AR OR**
Erkrankung bis Randomisierung, n (%)	≥ 18 Monate	85/411 (20,7)	46/204 (22,6)	0,92 (0,67; 1,26)	0,02 (-0,05; 0,09)	0,9 (0,6; 1,34)	0,5946	0,3737
Vorherige Antitumortherapie, n (%)	FOIB	56/238 (23,5)	31/134 (23,1)	1,02 (0,69; 1,49)	0 (-0,09; 0,09)	1,02 (0,62; 1,69)	0,9312	0,7943 0,7996 0,7958
	FOIBE	54/262 (20,6)	26/119 (21,9)	0,94 (0,62; 1,43)	0,01 (-0,08; 0,1)	0,93 (0,55; 1,57)	0,7836	
Anzahl vorheriger Therapielinien	≤ 3	43/202 (21,3)	24/98 (24,5)	0,87 (0,56; 1,35)	0,03 (-0,07; 0,13)	0,83 (0,47; 1,48)	0,5329	0,5059 0,5053 0,5057
	> 3	67/298 (22,5)	33/155 (21,3)	1,06 (0,73; 1,53)	-0,01 (-0,09; 0,07)	1,07 (0,67; 1,72)	0,7717	
Anzahl vorheriger Therapielinien seit Diagnose des metastasierten Stadiums, n (%)	≤ 3	54/256 (21,1)	30/135 (22,2)	0,95 (0,64; 1,41)	0,01 (-0,07; 0,1)	0,94 (0,56; 1,55)	0,7964	0,848 0,8525 0,8493
	> 3	56/244 (23,0)	27/118 (22,9)	1,0 (0,67; 1,5)	0 (-0,09; 0,09)	1,0 (0,6; 1,69)	0,9883	
KRAS-Mutation bei Studieneinschluss, n (%)	Nein	34/203 (16,8)	21/92 (22,8)	0,73 (0,45; 1,19)	0,06 (-0,04; 0,16)	0,68 (0,37; 1,25)	0,2152	0,3282 0,3352 0,3288
	Ja	70/270 (25,9)	35/157 (22,3)	1,16 (0,82; 1,66)	-0,04 (-0,12; 0,05)	1,22 (0,77; 1,94)	0,4011	
ECOG Status bei Studieneinschluss, n (%)	0	41/263 (15,6)	23/144 (16,0)	0,98 (0,61; 1,56)	0 (-0,07; 0,08)	0,97 (0,56; 1,7)	0,9193	0,8799 0,7951 0,8537
	1	69/237 (29,1)	34/109 (31,2)	0,93 (0,66; 1,31)	0,02 (-0,08; 0,13)	0,91 (0,55; 1,48)	0,6949	
Lokalisation des	Kolon	74/318 (23,3)	43/171 (25,2)	0,93	0,02	0,9	0,6432	0,7525

CORRECT 14387		**Inzidenz von UE Grad ≥ 4 unter**		**Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC**				
Kovariable	**Kategorie**	**Regorafenib 160 mg**	**Placebo**	**Relatives Risiko (95%-KI)**	**Absolutes Risiko (95%-KI)**	**Odds Ratio (95%-KI)**	**p-Wert CMH***	**p-Werte Interaktions-tests* RR AR OR**
Primärtumors, n (%)				(0,67; 1,28)	(-0,06; 0,1)	(0,59; 1,39)		0,7481
	Rektum	30/151 (19,9)	12/68 (17,7)	1,13 (0,61; 2,06)	-0,02 (-0,13; 0,09)	1,16 (0,55; 2,43)	0,7	0,7509
	Kolon + Rektum	6/30 (20,0)	2/14 (14,3)	1,4 (0,32; 6,08)	-0,06 (-0,29; 0,18)	1,5 (0,26; 8,58)	0,6509	

*CMH – Cochran-Mantel-Haenszel-Test, RR - relatives Risiko, AR – absolutes Risiko; OR – Odds Ratio
FOIB: Fluoropyrimidin, Oxaliplatin, Irinotecan, Bevacizumab; FOIBE: Fluoropyrimidin, Oxaliplatin, Irinotecan, Bevacizumab, EGFR-Antikörper
Quelle: SCO:SSiS, 2015 (44)

Tabelle 4-180: Subgruppenanalyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) – Ergebnisse eines logistischen Regressionsmodells angepasst für RCT CORRECT (SAF)

CORRECT 14387		**Inzidenz von SUE unter**		**Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC**				
Kovariable	**Kategorie**	**Regorafenib 160 mg**	**Placebo**	**Relatives Risiko (95%-KI)**	**Absolutes Risiko (95%-KI)**	**Odds Ratio (95%-KI)**	**p-Wert CMH***	**p-Werte Interaktions-tests* RR AR OR**
Ethnie, n (%)	Kaukasier	176/389 (45,2)	80/200 (40,0)	1,13 (0,92; 1,38)	-0,05 (-0,14; 0,03)	1,24 (0,88; 1,75)	0,2244	0,6845 0,6426 0,6566
	Nicht-Kaukasier	43/111 (38,7)	20/53 (37,7)	1,03 (0,68; 1,56)	-0,01 (-0,17; 0,15)	1,04 (0,53; 2,05)	0,902	
Geschlecht, n (%)	Männlich	122/307 (39,7)	59/152 (38,3)	1,02 (0,8; 1,3)	-0,01 (-0,1; 0,09)	1,04 (0,7; 1,55)	0,849	0,3069 0,2608 0,272
	Weiblich	97/193 (50,3)	41/101 (40,6)	1,24 (0,94; 1,63)	-0,1 (-0,22; 0,02)	1,48 (0,91; 2,41)	0,1154	
Altersgruppe, n (%)	< 65 Jahre	137/307 (44,6)	64/164 (39,0)	1,14 (0,91; 1,44)	-0,06 (-0,15; 0,04)	1,26 (0,86; 1,85)	0,2422	0,6605 0,6513 0,6539
	≥ 65 Jahre	82/193 (42,5)	36/89 (40,5)	1,05 (0,78; 1,42)	-0,02 (-0,14; 0,1)	1,09 (0,65; 1,81)	0,7476	
Region, n (%)	Nordamerika, Westeuropa, Israel, Australien	196/417 (47,0)	87/211 (41,2)	1,14 (0,94; 1,38)	-0,06 (-0,14; 0,02)	1,26 (0,9; 1,77)	0,1702	0,4647 0,4255 0,438
	Asien	19/67 (28,4)	12/34 (35,3)	0,8 (0,44; 1,45)	0,07 (-0,12; 0,26)	0,73 (0,3; 1,75)	0,4773	
	Südamerika, Türkei, Osteuropa	4/16 (25,0)	1/8 (12,5)	2,0 (0,27; 15,08	-0,13 (-0,44; 0,19)	2,33 (0,22; 25,24)	0,4865	
Zeit seit Diagnose der metastasierten	< 18 Monate	43/89 (48,3)	24/49 (49,0)	0,99 (0,69; 1,41)	0,01 (-0,17; 0,18)	0,97 (0,48; 1,96)	0,9406	0,4748 0,5255

CORRECT 14387		**Inzidenz von SUE unter**		**Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC**				
Kovariable	**Kategorie**	**Regorafenib 160 mg**	**Placebo**	**Relatives Risiko (95%-KI)**	**Absolutes Risiko (95%-KI)**	**Odds Ratio (95%-KI)**	**p-Wert CMH***	**p-Werte Interaktions-tests* RR AR OR**
Erkrankung bis Randomisierung, n (%)	≥ 18 Monate	176/411 (42,8)	76/204 (37,3)	1,15 (0,93; 1,42)	-0,06 (-0,14; 0,03)	1,26 (0,89; 1,78)	0,1866	0,5145
Vorherige Antitumortherapie, n (%)	FOIB	96/238 (40,3)	54/134 (40,3)	1,0 (0,77; 1,29)	0 (-0,1; 0,1)	1,0 (0,65; 1,54)	0,9943	0,2993 0,2769 0,2831
	FOIBE	123/262 (47,0)	46/119 (38,7)	1,21 (0,94; 1,58)	-0,08 (-0,19; 0,02)	1,4 (0,9; 2,18)	0,1316	
Anzahl vorheriger Therapielinien	≤ 3	85/202 (42,1)	42/98 (42,9)	0,98 (0,74; 1,3)	0,01 (-0,11; 0,13)	0,97 (0,59; 1,58)	0,8984	0,2848 0,2839 0,284
	> 3	134/298 (45,0)	58/155 (37,4)	1,2 (0,95; 1,53)	-0,08 (-0,17; 0,02)	1,37 (0,92; 2,03)	0,1234	
Anzahl vorheriger Therapielinien seit Diagnose des metastasierten Stadiums, n (%)	≤ 3	110/256 (43,0)	56/135 (41,5)	1,04 (0,81; 1,32)	-0,01 (-0,12; 0,09)	1,06 (0,7; 1,62)	0,7775	0,4353 0,4372 0,4366
	> 3	109/244 (44,7)	44/118 (37,3)	1,2 (0,91; 1,57)	-0,07 (-0,18; 0,03)	1,36 (0,87; 2,13)	0,1831	
KRAS-Mutation bei Studieneinschluss, n (%)	Nein	84/203 (41,4)	36/92 (39,1)	1,06 (0,78; 1,43)	-0,02 (-0,14; 0,1)	1,1 (0,66; 1,82)	0,7161	0,5219 0,495 0,4981
	Ja	119/270 (44,1)	63/157 (40,1)	1,1 (0,87; 1,39)	-0,04 (-0,14; 0,06)	1,18 (0,79; 1,75)	0,4271	
ECOG Status bei Studieneinschluss, n (%)	0	97/263 (36,9)	43/144 (29,9)	1,24 (0,92; 1,66)	-0,07 (-0,17; 0,02)	1,37 (0,89; 2,12)	0,1545	0,2238 0,2998 0,2757
	1	122/237 (51,5)	57/109 (52,3)	0,98 (0,79; 1,22)	0,01 (-0,11; 0,12)	0,97 (0,61; 1,52)	0,8878	
Lokalisation des	Kolon	143/318 (45,0)	73/171 (42,7)	1,05	-0,02	1,1	0,6288	0,6551

CORRECT 14387		**Inzidenz von SUE unter**		**Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC**				
Kovariable	**Kategorie**	**Regorafenib 160 mg**	**Placebo**	**Relatives Risiko (95%-KI)**	**Absolutes Risiko (95%-KI)**	**Odds Ratio (95%-KI)**	**p-Wert CMH***	**p-Werte Interaktions-tests* RR AR OR**
Primärtumors, n (%)				(0,85; 1,3)	(-0,11; 0,07)	(0,75; 1,6)		0,6955 0,6819
	Rektum	65/151 (43,1)	23/68 (33,8)	1,27 (0,87; 1,86)	-0,09 (-0,23; 0,05)	1,48 (0,81; 2,69)	0,1987	
	Kolon + Rektum	11/30 (36,7)	4/14 (28,6)	1,28 (0,5; 3,33)	-0,08 (-0,37; 0,21)	1,45 (0,37; 5,74)	0,6019	

*CMH – Cochran-Mantel-Haenszel-Test, RR - relatives Risiko, AR – absolutes Risiko; OR – Odds Ratio

FOIB: Fluoropyrimidin, Oxaliplatin, Irinotecan, Bevacizumab; FOIBE: Fluoropyrimidin, Oxaliplatin, Irinotecan, Bevacizumab, EGFR-Antikörper

Quelle: SCO:SSiS, 2015 (44)

Tabelle 4-181: Subgruppenanalyse für unerwünschte Ereignisse (UE), die zum Studienabbruch führten – Ergebnisse eines logistischen Regressionsmodells angepasst für RCT CORRECT (SAF)

CORRECT 14387		**Inzidenz von UE, die zum Studienabbruch führten, unter**		**Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC**				
Kovariable	**Kategorie**	**Regorafenib 160 mg**	**Placebo**	**Relatives Risiko (95%-KI)**	**Absolutes Risiko (95%-KI)**	**Odds Ratio (95%-KI)**	**p-Wert CMH***	**p-Werte Interaktions-tests* RR AR OR**
Ethnie, n (%)	Kaukasier	67/389 (17,2)	28/200 (14,0)	1,23 (0,82; 1,85)	-0,03 (-0,09; 0,03)	1,28 (0,79; 2,06)	0,3142	0,1738 0,1927 0,176
	Nicht-Kaukasier	21/111 (18,9)	4/53 (7,6)	2,51 (0,91; 6,94)	-0,11 (-0,22; -0,01)	2,86 (0,93; 8,8)	0,0589	
Geschlecht, n (%)	Männlich	49/307 (16,0)	19/152 (12,5)	1,28 (0,78; 2,09)	-0,03 (-0,1; 0,03)	1,33 (0,75; 2,35)	0,3265	0,5931 0,4887 0,5734
	Weiblich	39/193 (20,2)	13/101 (12,9)	1,57 (0,88; 2,8)	-0,07 (-0,16; 0,01)	1,71 (0,87; 3,38)	0,1181	
Altersgruppe, n (%)	< 65 Jahre	54/307 (17,6)	18/164 (11,0)	1,6 (0,97; 2,64)	-0,07 (-0,13; 0)	1,73 (0,98; 3,06)	0,0577	0,3561 0,4068 0,3637
	≥ 65 Jahre	34/193 (17,6)	14/89 (15,7)	1,12 (0,63; 1,98)	-0,02 (-0,11; 0,07)	1,15 (0,58; 2,26)	0,6958	
Region, n (%)	Nordamerika, Westeuropa, Israel, Australien	73/417 (17,5)	29/211 (13,7)	1,27 (0,86; 1,89)	-0,04 (-0,1; 0,02)	1,33 (0,84; 2,12)	0,2277	0,5708 0,5594 0,5662
	Asien	14/67 (20,9)	3/34 (8,8)	2,37 (0,73; 7,68)	-0,12 (-0,26; 0,02)	2,73 (0,73; 10,25)	0,1273	
	Südamerika, Türkei, Osteuropa	1/16 (6,3)	0/8 (0)	1,0 (0,04; 26,76)	-0,06 (-0,18; 0,06)	1,0 (0,03; 33,32)	0,4795	
Zeit seit Diagnose der	< 18 Monate	13/89 (14,6)	8/49 (16,3)	0,89	0,02	0,88	0,7886	0,2481

CORRECT 14387		**Inzidenz von UE, die zum Studienabbruch führten, unter**		**Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC**				
Kovariable	**Kategorie**	**Regorafenib 160 mg**	**Placebo**	**Relatives Risiko (95%-KI)**	**Absolutes Risiko (95%-KI)**	**Odds Ratio (95%-KI)**	**p-Wert CMH***	**p-Werte Interaktions-tests* RR AR OR**
metastasierten Erkrankung bis Randomisierung, n (%)				(0,4; 2,01)	(-0,11; 0,14)	(0,34; 2,29)		0,2378 0,2455
	≥ 18 Monate	75/411 (18,3)	24/204 (11,8)	1,55 (1,01; 2,38)	-0,06 (-0,12; -0,01)	1,67 (1,02; 2,74)	0,0396	
Vorherige Antitumortherapie, n (%)	FOIB	41/238 (17,2)	18/134 (13,4)	1,28 (0,77; 2,14)	-0,04 (-0,11; 0,04)	1,34 (0,74; 2,44)	0,3369	0,6528 0,659 0,6533
	FOIBE	47/262 (17,9)	14/119 (11,8)	1,52 (0,87; 2,66)	-0,06 (-0,14; 0,01)	1,64 (0,86; 3,11)	0,1282	
Anzahl vorheriger Therapielinien	≤ 3	34/202 (16,8)	14/98 (14,3)	1,18 (0,66; 2,09)	-0,03 (-0,11; 0,06)	1,21 (0,62; 2,39)	0,5733	0,47 0,4745 0,47
	> 3	54/298 (18,1)	18/155 (11,6)	1,56 (0,95; 2,56)	-0,07 (-0,13; 0)	1,68 (0,95; 2,99)	0,0726	
Anzahl vorheriger Therapielinien seit Diagnose des metastasierten Stadiums, n (%)	≤ 3	43/256 (16,8)	17/135 (12,6)	1,33 (0,79; 2,25)	-0,04 (-0,11; 0,03)	1,4 (0,77; 2,57)	0,2734	0,8264 0,7777 0,8179
	> 3	45/244 (18,4)	15/118 (12,7)	1,45 (0,84; 2,49)	-0,06 (-0,13; 0,02)	1,55 (0,83; 2,92)	0,1699	
KRAS-Mutation bei Studieneinschluss, n (%)	Nein	32/203 (15,8)	11/92 (12,0)	1,32 (0,7; 2,5)	-0,04 (-0,12; 0,05)	1,38 (0,66; 2,87)	0,3915	0,9796 0,9753 0,983
	Ja	48/270 (17,8)	20/157 (12,7)	1,4 (0,86; 2,26)	-0,05 (-0,12; 0,02)	1,48 (0,84; 2,6)	0,1705	
ECOG Status bei Studieneinschluss, n (%)	0	40/263 (15,2)	13/144 (9,0)	1,68 (0,93; 3,04)	-0,06 (-0,13; 0)	1,81 (0,93; 3,5)	0,0768	0,3364 0,542 0,3654
	1	48/237 (20,3)	19/109 (17,4)	1,16 (0,72; 1,88)	-0,03 (-0,12; 0,06)	1,2 (0,67; 2,16)	0,5378	

CORRECT 14387		**Inzidenz von UE, die zum Studienabbruch führten, unter**		**Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC**				
Kovariable	**Kategorie**	**Regorafenib 160 mg**	**Placebo**	**Relatives Risiko (95%-KI)**	**Absolutes Risiko (95%-KI)**	**Odds Ratio (95%-KI)**	**p-Wert CMH***	**p-Werte Interaktions-tests* RR AR OR**
Lokalisation des Primärtumors, n (%)	Kolon	58/318 (18,2)	23/171 (13,5)	1,36 (0,87; 2,12)	-0,05 (-0,11; 0,02)	1,44 (0,85; 2,42)	0,1748	0,9461 0,9866 0,9526
	Rektum	26/151 (17,2)	8/68 (11,8)	1,46 (0,7; 3,06)	-0,05 (-0,15; 0,04)	1,56 (0,67; 3,65)	0,3036	
	Kolon + Rektum	4/30 (13,3)	1/14 (7,1)	1,87 (0,23; 15,21)	-0,06 (-0,24; 0,12)	2,0 (0,2; 19,75)	0,5513	

*CMH – Cochran-Mantel-Haenszel-Test, RR - relatives Risiko, AR – absolutes Risiko; OR – Odds Ratio
FOIB: Fluoropyrimidin, Oxaliplatin, Irinotecan, Bevacizumab; FOIBE: Fluoropyrimidin, Oxaliplatin, Irinotecan, Bevacizumab, EGFR-Antikörper
Quelle: SCO:SSiS, 2015 (44)

Studie CONCUR 15808 – Label-konforme Teilpopulation

Auf der Basis eines logistischen Regressionsmodells, das für die Studie 15808 angepasst wurde, wurden Subgruppenanalysen der Sicherheitspopulation hinsichtlich des Auftretens von UE, UE der Summe des Grades 3 + 4, UE der Grade ≥ 3, UE der Grade ≥ 4, SUE sowie für unerwünschte Ereignisse (UE), die zum Studienabbruch führten durchgeführt (siehe Tabelle 4-182 bis Tabelle 4-185). Die in der Gesamtpopulation enthaltenen Subgruppen nach dem BRAF-Mutationsstatus wurden für die Label-konforme Teilpopulation nicht durchgeführt, da der BRAF-Status nur bei einem einzigen Patienten postiv und bei 79% unbekannt ist. Daher ist hier eine Subgruppenanalyse nicht sinnvoll.

Tabelle 4-182: Subgruppenanalyse für unerwünschte Ereignisse (UE) von Grad 3 + 4 – Ergebnisse eines logistischen Regressionsmodells angepasst für die Label-konforme Teilpopulation der Studie CONCUR (SAF)

CONCUR 15808 – Label-konforme Teilpopulation		**Inzidenz von UE Grad 3 + 4 unter**		**Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC**				
Kovariable	**Kategorie**	**Regorafenib 160 mg**	**Placebo**	**Relatives Risiko (95%-KI)**	**Absolutes Risiko (95%-KI)**	**Odds Ratio (95%-KI)**	**p-Wert CMH***	**p-Werte Interaktionstests* RR AR OR**
Geschlecht, n (%)	Männlich	21/31 (68)	5/11 (45)	1,49 (0,75; 2,98)	-0,22 (-0,56; 0,11)	2,52 (0,62; 10,28)	0,1963	0,6391 0,7450 0,8415
	Weiblich	15/19 (79)	9/14 (64)	1,23 (0,78; 1,93)	-0,15 (-0,46; 0,16)	2,08 (0,44; 9,84)	0,3574	
Altersgruppe, n (%)	< 65 Jahre	24/35 (68)	13/22 (59)	1,16 (0,77; 1,76)	-0,09 (-0,35; 0,16)	1,51 (0,50; 4,58)	0,4693	0,2811 0,2637 0,2505
	≥ 65 Jahre	12/15 (80)	1/3 (33)	2,40 (0,47; 12,13)	-0,47 (-1,04; 0,10)	8,00 (0,53; 120,65)	0,1094	
Metastasierung	solitär	7 (64)	2 (40)	1,59 (0,5; 5,09)	-0,24 (-0,75; 0,28)	2,63 (0,3; 23)	0,3924	0,6756 0,7537 0,8065
	multipel	29 (74)	12 (60)	1,24 (0,83; 1,85)	-0,14 (-0,4; 0,11)	1,93 (0,61; 6,09)	0,2609	
Zeit seit Diagnose der metastasierten Erkrankung bis Randomisierung, n (%)	< 18 Monate	12/16 (75)	2/8 (25)	3,00 (0,87; 10,30)	-0,50 (-0,87; -0,13)	9,00 (1,27; 63,89)	0,0219	0,0377 0,0458 0,0546
	≥ 18 Monate	24/34 (71)	12/17 (71)	1,00 (0,69; 1,46)	0,00 (-0,27; 0,27)	10,, (0,28; 3,59)	1,0000	
ECOG Status bei Studieneinschluss, n (%)	0	11/15 (73)	3/7 (43)	1,71 (0,69; 4,24)	-0,30 (-0,73; 0,12)	3,67 (0,56; 24,13)	0,1763	0,4239 0,4416 0,4605
	1	25/35 (71)	11/18 (61)	1,17 (0,76; 1,79)	-0,10 (-0,37; 0,17)	1,59 (0,48; 5,27)	0,4503	

CONCUR 15808 – Label-konforme Teilpopulation		**Inzidenz von UE Grad 3 + 4 unter**		**Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC**				
Kovariable	**Kategorie**	**Regorafenib 160 mg**	**Placebo**	**Relatives Risiko (95%-KI)**	**Absolutes Risiko (95%-KI)**	**Odds Ratio (95%-KI)**	**p-Wert CMH***	**p-Werte Interaktionstests* RR AR OR**
Anzahl vorheriger Therapielinien	≤ 3	16/23 (69)	3/4 (75)	0,93 (0,5; 1,74)	0,05 (-0,41; 0,52)	0,76 (0,07; 8,66)	0,8293	0,3548 0,3546 0,3576
	> 3	20/27 (74)	11/21 (52)	1,41 (0,89; 2,25)	-0,22 (-0,49; 0,05)	2,6 (0,77; 8,75)	0,1229	
Anzahl vorheriger Therapielinien seit Diagnose des metastasierten Stadiums, n (%)	≤ 3	20/28 (71)	5/11 (45)	1,57 (0,79; 3,13)	-0,26 (-0,6; 0,08)	3,0 (0,71; 12,69)	0,1331	0,4231 0,4583 0,4967
	> 3	16/22 (73)	9/14 (64)	1,13 (0,71; 1,8)	-0,08 (-0,4; 0,23)	1,48 (0,35; 6,26)	0,5971	
KRAS-Mutation bei Studieneinschluss, n (%)	Ja	14/19 (74)	3/7 (43)	1,72 (0,70; 4,21)	-0,31 (-0,72; 0,11)	3,73 (0,61; 22,86)	0,1507	0,1074 0,1181 0,1345
	Nein	12/18 (67)	8/10 (80)	0,83 (0,53; 1,31)	0,13 (-0,20; 0,46)	0,50 (0,08; 3,13)	0,4624	
	Unbekannt	10/13 (77)	3/8 (38)	2,05 (0,80; 5,27)	-0,39 (-0,80; 0,01)	5,56 (0,81; 38,16)	0,0779	

* 1. CMH - Cochran–Mantel–Haenszel test; IT – Interaktionstest; RR – relatives Risiko; AR – absolutes Risiko; OR – Odds Ratio

Der p-Wert des Interaktionstests wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells, das die Therapiegruppe, die jeweilige Subgruppe und die Behandlung nach der Studieninteraktion als Kovariate, beinhaltete, berechnet.

Quelle: SCO:SSiS, 2015 (44)

Tabelle 4-183: Subgruppenanalyse für unerwünschte Ereignisse (UE) Grad ≥ 3 – Ergebnisse eines logistischen Regressionsmodells angepasst für die Label-konforme Teilpopulation aus RCT CONCUR (SAF)

CONCUR 15808 – Label-konforme Teilpopulation		**Inzidenz von UE Grad ≥ 3 unter**		**Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC**				
Kovariable	**Kategorie**	**Regorafenib 160 mg**	**Placebo**	**Relatives Risiko (95%-KI)**	**Absolutes Risiko (95%-KI)**	**Odds Ratio (95%-KI)**	**p-Wert CMH***	**p-Werte Interaktionstests* RR AR OR**
Geschlecht, n (%)	Männlich	21 (68)	5 (45)	1,49 (0,75; 2,98)	-0,22 (-0,56; 0,11)	2,52 (0,62; 10,28)	0,1963	0,6391 0,7450 0,8587
	Weiblich	15 (79)	9 (64)	1,23 (0,78; 1,93)	-0,15 (-0,46; 0,16)	2,08 (0,44; 9,84)	0,3574	
Altersgruppe, n (%)	< 65 Jahre	24 (69)	13 (59)	1,16 (0,77; 1,76)	-0,09 (-0,35; 0,16)	1,51 (0,50; 4,58)	0,4693	0,2811 0,2637 0,2505
	≥ 65 Jahre	12 (80)	1 (33)	2,40 (0,47; 12,13)	-0,47 (-1,04; 0,10)	8,00 (0,53; 120,65)	0,1094	
Metastasierung	solitär	7 (64)	2 (40)	1,59 (0,5; 5,09)	-0,24 (-0,75; 0,28)	2,63 (0,3; 23)	0,3924	0,6756 0,7537 0,8065
	multipel	29 (74)	12 (60)	1,24 (0,83; 1,85)	-0,14 (-0,4; 0,11)	1,93 (0,61; 6,09)	0,2609	
Zeit seit Diagnose der metastasierten Erkrankung bis Randomisierung, n (%)	< 18 Monate	12 (75)	2 (25)	3,00 (0,87; 10,30)	-0,50 (-0,87; -0,13)	9,00 (1,27; 63,89)	0,0219	0,0377 0,0458 0,0546
	≥ 18 Monate	24 (71)	12 (71)	1,00 (0,69; 1,46)	0,00 (-0,27; 0,27)	1,00 (0,28; 3,59)	1,0000	
ECOG Status bei Studieneinschluss, n (%)	0	11 (73)	3 (43)	1,71 (0,69; 4,24)	-0,30 (-0,73; 0,12)	3,67 (0,56; 24,13)	0,1763	0,4239 0,4416 0,4605
	1	25 (71)	11 (61)	1,17 (0,76; 1,79)	-0,10 (-0,37; 0,17)	1,59 (0,48; 5,27)	0,4503	

CONCUR 15808 – Label-konforme Teilpopulation		**Inzidenz von UE Grad ≥ 3 unter**		**Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC**				
Kovariable	**Kategorie**	**Regorafenib 160 mg**	**Placebo**	**Relatives Risiko (95%-KI)**	**Absolutes Risiko (95%-KI)**	**Odds Ratio (95%-KI)**	**p-Wert CMH***	**p-Werte Interaktionstests* RR AR OR**
Anzahl vorheriger Therapielinien	≤ 3	16 (70)	3 (75)	0,93 (0,5; 1,74)	0,05 (-0,41; 0,52)	0,76 (0,07; 8,66)	0,8293	0,3548 0,3546 0,3576
	> 3	20 (74)	11 (52)	1,41 (0,89; 2,25)	-0,22 (-0,49; 0,05)	2,5 (0,77; 8,75)	0,1229	
Anzahl vorheriger Therapielinien seit Diagnose des metastasierten Stadiums, n (%)	≤ 3	20 (71)	5 (45)	1,57 (0,79; 3,13)	-0,26 (-0,6; 0,08)	3,0 (0,71; 12,69)	0,1331	0,4231 0,4583 0,4967
	> 3	16 (73)	9 (64)	1,13 (0,71; 1,8)	-0,08 (-0,4; 0,23)	1,48 (0,35; 6,26)	0,5971	
KRAS-Mutation bei Studieneinschluss, n (%)	Ja	14 (74)	3 (43)	1,72 (0,70; 4,21)	-0,31 (-0,72; 0,11)	3,73 (0,61; 22,86)	0,1507	0,1074 0,1181 0,1345
	Nein	12 (67)	8 (80)	0,83 (0,53; 1,31)	0,13 (-0,20; 0,46)	0,50 (0,08; 3,13)	0,4624	
	Unbekannt	10 (77)	3 (38)	2,05 (0,80; 5,27)	-0,39 (-0,80; 0,01)	5,56 (0,81; 38,16)	0,0779	

* 1. CMH - Cochran–Mantel–Haenszel test; IT – Interaktionstest; RR – relatives Risiko; AR – absolutes Risiko; OR – Odds Ratio

Der p-Wert des Interaktionstests wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells, das die Therapiegruppe, die jeweilige Subgruppe und die Behandlung nach der Studieninteraktion als Kovariate, beinhaltete, berechnet.

Quelle: SCO:SSiS, 2015 (44)

Tabelle 4-184: Subgruppenanalyse für unerwünschte Ereignisse (UE) Grad ≥ 4 – Ergebnisse eines logistischen Regressionsmodells angepasst für die Label-konforme Teilpopulation aus RCT CONCUR (SAF)

CONCUR 15808 – Label-konforme Teilpopulation		**Inzidenz von UE Grad ≥ 4 unter**		**Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC**				
Kovariable	**Kategorie**	**Regorafenib 160 mg**	**Placebo**	**Relatives Risiko (95%-KI)**	**Absolutes Risiko (95%-KI)**	**Odds Ratio (95%-KI)**	**p-Wert CMH***	**p-Werte Interaktionstests* RR AR OR**
Geschlecht, n (%)	Männlich	8 (26)	0	5,68 (0,35; 90,88)	-0,26 (-0,41; -0,1)	7,30 (0,38; 139,40)	0,0643	0,4423 0,3767 0,4580
	Weiblich	5 (26)	2 (14)	1,84 (0,42; 8,15)	-0,12 (-0,39; 0,15)	2,14 (0,35; 13,12)	0,4107	
Altersgruppe, n (%)	< 65 Jahre	9 (26)	2 (9)	2,83 (0,67; 11,90)	-0,17 (-0,35, 0,02)	3,46 (0,67; 17,83)	0,1249	0,7290 0,5204 0,7376
	≥ 65 Jahre	4 (27)	0	1,60 (0,11; 23,01)	-0,27 (-0,49; -0,04)	1,82 (0,07; 46,65)	0,3243	
Metastasierung	solitär	4 (36)	1 (20)	1,82 (0,27; 12,39)	-0,16 (-0,62; 0,29)	2,29 (0,19; 28,19)	0,5262	0,5158 0,9439 0,5893
	multipel	9 (23)	1 (5)	4,62 (0,63; 33,91)	-0,18 (-0,34; -0,02)	5,7 (0,67; 48,66)	0,0824	
Zeit seit Diagnose der metastasierten Erkrankung bis Randomisierung, n (%)	< 18 Monate	5 (31)	1 (13)	2,50 (0,35; 17,97)	-0,19 (-0,51; 0,14)	3,18 (0,30; 33,26)	0,3276	0,7436 0,9535 0,7893
	≥ 18 Monate	8 (24)	1 (6)	4,00 (0,54; 29,43)	-0,18 (-0,36; 0,00)	4,92 (0,56; 43,12)	0,1228	
ECOG Status bei Studieneinschluss, n (%)	0	0	0	0,47 (0,01; 21,19)	0 (0; 0)	0,45 (0,01; 25,16)	-	0,3685 - 0,3146
	1	13 (37)	2 (11)	3,34 (0,84; 13,23)	-0,26 (-0,48; -0,04)	4,73 (0,93; 23,94)	0,0484	

CONCUR 15808 – Label-konforme Teilpopulation		**Inzidenz von UE Grad ≥ 4 unter**		**Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC**				
Kovariable	**Kategorie**	**Regorafenib 160 mg**	**Placebo**	**Relatives Risiko (95%-KI)**	**Absolutes Risiko (95%-KI)**	**Odds Ratio (95%-KI)**	**p-Wert CMH***	**p-Werte Interaktionstests* RR AR OR**
Anzahl vorheriger Therapielinien	≤ 3	6 (26)	1 (25)	1,04 (0,17; 6,51)	-0,01 (-0,47; 0,45)	1,06 (0,09; 12,23)	0,9642	0,2592 0,378 0,2704
	> 3	7 (26)	1 (5)	5,44 (0,72; 40,89)	-0,21 (-0,4; -0,02)	7,0 (0,79; 62,24)	0,0534	
Anzahl vorheriger Therapielinien seit Diagnose des metastasierten Stadiums, n (%)	≤ 3	7 (25)	1 (9)	2,75 (0,38; 19,83)	-0,16 (-0,39; 0,07)	3,33 (0,36; 30,89)	0,2744	0,8198 0,7997 0,8138
	> 3	6 (27)	1 (7)	3,82 (0,51; 28,44)	-0,2 (-0,43; 0,03)	4,87 (0,52; 45,79)	0,1424	
KRAS-Mutation bei Studieneinschluss, n (%)	Ja	3 (16)	0	2,21 (0,13; 38,82)	-0,16 (-0,32; 0,01)	2,44 (0,11; 55,73)	0,2730	0,9244 . 0,8510
	Nein	4 (22)	1 (10)	2,22 (0,29; 17,27)	-0,12 (-0,39; 0,15)	2,57 (0,25; 26,85)	0,4269	
	Unbekannt	6 (46)	1 (13)	3,69 (0,54; 25,31)	-0,34 (-0,69; 0,02)	6,00 (0,57; 63,68)	0,1210	

* 1. CMH - Cochran–Mantel–Haenszel test; IT – Interaktionstest; RR – relatives Risiko; AR – absolutes Risiko; OR – Odds Ratio

Der p-Wert des Interaktionstests wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells, das die Therapiegruppe, die jeweilige Subgruppe und die Behandlung nach der Studieninteraktion als Kovariate, beinhaltete, berechnet.

Quelle: SCO:SSiS, 2015 (44)

Tabelle 4-185: Subgruppenanalyse für schwerwiegenden unerwünschte Ereignisse (SUE) – Ergebnisse eines logistischen Regressionsmodells angepasst für die Label-konforme Teilpopulation aus RCT CONCUR (SAF)

CONCUR 15808 – Label-konforme Teilpopulation		**Inzidenz von SUE unter**		**Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC**				
Kovariable	**Kategorie**	**Regorafenib 160 mg**	**Placebo**	**Relatives Risiko (95%-KI)**	**Absolutes Risiko (95%-KI)**	**Odds Ratio (95%-KI)**	**p-Wert CMH***	**p-Werte Interaktionstests* RR AR OR**
Geschlecht, n (%)	Männlich	10 (32)	2 (18)	1,77 (0,46; 6,87)	-0,14 (-0,42; 0,14)	2,14 (0,39; 11,81)	0,3804	0,5006 0,5632 0,5254
	Weiblich	7 (37)	5 (36)	1,03 (0,41; 2,58)	-0,01 (-0,34; 0,32)	1,05 (0,25; 4,42)	0,9477	
Altersgruppe, n (%)	< 65 Jahre	11 (31)	7 (32)	0,99 (0,45; 2,16)	0,00 (-0,24; 0,25)	0,98 (0,31; 3,09)	0,9756	0,4529 0,1166 0,4494
	≥ 65 Jahre	6 (40)	0	2,40 (0,18; 32,48)	-0,4 (-0,65; 0,15)	3,33 (0,13; 82,37)	0,1923	
Metastasierung	solitär	2 (18)	1 (20)	0,91 (0,11; 7,84)	0,02 (-0,4; 0,44)	0,89 (0,06; 12,88)	0,9334	0,774 0,6726 0,7423
	multipel	15 (38)	6 (30)	1,28 (0,59; 2,79)	-0,08 (-0,34; 0,17)	1,46 (0,46; 4,62)	0,5241	
Zeit seit Diagnose der metastasierten Erkrankung bis Randomisierung, n (%)	< 18 Monate	5 (31)	2 (25)	1,25 (0,31; 5,08)	-0,06 (-0,44; 0,31)	1,36 (0,20; 9,28)	0,7559	0,9612 0,9876 0,9722
	≥ 18 Monate	12 (35)	5 (29)	1,20 (0,50; 2,85)	-0,06 (-0,33; 0,21)	1,31 (0,37; 4,61)	0,6775	
ECOG Status bei Studieneinschluss, n (%)	0	3 (20)	2 (29)	0,70 (0,15; 3,29)	0,09 (-0,31; 0,48)	0,62 (0,08; 4,96)	0,6624	0,4364 0,3761 0,4116
	1	14 (40)	5 (28)	1,44 (0,62; 3,36)	-0,12 (-0,39; 0,14)	1,73 (0,50; 5,95)	0,3841	

CONCUR 15808 – Label-konforme Teilpopulation		**Inzidenz von SUE unter**		**Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC**				
Kovariable	**Kategorie**	**Regorafenib 160 mg**	**Placebo**	**Relatives Risiko (95%-KI)**	**Absolutes Risiko (95%-KI)**	**Odds Ratio (95%-KI)**	**p-Wert CMH***	**p-Werte Interaktionstests* RR AR OR**
Anzahl vorheriger Therapielinien	≤ 3	9 (39)	2 (50)	0,78 (0,26; 2,36)	0,11 (-0,42; 0,64)	0,64 (0,08; 5,42)	0,6886	0,5526 0,5733 0,5618
	> 3	8 (30)	5 (24)	1,24 (0,48; 3,25)	-0,06 (-0,31; 0,19)	1,35 (0,37; 4,95)	0,656	
Anzahl vorheriger Therapielinien seit Diagnose des metastasierten Stadiums, n (%)	≤ 3	11 (39)	3 (27)	1,44 (0,49; 4,2)	-0,12 (-0,44; 0,2)	1,73 (0,37; 7,96)	0,4873	0,5911 0,555 0,5743
	> 3	6 (27)	4 (29)	0,95 (0,33; 2,79)	0,01 (-0,29; 0,31)	0,94 (0,21; 4,17)	0,9334	
KRAS-Mutation bei Studieneinschluss, n (%)	Ja	5 (26)	2 (29)	0,92 (0,23; 3,71)	0,02 (-0,37; 0,41)	0,89 (0,13; 6,16)	0,9102	0,4741 0,4957 0,4850
	Nein	7 (39)	4 (40)	0,97 (0,37; 2,53)	0,01 (-0,37; 0,39)	0,95 (0,20; 4,64)	0,9548	
	Unbekannt	5 (38)	1 (13)	3,08 (0,43; 21,80)	-0,26 (-0,61; 0,09)	4,38 (0,41; 47,02)	0,2120	

* 1. CMH - Cochran–Mantel–Haenszel test; IT – Interaktionstest; RR – relatives Risiko; AR – absolutes Risiko; OR – Odds Ratio

Der p-Wert des Interaktionstests wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells, das die Therapiegruppe, die jeweilige Subgruppe und die Behandlung nach der Studieninteraktion als Kovariate, beinhaltete, berechnet.

Quelle: SCO:SSiS, 2015 (44)

Tabelle 4-186: Subgruppenanalyse für unerwünschte Ereignisse (UE), die zum Studienabbruch führten – Ergebnisse eines logistischen Regressionsmodells angepasst für die Label-konforme Teilpopulation der Studie CONCUR (SAF)

CONCUR 15808 – Label-konforme Teilpopulation		**Inzidenz von UE, die zum Studienabbruch führten, unter**		**Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC**				
Kovariable	**Kategorie**	**Regorafenib 160 mg**	**Placebo**	**Relatives Risiko (95%-KI)**	**Absolutes Risiko (95%-KI)**	**Odds Ratio (95%-KI)**	**p-Wert CMH***	**p-Werte Interaktionstests* RR AR OR**
Geschlecht, n (%)	Männlich	5/31 (16,1)	0/11 (0,0)	3,55 (0,21; 59,8)	-0,16 (-0,29; -0,03)	4,04 (0,2; 80,64)	0,1609	0,9299 . 0,9142
	Weiblich	2/19 (10,5)	0/14 (0,0)	2,95 (0,14; 60,46)	-0,11 (-0,24; 0,03)	3,18 (0,13; 76,41)	0,2174	
Altersgruppe, n (%)	< 65 Jahre	4/35 (11,4)	0/22 (0,0)	5,03 (0,28; 90,59)	-0,11 (-0,22; -0,01)	5,55 (0,28; 110,44)	0,1031	0,4949 . 0,5195
	≥ 65 Jahre	3/15 (20,0)	0/3 (0,0)	1,2 (0,08; 18,31)	-0,2 (-0,4; 0,0)	1,25 (0,05; 33,53)	0,4096	
Metastasierung	solitär	3/11 (27,3)	0/5 (0,0)	2,73 (0,17; 44,9)	-0,27 (-0,54; -0,01)	3,37 (0,14; 83,54)	0,2097	0,8428 . 0,9012
	multipel	4/39 (10,3)	0/20 (0,0)	4,1 (0,23; 73,83)	-0,1 (-0,2; -0,01)	4,46 (0,22; 88,78)	0,1414	
Zeit seit Diagnose der metastasierten Erkrankung bis Randomisierung, n (%)	< 18 Monate	2/16 (12,5)	0/8 (0,0)	2 (0,1; 39,4)	-0,12 (-0,29; 0,04)	2,14 (0,09; 53,81)	0,3066	0,6666 . 0,6651
	≥ 18 Monate	5/34 (14,7)	0/17 (0,0)	5 (0,29; 86,28)	-0,15 (-0,27; -0,03)	5,69 (0,29; 110,82)	0,0993	
ECOG Status bei Studieneinschluss, n (%)	0	2/15 (13,3)	0/7 (0,0)	1,87 (0,1; 36,25)	-0,13 (-0,31; 0,04)	2 (0,08; 51,01)	0,3222	0,6340 . 0,6364
	1	5/35 (14,3)	0/18 (0,0)	5,14 (0,3; 89)	-0,14 (-0,26; -0,03)	5,83 (0,3; 113,28)	0,0951	

CONCUR 15808 – Label-konforme Teilpopulation		**Inzidenz von UE, die zum Studienabbruch führten, unter**		**Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC**				
Kovariable	**Kategorie**	**Regorafenib 160 mg**	**Placebo**	**Relatives Risiko (95%-KI)**	**Absolutes Risiko (95%-KI)**	**Odds Ratio (95%-KI)**	**p-Wert CMH***	**p-Werte Interaktionstests* RR AR OR**
Anzahl vorheriger Therapielinien	≤ 3	2/23 (8,7)	0/4 (0,0)	0,7 (0,04; 12,79)	-0,09 (-0,2; 0,03)	0,67 (0,02; 18,06)	0,5475	0,2835 . 0,2735
	> 3	5/27 (18,5)	0/21 (0,0)	7,78 (0,45; 134,54)	-0,19 (-0,33; -0,04)	9,32 (0,48; 181,39)	0,0392	
Anzahl vorheriger Therapielinien seit Diagnose des metastasierten Stadiums, n (%)	≤ 3	4/28 (14,3)	0/11 (0,0)	3,14 (0,18; 54,66)	-0,14 (-0,27; -0,01)	3,5 (0,17; 72,3)	0,1915	0,9256 . 0,9286
	> 3	3/22 (13,6)	0/14 (0,0)	3,82 (0,21; 70,65)	-0,14 (-0,28; 0,01)	4,26 (0,2; 92,21)	0,1547	
KRAS-Mutation bei Studieneinschluss, n (%)	Ja	1/19 (5,3)	0/7 (0,0)	0,74 (0,03; 19,63)	-0,05 (-0,15; 0,05)	0,72 (0,02; 24,19)	0,5439	0,7572 . 0,7350
	Nein	3/18 (16,7)	0/10 (0,0)	3,33 (0,18; 60,12)	-0,17 (-0,34; 0,01)	3,8 (0,17; 84,54)	0,1797	
	Unbekannt	3/13 (23,1)	0/8 (0,0)	3,69 (0,21; 64,56)	-0,23 (-0,46; 0,0)	4,5 (0,19; 103,97)	0,1521	

* 1. CMH - Cochran–Mantel–Haenszel test; IT – Interaktionstest; RR – relatives Risiko; AR – absolutes Risiko; OR – Odds Ratio

Der p-Wert des Interaktionstests wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells, das die Therapiegruppe, die jeweilige Subgruppe und die Behandlung nach der Studieninteraktion als Kovariate, beinhaltete, berechnet.

Quelle: SCO:SSiS, 2015 (44)

Studie CONCUR 15808 – Gesamtpopulation

Auf der Basis eines logistischen Regressionsmodells, das für die Studie 15808 angepasst wurde, wurden Subgruppenanalysen der Sicherheitspopulation hinsichtlich des Auftretens von UE Grad 3 + 4, UE Grad ≥ 3, UE Grad ≥ 4, SUE sowie für unerwünschte Ereignisse (UE), die zum Studienabbruch führten durchgeführt (siehe Tabelle 4-187 bis Tabelle 4-190).).

Tabelle 4-187: Subgruppenanalyse für unerwünschte Ereignisse (UE) Grad 3 + 4 – Ergebnisse eines logistischen Regressionsmodells angepasst für die Gesamtpopulation aus RCT CONCUR (SAF)

CONCUR 15808 – Gesamtpopulation		**Inzidenz von UE Grad 3 + 4 unter**		**Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC**				
Kovariable	**Kategorie**	**Regorafenib 160 mg**	**Placebo**	**Relatives Risiko (95%-KI)**	**Absolutes Risiko (95%-KI)**	**Odds Ratio (95%-KI)**	**p-Wert CMH***	**p-Werte Interaktionstests* RR AR OR**
Geschlecht, n/N (%)	Männlich	60/85 (70,6)	14/33 (42,4)	1,66 (1,09; 2,53)	-0,28 (-0,48; -0,09)	3,26 (1,42; 7,49)	0,0047	0,6152 0,6129 0,6163
	Weiblich	37/51 (72,6)	13/35 (37,1)	1,95 (1,23; 3,1)	-0,35 (-0,56; -0,15)	4,47 (1,78; 11,23)	0,0012	
Altersgruppe, n/N (%)	< 65 Jahre	63/95 (66,3)	25/58 (43,1)	1,54 (1,11; 2,14)	-0,23 (-0,39; -0,07)	2,6 (1,33; 5,09)	0,005	0,0558 0,0298 0,0228
	≥ 65 Jahre	34/41 (82,9)	2/10 (20)	4,15 (1,19; 14,43)	-0,63 (-0,9; -0,36)	19,43 (3,38; 111,81)	0,0001	
Metastasierung	solitär	21/33 (63,6)	5/16 (31,3)	2,04 (0,94; 4,4)	-0,32 (-0,6; -0,04)	3,85 (1,08; 13,75)	0,035	0,7115 0,956 0,9968
	multipel	76/103 (73,8)	22/52 (42,3)	1,74 (1,24; 2,44)	-0,31 (-0,47; -0,16)	3,84 (1,9; 7,76)	0,0001	
Zeit seit Diagnose der metastasierten Erkrankung bis Randomisierung, n/N(%)	< 18 Monate	38/53 (71,7)	9/32 (28,1)	2,55 (1,43; 4,55)	-0,44 (-0,63; -0,24)	6,47 (2,44; 17,17)	0,0001	0,0781 0,1139 0,13
	≥ 18 Monate	59/83 (71,1)	18/36 (50)	1,42 (1,0; 2,03)	-0,21 (-0,4; -0,02)	2,46 (1,1; 5,51)	0,0277	
ECOG Status bei Studieneinschluss, n/N (%)	0	24/35 (68,6)	5/15 (33,3)	2,06 (0,97; 4,35)	-0,35 (-0,64; -0,07)	4,36 (1,2; 15,84)	0,022	0,6832 0,7891 0,8175
	1	73/101 (72,3)	22/53 (41,5)	1,74 (1,24; 2,45)	-0,31 (-0,47; -0,15)	3,67 (1,83; 7,39)	0,0002	

CONCUR 15808 – Gesamtpopulation		**Inzidenz von UE Grad 3 + 4 unter**		**Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC**				
Kovariable	**Kategorie**	**Regorafenib 160 mg**	**Placebo**	**Relatives Risiko (95%-KI)**	**Absolutes Risiko (95%-KI)**	**Odds Ratio (95%-KI)**	**p-Wert CMH***	**p-Werte Interaktionstests* RR AR OR**
Anzahl vorheriger Therapielinien, n/N (%)	≤ 3	48/63 (76,2)	12/33 (36,4)	2,1 (1,31; 3,36)	-0,4 (-0,59; -0,2)	5,6 (2,24; 14)	0,0001	0,3612 0,2717 0,2509
	> 3	49/73 (67,1)	15/35 (42,9)	1,57 (1,03; 2,37)	-0,24 (-0,44; -0,05)	2,72 (1,19; 6,23)	0,0168	
Anzahl vorheriger Therapielinien seit Diagnose des metastasierten Stadiums, n/N (%)	≤ 3	63/84 (75)	14/41 (34,2)	2,2 (1,41; 3,42)	-0,41 (-0,58; -0,24)	5,79 (2,57; 13,04)	< 0,0001	0,135 0,105 0,1003
	> 3	34/52 (65,4)	13/27 (48,2)	1,36 (0,88; 2,11)	-0,17 (-0,4; 0,06)	2,03 (0,79; 5,24)	0,1413	
KRAS-Mutation bei Studieneinschluss, n/N (%)	Ja	35/46 (76,1)	8/18 (44,4)	1,71 (1,0; 2,94)	-0,32 (-0,58; -0,06)	3,98 (1,26; 12,57)	0,0162	0,6948 0,8593 0,8764
	Nein	36/50 (72)	13/29 (44,8)	1,61 (1,04; 2,49)	-0,27 (-0,49; -0,05)	3,16 (1,21; 8,24)	0,0172	
	Unbekannt	26/40 (65)	6/21 (28,6)	2,27 (1,11; 4,64)	-0,36 (-0,61; -0,12)	4,64 (1,47; 14,64)	0,0073	

* 1. CMH - Cochran–Mantel–Haenszel test; IT – Interaktionstest; RR – relatives Risiko; AR – absolutes Risiko; OR – Odds Ratio

Der p-Wert des Interaktionstests wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells, das die Therapiegruppe, die jeweilige Subgruppe und die Behandlung nach der Studieninteraktion als Kovariate, beinhaltete, berechnet.

Quelle: SCO:SSiS, 2015 (44)

Tabelle 4-188: Subgruppenanalyse für unerwünschte Ereignisse (UE) Grad ≥ 3 – Ergebnisse eines logistischen Regressionsmodells angepasst für die Gesamtpopulation aus RCT CONCUR (SAF)

CONCUR 15808 – Gesamtpopulation		**Inzidenz von UE Grad ≥ 3 unter**		**Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC**				
Kovariable	**Kategorie**	**Regorafenib 160 mg**	**Placebo**	**Relatives Risiko (95%-KI)**	**Absolutes Risiko (95%-KI)**	**Odds Ratio (95%-KI)**	**p-Wert CMH***	**p-Werte Interaktionstests* RR AR OR**
Geschlecht, n (%)	Männlich	60/85 (70,6)	16/33 (48,5)	1,46 (1,0; 2,12)	-0,22 (-0,42; -0,02)	2,55 (1,12; 5,83)	0,025	0,4564 0,4702 0,4819
	Weiblich	37/51 (72,6)	14/35 (40)	1,81 (1,17; 2,81)	-0,33 (-0,53; -0,12)	3,96 (1,59; 9,89)	0,0027	
Altersgruppe, n (%)	< 65 Jahre	63/95 (66,3)	27/58 (46,6)	1,42 (1,04; 1,94)	-0,2 (-0,36; -0,04)	2,26 (1,16; 4,41)	0,0163	0,1249 0,0757 0,0556
	≥ 65 Jahre	34/41 (82,9)	3/10 (30)	2,76 (1,06; 7,2)	-0,53 (-0,84; -0,22)	11,33 (2,34; 54,93)	0,0009	
Metastasierung	solitär	21/33 (63,6)	5/16 (31,3)	2,04 (0,94; 4,4)	-0,32 (-0,6; -0,04)	3,85 (1,08; 13,75)	0,035	0,4831 0,6882 0,7488
	multipel	76/103 (73,8)	25/52 (48,1)	1,53 (1,13; 2,08)	-0,26 (-0,42; -0,1)	3,04 (1,51; 6,12)	0,0016	
Zeit seit Diagnose der metastasierten Erkrankung bis Randomisierung, n (%)	< 18 Monate	38/53 (71,7)	10/32 (31,3)	2,29 (1,34; 3,94)	-0,4 (-0,61; -0,2)	5,57 (2,14; 14,51)	0,0003	0,0569 0,083 0,1001
	≥ 18 Monate	59/83 (71,1)	20/36 (55,6)	1,28 (0,93; 1,77)	-0,16 (-0,34; 0,03)	1,97 (0,87; 4,42)	0,1009	
ECOG Status bei Studieneinschluss, n (%)	0	24/35 (68,6)	5/15 (33,3)	2,06 (0,97; 4,35)	-0,35 (-0,64; -0,07)	4,36 (1,2; 15,84)	0,022	0,4521 0,5484 0,588
	1	73/101 (72,3)	25/53 (47,2)	1,53 (1,12; 2,09)	-0,25 (-0,41; -0,09)	2,92 (1,46; 5,84)	0,0022	

CONCUR 15808 – Gesamtpopulation		**Inzidenz von UE Grad ≥ 3 unter**		**Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC**				
Kovariable	**Kategorie**	**Regorafenib 160 mg**	**Placebo**	**Relatives Risiko (95%-KI)**	**Absolutes Risiko (95%-KI)**	**Odds Ratio (95%-KI)**	**p-Wert CMH***	**p-Werte Interaktionstests* RR AR OR**
Anzahl vorheriger Therapielinien	≤ 3	48/63 (76,2)	14/33 (42,4)	1,8 (1,18; 2,74)	-0,34 (-0,54; -0,14)	4,34 (1,76; 10,7)	0,0011	0,4931 0,3875 0,3489
	> 3	49/73 (67,1)	16/35 (45,7)	1,47 (0,99; 2,18)	-0,21 (-0,41; -0,02)	2,42 (1,06; 5,53)	0,0342	
Anzahl vorheriger Therapielinien seit Diagnose des metastasierten Stadiums, n (%)	≤ 3	63/84 (75)	16/41 (39,0)	1,92 (1,29; 2,87)	-0,36 (-0,54; -0,18)	4,69 (2,11; 10,42)	0,0001	0,1577 0,1271 0,1194
	> 3	34/52 (65,4)	14/27 (51,9)	1,26 (0,83; 1,91)	-0,14 (-0,36; 0,09)	1,75 (0,68; 4,52)	0,2457	
KRAS-Mutation bei Studieneinschluss, n (%)	Ja	35/46 (76,1)	9/18 (50)	1,52 (0,93; 2,48)	-0,26 (-0,52; 0)	3,18 (1,01; 10,01)	0,0446	0,7628 0,8957 0,9231
	Nein	36/50 (72)	14/29 (48,3)	1,49 (0,99; 2,26)	-0,24 (-0,46; -0,02)	2,76 (1,06; 7,16)	0,0361	
	Unbekannt	26/40 (65)	7/21 (33,3)	1,95 (1,02; 3,72)	-0,32 (-0,57; -0,07)	3,71 (1,22; 11,34)	0,0193	

* 1. CMH - Cochran–Mantel–Haenszel test; IT – Interaktionstest; RR – relatives Risiko; AR – absolutes Risiko; OR – Odds Ratio

Der p-Wert des Interaktionstests wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells, das die Therapiegruppe, die jeweilige Subgruppe und die Behandlung nach der Studieninteraktion als Kovariate, beinhaltete, berechnet.

Quelle: SCO:SSiS, 2015 (44)

Tabelle 4-189: Subgruppenanalyse für unerwünschte Ereignisse (UE) Grad ≥ 4 – Ergebnisse eines logistischen Regressionsmodells angepasst für die Gesamtpopulation aus RCT CONCUR (SAF)

CONCUR 15808 – Gesamtpopulation		**Inzidenz von UE Grad ≥ 4 unter**		**Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC**				
Kovariable	**Kategorie**	**Regorafenib 160 mg**	**Placebo**	**Relatives Risiko (95%-KI)**	**Absolutes Risiko (95%-KI)**	**Odds Ratio (95%-KI)**	**p-Wert CMH***	**p-Werte Interaktionstests* RR AR OR**
Geschlecht, n (%)	Männlich	17/85 (20)	5/33 (15,2)	1,32 (0,53; 3,29)	-0,05 (-0,2; 0,1)	1,4 (0,47; 4,16)	0,5456	0,6778 0,8253 0,6991
	Weiblich	8/51 (15,7)	3/35 (8,6)	1,83 (0,52; 6,42)	-0,07 (-0,21; 0,07)	1,98 (0,49; 8,08)	0,3346	
Altersgruppe, n (%)	< 65 Jahre	16/95 (16,8)	7/58 (12,1)	1,4 (0,61; 3,19)	-0,05 (-0,16; 0,06)	1,48 (0,57; 3,84)	0,4244	0,6582 0,5979 0,6466
	≥ 65 Jahre	9/41 (22,0)	1/10 (10)	2,2 (0,31; 15,38)	-0,12 (-0,34; 0,11)	2,53 (0,28; 22,72)	0,3981	
Metastasierung	solitär	6/33 (18,2)	2/16 (12,5)	1,45 (0,33; 6,42)	-0,06 (-0,27; 0,15)	1,56 (0,28; 8,74)	0,6175	0,9144 0,9193 0,9149
	multipel	19/103 (18,5)	6/52 (11,5)	1,6 (0,68; 3,76)	-0,07 (-0,18; 0,05)	1,73 (0,65; 4,65)	0,2711	
Zeit seit Diagnose der metastasierten Erkrankung bis Randomisierung, n (%)	< 18 Monate	9/53 (17,0)	3/32 (9,4)	1,81 (0,53; 6,2)	-0,08 (-0,22; 0,07)	1,98 (0,49; 7,92)	0,3321	0,733 0,8286 0,7471
	≥ 18 Monate	16/83 (19,3)	5/36 (13,9)	1,39 (0,55; 3,5)	-0,05 (-0,2; 0,09)	1,48 (0,5; 4,41)	0,4806	
ECOG Status bei Studieneinschluss, n (%)	0	4/35 (11,4)	1/15 (6,7)	1,71 (0,21; 14,09)	-0,05 (-0,21; 0,12)	1,81 (0,18; 17,67)	0,6106	0,9404 0,784 0,9706
	1	21/101 (20,8)	7/53 (13,2)	1,57 (0,72; 3,46)	-0,08 (-0,2; 0,04)	1,72 (0,68; 4,37)	0,2478	

CONCUR 15808 – Gesamtpopulation		**Inzidenz von UE Grad ≥ 4 unter**		**Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC**				
Kovariable	**Kategorie**	**Regorafenib 160 mg**	**Placebo**	**Relatives Risiko (95%-KI)**	**Absolutes Risiko (95%-KI)**	**Odds Ratio (95%-KI)**	**p-Wert CMH***	**p-Werte Interaktionstests* RR AR OR**
Anzahl vorheriger Therapielinien	≤ 3	11/63 (17,5)	5/33 (15,2)	1,15 (0,44; 3,04)	-0,02 (-0,18; 0,13)	1,18 (0,37; 3,75)	0,7743	0,3868 0,4182 0,3903
	> 3	14/73 (19,2)	3/35 (8,6)	2,24 (0,69; 7,28)	-0,11 (-0,24; 0,02)	2,53 (0,68; 9,47)	0,1585	
Anzahl vorheriger Therapielinien seit Diagnose des metastasierten Stadiums, n (%)	≤ 3	15/84 (17,9)	5/41 (12,2)	1,46 (0,57; 3,75)	-0,06 (-0,19; 0,07)	1,57 (0,53; 4,65)	0,4194	0,8294 0,8153 0,8266
	> 3	10/52 (19,2)	3/27 (11,1)	1,73 (0,52; 5,77)	-0,08 (-0,24; 0,08)	1,9 (0,48; 7,6)	0,359	
KRAS-Mutation bei Studieneinschluss, n (%)	Ja	9/46 (19,6)	1/18 (5,6)	3,52 (0,48; 25,84)	-0,14 (-0,3; 0,02)	4,14 (0,48; 25,84)	0,1685	0,5865 0,6252 0,5905
	Nein	9/50 (18)	4/29 (13,8)	1,31 (0,44; 3,86)	-0,04 (-0,21; 0,12)	1,37 (0,38; 4,93)	0,6291	
	Unbekannt	7/40 (17,5)	3/21 (14,3)	1,23 (0,35; 4,25)	-0,03 (-0,22; 0,16)	1,27 (0,29; 5,53)	0,7493	

* 1. CMH - Cochran–Mantel–Haenszel test; IT – Interaktionstest; RR – relatives Risiko; AR – absolutes Risiko; OR – Odds Ratio

Der p-Wert des Interaktionstests wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells, das die Therapiegruppe, die jeweilige Subgruppe und die Behandlung nach der Studieninteraktion als Kovariate, beinhaltete, berechnet.

Quelle: SCO:SSiS, 2015 (44)

Tabelle 4-190: Subgruppenanalyse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) – Ergebnisse eines logistischen Regressionsmodells angepasst für die Gesamtpopulation aus RCT CONCUR (SAF)

CONSUR 15808 – Gesamtpopulation		**Inzidenz von SUE unter**		**Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC**				
Kovariable	**Kategorie**	**Regorafenib 160 mg**	**Placebo**	**Relatives Risiko (95%-KI)**	**Absolutes Risiko (95%-KI)**	**Odds Ratio (95%-KI)**	**p-Wert CMH***	**p-Werte Interaktionstests* RR AR OR**
Geschlecht, n (%)	Männlich	29/85 (34,1)	11/33 (33,3)	1,02 (0,58; 1,8)	-0,01 (-0,2; 0,18)	1,04 (0,44; 2,43)	0,9359	0,5549 0,6175 0,5774
	Weiblich	14/51 (27,5)	7/35 (20)	1,37 (0,62; 3,05)	-0,07 (-0,25; 0,11)	1,51 (0,54; 4,25)	0,4321	
Altersgruppe, n (%)	< 65 Jahre	27/95 (28,4)	16/58 (27,6)	1,03 (0,61; 1,74)	-0,01 (-0,15; 0,14)	1,04 (0,5; 2,16)	0,9115	0,3257 0,3027 0,3148
	≥ 65 Jahre	16/41 (39,0)	2/10 (20)	1,95 (0,53; 7,14)	-0,19 (-0,48; 0,1)	2,56 (0,48; 13,62)	0,2637	
Metastasierung	solitär	5/33 (15,2)	4/16 (25)	0,61 (0,19; 1,96)	0,1 (-0,15; 0,34)	0,54 (0,12; 2,35)	0,4086	0,2239 0,1639 0,2022
	multipel	38/103 (36,9)	14/52 (26,9)	1,37 (0,82; 2,29)	-0,1 (-0,25; 0,05)	1,59 (0,76; 3,3)	0,216	
Zeit seit Diagnose der metastasierten Erkrankung bis Randomisierung, n (%)	< 18 Monate	13/53 (24,5)	7/32 (21,9)	1,12 (0,5; 2,51)	-0,03 (-0,21; 0,16)	1,16 (0,41; 3,3)	0,7812	0,9156 0,8244 0,8806
	≥ 18 Monate	30/83 (36,1)	11/36 (30,6)	1,18 (0,67; 2,09)	-0,06 (-0,24; 0,13)	1,29 (0,56; 2,98)	0,5573	
ECOG Status bei Studieneinschluss, n (%)	0	7/35 (20)	3/15 (20)	1,0 (0,3; 3,35)	0 (-0,24; 0,24)	1,0 (0,22; 4,54)	1,000	0,7344 0,6093 0,6948
	1	36/101 (36,6)	15/53 (28,3)	1,26 (0,76; 2,08)	-0,07 (-0,23; 0,08)	1,4 (0,68; 2,89)	0,3593	

CONSUR 15808 – Gesamtpopulation		**Inzidenz von SUE unter**		**Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC**				
Kovariable	**Kategorie**	**Regorafenib 160 mg**	**Placebo**	**Relatives Risiko (95%-KI)**	**Absolutes Risiko (95%-KI)**	**Odds Ratio (95%-KI)**	**p-Wert CMH***	**p-Werte Interaktionstests* RR AR OR**
Anzahl vorheriger Therapielinien	≤ 3	19/63 (30,2)	9/33 (27,3)	1,11 (0,56; 2,17)	-0,03 (-0,22; 0,16)	1,15 (0,45; 2,94)	0,7688	0,7612 0,7488 0,756
	> 3	24/73 (32,9)	9/35 (25,7)	1,28 (0,67; 2,45)	-0,07 (-0,25; 0,11)	1,41 (0,57; 3,49)	0,4516	
Anzahl vorheriger Therapielinien seit Diagnose des metastasierten Stadiums, n (%)	≤ 3	27/84 (32,1)	10/41 (24,4)	1,32 (0,71; 2,45)	-0,08 (-0,24; 0,09)	1,47 (0,63; 3,43)	0,3746	0,6219 0,6297 0,6247
	> 3	16/52 (30,8)	8/27 (29,6)	1,04 (0,51; 2,11)	-0,01 (-0,22; 0,2)	1,06 (0,38; 2,91)	0,9173	
KRAS-Mutation bei Studieneinschluss, n (%)	Ja	18/46 (39,1)	5/18 (27,8)	1,41 (0,62; 3,22)	-0,11 (-0,36; 0,14)	1,67 (0,51; 5,49)	0,3985	0,8701 0,815 0,8524
	Nein	17/50 (34,0)	9/29 (31,0)	1,1 (0,56; 2,13)	-0,03 (-0,24; 0,18)	1,14 (0,43; 3,05)	0,7882	
	Unbekannt	8/40 (20,0)	4/21 (19,1)	1,05 (0,36; 3,09)	-0,01 (-0,22; 0,2)	1,06 (0,28; 4,04)	0,9297	

* 1. CMH - Cochran–Mantel–Haenszel test; IT – Interaktionstest; RR – relatives Risiko; AR – absolutes Risiko; OR – Odds Ratio

Der p-Wert des Interaktionstests wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells, das die Therapiegruppe, die jeweilige Subgruppe und die Behandlung nach der Studieninteraktion als Kovariate, beinhaltete, berechnet.

Quelle: SCO:SSiS, 2015 (44)

Tabelle 4-191: Subgruppenanalyse für unerwünschte Ereignisse (UE), die zum Studienabbruch führten – Ergebnisse eines logistischen Regressionsmodells angepasst für die Gesamtpopulation aus RCT CONCUR (SAF)

CONCUR 15808 – Gesamtpopulation		**Inzidenz von UE, die zum Studienabbruch führten, unter**		**Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC**				
Kovariable	**Kategorie**	**Regorafenib 160 mg**	**Placebo**	**Relatives Risiko (95%-KI)**	**Absolutes Risiko (95%-KI)**	**Odds Ratio (95%-KI)**	**p-Wert CMH***	**p-Werte Interaktionstests* RR AR OR**
Geschlecht, n/N (%)	Männlich	14/85 (16,5)	2/33 (6,1)	2,72 (0,65; 11,31)	-0,1 (-0,22; 0,01)	3,06 (0,65; 14,26)	0,1399	0,6724 0,4453 0,6490
	Weiblich	5/51 (9,8)	2/35 (5,7)	1,72 (0,35; 8,35)	-0,04 (-0,15; 0,07)	1,79 (0,33; 9,81)	0,4981	
Altersgruppe, n/N (%)	< 65 Jahre	11/95 (11,6)	4/58 (6,9)	1,68 (0,56; 5,03)	-0,05 (-0,14; 0,04)	1,77 (0,54; 5,84)	0,3463	0,5401 0,1145 0,5209
	≥ 65 Jahre	8/41 (19,5)	0/10 (0,0)	3,9 (0,24; 62,42)	-0,2 (-0,32; -0,07)	4,61 (0,24; 87,73)	0,1320	
Metastasierung	solitär	6/33 (18,2)	2/16 (12,5)	1,45 (0,33; 6,42)	-0,06 (-0,27; 0,15)	1,56 (0,28; 8,74)	0,6175	0,4457 0,7845 0,4757
	multipel	13/103 (12,6)	2/52 (3,9)	3,28 (0,77; 14)	-0,09 (-0,17; -0,01)	3,61 (0,78; 16,65)	0,0820	
Zeit seit Diagnose der metastasierten Erkrankung bis Randomisierung, n/N(%)	< 18 Monate	7/53 (13,2)	2/32 (6,3)	2,11 (0,47; 9,56)	-0,07 (-0,19; 0,05)	2,28 (0,44; 11,74)	0,3153	0,8452 0,8156 0,8416
	≥ 18 Monate	12/83 (14,5)	2/36 (5,6)	2,6 (0,61; 11,04)	-0,09 (-0,2; 0,02)	2,87 (0,61; 13,56)	0,1680	
ECOG Status bei Studieneinschluss, n/N (%)	0	8/35 (22,9)	1/15 (6,7)	3,43 (0,47; 25,05)	-0,16 (-0,35; 0,03)	4,15 (0,47; 36,58)	0,1764	0,6155 0,3298 0,5721
	1	11/101 (10,9)	3/53 (5,7)	1,92 (0,56; 6,6)	-0,05 (-0,14; 0,03)	2,04 (0,54; 7,65)	0,2850	
Anzahl vorheriger	≤ 3	9/63 (14,3)	3/33 (9,1)	1,57	-0,05	1,67	0,4671	0,3252

CONCUR 15808 – Gesamtpopulation		**Inzidenz von UE, die zum Studienabbruch führten, unter**		**Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC**				
Kovariable	**Kategorie**	**Regorafenib 160 mg**	**Placebo**	**Relatives Risiko (95%-KI)**	**Absolutes Risiko (95%-KI)**	**Odds Ratio (95%-KI)**	**p-Wert CMH***	**p-Werte Interaktionstests* RR AR OR**
Therapielinien, n/N (%)				(0,46; 5,41)	(-0,18; 0,08)	(0,42; 6,63)		0,4917 0,3343
	> 3	10/73 (13,7)	1/35 (2,9)	4,79 (0,64; 35,99)	-0,11 (-0,2; -0,01)	5,4 (0,66; 43,96)	0,0827	
Anzahl vorheriger Therapielinien seit Diagnose des metastasierten Stadiums, n/N (%)	≤ 3	13/84 (15,5)	3/41 (7,3)	2,12 (0,64; 7,01)	-0,08 (-0,19; 0,03)	2,32 (0,62; 8,65)	0,2017	0,7449 0,9679 0,7651
	> 3	6/52 (11,5)	1/27 (3,7)	3,12 (0,39; 24,57)	-0,08 (-0,19; 0,03)	3,39 (0,39; 29,73)	0,2481	
KRAS-Mutation bei Studieneinschluss, n/N (%)	Ja	5/46 (10,9)	0/18 (0,0)	3,91 (0,23; 68,03)	-0,11 (-0,2; -0,02)	4,27 (0,22; 82,41)	0,1483	0,5108 0,7553 0,5406
	Nein	7/50 (14,0)	1/29 (3,5)	4,06 (0,53; 31,37)	-0,11 (-0,22; 0,01)	4,56 (0,53; 39,08)	0,1365	
	Unbekannt	7/40 (17,5)	3/21 (14,3)	1,23 (0,35; 4,25)	-0,03 (-0,22; 0,16)	1,27 (0,29; 5,53)	0,7493	

* 1. CMH - Cochran–Mantel–Haenszel test; IT – Interaktionstest; RR – relatives Risiko; AR – absolutes Risiko; OR – Odds Ratio

Der p-Wert des Interaktionstests wurde anhand eines logistischen Regressionsmodells, das die Therapiegruppe, die jeweilige Subgruppe und die Behandlung nach der Studieninteraktion als Kovariate, beinhaltete, berechnet.

Quelle: SCO:SSiS, 2015 (44)

Zusammenfassend bestätigen diese ergänzenden Subgruppen-Analysen zu den Inzidenzen der untersuchten UE-Kategorien die generellen Aussagen, die bei den Hauptanalysen (Time to Event) getroffen wurden (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2.5.1).

4.3.1.3.2.6 Meta-Analysen nach Subgruppen

4.3.1.3.2.6.1 Gesamtüberleben aus RCT CORRECT und Label-konformer Teilpopulation RCT CONCUR

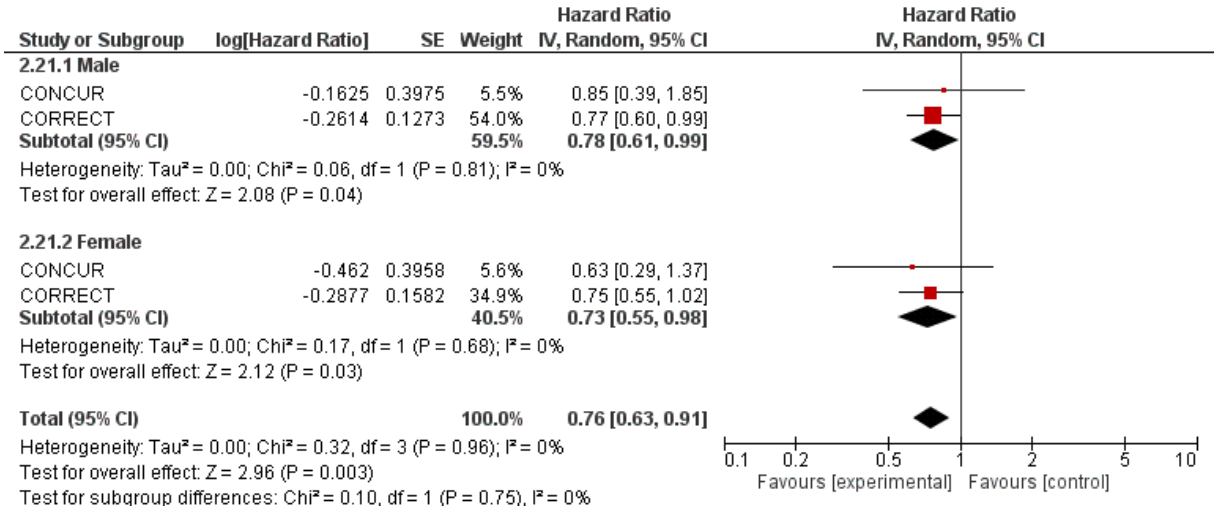


Abbildung 58: Meta-Analyse für das Gesamtüberleben nach Geschlecht aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Für die Subgruppenanalyse nach Geschlecht zeigt sich kein Hinweis auf Interaktion mit dem Faktor Behandlung, so dass die Gesamtpopulation für die Herleitung des Zusatznutzens herangezogen werden kann.

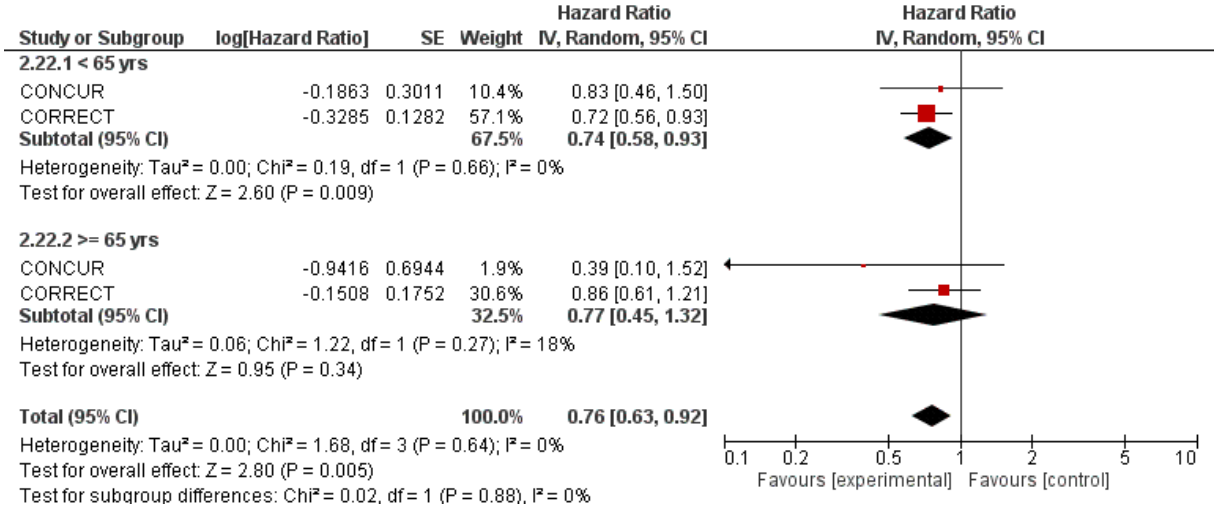


Abbildung 59: Meta-Analyse für das Gesamtüberleben nach Alter aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Für die Subgruppenanalyse nach Altersgruppe zeigt sich kein Hinweis auf Interaktion mit dem Faktor Behandlung, so dass die Gesamtpopulation für die Herleitung des Zusatznutzens herangezogen werden kann.

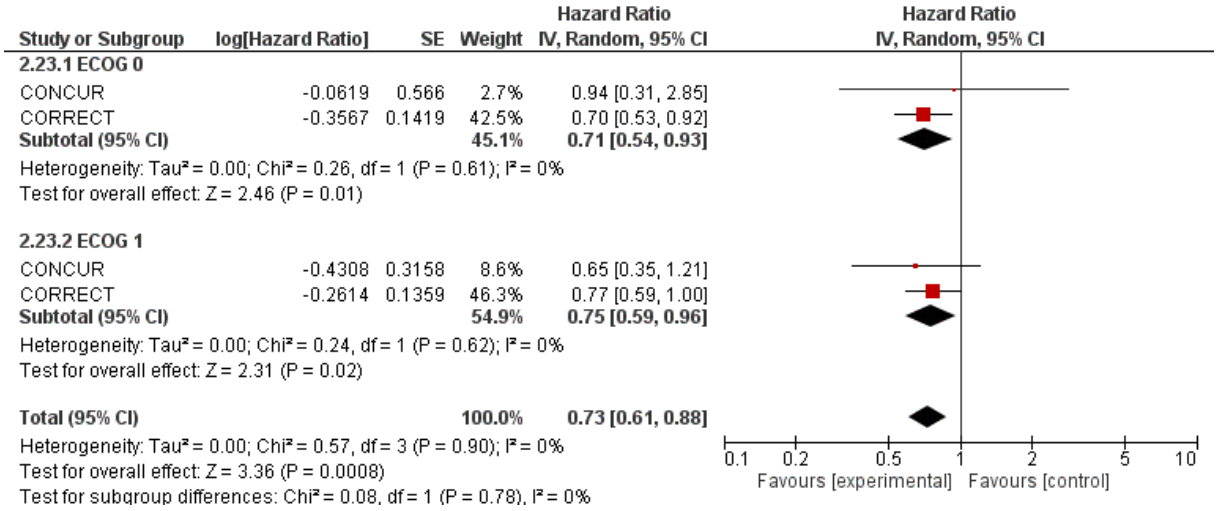


Abbildung 60: Meta-Analyse für das Gesamtüberleben nach ECOG PS aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Für die Subgruppenanalyse nach ECOG PS zeigt sich kein Hinweis auf Interaktion mit dem Faktor Behandlung, so dass die Gesamtpopulation für die Herleitung des Zusatznutzens herangezogen werden kann.

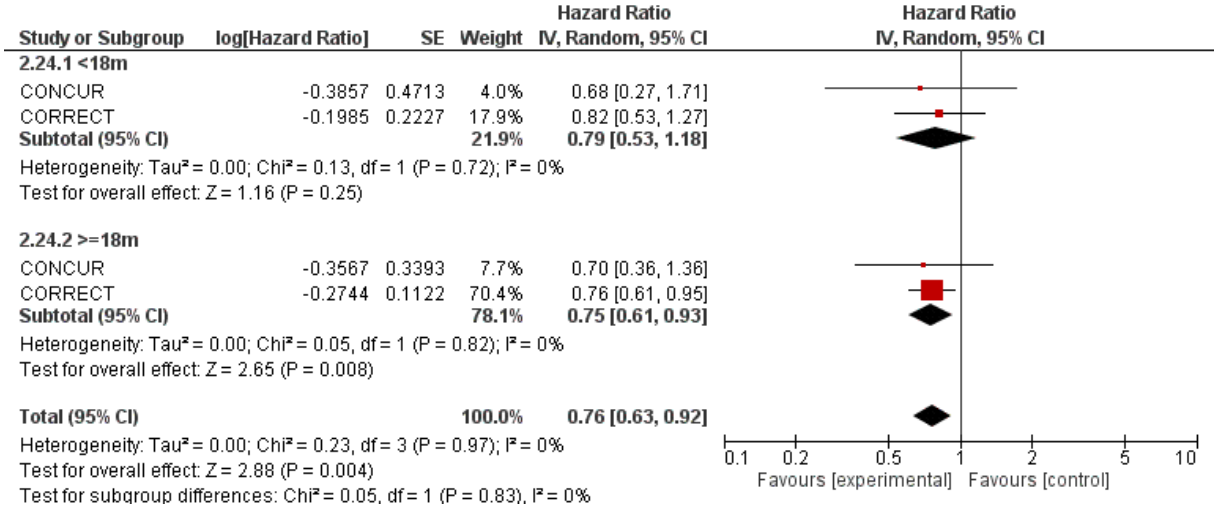


Abbildung 61: Meta-Analyse für das Gesamtüberleben nach der Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Für die Subgruppenanalyse nach Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung zeigt sich kein Hinweis auf Interaktion mit dem Faktor Behandlung, so dass die Gesamtpopulation für die Herleitung des Zusatznutzens herangezogen werden kann.

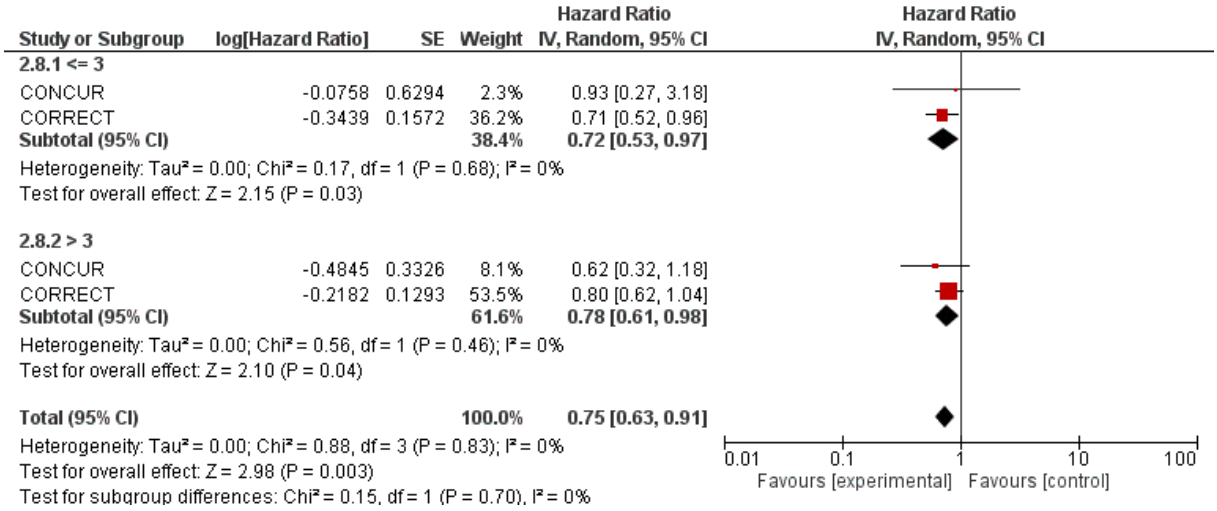


Abbildung 62: Meta-Analyse für das Gesamtüberleben nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Für die Subgruppenanalyse nach Anzahl vorheriger Therapielinien zeigt sich kein Hinweis auf Interaktion mit dem Faktor Behandlung, so dass die Gesamtpopulation für die Herleitung des Zusatznutzens herangezogen werden kann.

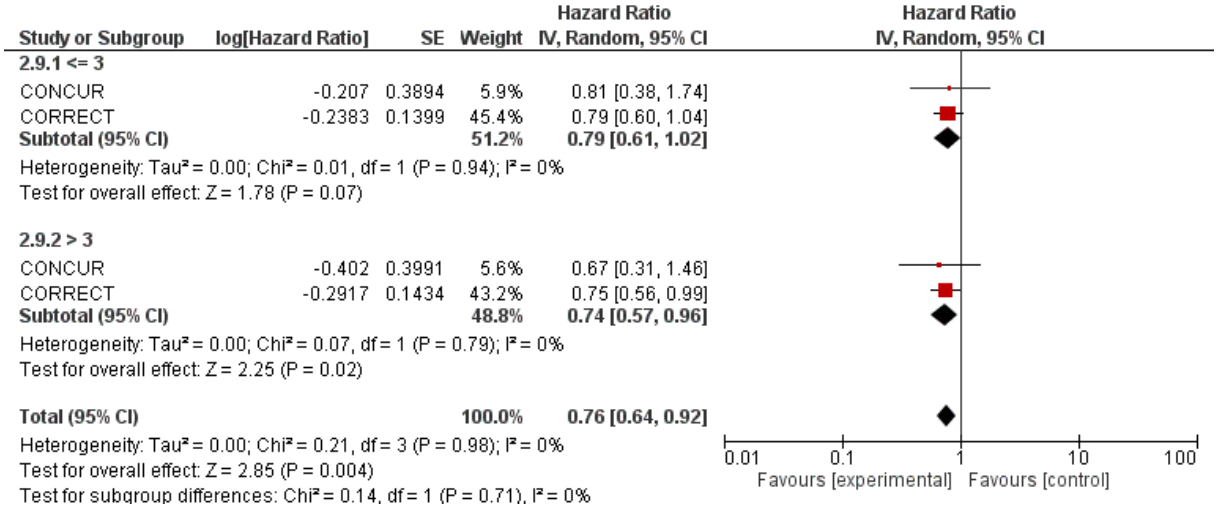


Abbildung 63: Meta-Analyse für das Gesamtüberleben nach Anzahl vorheriger Therapielinien nach Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Für die Subgruppenanalyse nach Anzahl vorheriger Therapielinien nach Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung zeigt sich kein Hinweis auf Interaktion mit dem Faktor Behandlung, so dass die Gesamtpopulation für die Herleitung des Zusatznutzens herangezogen werden kann.

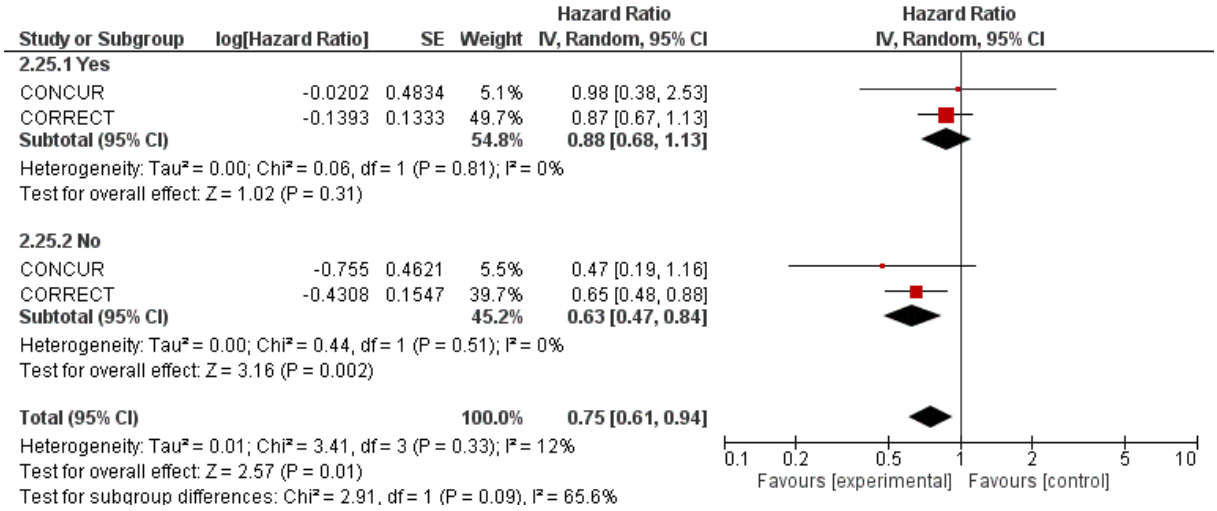


Abbildung 64: Meta-Analyse für das Gesamtüberleben nach KRAS-Mutation aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Für die Subgruppenanalyse nach Status der KRAS-Mutation zeigt sich ein Hinweis auf Interaktion mit dem Faktor Behandlung. Die Interaktion ist rein quantitativ. Eine biologische Rationale für diesen Effekt gibt es nicht, so dass die Gesamtpopulation für die Herleitung des Zusatznutzens herangezogen wird.

4.3.1.3.2.6.2 Progressionsfreies Überleben aus RCT CORRECT und Label-konformer Teilpopulation RCT CONCUR

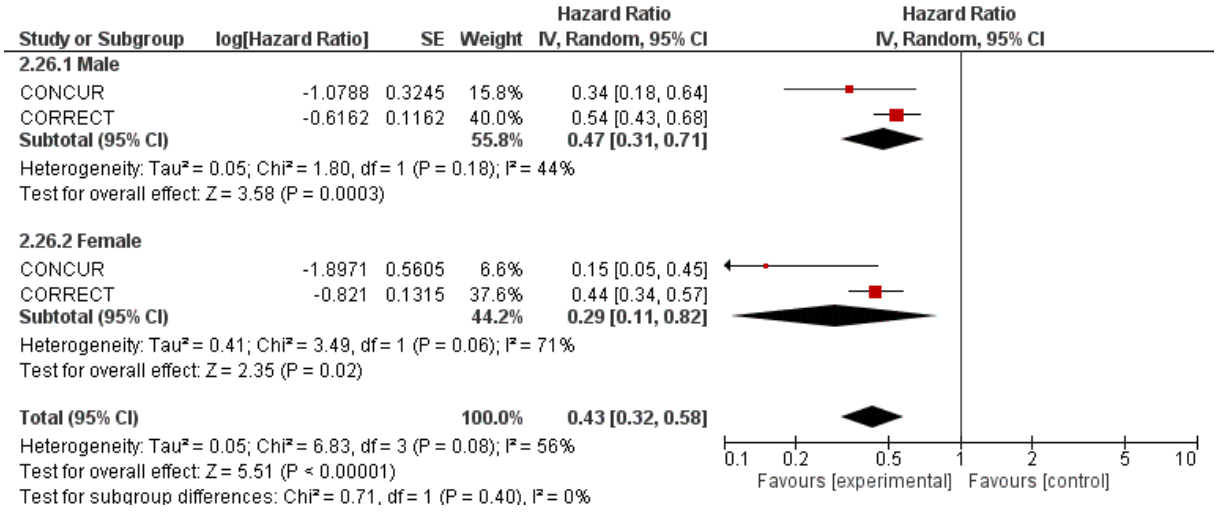


Abbildung 65: Meta-Analyse für das progressionsfreie Überleben nach Geschlecht aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Für die Subgruppenanalyse nach Geschlecht zeigt sich kein Hinweis auf Interaktion mit dem Faktor Behandlung, so dass die Gesamtpopulation für die Herleitung des Zusatznutzens herangezogen werden kann.

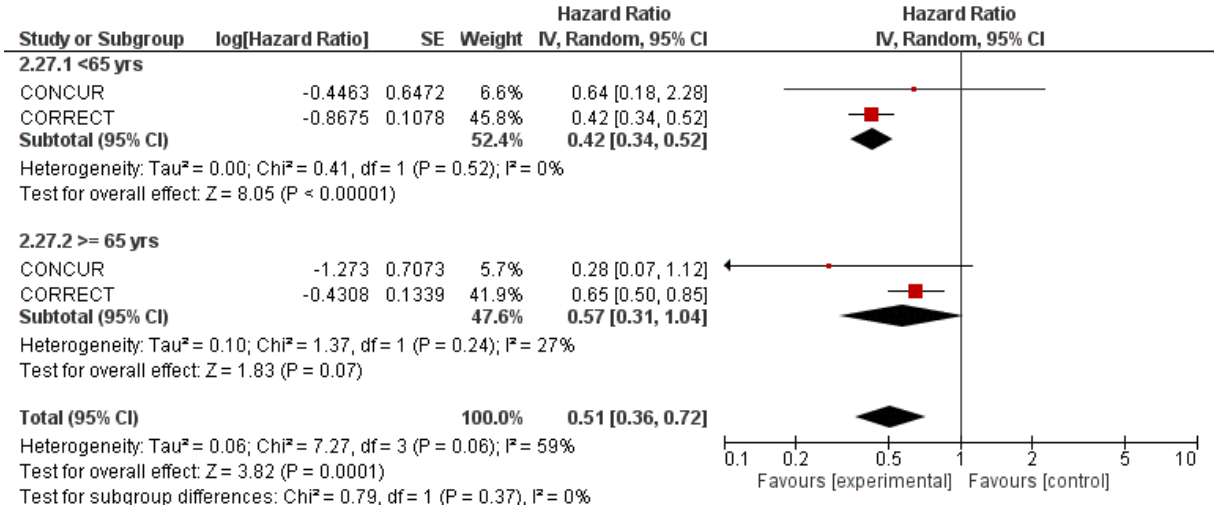


Abbildung 66: Meta-Analyse für das progressionsfreie Überleben nach Alter aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Für die Subgruppenanalyse nach Altersgruppe zeigt sich kein Hinweis auf Interaktion mit dem Faktor Behandlung, so dass die Gesamtpopulation für die Herleitung des Zusatznutzens herangezogen werden kann.

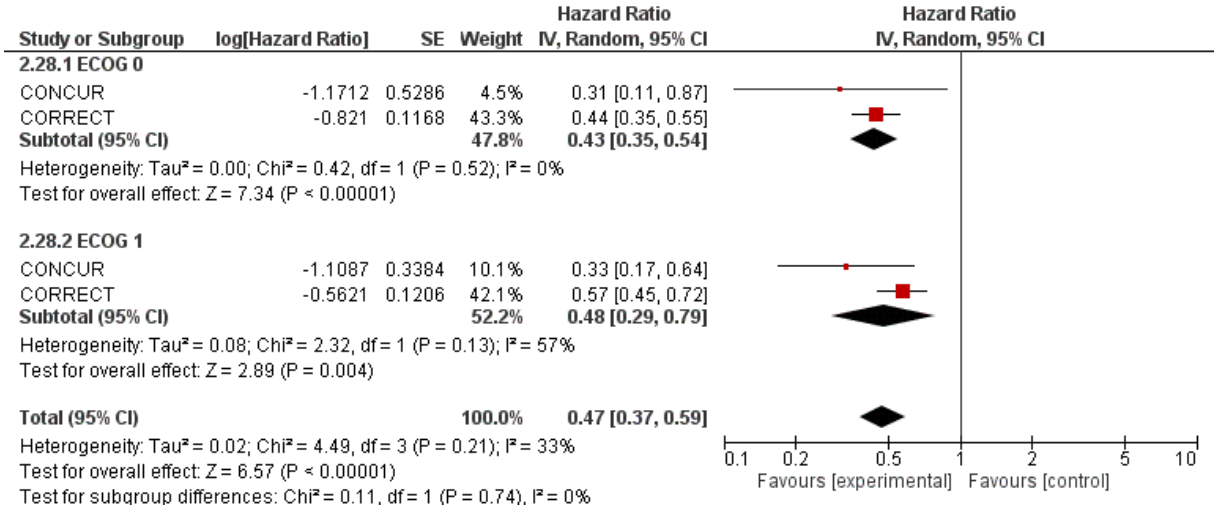


Abbildung 67: Meta-Analyse für das progressionsfreie Überleben nach ECOG PS bei Studieneinschluss aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Für die Subgruppenanalyse nach ECOG PS bei Studieneinschluss zeigt sich kein Hinweis auf Interaktion mit dem Faktor Behandlung, so dass die Gesamtpopulation für die Herleitung des Zusatznutzens herangezogen werden kann.

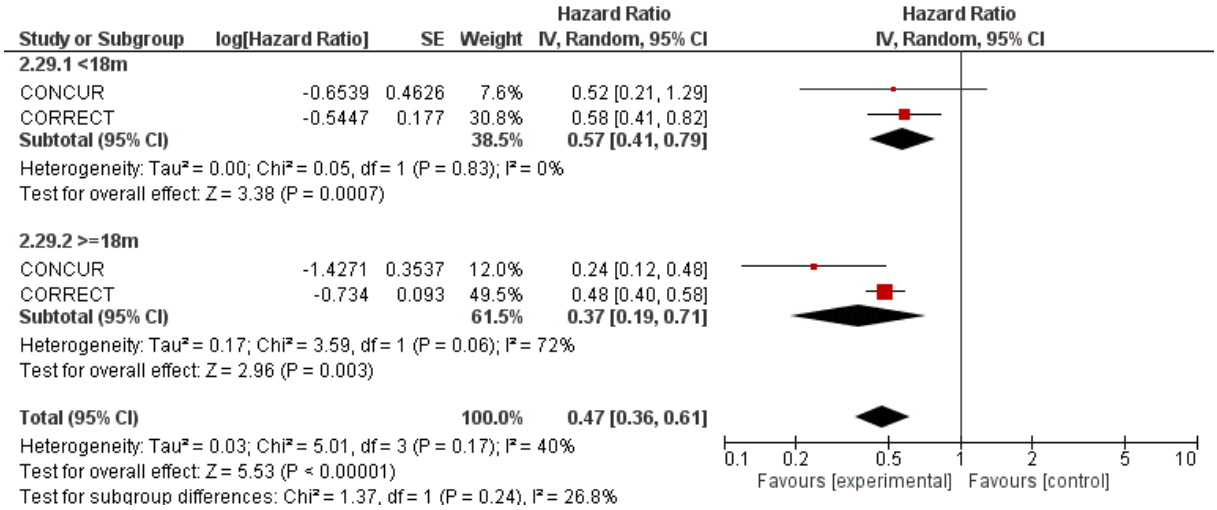


Abbildung 68: Meta-Analyse für das progressionsfreie Überleben nach Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Für die Subgruppenanalyse nach Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung zeigt sich kein Hinweis auf Interaktion mit dem Faktor Behandlung, so dass die Gesamtpopulation für die Herleitung des Zusatznutzens herangezogen werden kann.

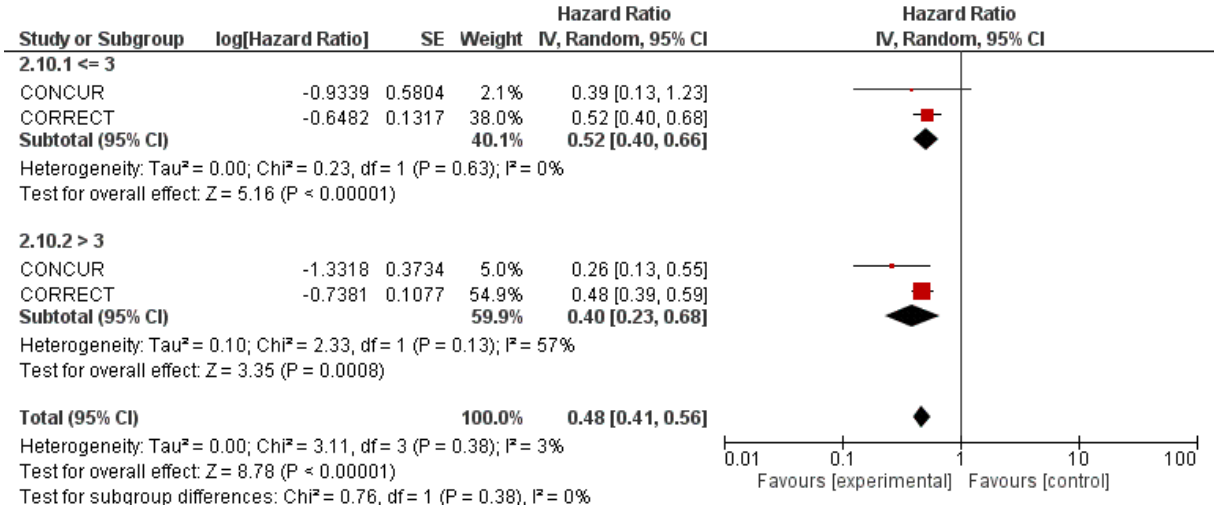


Abbildung 69: Meta-Analyse für das progressionsfreie Überleben nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Für die Subgruppenanalyse nach Anzahl vorheriger Therapielinien zeigt sich kein Hinweis auf Interaktion mit dem Faktor Behandlung, so dass die Gesamtpopulation für die Herleitung des Zusatznutzens herangezogen werden kann.

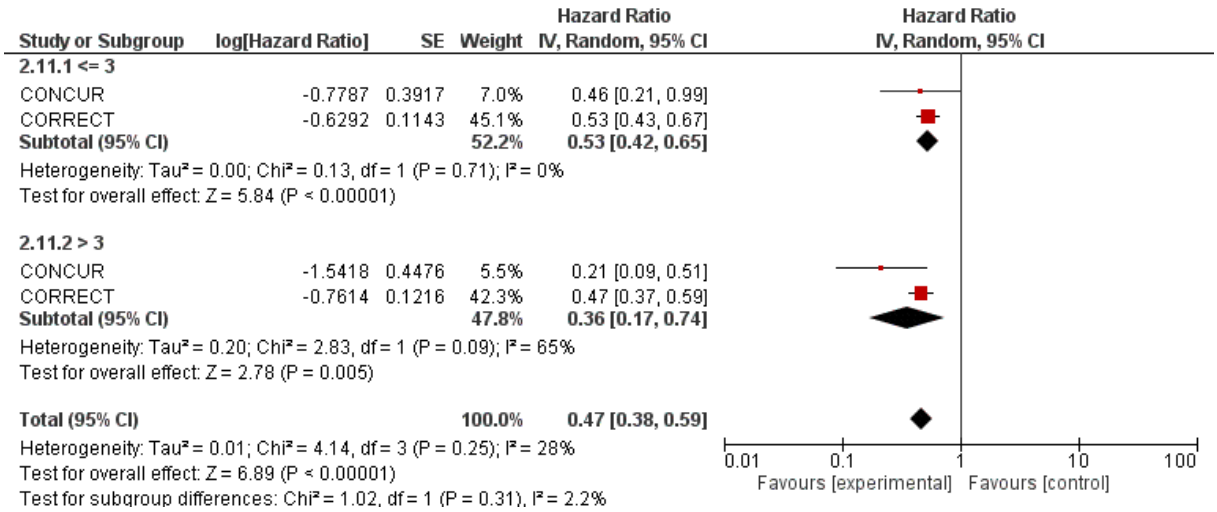


Abbildung 70: Meta-Analyse für das progressionsfreie Überleben nach Anzahl vorheriger Therpapielinien bei Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Für die Subgruppenanalyse nach Anzahl vorheriger Therapielinien bei Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung zeigt sich kein Hinweis auf Interaktion mit dem Faktor Behandlung, so dass die Gesamtpopulation für die Herleitung des Zusatznutzens herangezogen werden kann.

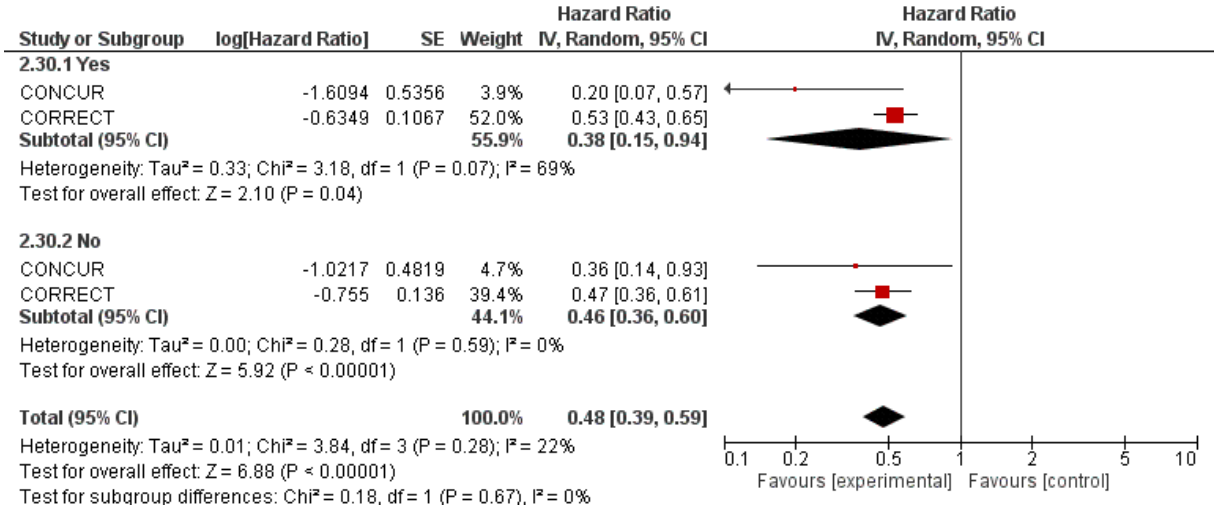


Abbildung 71: Meta-Analyse für das progressionsfreie Überleben nach KRAS-Mutation aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Für die Subgruppenanalyse nach Status der KRAS-Mutation zeigt sich kein Hinweis auf Interaktion mit dem Faktor Behandlung, so dass die Gesamtpopulation für die Herleitung des Zusatznutzens herangezogen werden kann.

4.3.1.3.2.6.3 Morbiditätsparameter anhand von Symptomfragen des EORTC QLQ-C30 aus RCT CORRECT und Label-konformer Teilpopulation RCT CONCUR

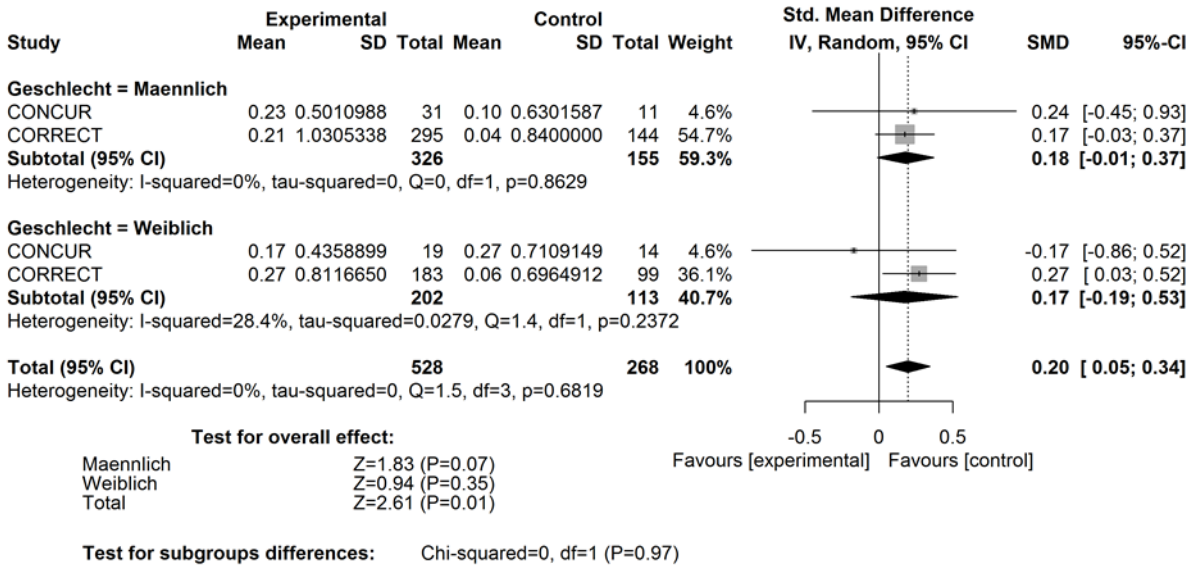


Abbildung 72: Meta-Analyse zur Frage 1: „Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten sich körperlich anzustrengen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Geschlecht aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

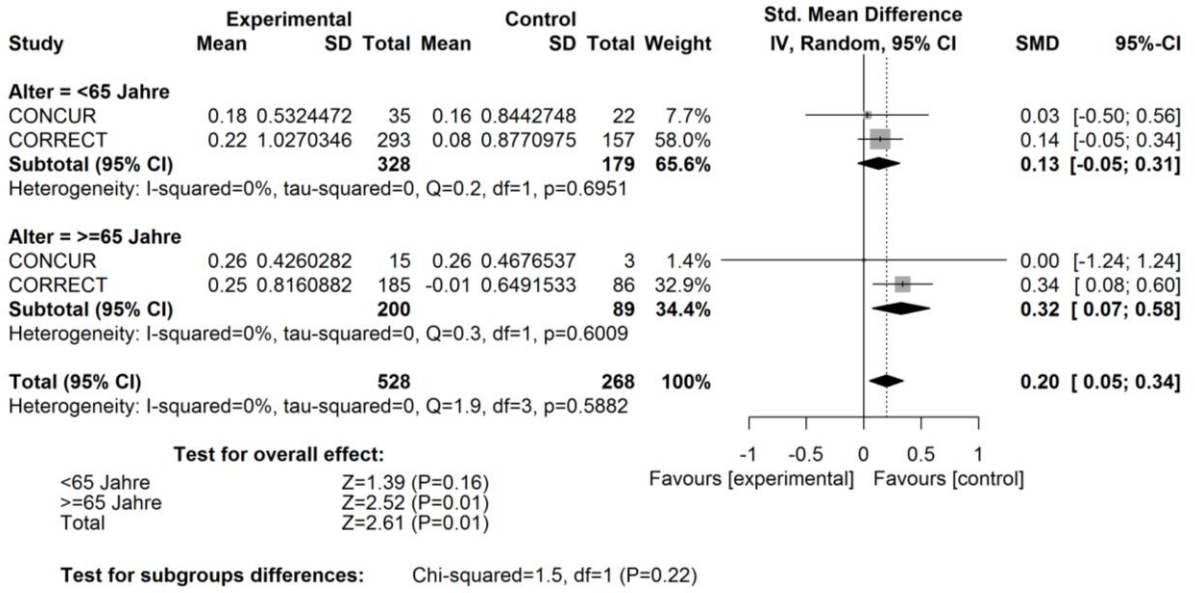


Abbildung 73: Meta-Analyse zur Frage 1: „Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten sich körperlich anzustrengen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Alter aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

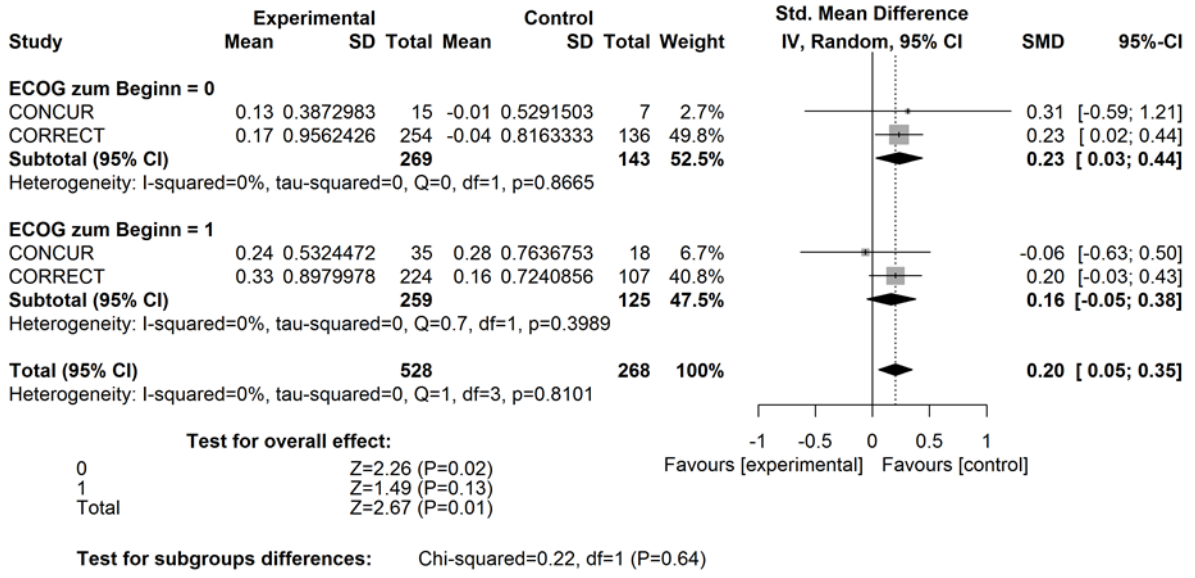


Abbildung 74: Meta-Analyse zur Frage 1: „Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten sich körperlich anzustrengen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach ECOG-Status zu Studieneinschluss aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

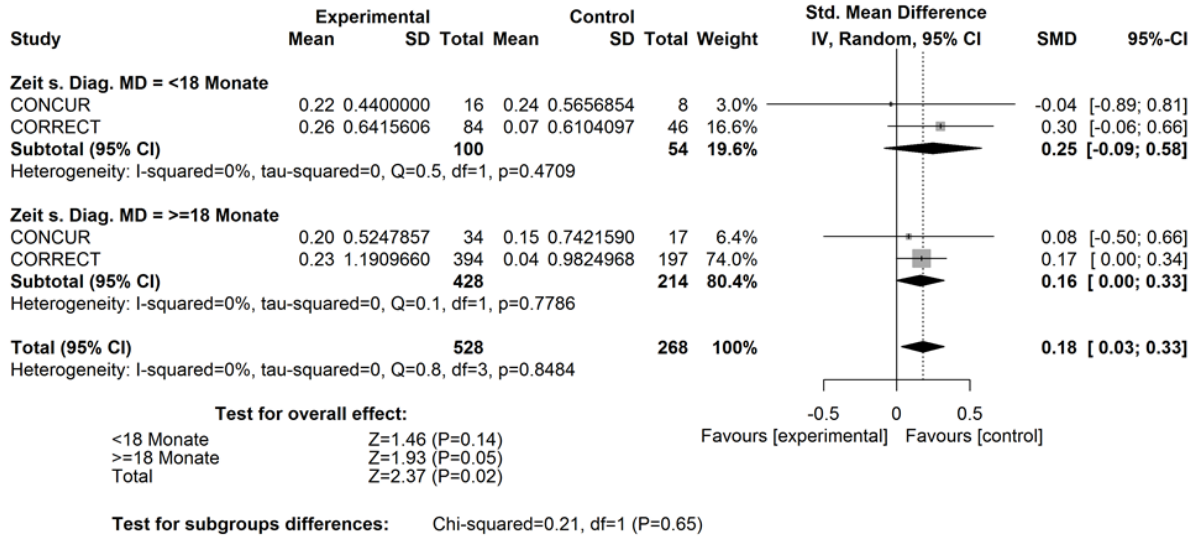


Abbildung 75: Meta-Analyse zur Frage 1: „Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten sich körperlich anzustrengen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach der Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

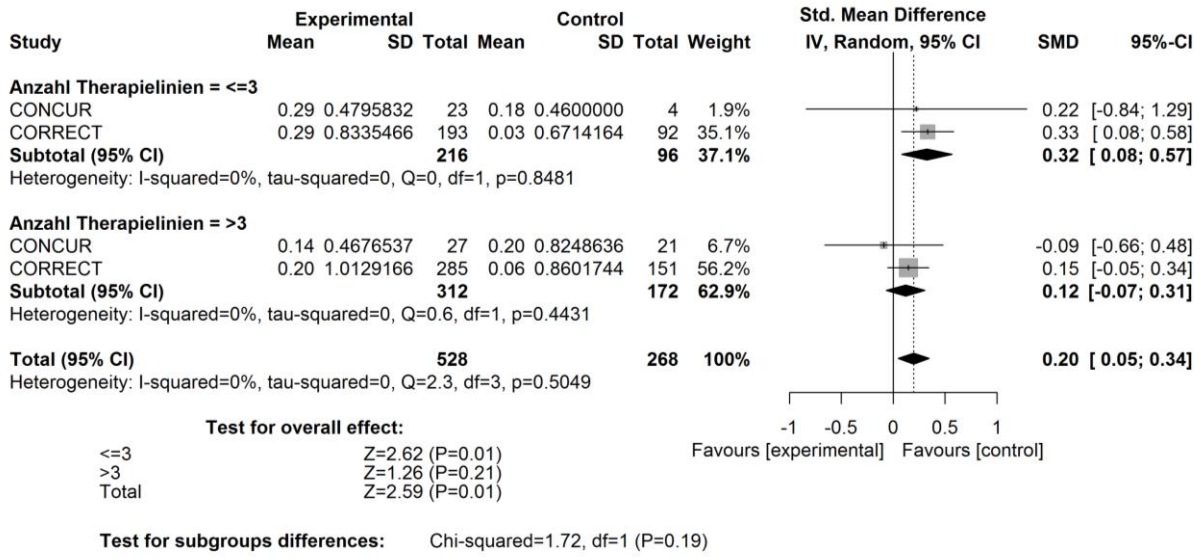


Abbildung 76: Meta-Analyse zur Frage 1: „Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten sich körperlich anzustrengen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

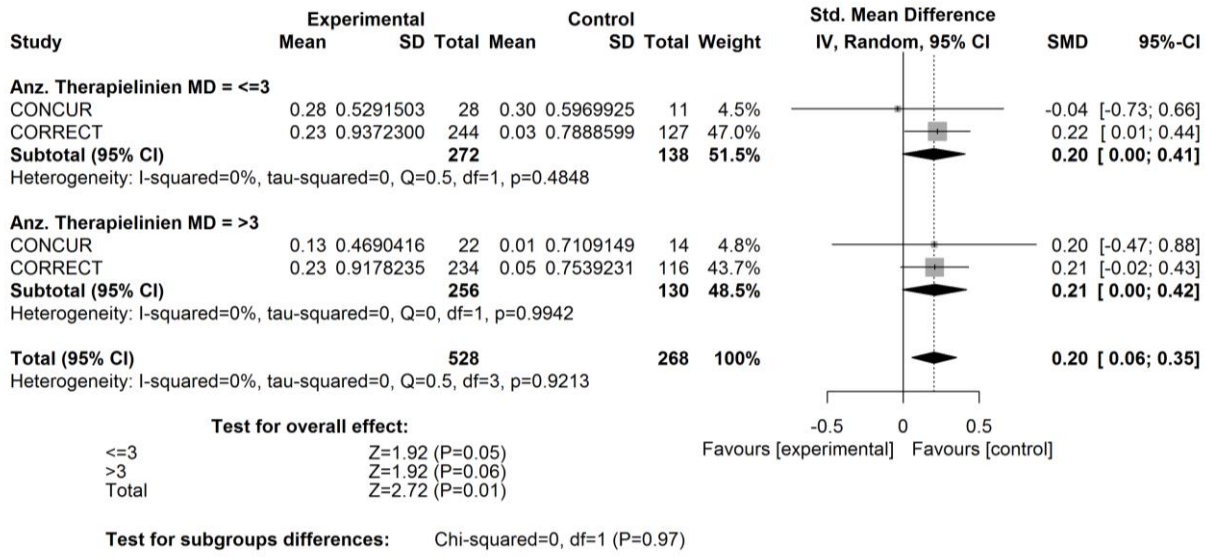


Abbildung 77: Meta-Analyse zur Frage 1: „Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten sich körperlich anzustrengen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien nach Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

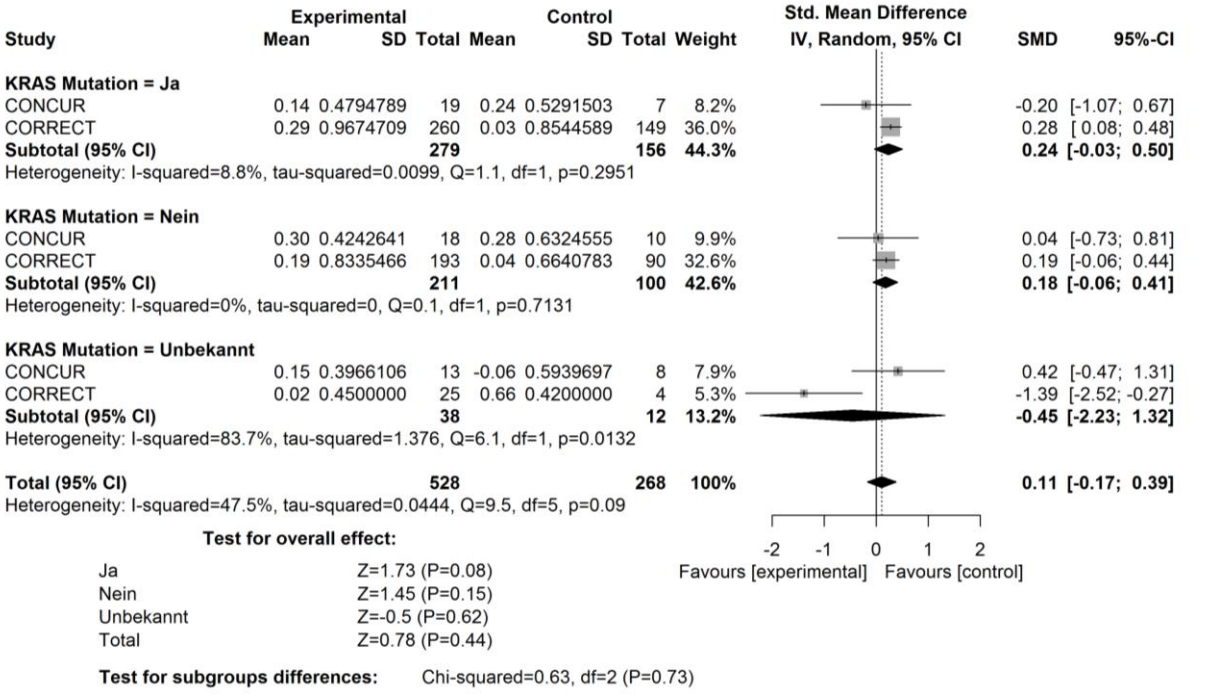


Abbildung 78: Meta-Analyse zur Frage 1: „Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten sich körperlich anzustrengen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach KRAS-Mutation aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Frage 2: Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?

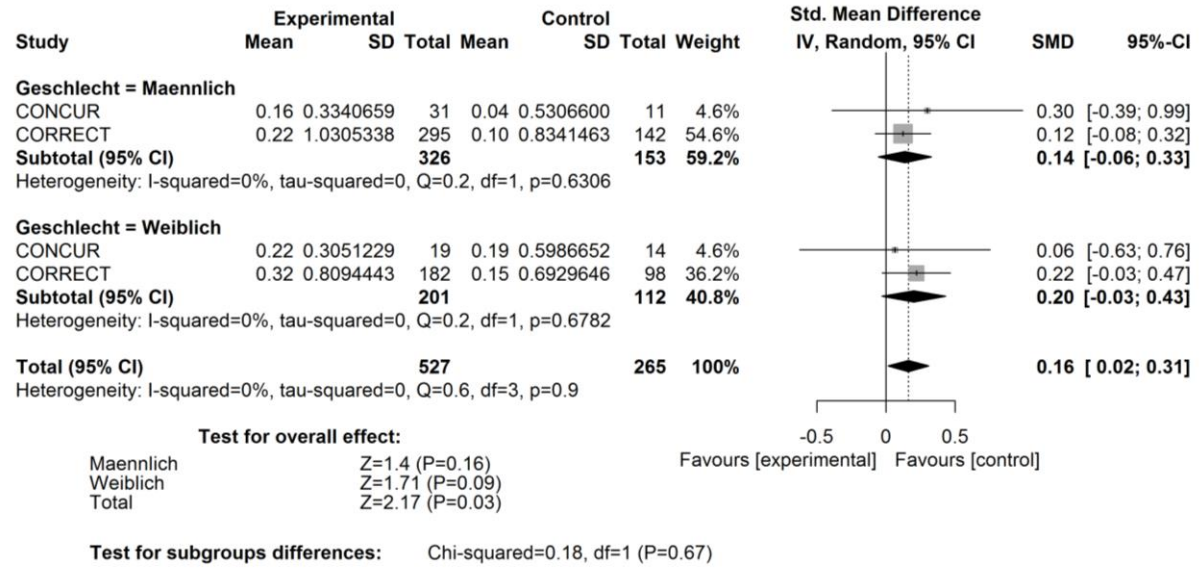


Abbildung 79: Meta-Analyse zur Frage 2: „Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Geschlecht aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

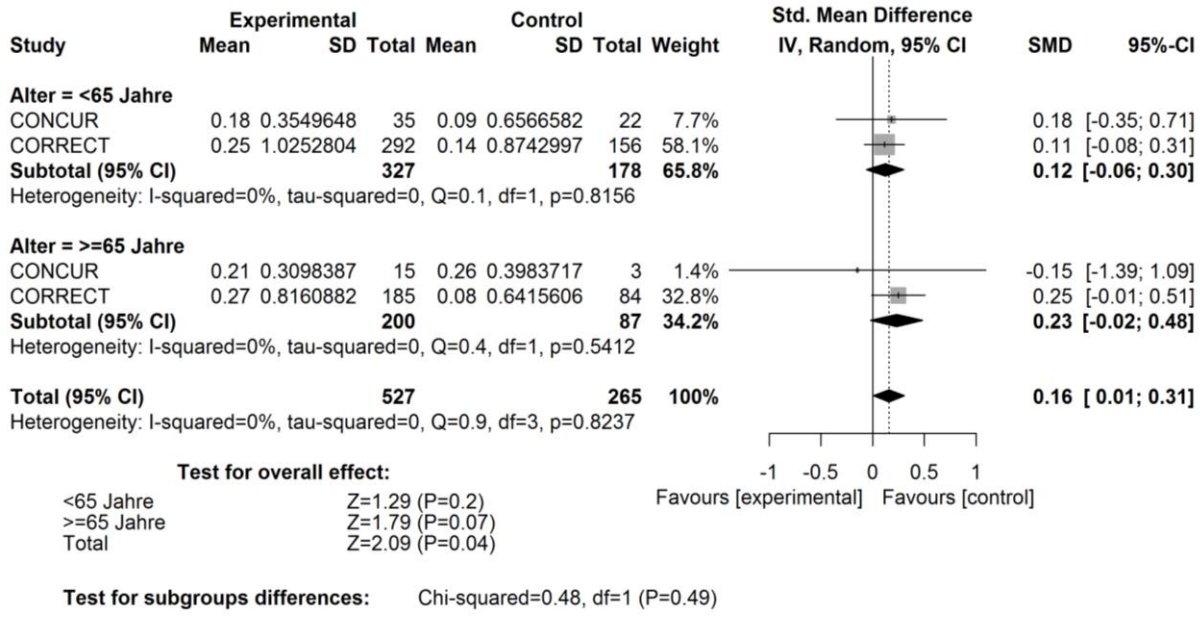


Abbildung 80: Meta-Analyse zur Frage 2: „Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Alter aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

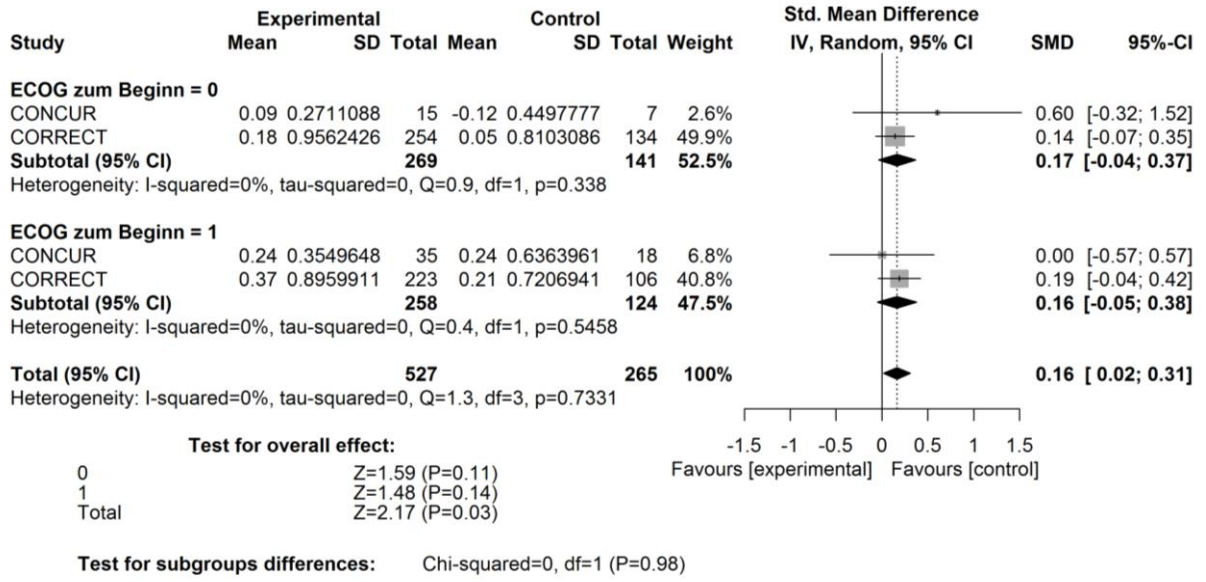


Abbildung 81: Meta-Analyse zur Frage 2: „Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach ECOG-Status zu Studieneinschluss aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

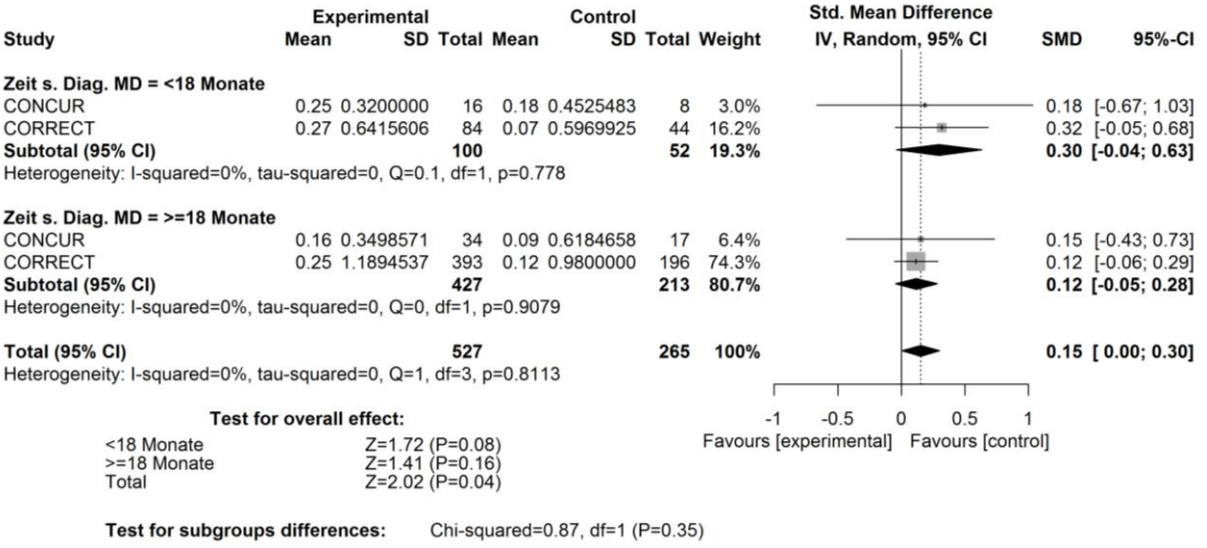


Abbildung 82: Meta-Analyse zur Frage 2: „Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach der Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

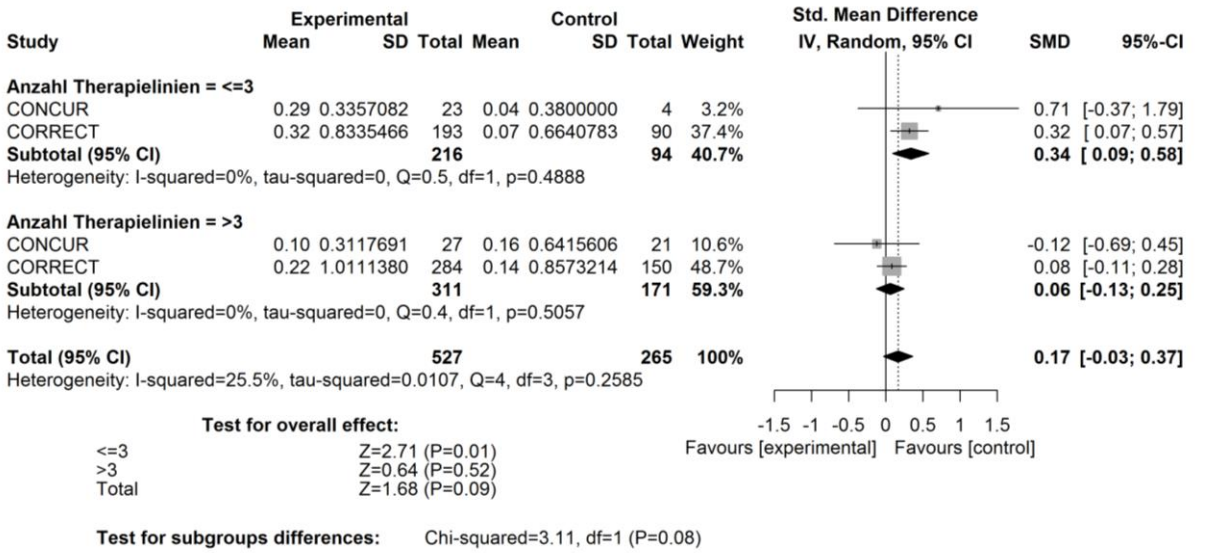


Abbildung 83: Meta-Analyse zur Frage 2: „Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

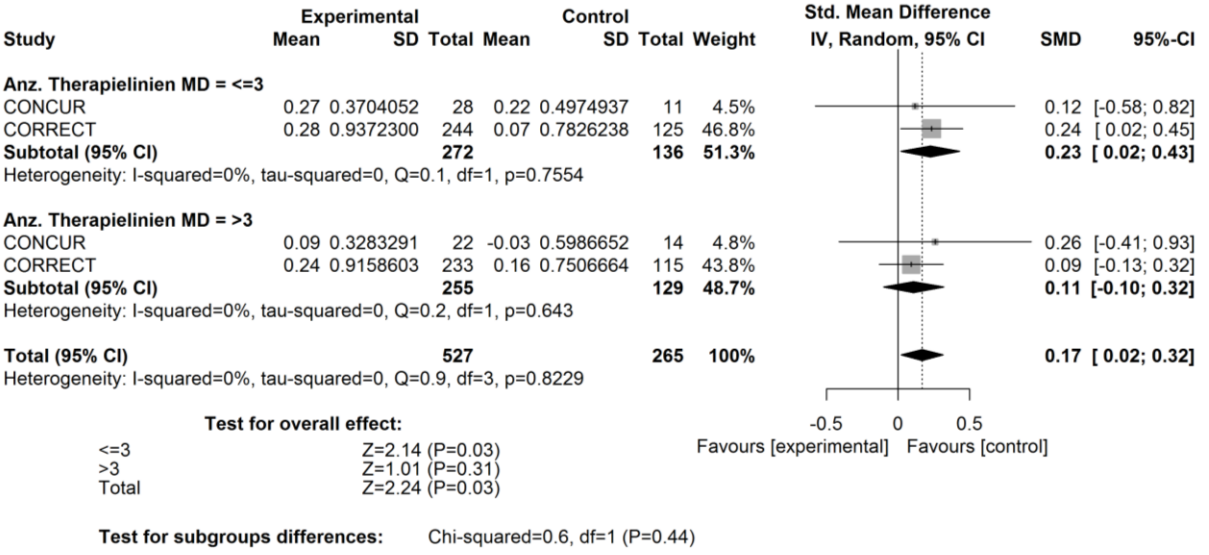


Abbildung 84: Meta-Analyse zur Frage 2: „Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien nach Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

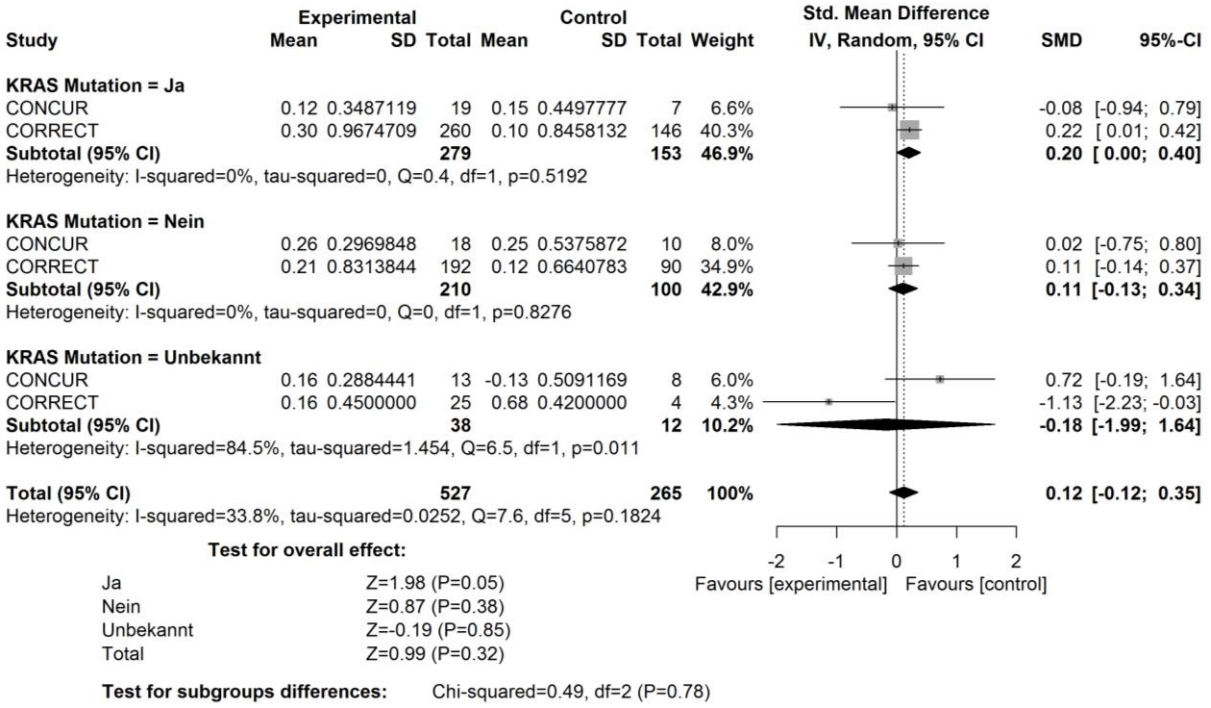


Abbildung 85: Meta-Analyse zur Frage 2: „Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, einen längeren Spaziergang zu machen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach KRAS-Mutation aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Frage 3: Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?

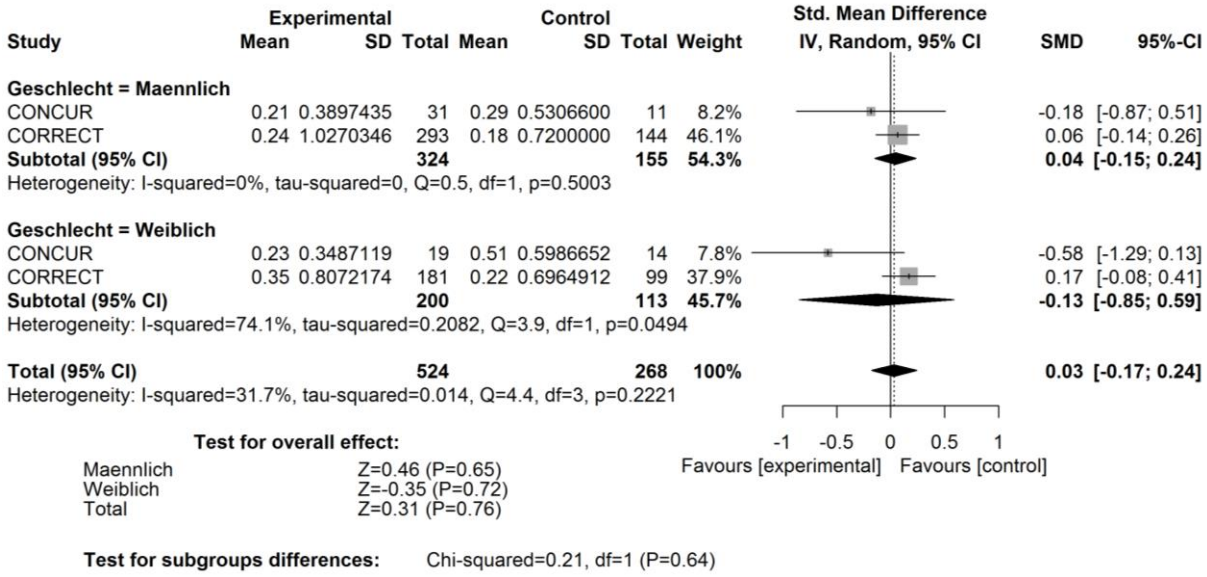


Abbildung 86: Meta-Analyse zur Frage 3: „Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Geschlecht aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

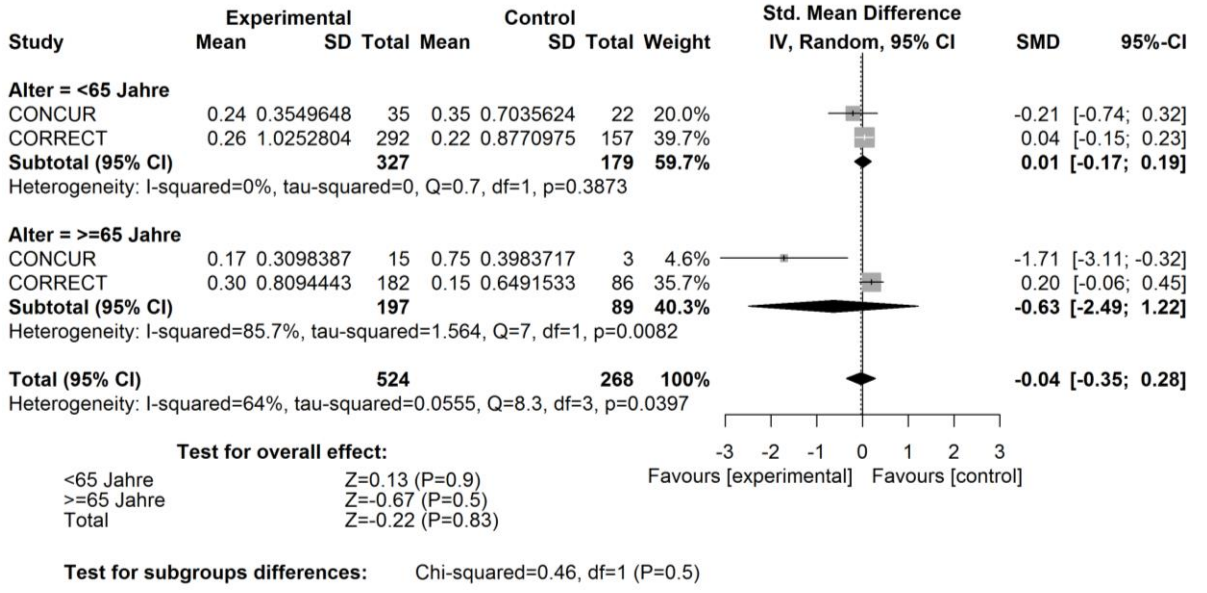


Abbildung 87: Meta-Analyse zur Frage 3: „Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Alter aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

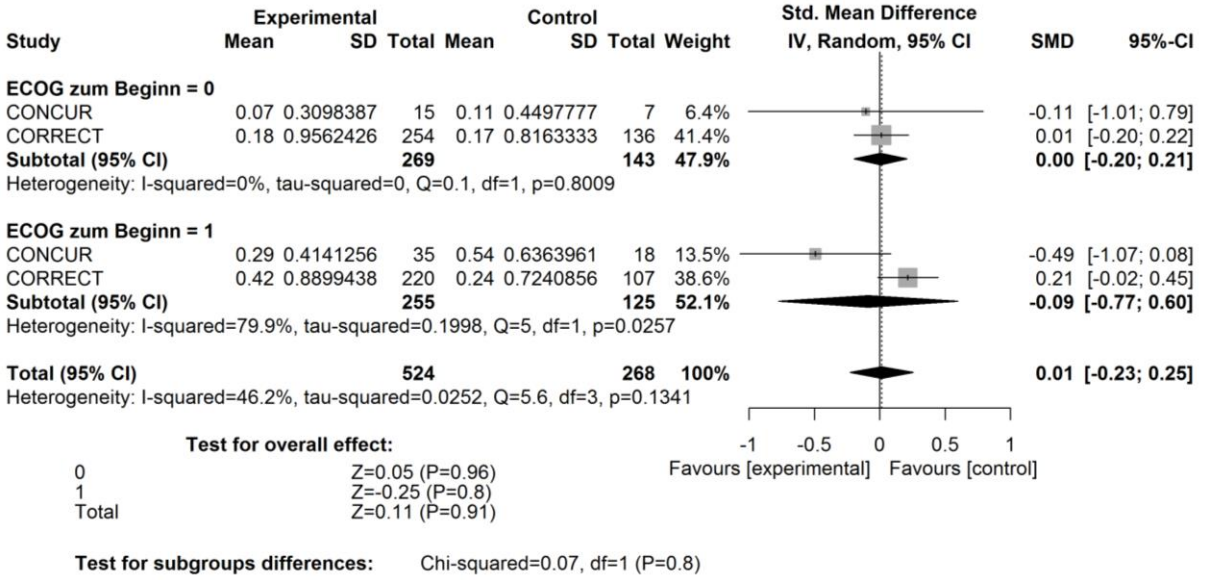


Abbildung 88: Meta-Analyse zur Frage 3: „Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach ECOG-Status zu Studieneinschluss aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

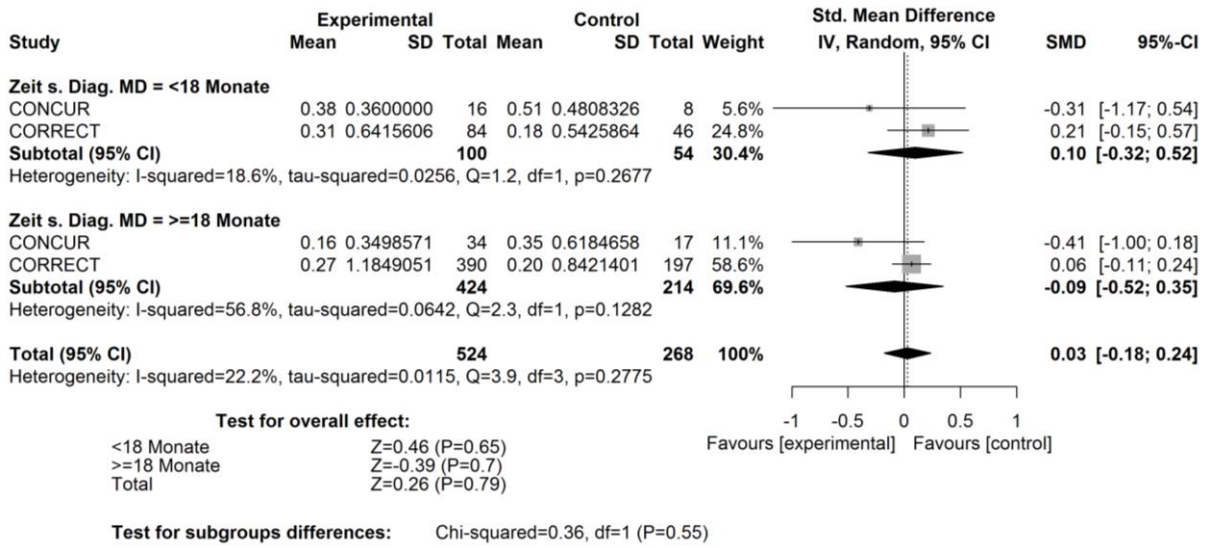


Abbildung 89: Meta-Analyse zur Frage 3: „Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach der Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

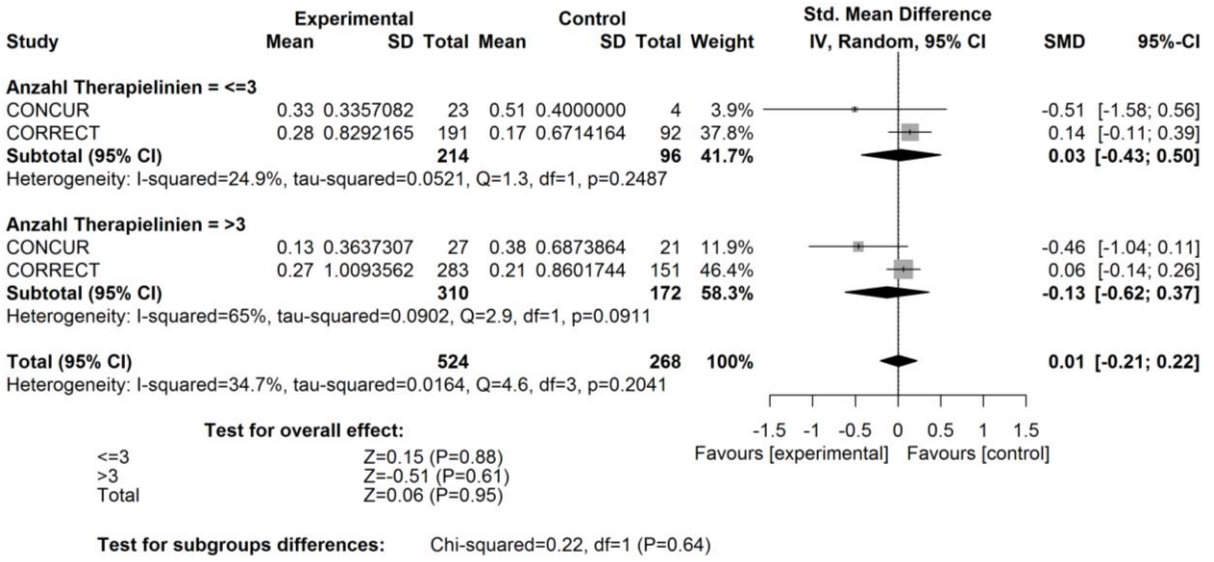


Abbildung 90: Meta-Analyse zur Frage 3: „Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

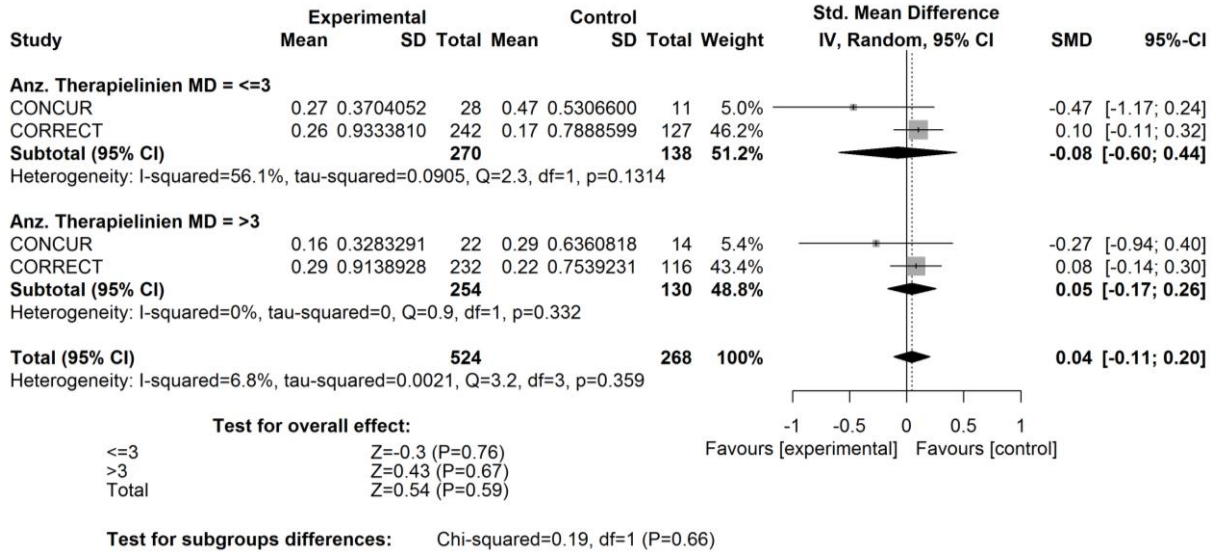


Abbildung 91: Meta-Analyse zur Frage 3: „Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach der Anzahl vorheriger Therapielinien nach Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

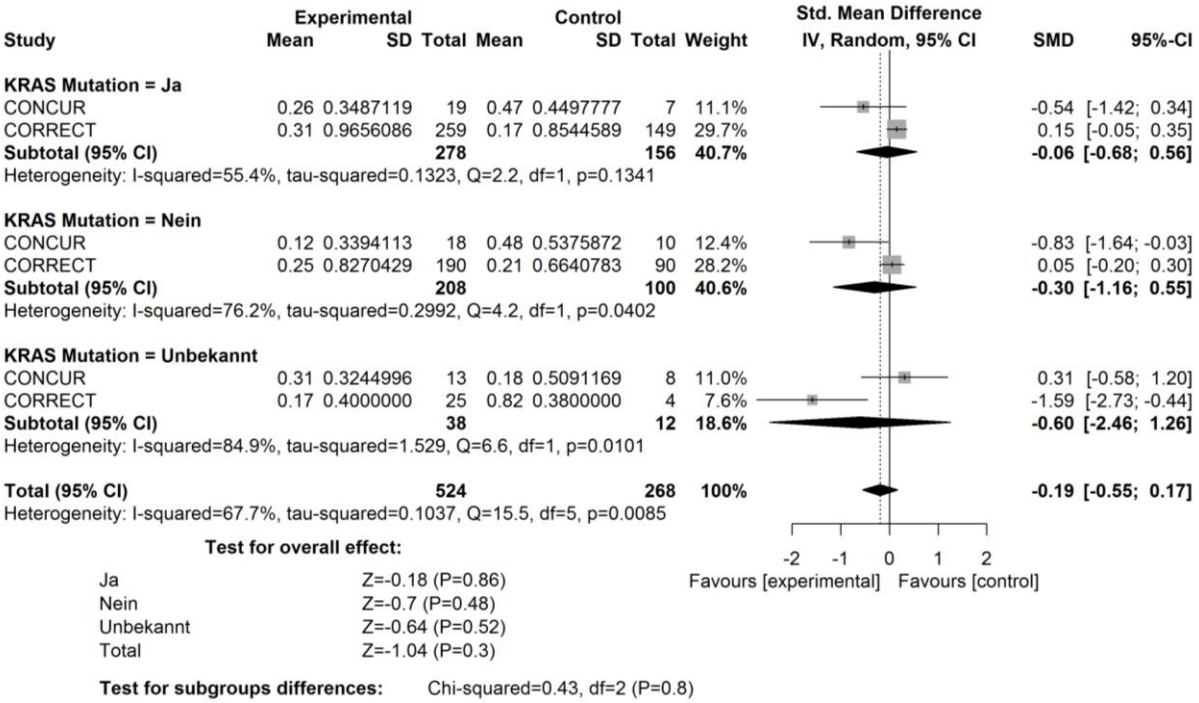


Abbildung 92: Meta-Analyse zur Frage 3: „Bereitet es Ihnen Schwierigkeiten, eine kurze Strecke außer Haus zu gehen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach KRAS-Mutation aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Frage 4: Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?

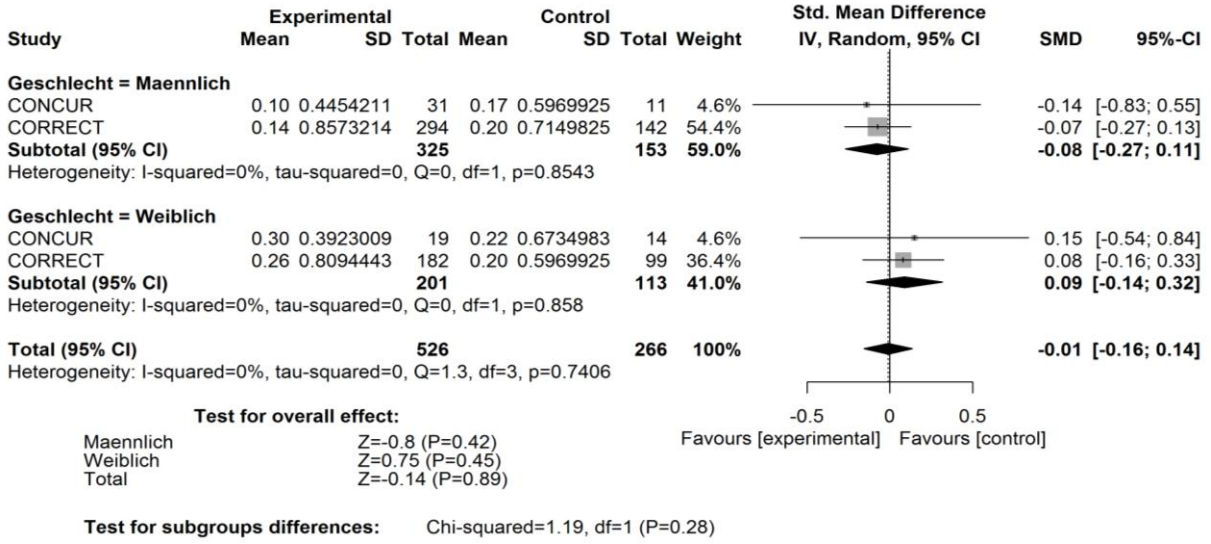


Abbildung 93: Meta-Analyse zur Frage 4: „Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Geschlecht aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

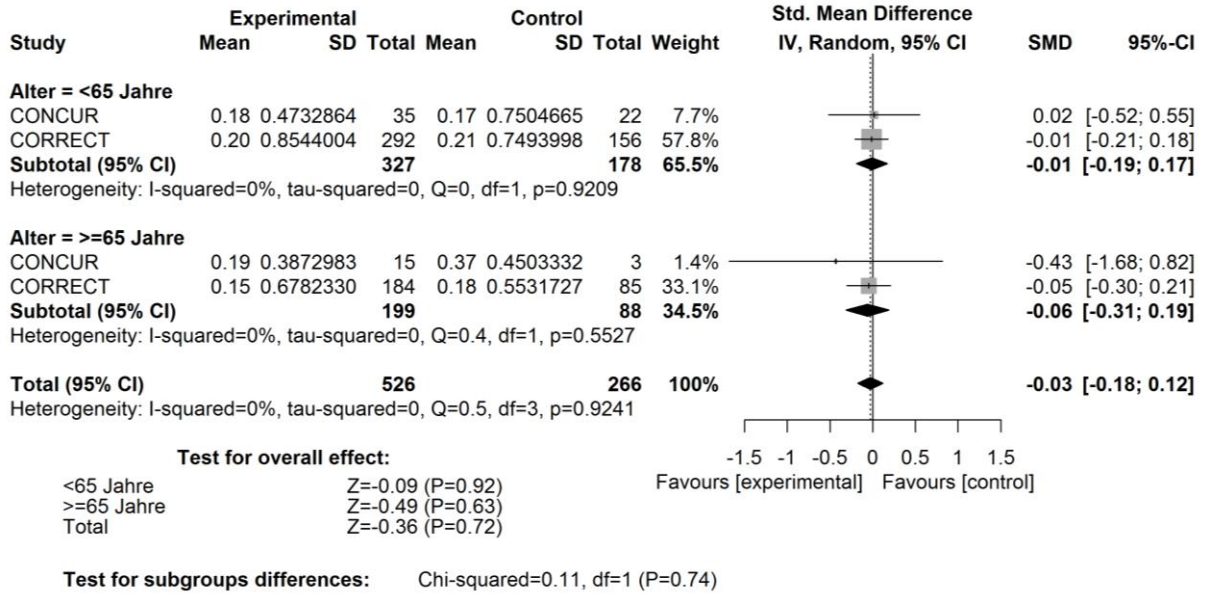


Abbildung 94: Meta-Analyse zur Frage 4: „Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Alter aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

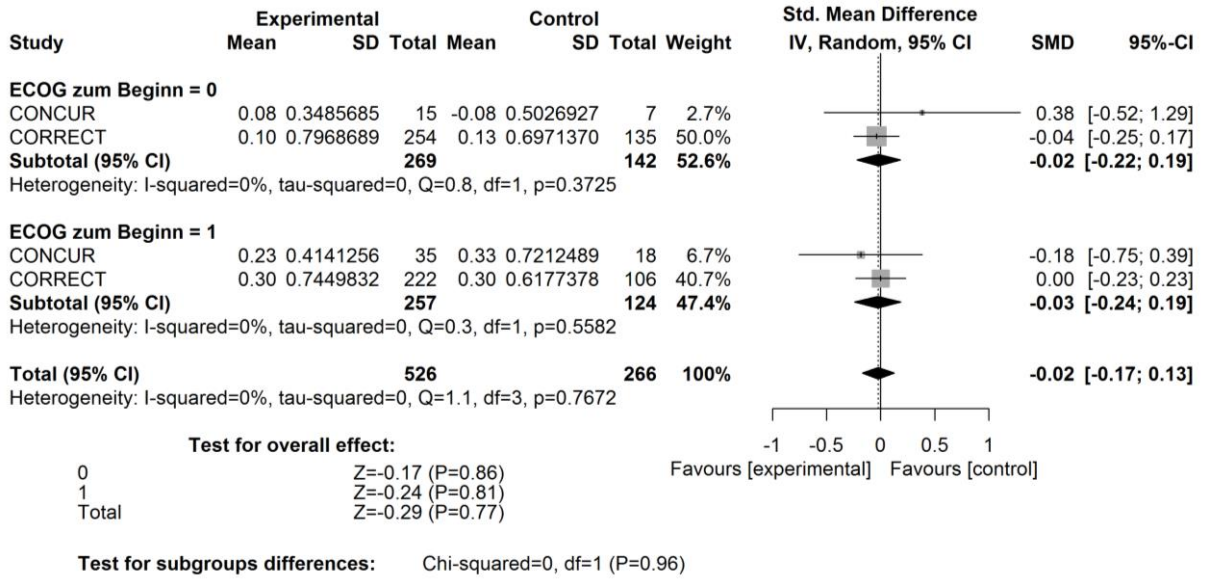


Abbildung 95: Meta-Analyse zur Frage 4: „Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach ECOG-Status zu Studieneinschluss aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

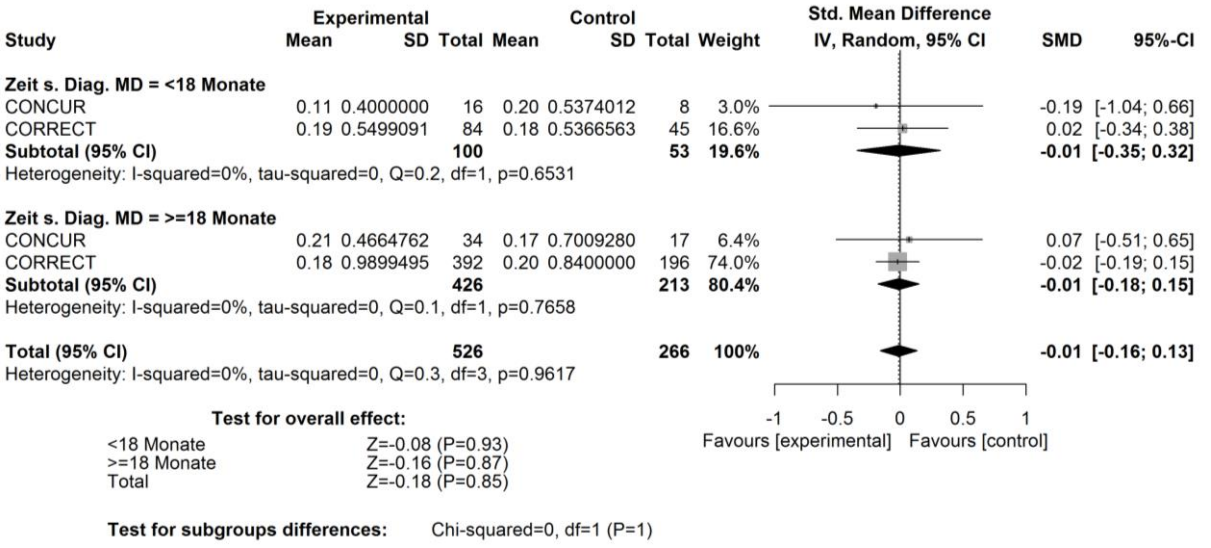


Abbildung 96: Meta-Analyse zur Frage 4: „Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach der Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

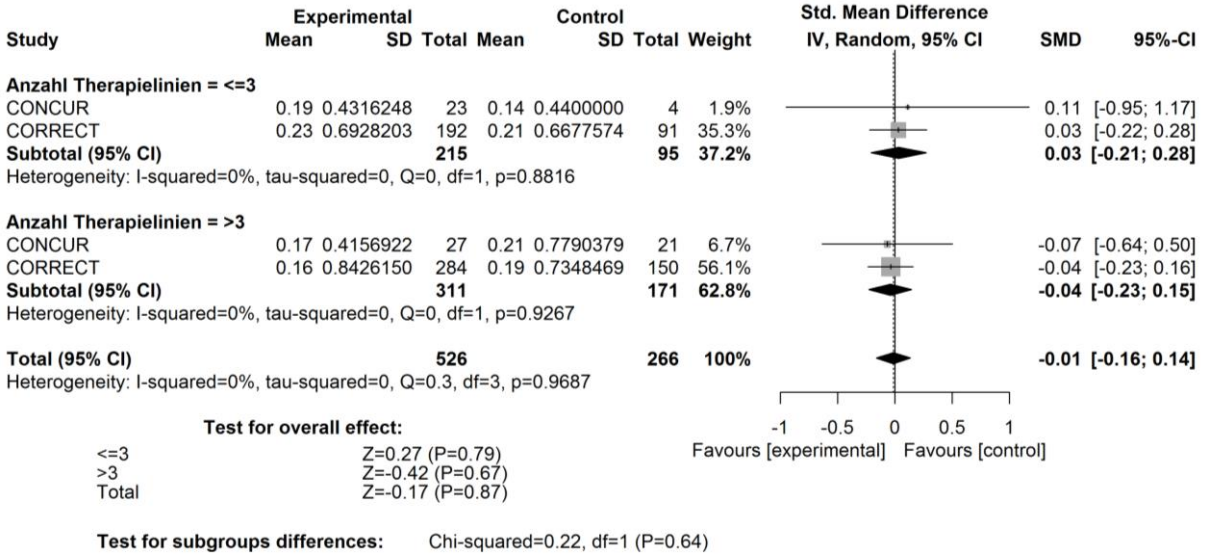


Abbildung 97: Meta-Analyse zur Frage 4: „Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

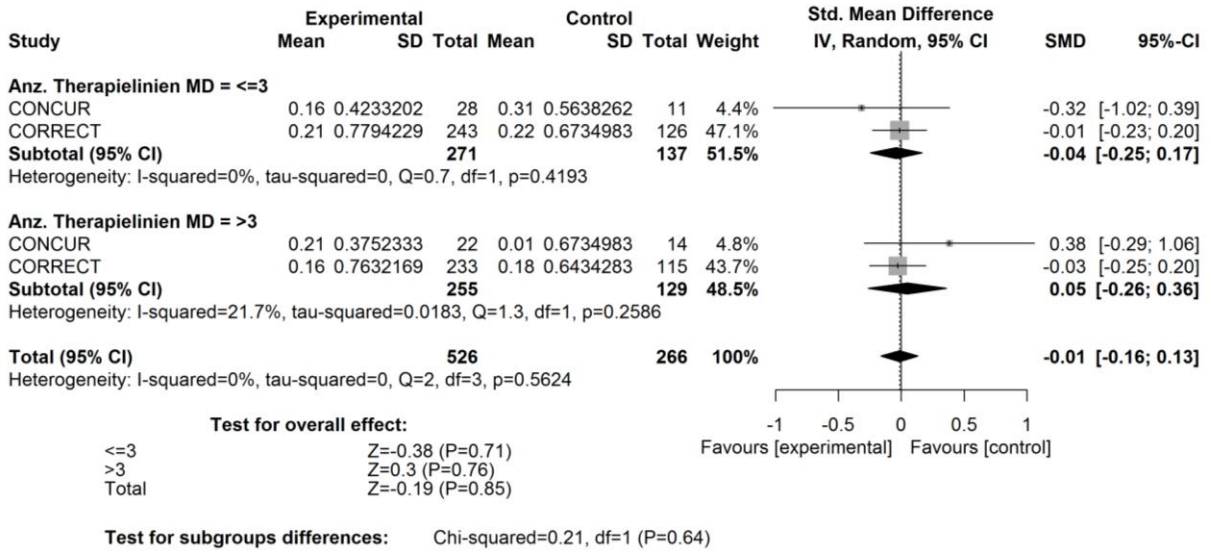


Abbildung 98: Meta-Analyse zur Frage 4: „Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien nach Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

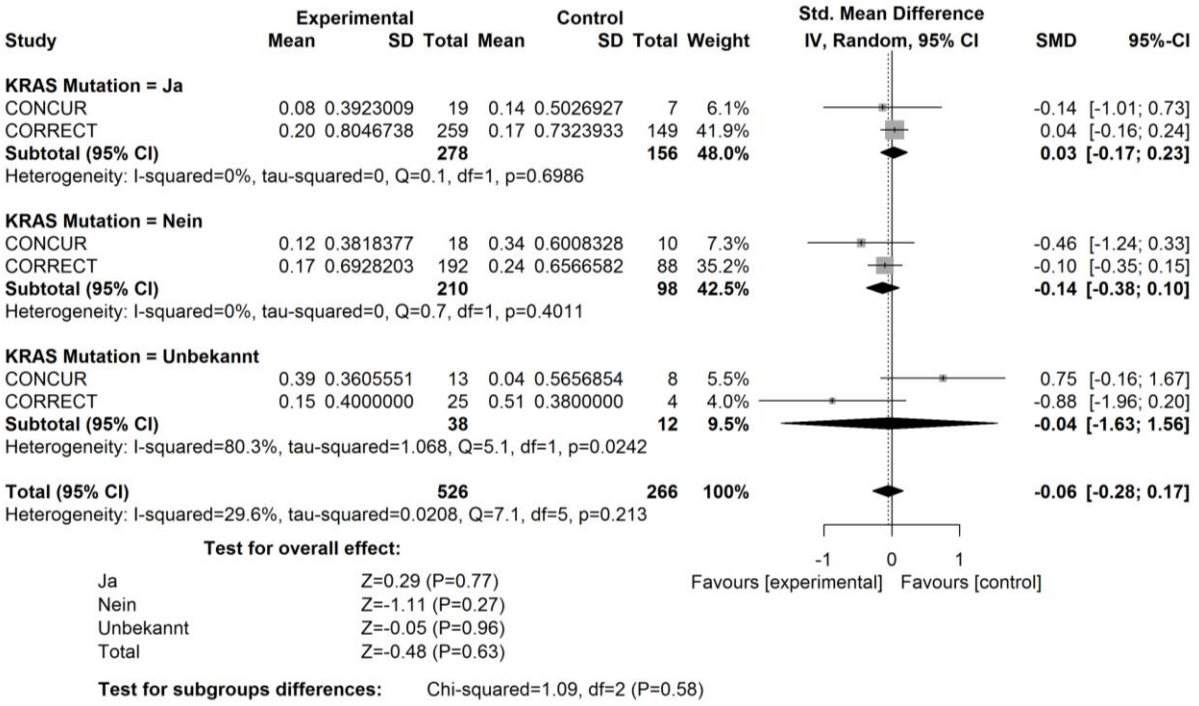


Abbildung 99: Meta-Analyse zur Frage 4: „Müssen Sie tagsüber im Bett liegen oder in einem Sessel sitzen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach KRAS-Mutation aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Frage 5: Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?

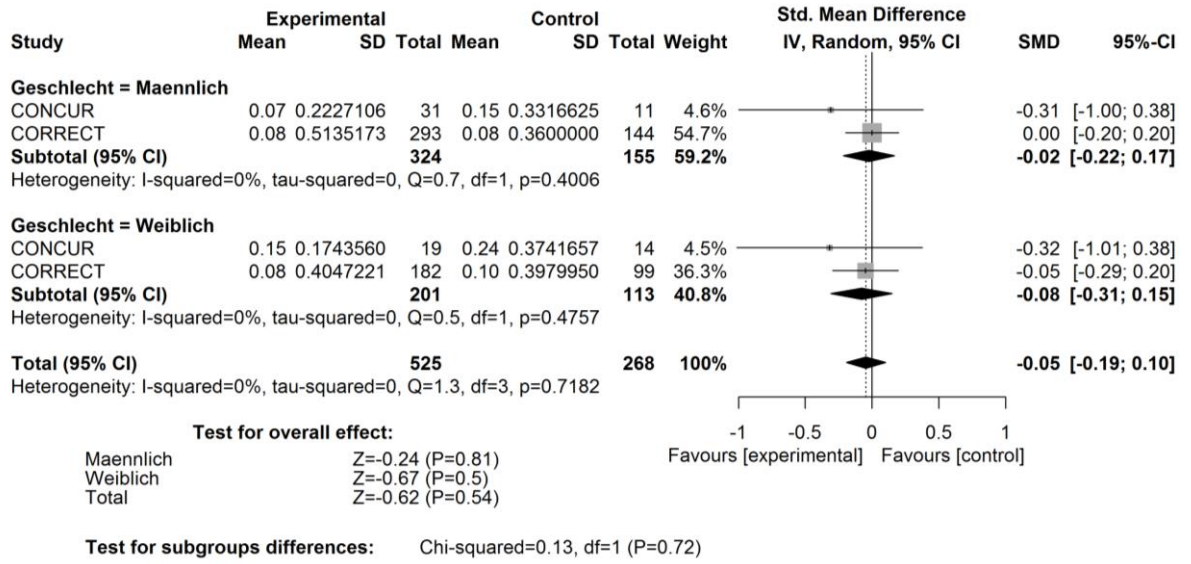


Abbildung 100: Meta-Analyse zur Frage 5: „Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Geschlecht aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

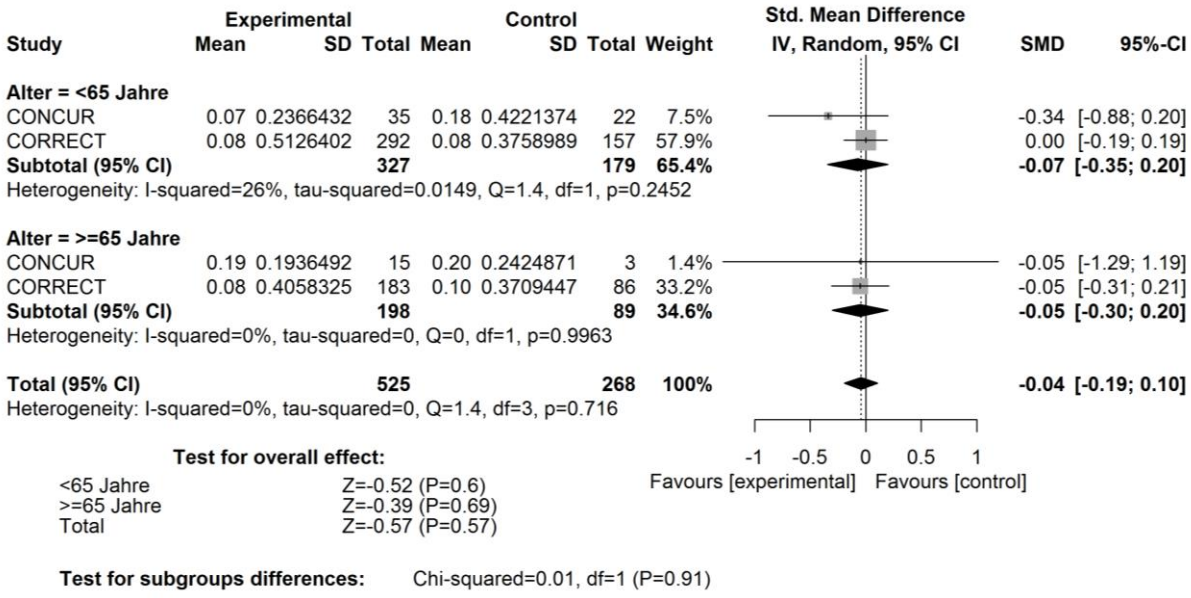


Abbildung 101: Meta-Analyse zur Frage 5: „Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Alter aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

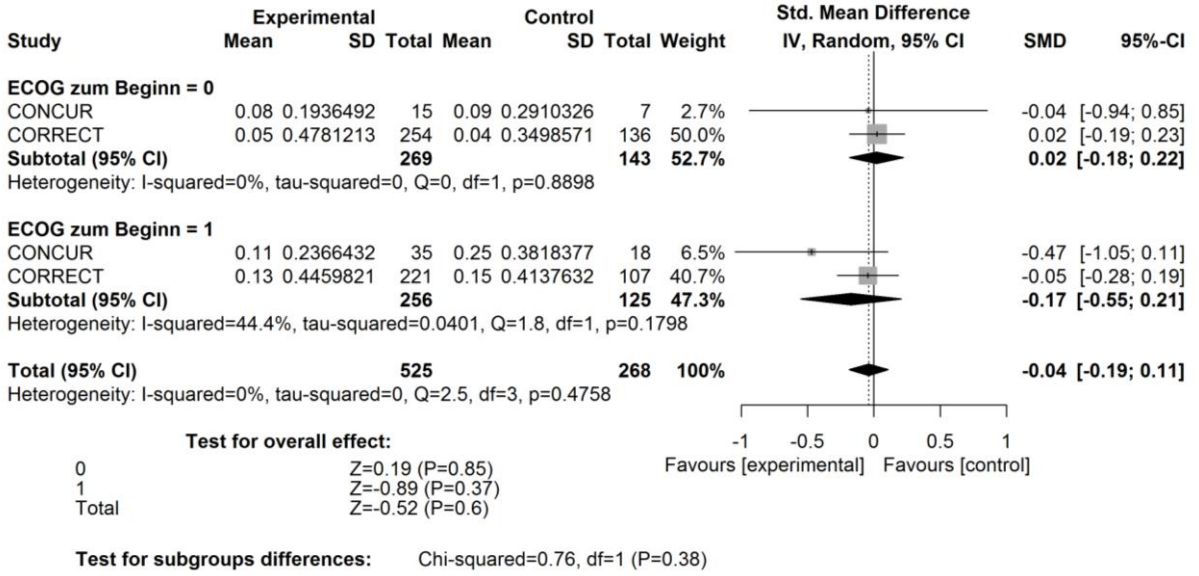


Abbildung 102: Meta-Analyse zur Frage 5: „Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach ECOG-Status zu Studieneinschluss aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

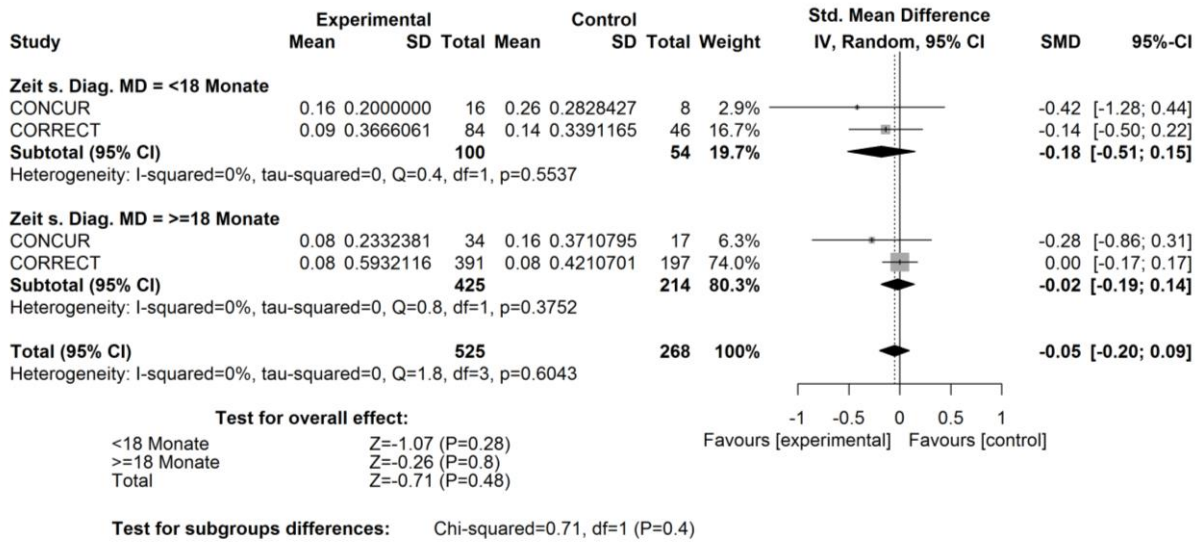


Abbildung 103: Meta-Analyse zur Frage 5: „Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach der Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

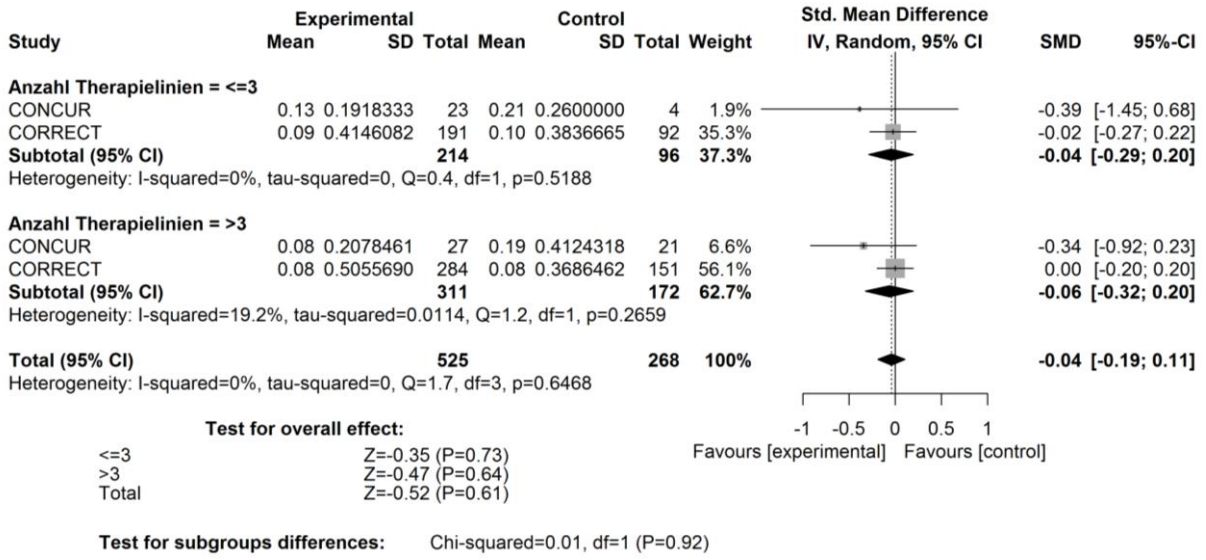


Abbildung 104: Meta-Analyse zur Frage 5: „Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

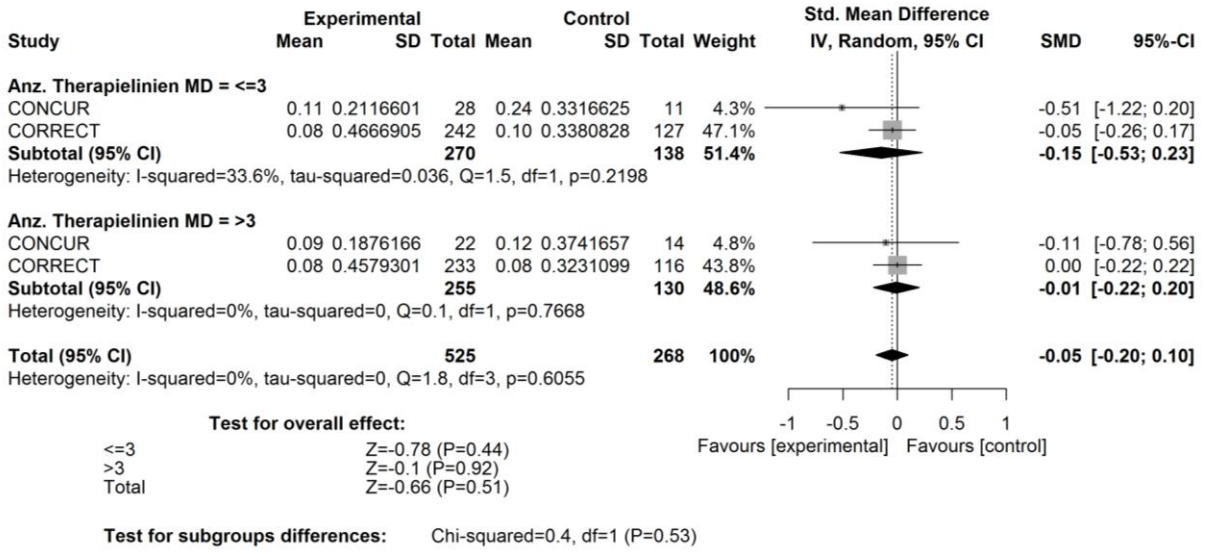


Abbildung 105: Meta-Analyse zur Frage 5: „Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien nach Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

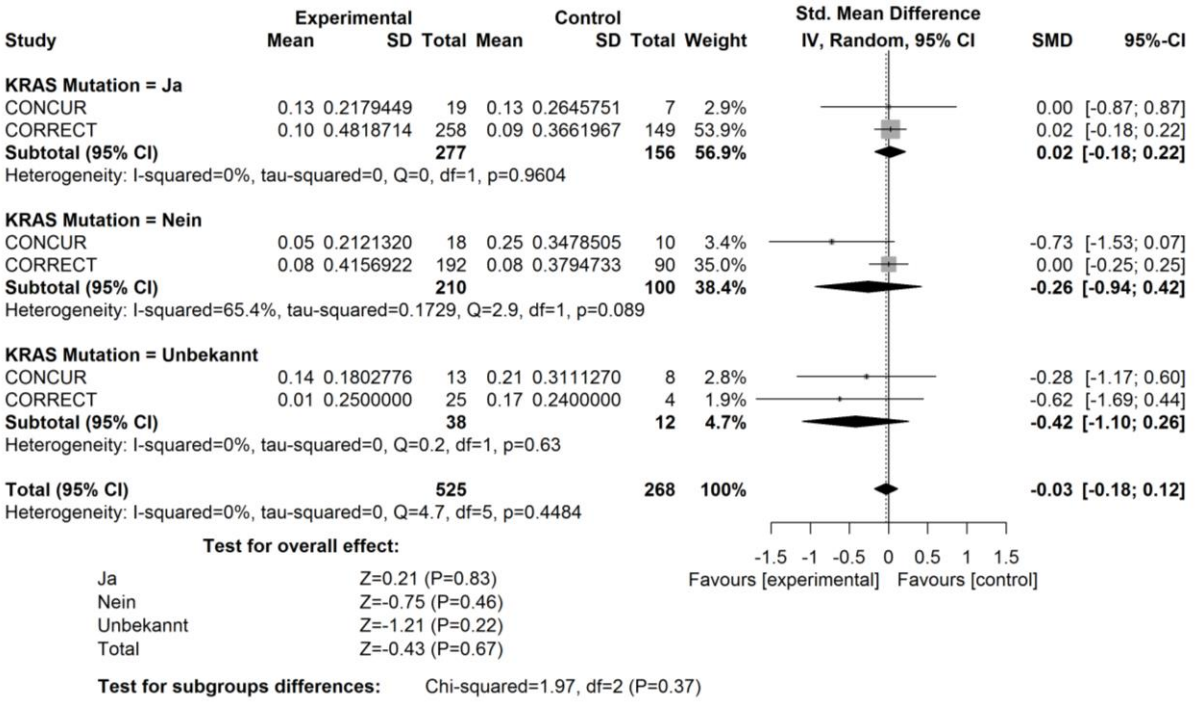


Abbildung 106: Meta-Analyse zur Frage 5: „Brauchen Sie Hilfe beim Essen, Anziehen, Waschen oder Benutzen der Toilette?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach KRAS-Mutation aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Frage 6: Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen tagtäglichen Beschäftigungen eingeschränkt?

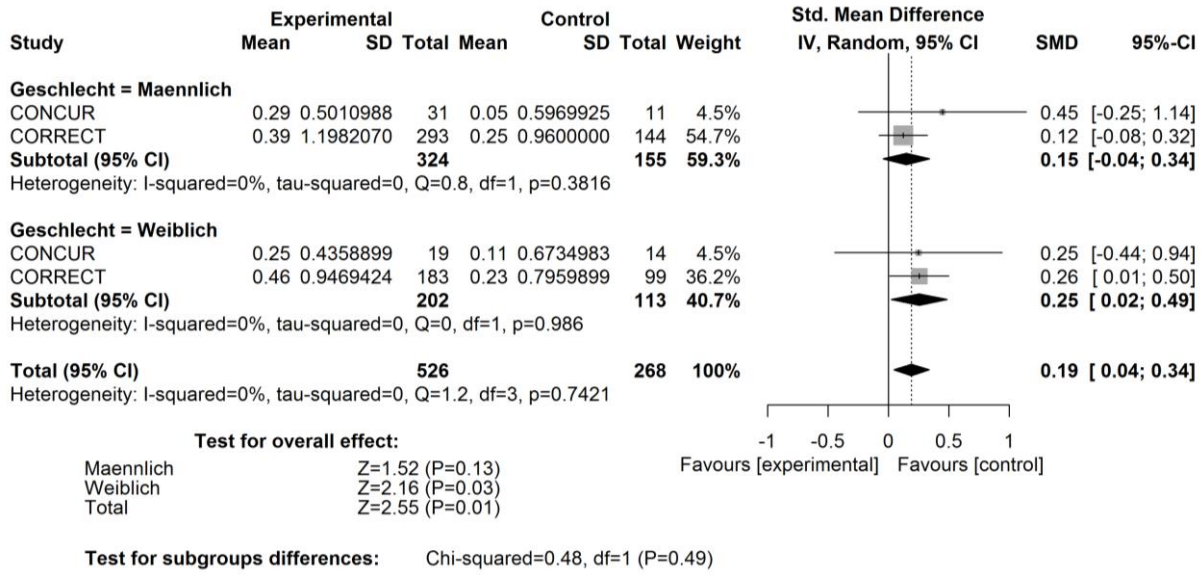


Abbildung 107: Meta-Analyse zur Frage 6: „Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen täglichen Beschäftigungen eingeschränkt?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Geschlecht aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

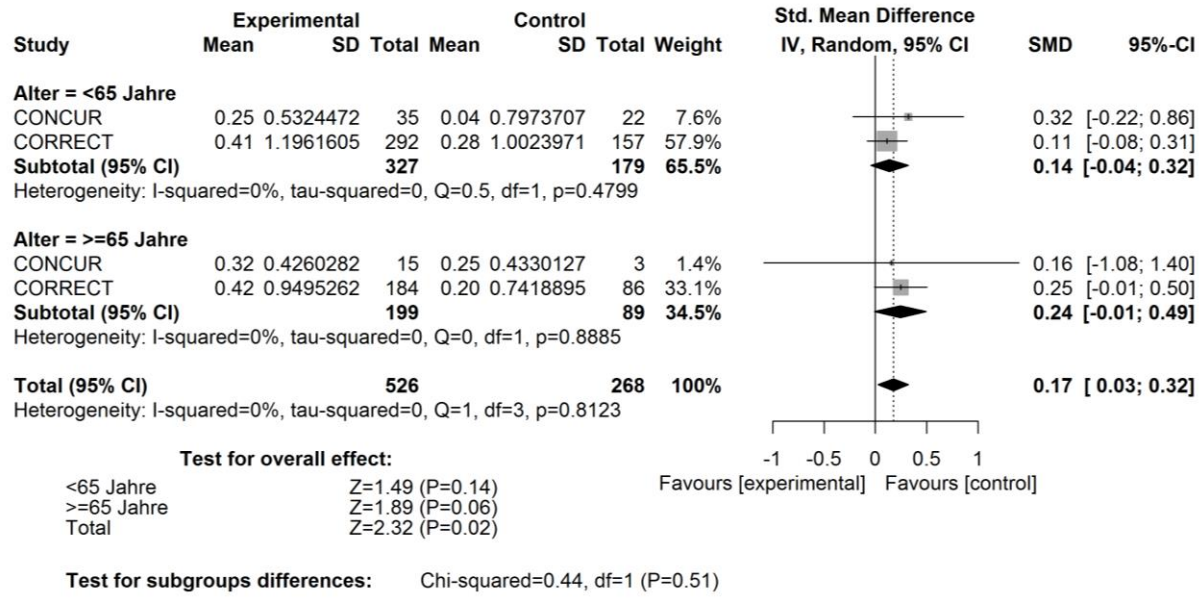


Abbildung 108: Meta-Analyse zur Frage 6: „Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen täglichen Beschäftigungen eingeschränkt?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Alter aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

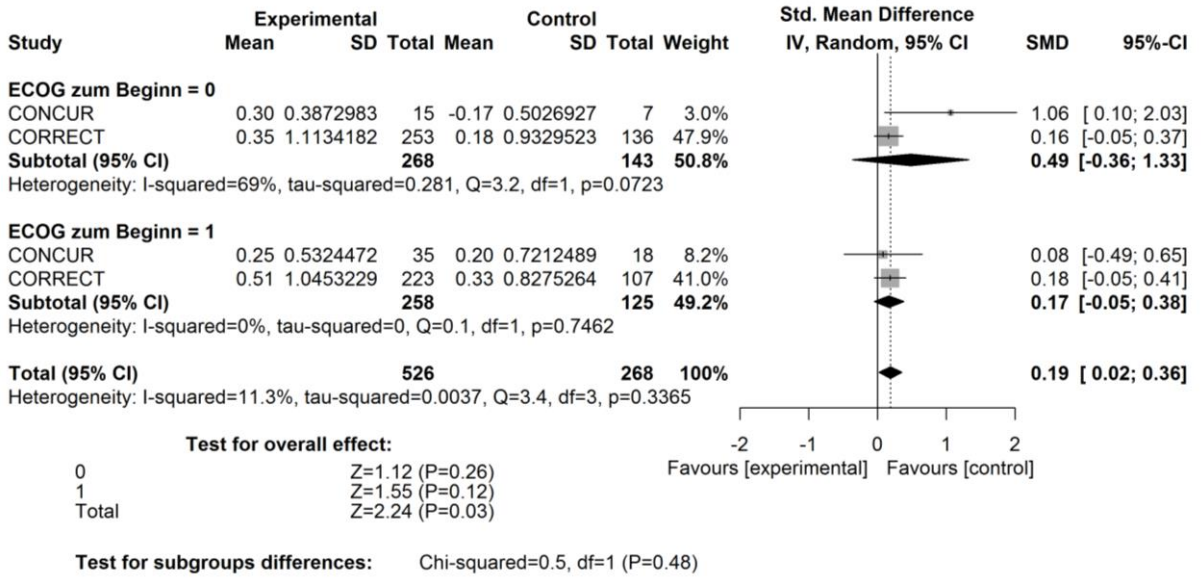


Abbildung 109: Meta-Analyse zur Frage 6: „Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen täglichen Beschäftigungen eingeschränkt?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach ECOG-Status zu Studieneinschluss aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

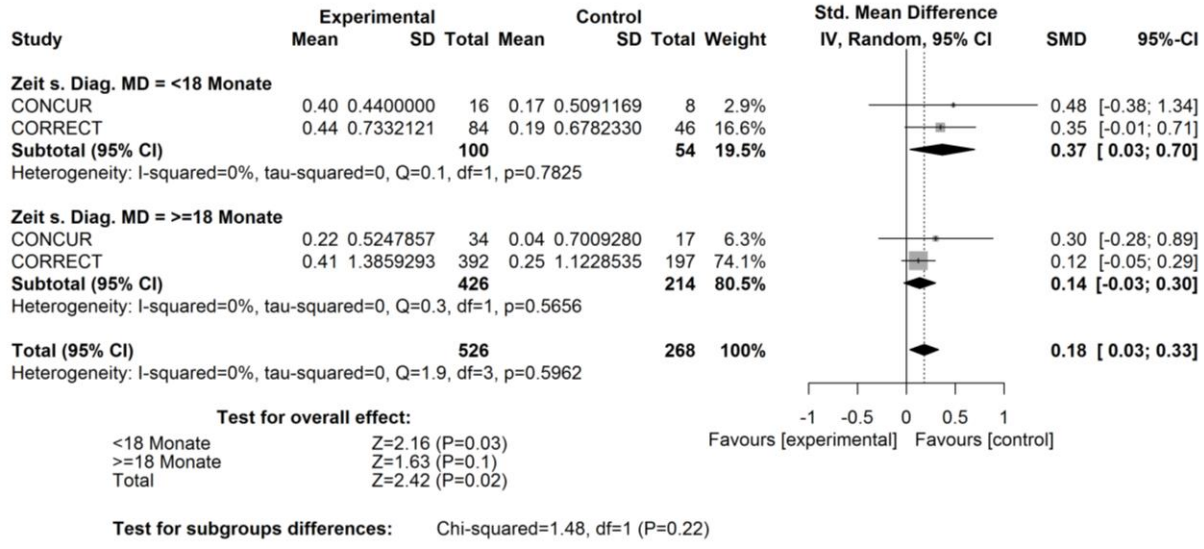


Abbildung 110: Meta-Analyse zur Frage 6: „Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen täglichen Beschäftigungen eingeschränkt?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

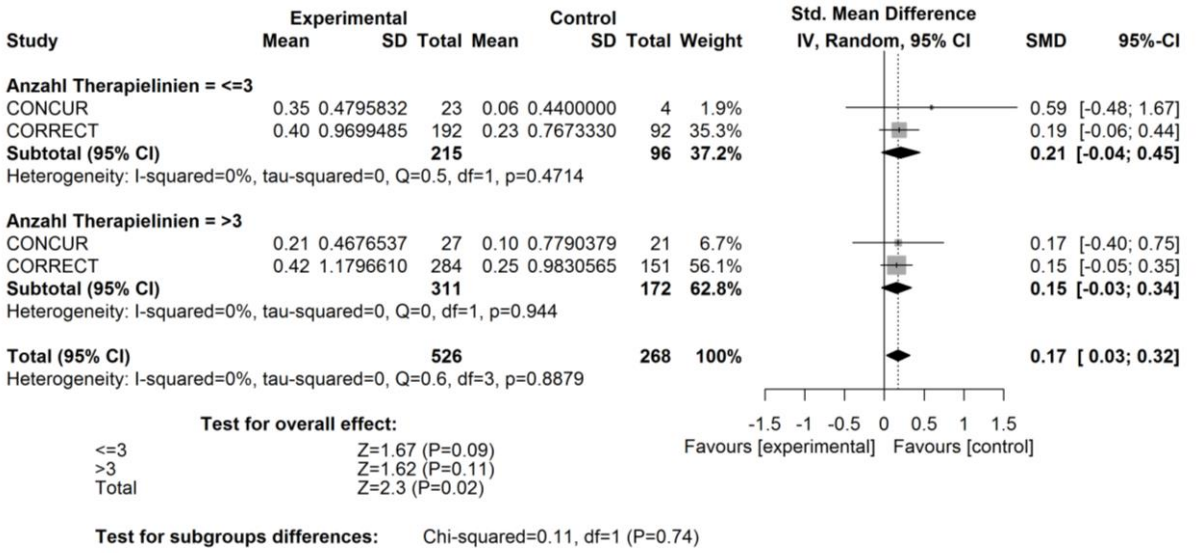


Abbildung 111: Meta-Analyse zur Frage 6: „Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen täglichen Beschäftigungen eingeschränkt?“ aus dem EORTC QLQ-C30 Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

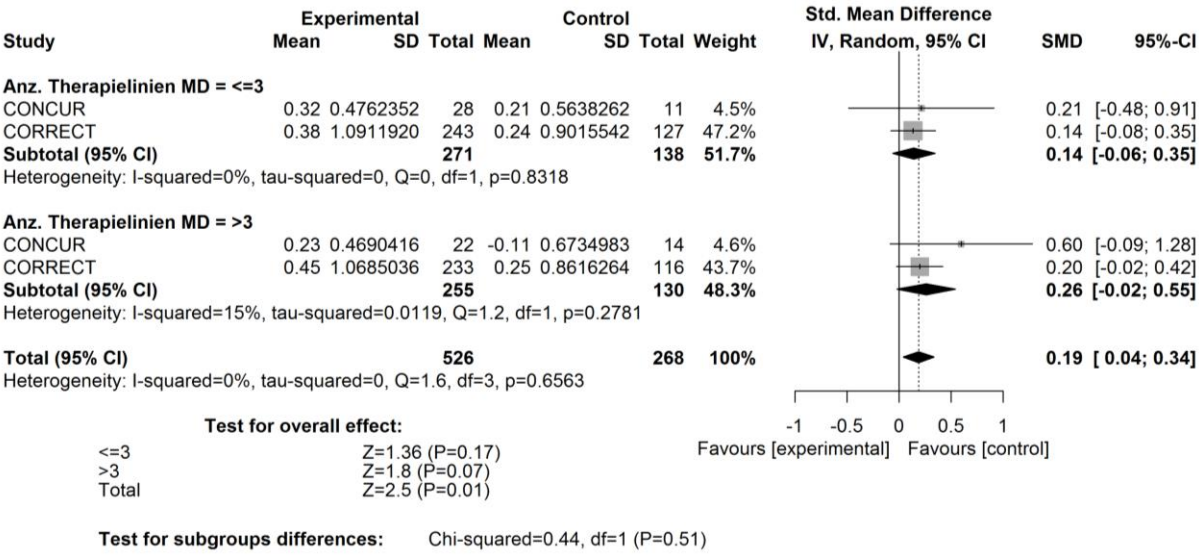


Abbildung 112: Meta-Analyse zur Frage 6: „Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen täglichen Beschäftigungen eingeschränkt?“ aus dem EORTC QLQ-C30 Anzahl vorheriger Therapielinien nach Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

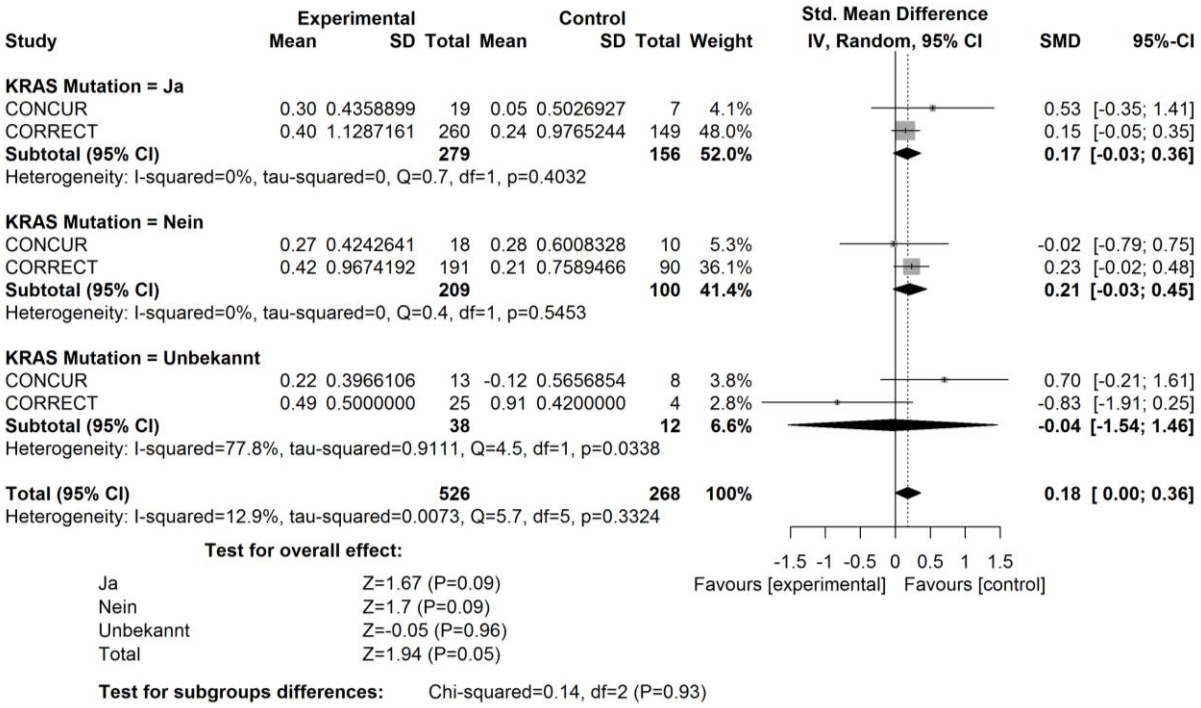


Abbildung 113: Meta-Analyse zur Frage 6: „Waren Sie bei Ihrer Arbeit oder bei anderen täglichen Beschäftigungen eingeschränkt?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach KRAS-Mutation aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Frage 7: Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?

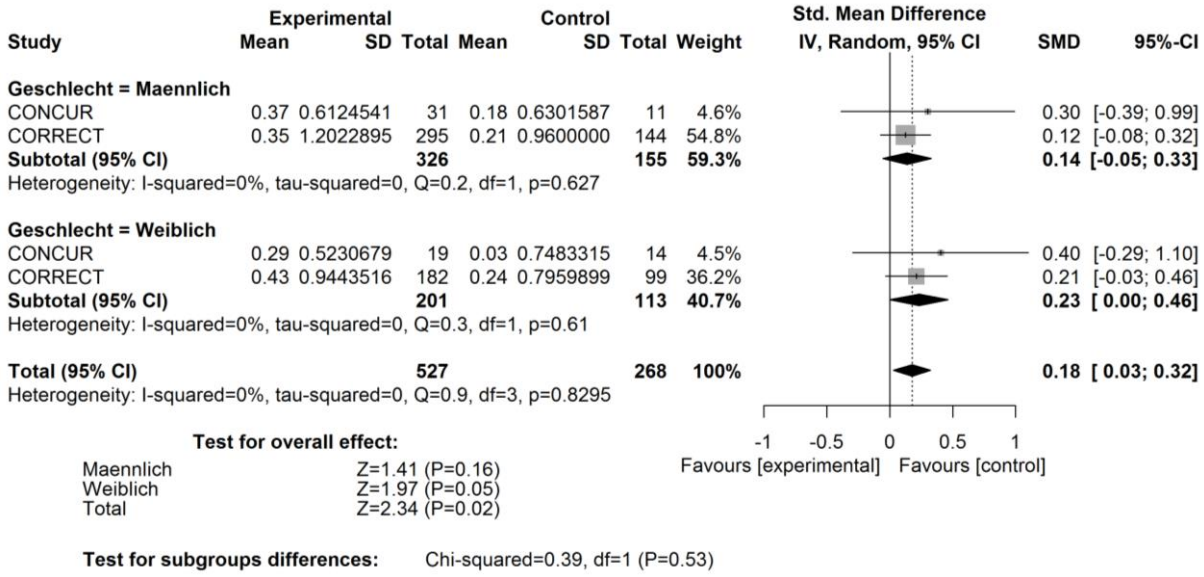


Abbildung 114: Meta-Analyse zur Frage 7: „Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Geschlecht aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

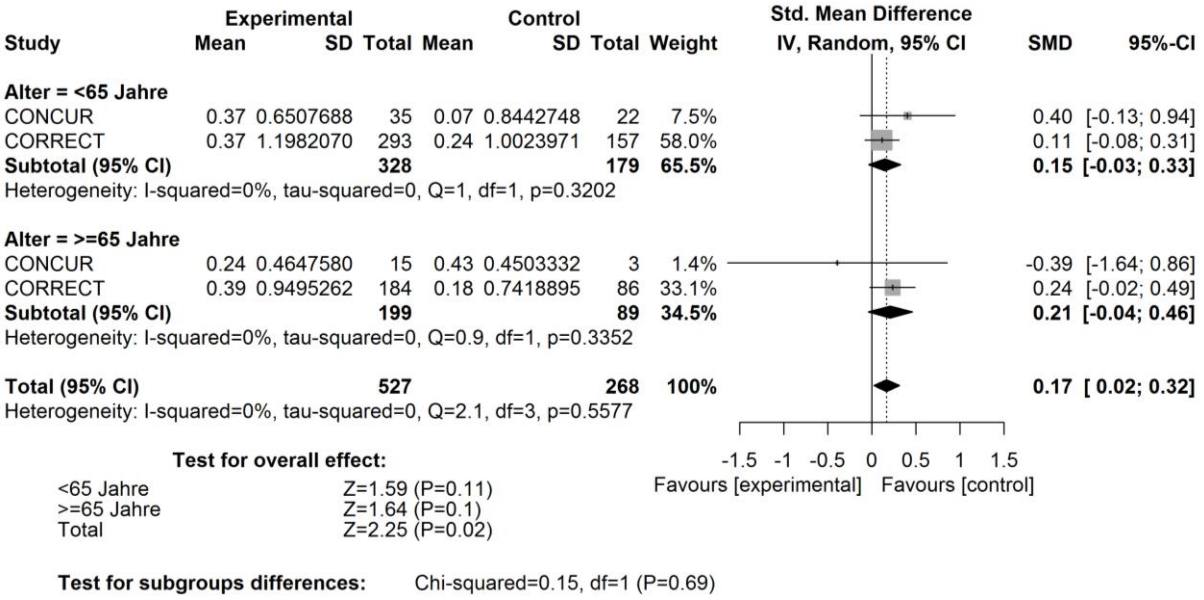


Abbildung 115: Meta-Analyse zur Frage 7: „Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Alter aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

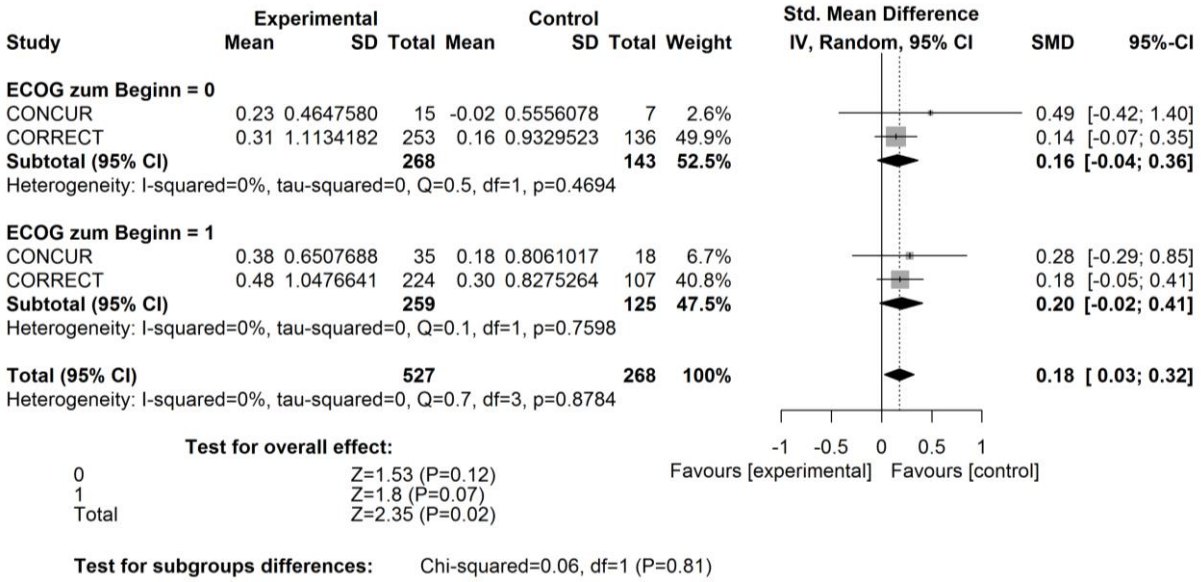


Abbildung 116: Meta-Analyse zur Frage 7: „Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach ECOG-Status zu Studieneinschluss aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

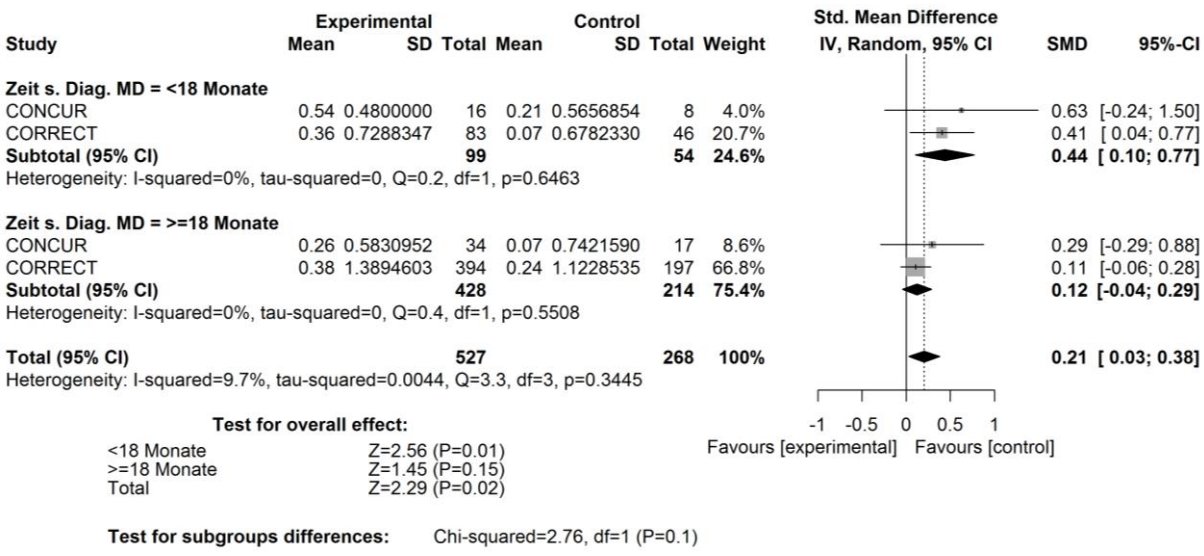


Abbildung 117: Meta-Analyse zur Frage 7: „Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

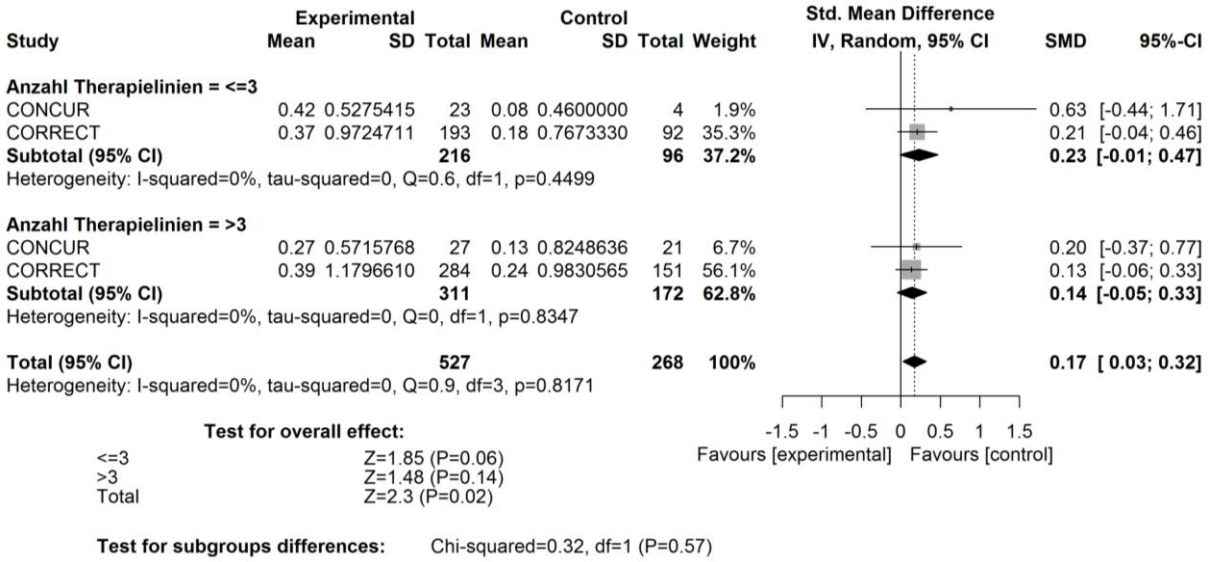


Abbildung 118: Meta-Analyse zur Frage 7: „Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

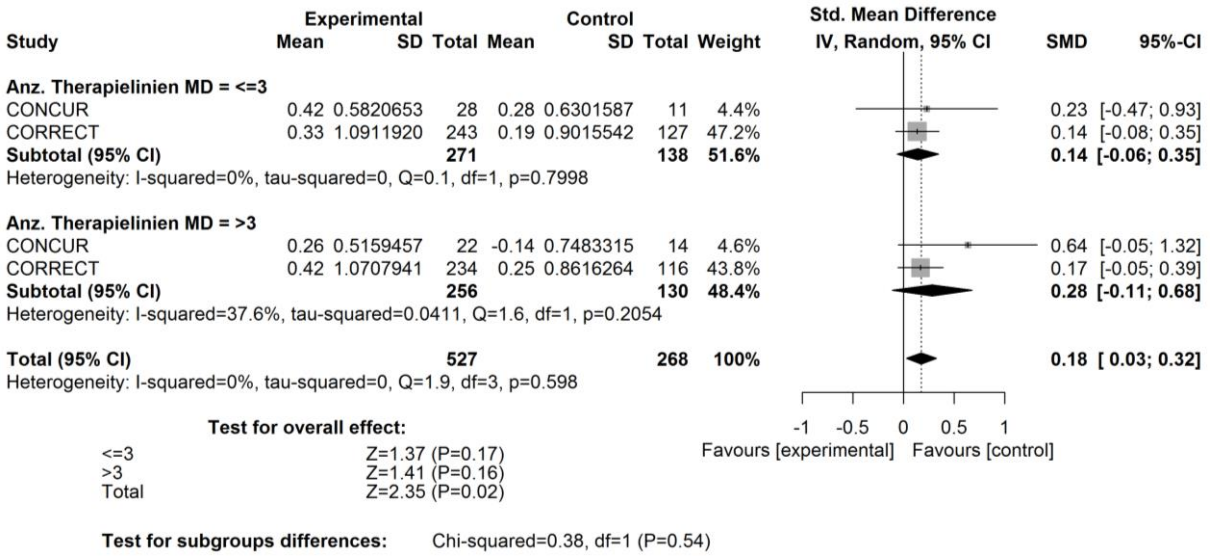


Abbildung 119: Meta-Analyse zur Frage 7: „Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien nach Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

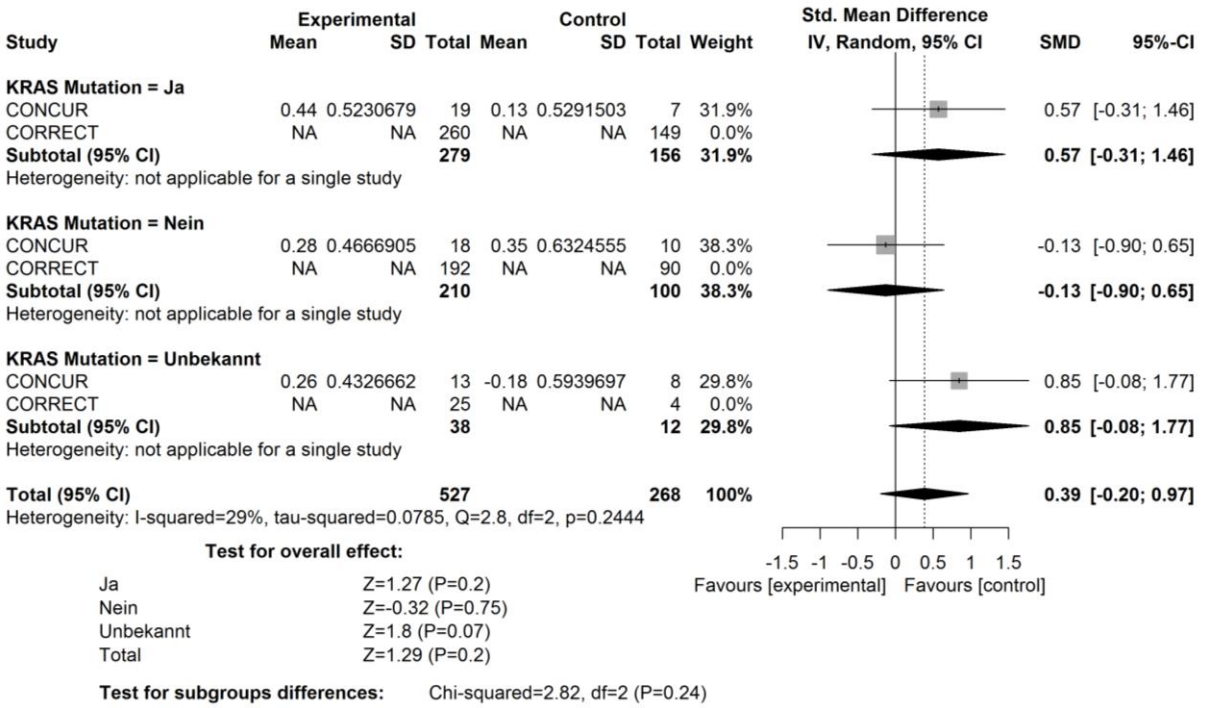


Abbildung 120: Meta-Analyse zur Frage 7: „Waren Sie bei Ihren Hobbys oder anderen Freizeitbeschäftigungen eingeschränkt?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach KRAS-Mutation aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Frage 8: Waren Sie kurzatmig?

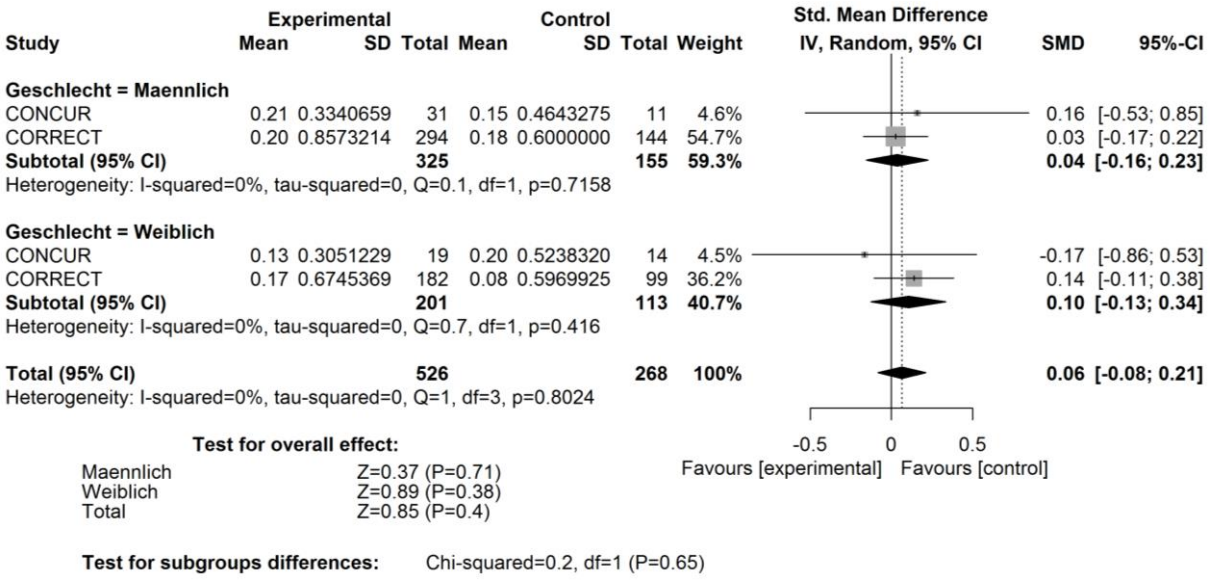


Abbildung 121: Meta-Analyse zur Frage 8: „Waren Sie kurzatmig?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Geschlecht aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

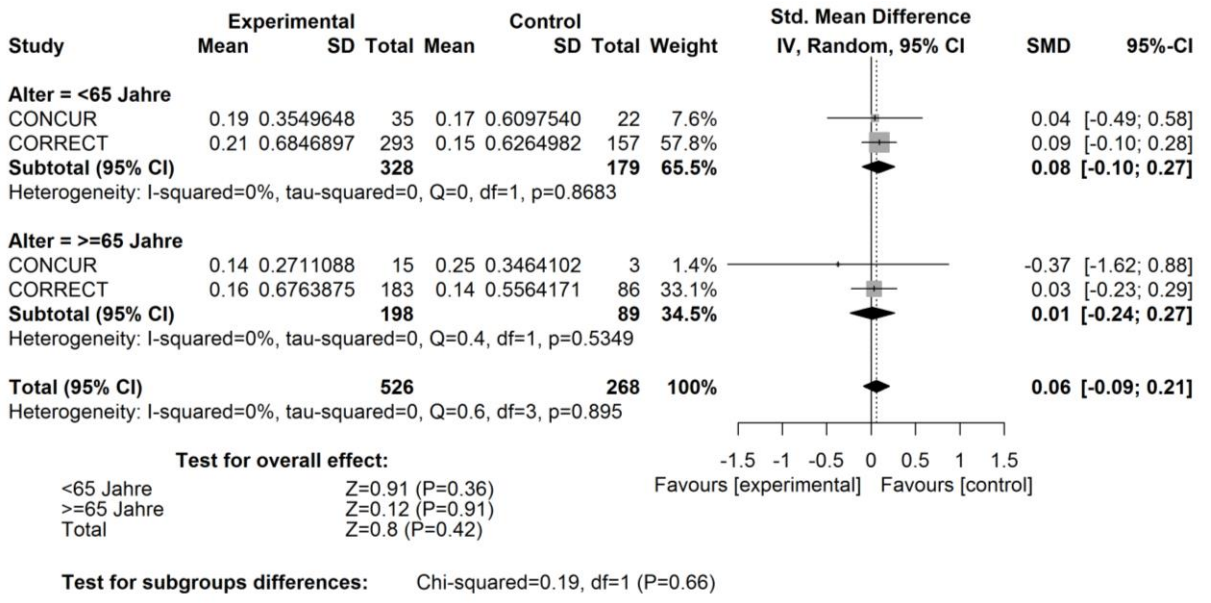


Abbildung 122: Meta-Analyse zur Frage 8: „Waren Sie kurzatmig?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Alter aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

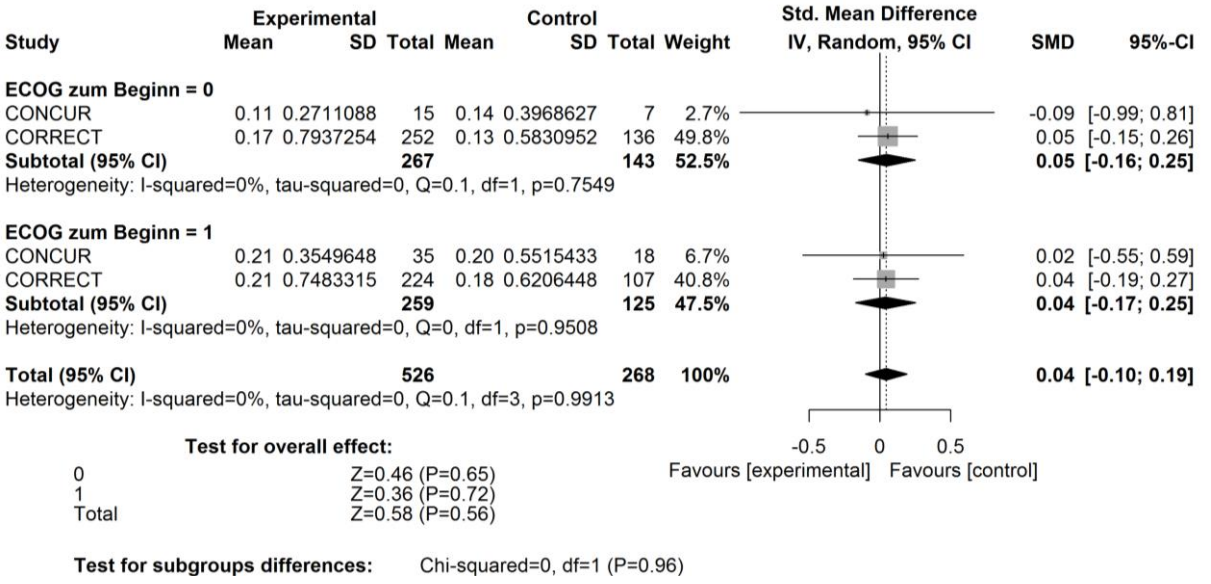


Abbildung 123: Meta-Analyse zur Frage 8: „Waren Sie kurzatmig?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach ECOG-Status zu Studieneinschluss aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

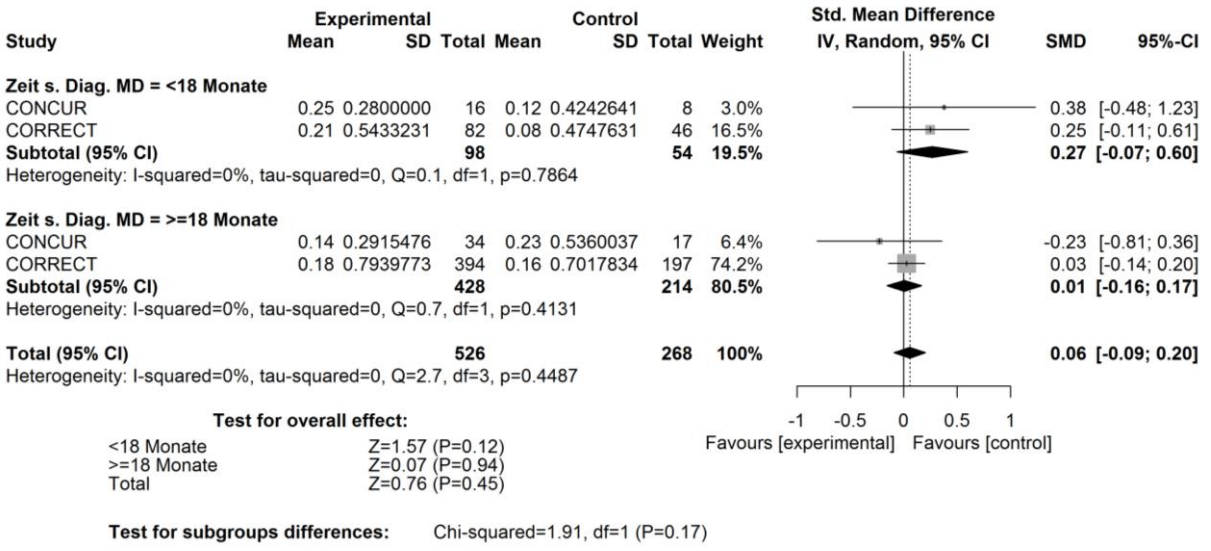


Abbildung 124: Meta-Analyse zur Frage 8: „Waren Sie kurzatmig?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach der Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

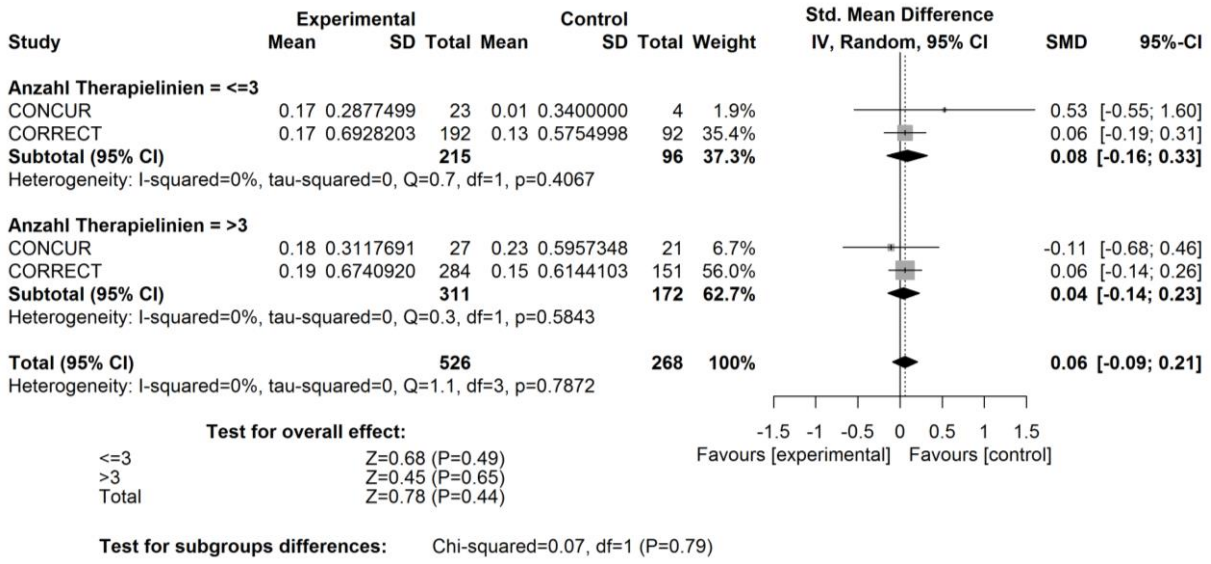


Abbildung 125: Meta-Analyse zur Frage 8: „Waren Sie kurzatmig?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

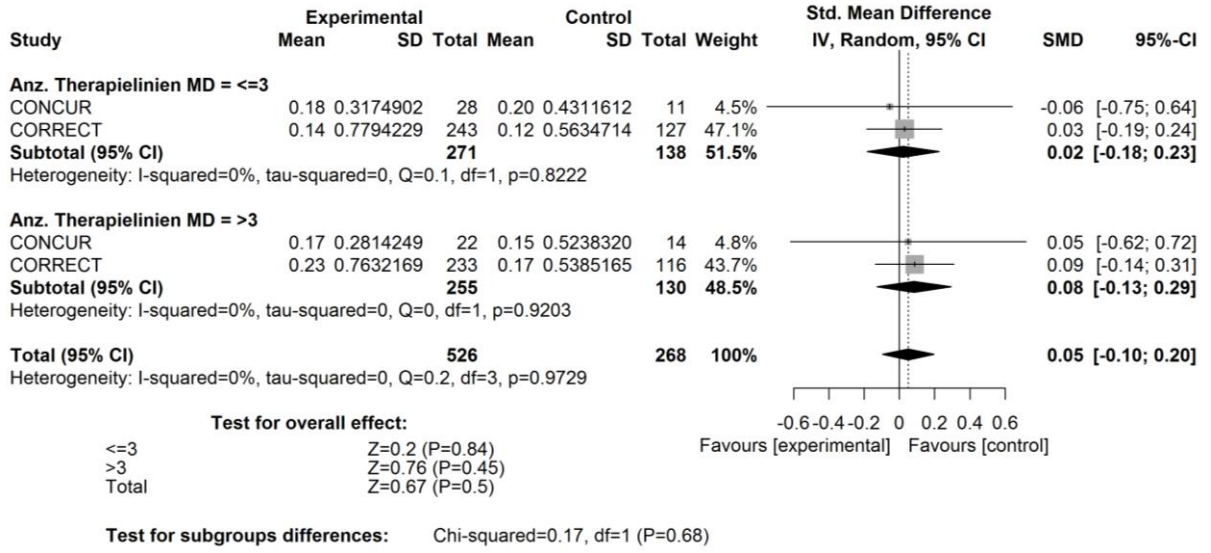


Abbildung 126: Meta-Analyse zur Frage 8: „Waren Sie kurzatmig?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien nach Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

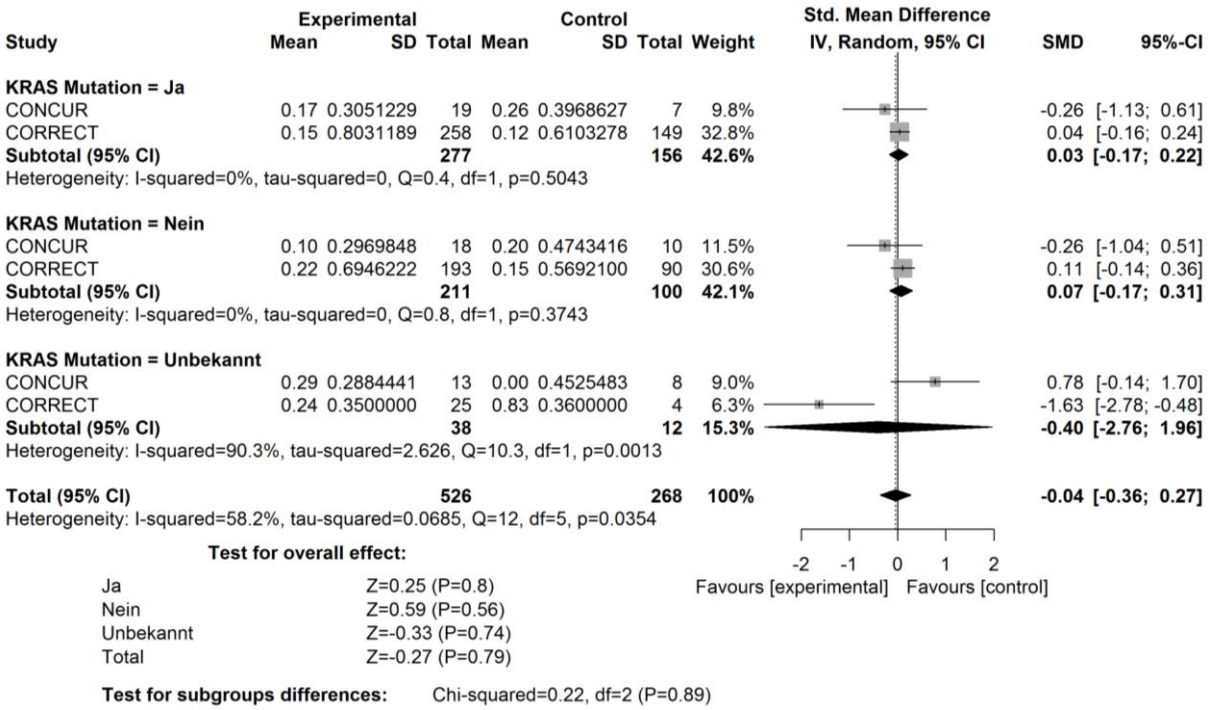


Abbildung 127: Meta-Analyse zur Frage 8: „Waren Sie kurzatmig?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach KRAS-Mutation aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Frage 9: Hatten Sie Schmerzen?

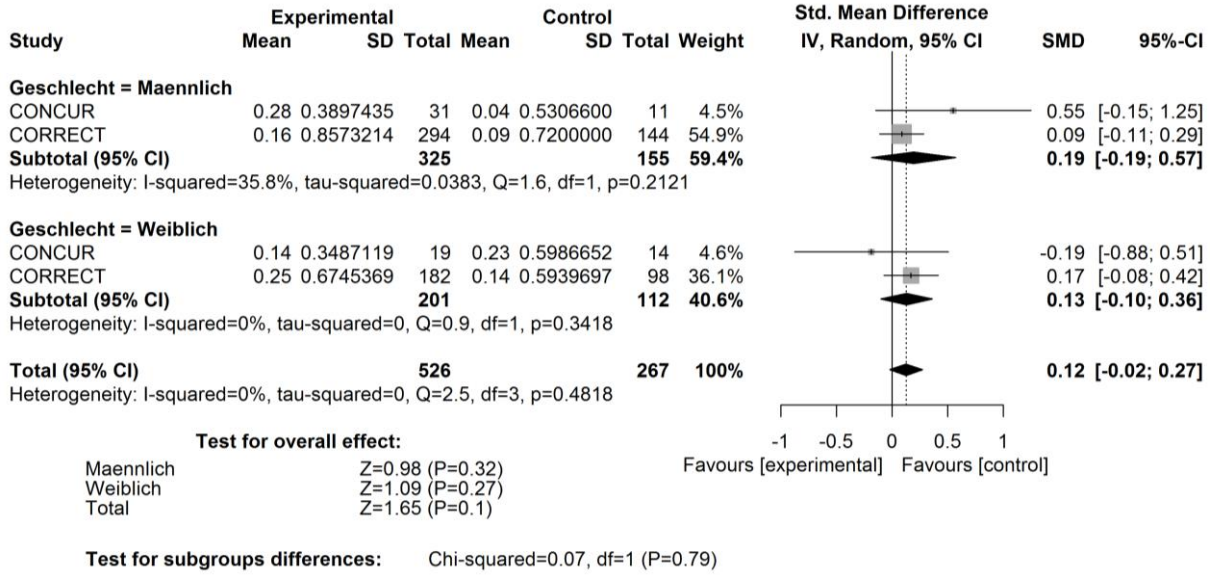


Abbildung 128: Meta-Analyse zur Frage 9: „Hatten Sie Schmerzen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Geschlecht aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

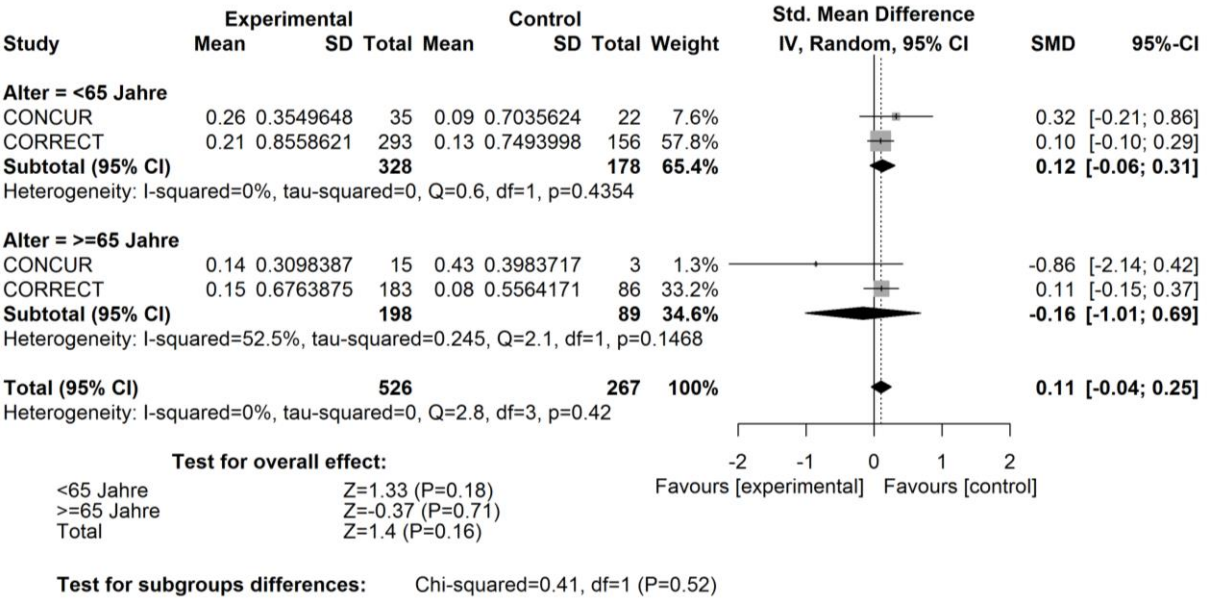


Abbildung 129: Meta-Analyse zur Frage 9: „Hatten Sie Schmerzen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Alter aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

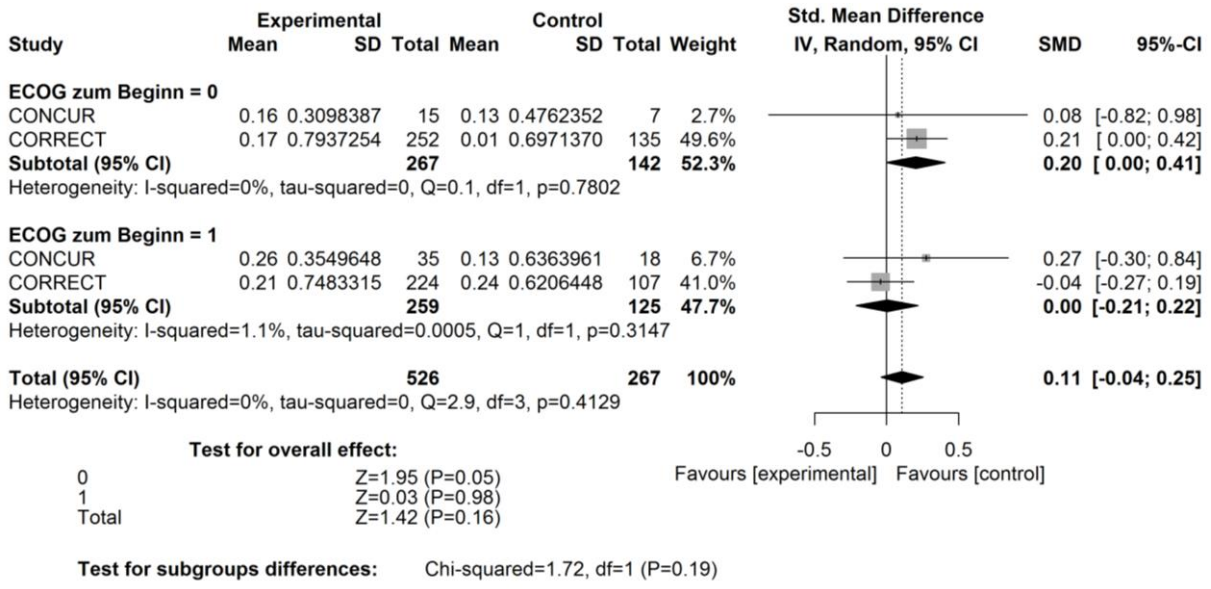


Abbildung 130: Meta-Analyse zur Frage 9: „Hatten Sie Schmerzen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach ECOG-Status zu Studieneinschluss aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

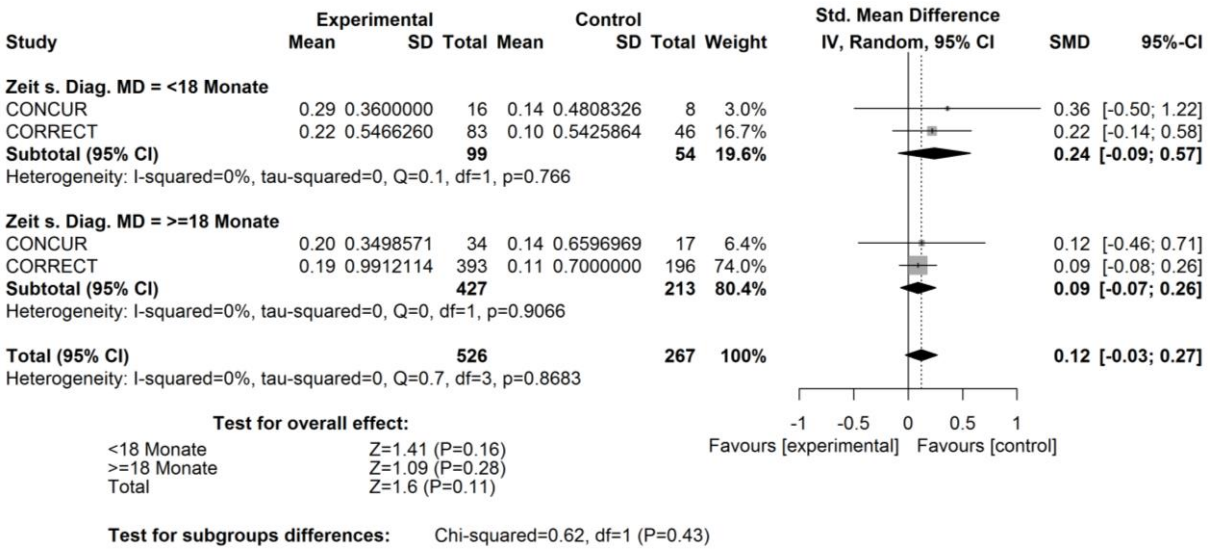


Abbildung 131: Meta-Analyse zur Frage 9: „Hatten Sie Schmerzen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach der Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

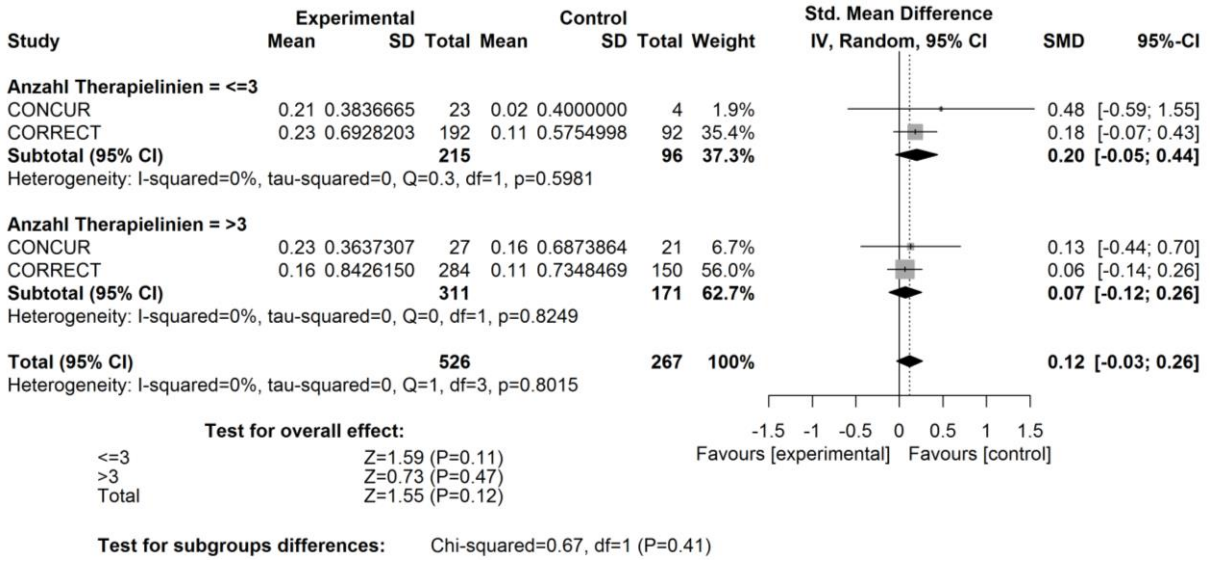


Abbildung 132: Meta-Analyse zur Frage 9: „Hatten Sie Schmerzen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

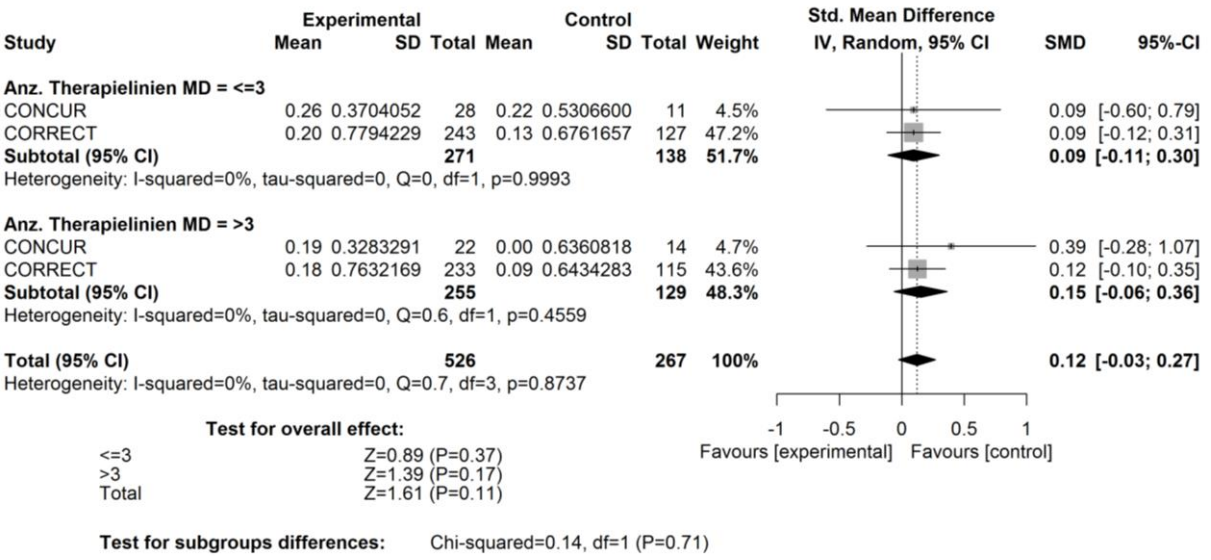


Abbildung 133: Meta-Analyse zur Frage 9: „Hatten Sie Schmerzen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien nach Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

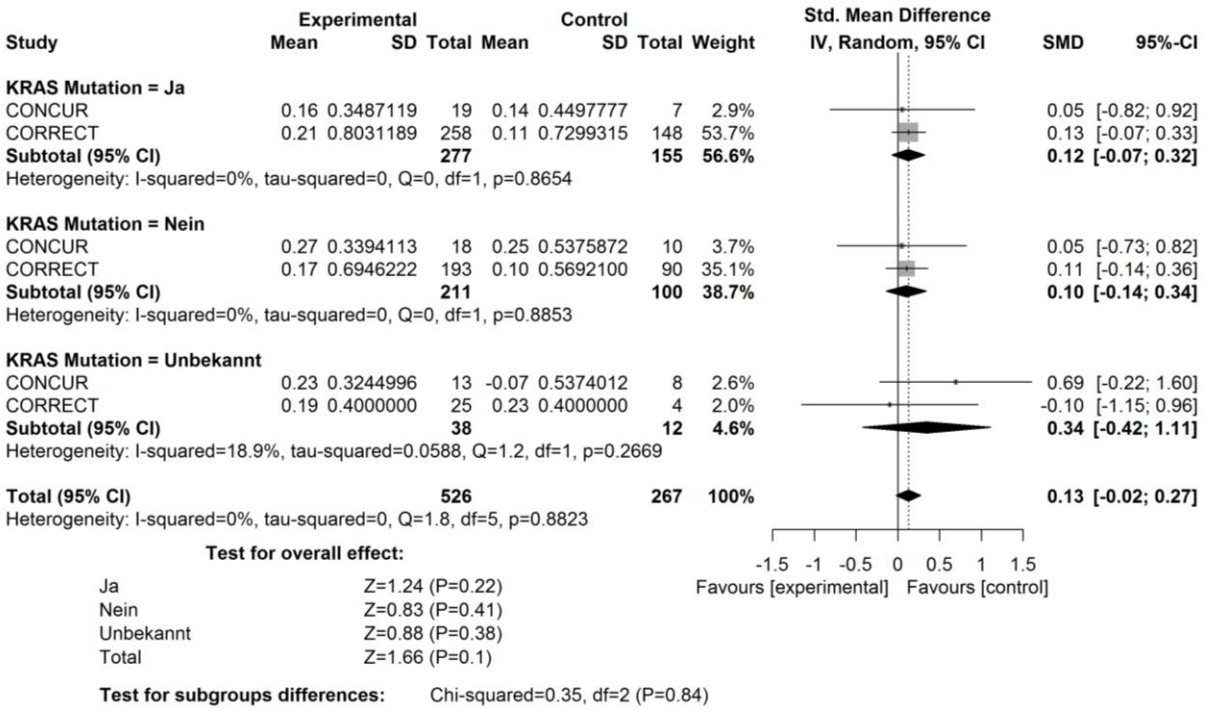


Abbildung 134: Meta-Analyse zur Frage 9: „Hatten Sie Schmerzen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach KRAS-Mutation aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Frage 10: Mussten Sie sich ausruhen?

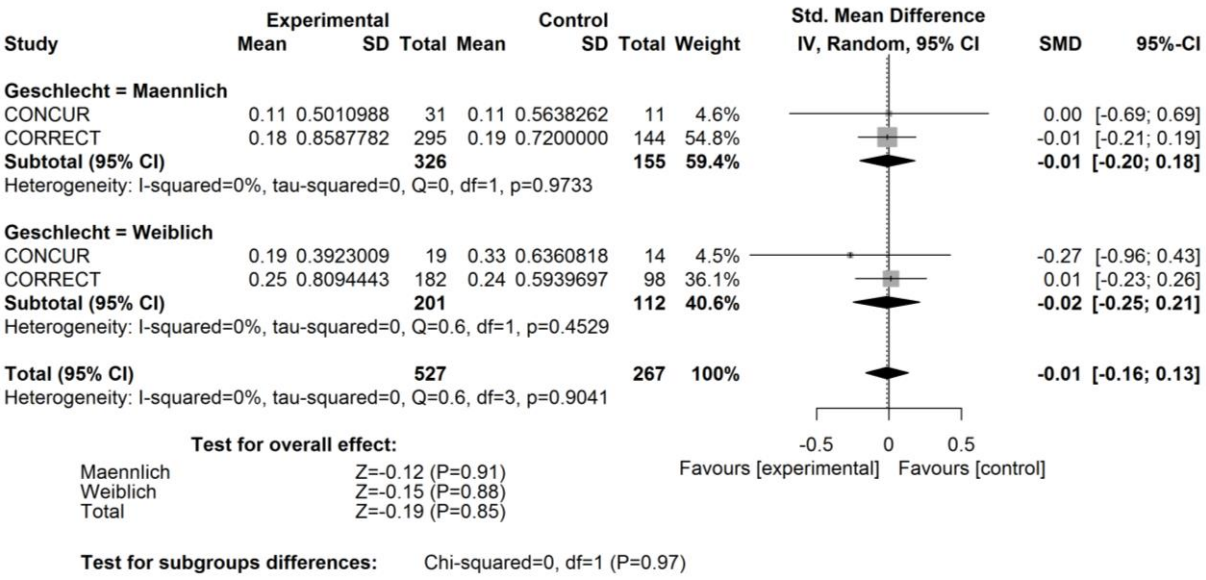


Abbildung 135: Meta-Analyse zur Frage 10: „Mussten Sie sich ausruhen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Geschlecht aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

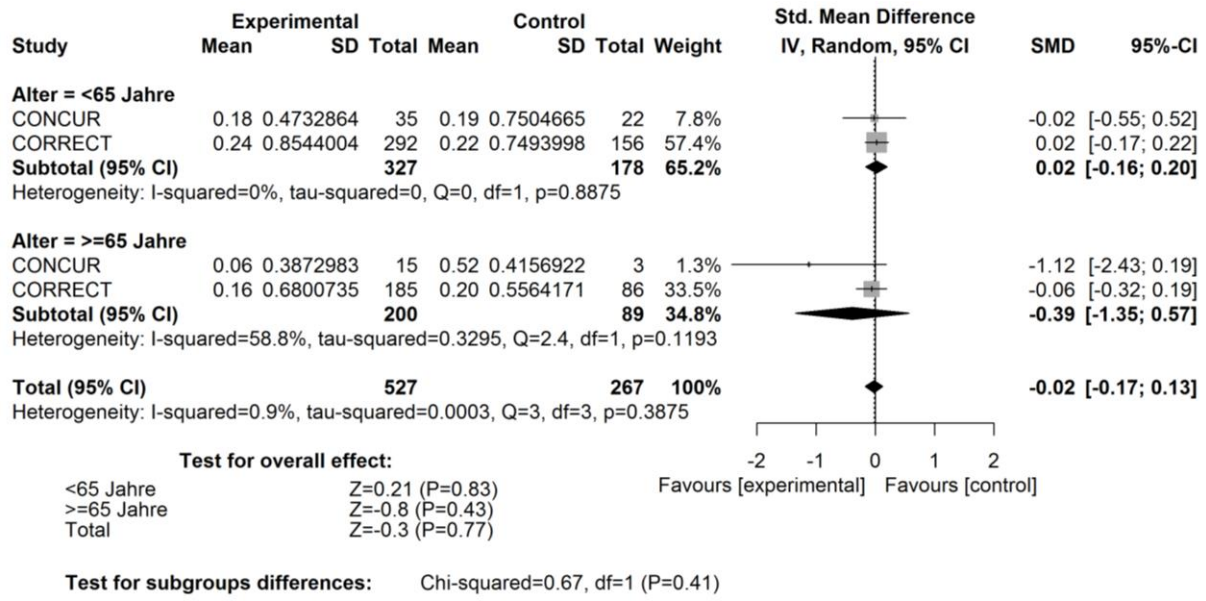


Abbildung 136: Meta-Analyse zur Frage 10: „Mussten Sie sich ausruhen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Alter aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

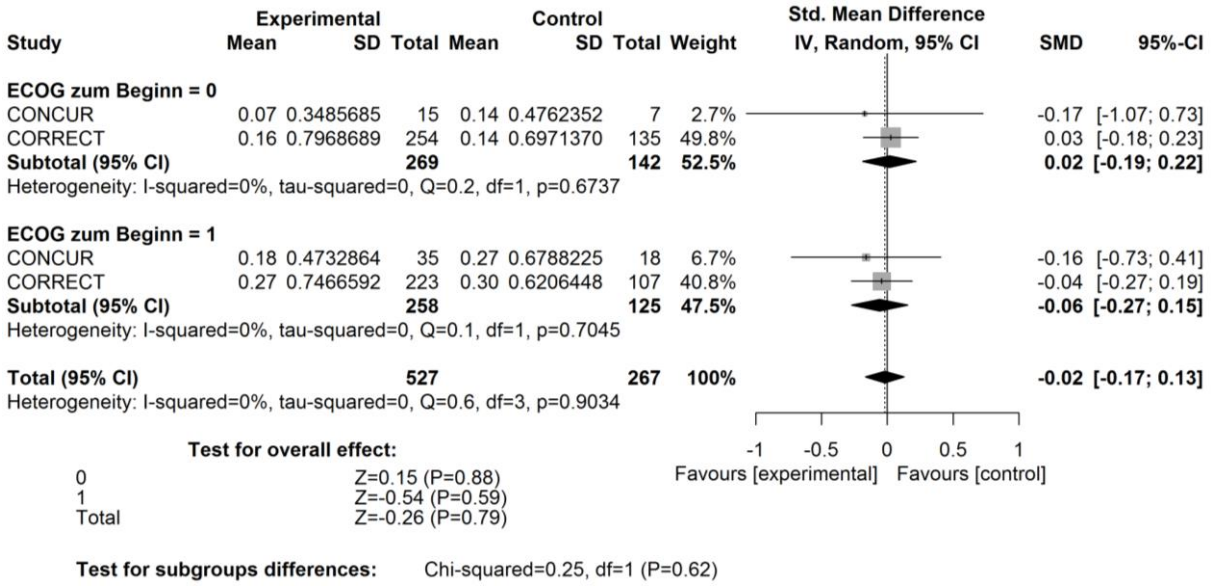


Abbildung 137: Meta-Analyse zur Frage 10: „Mussten Sie sich ausruhen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach ECOG-Status zu Studieneinschluss aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

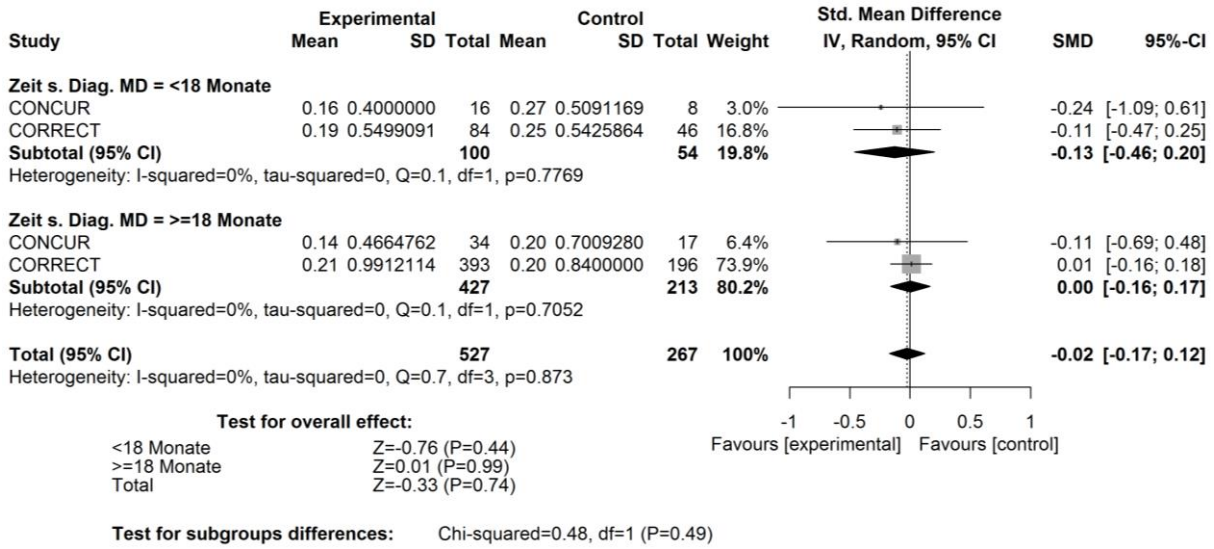


Abbildung 138: Meta-Analyse zur Frage 10: „Mussten Sie sich ausruhen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach der Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

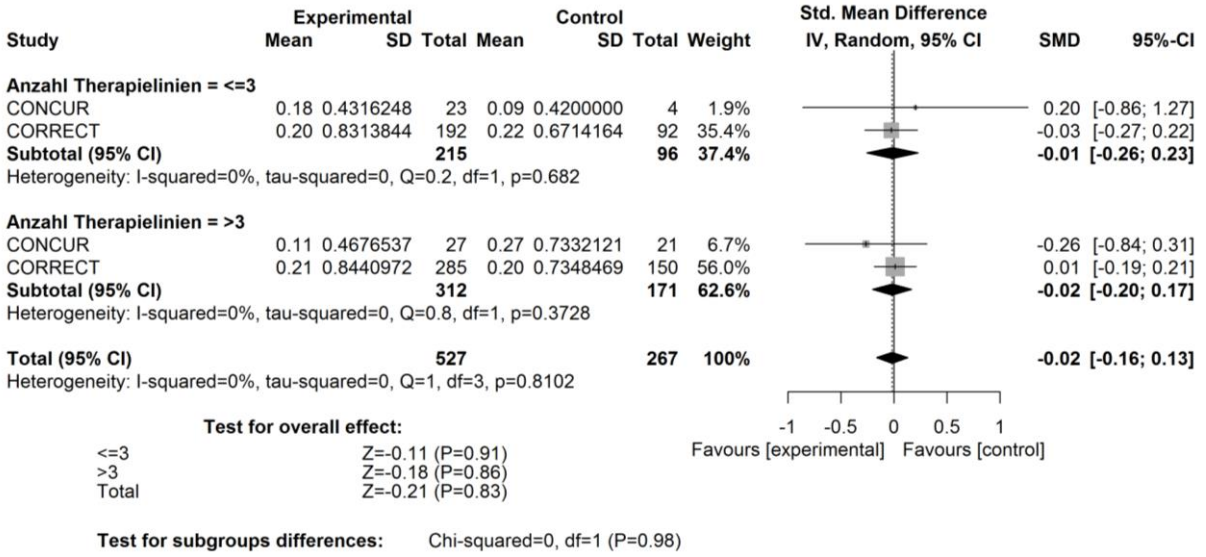


Abbildung 139: Meta-Analyse zur Frage 10: „Mussten Sie sich ausruhen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

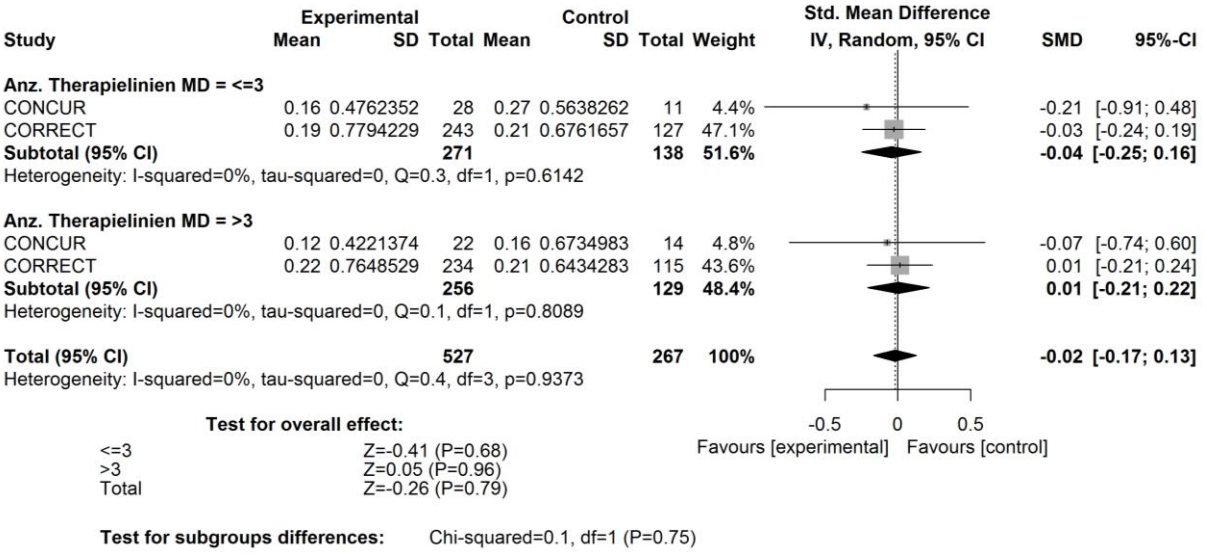


Abbildung 140: Meta-Analyse zur Frage 10: „Mussten Sie sich ausruhen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien nach Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

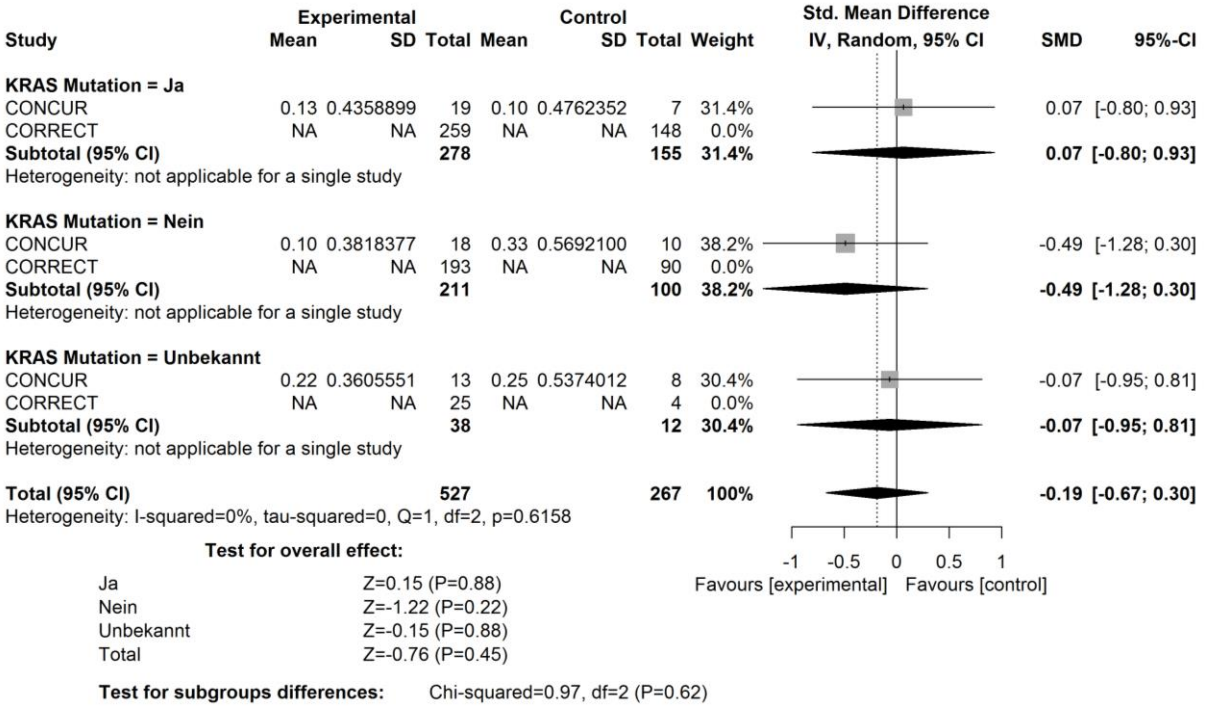


Abbildung 141: Meta-Analyse zur Frage 10: „Mussten Sie sich ausruhen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach KRAS-Mutation aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Frage 11: Hatten Sie Schlafstörungen?

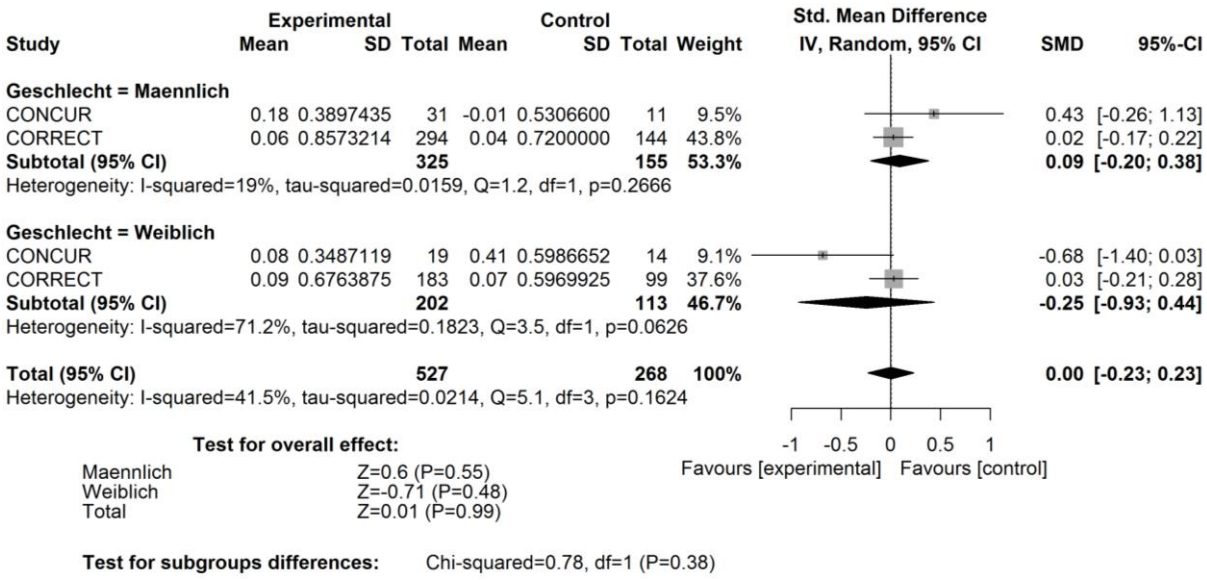


Abbildung 142: Meta-Analyse zur Frage 11: „Hatten Sie Schlafstörungen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Geschlecht aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

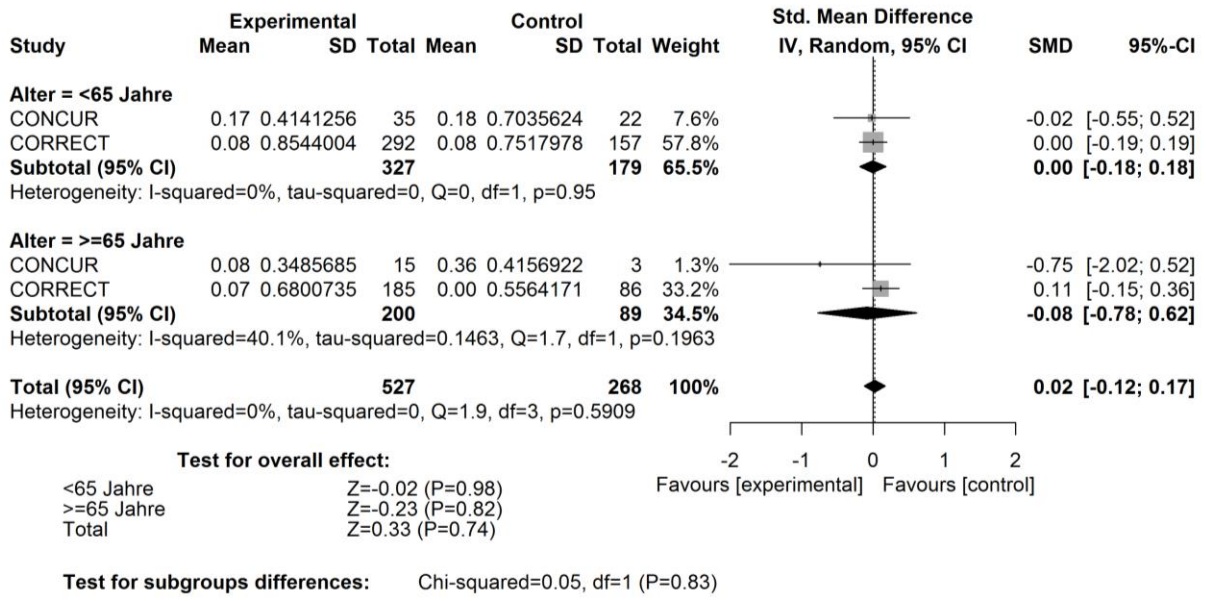


Abbildung 143: Meta-Analyse zur Frage 11: „Hatten Sie Schlafstörungen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Alter aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

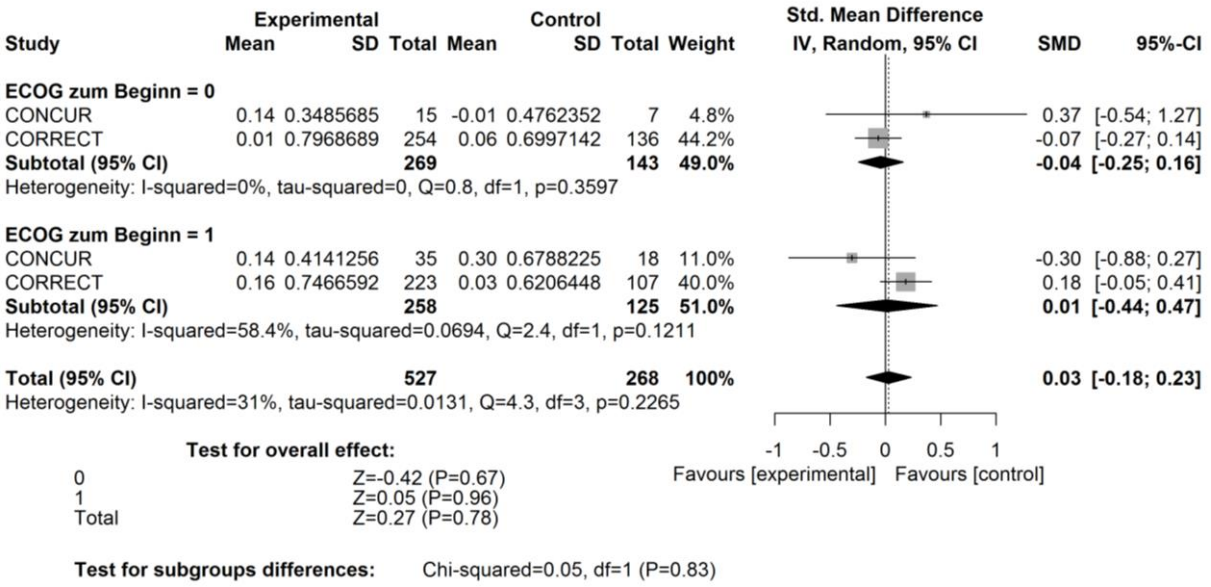


Abbildung 144: Meta-Analyse zur Frage 11: „Hatten Sie Schlafstörungen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach ECOG-Status zu Studieneinschluss aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

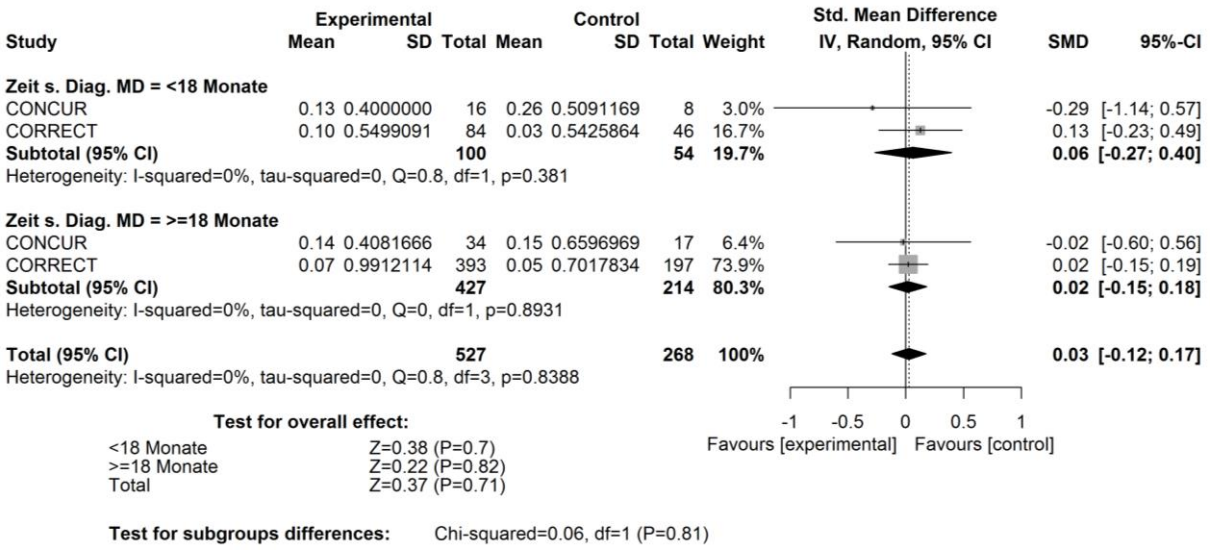


Abbildung 145: Meta-Analyse zur Frage 11: „Hatten Sie Schlafstörungen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach der Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

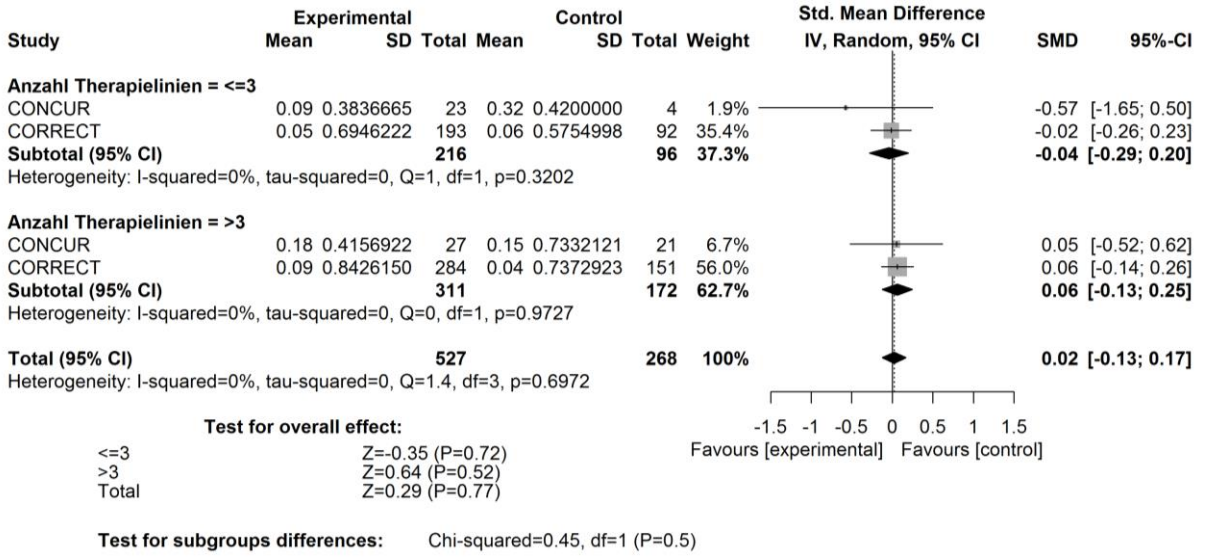


Abbildung 146: Meta-Analyse zur Frage 11: „Hatten Sie Schlafstörungen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

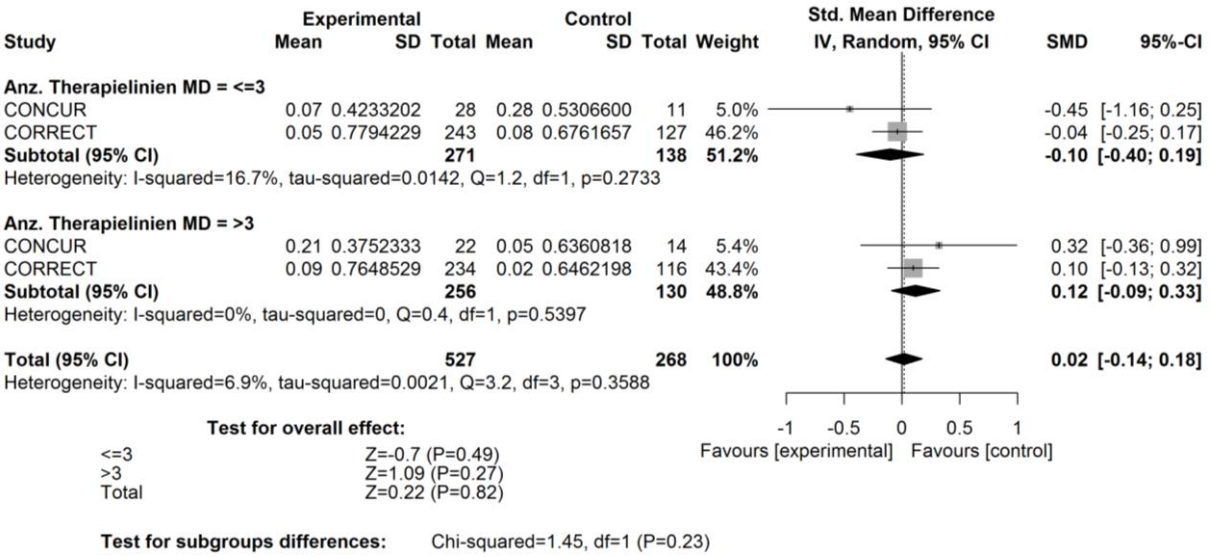


Abbildung 147: Meta-Analyse zur Frage 11: „Hatten Sie Schlafstörungen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien nach Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

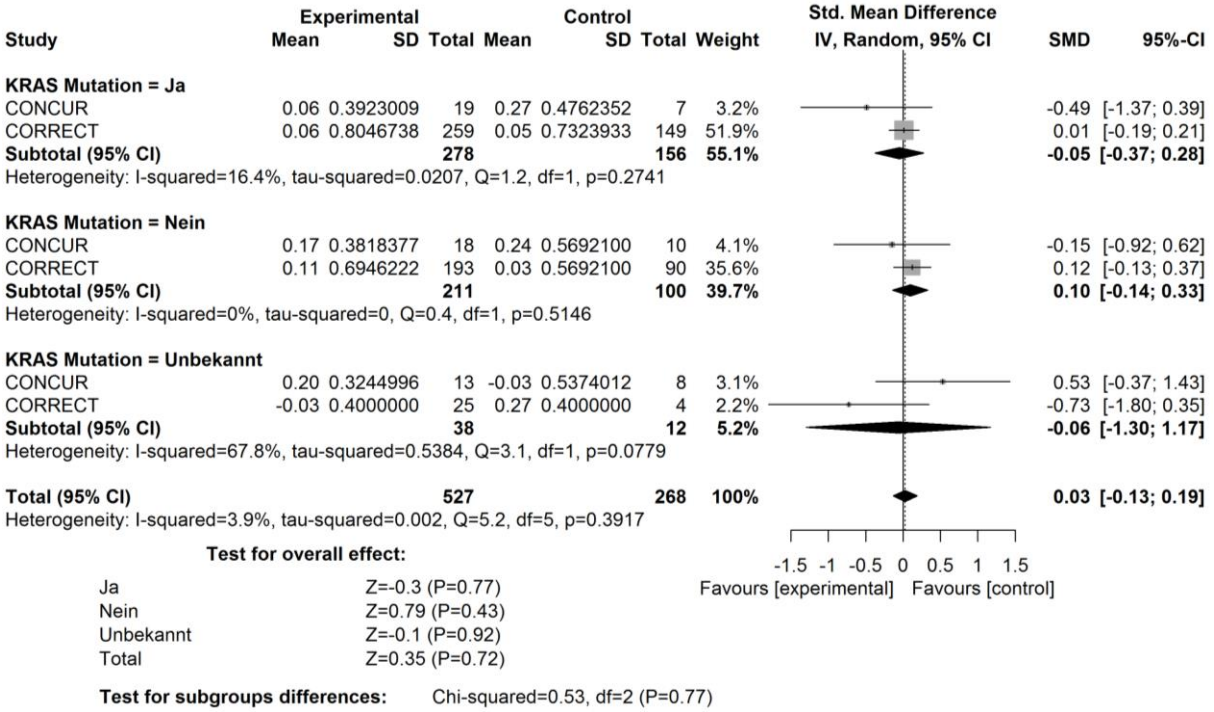


Abbildung 148: Meta-Analyse zur Frage 11: „Hatten Sie Schlafstörungen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach KRAS-Mutation aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Frage 12: Fühlten Sie sich schwach?

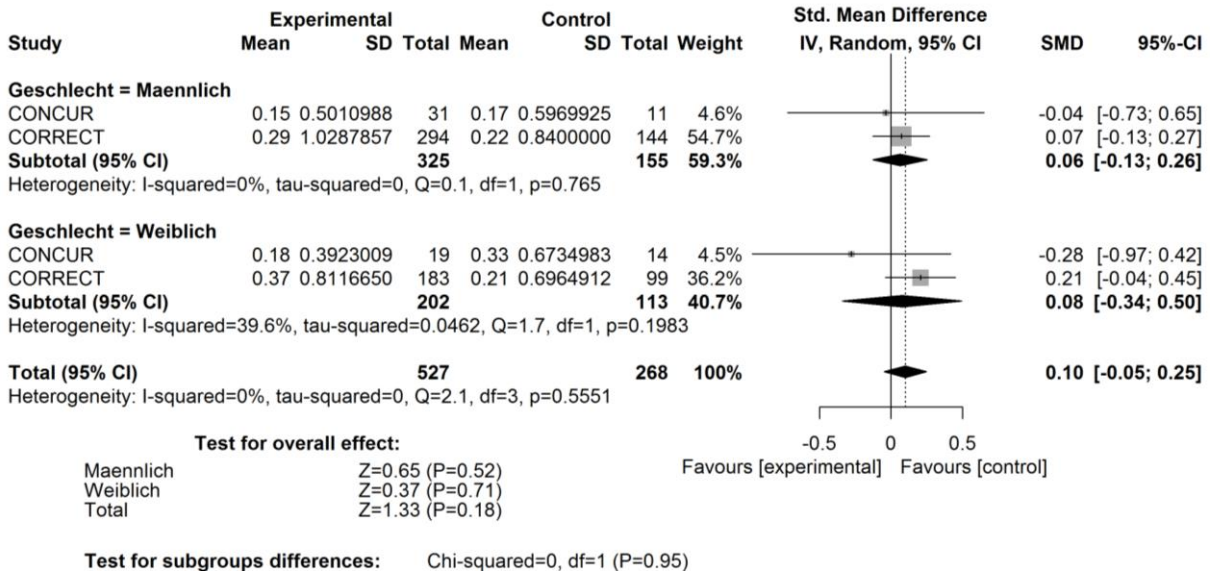


Abbildung 149: Meta-Analyse zur Frage 12: „Fühlten Sie sich schwach?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Geschlecht aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

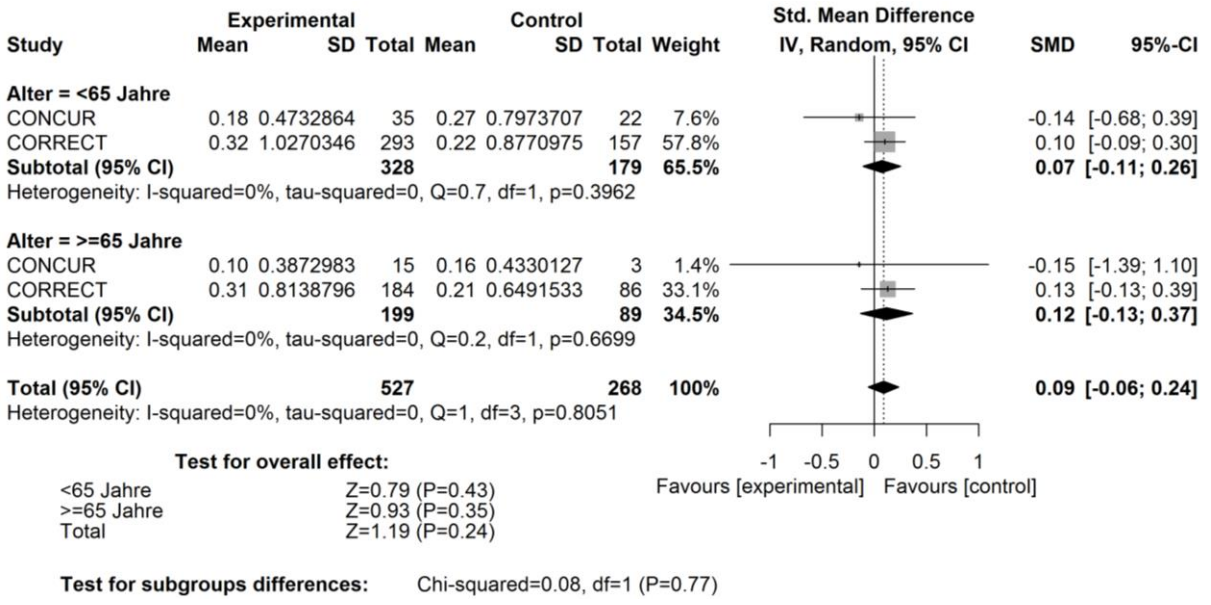


Abbildung 150: Meta-Analyse zur Frage 12: „Fühlten Sie sich schwach?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Alter aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

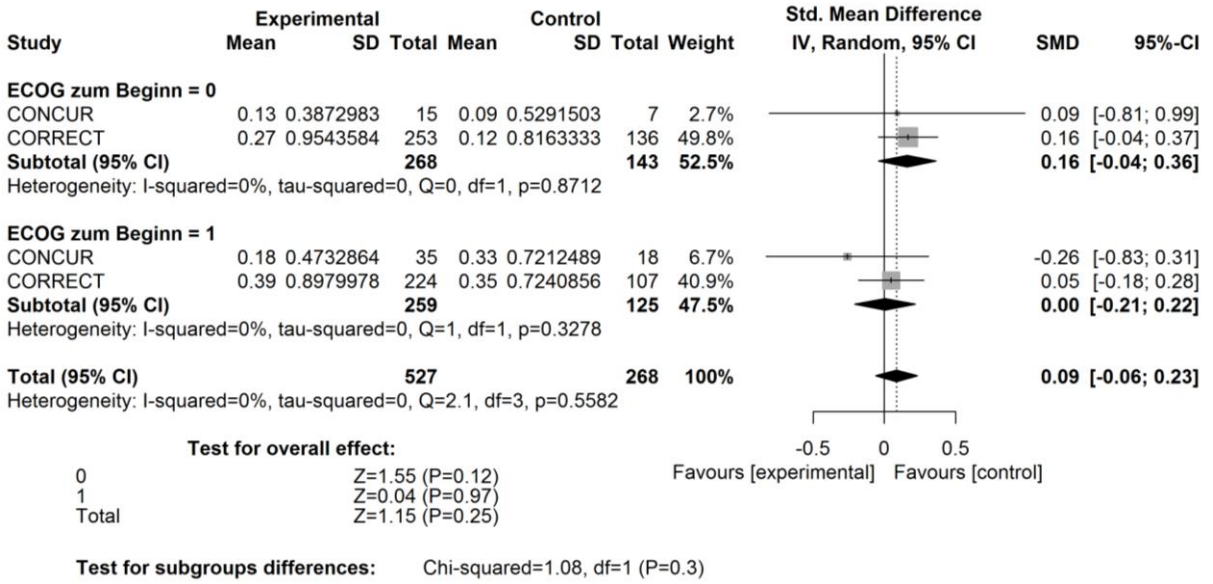


Abbildung 151: Meta-Analyse zur Frage 12: „Fühlten Sie sich schwach?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach ECOG-Status zu Studieneinschluss aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

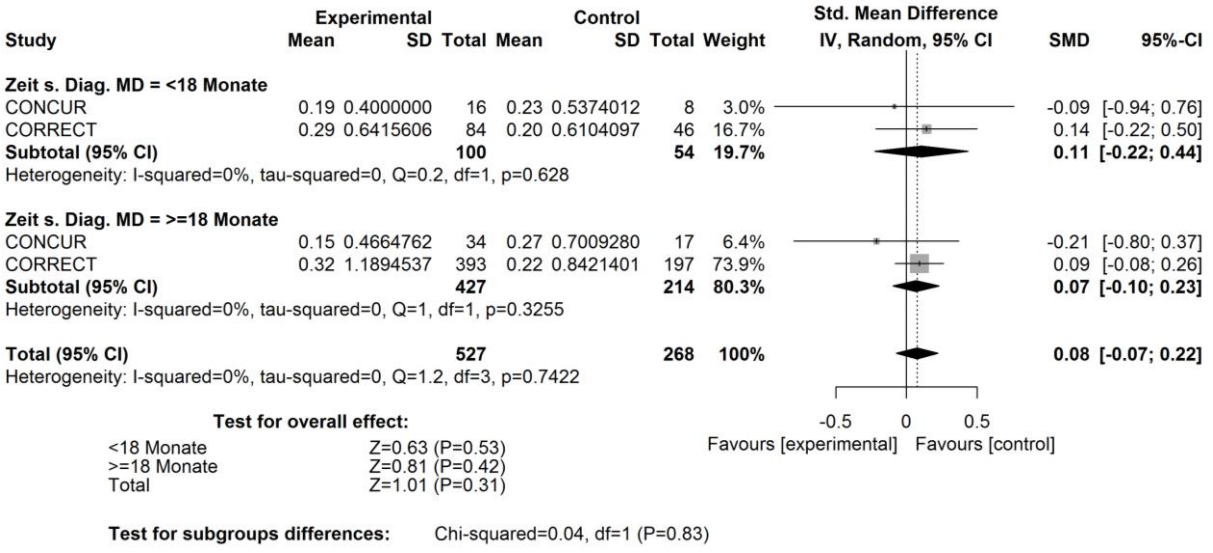


Abbildung 152: Meta-Analyse zur Frage 12: „Fühlten Sie sich schwach?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach der Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

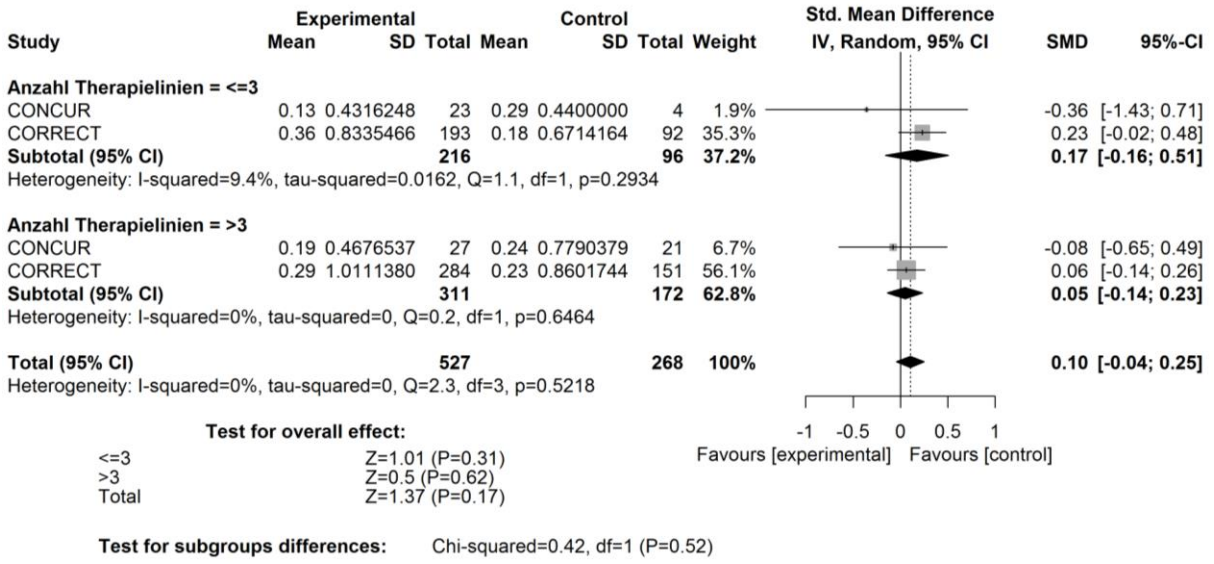


Abbildung 153: Meta-Analyse zur Frage 12: „Fühlten Sie sich schwach?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

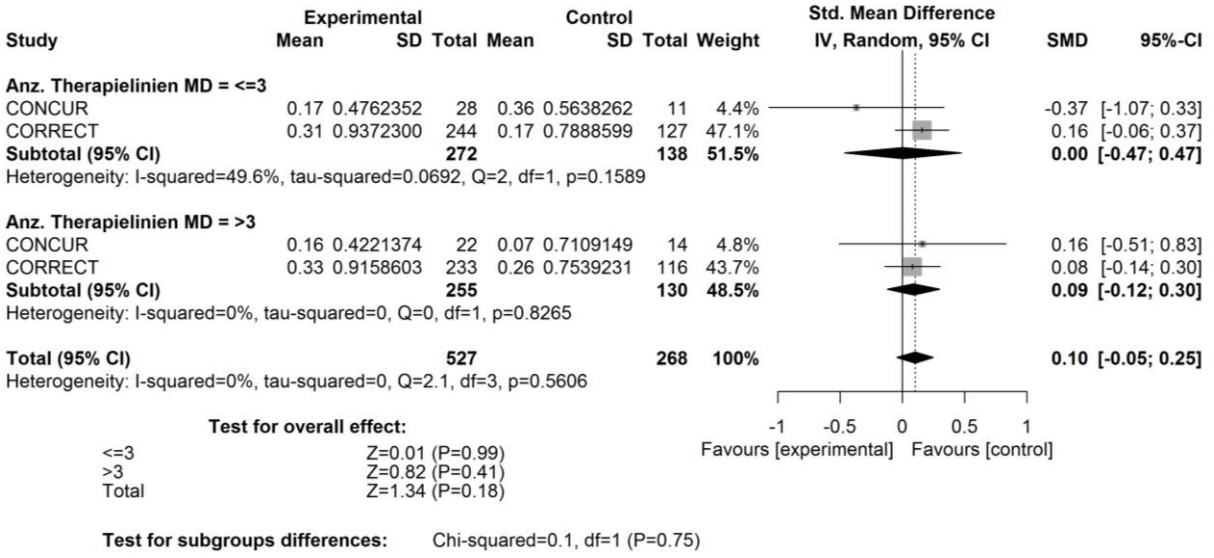


Abbildung 154: Meta-Analyse zur Frage 12: „Fühlten Sie sich schwach?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien nach Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

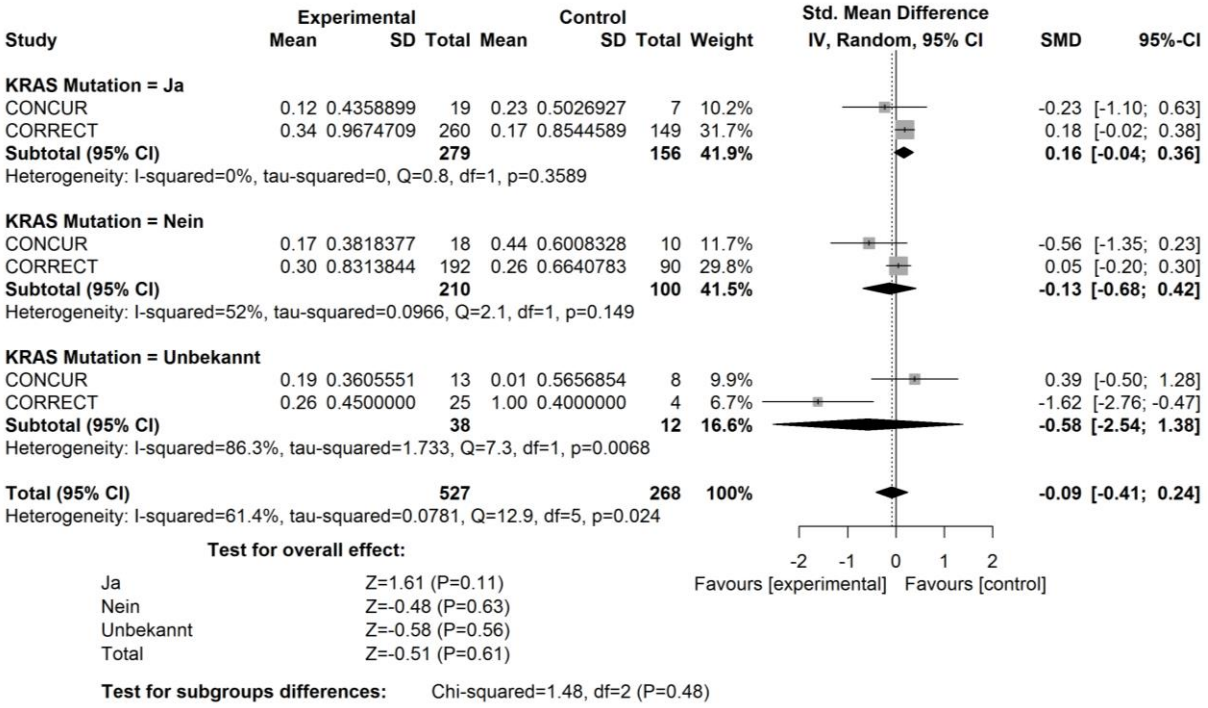


Abbildung 155: Meta-Analyse zur Frage 12: „Fühlten Sie sich schwach?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach KRAS-Mutation aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Frage 13: Hatten Sie Appetitmangel?

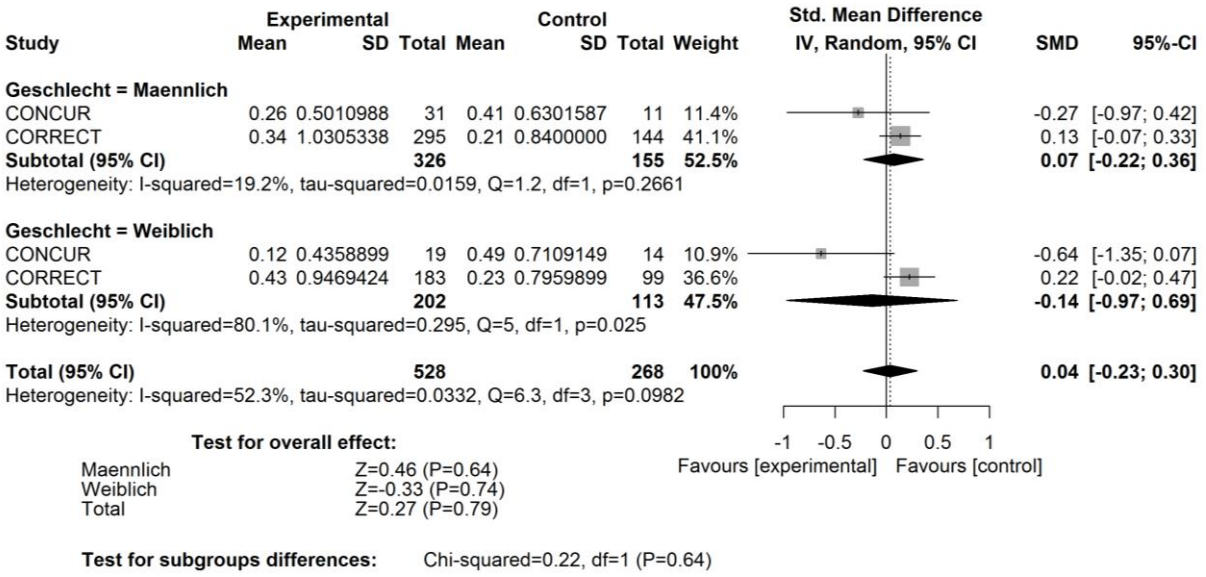


Abbildung 156: Meta-Analyse zur Frage 13: „Hatten Sie Appetitmangel?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Geschlecht aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

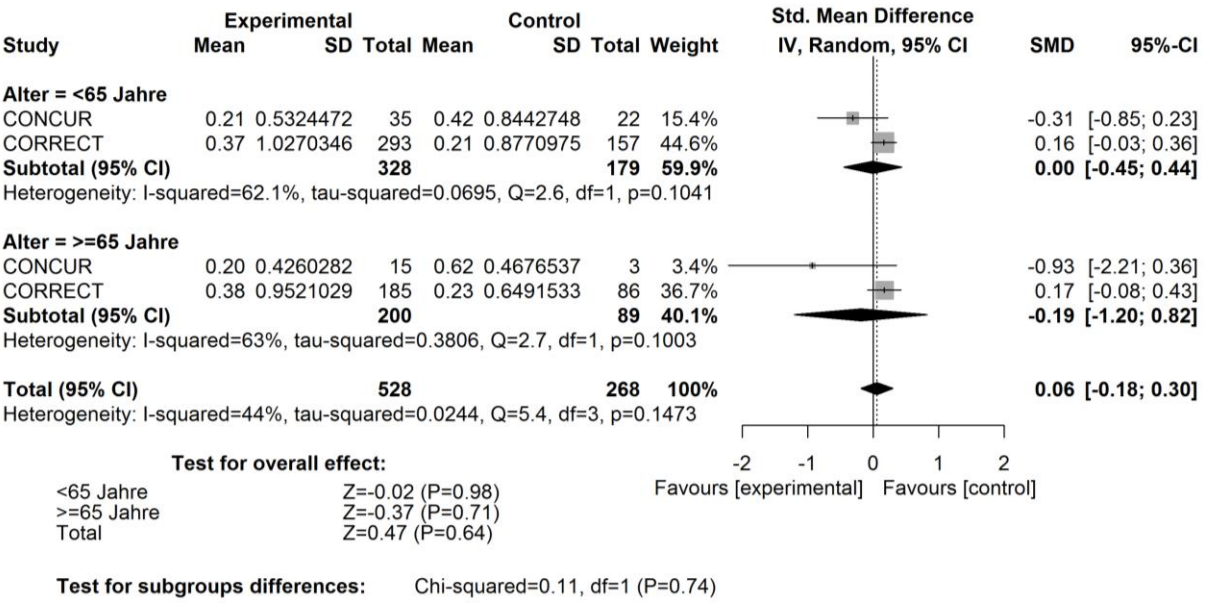


Abbildung 157: Meta-Analyse zur Frage 13: „Hatten Sie Appetitmangel?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Alter aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

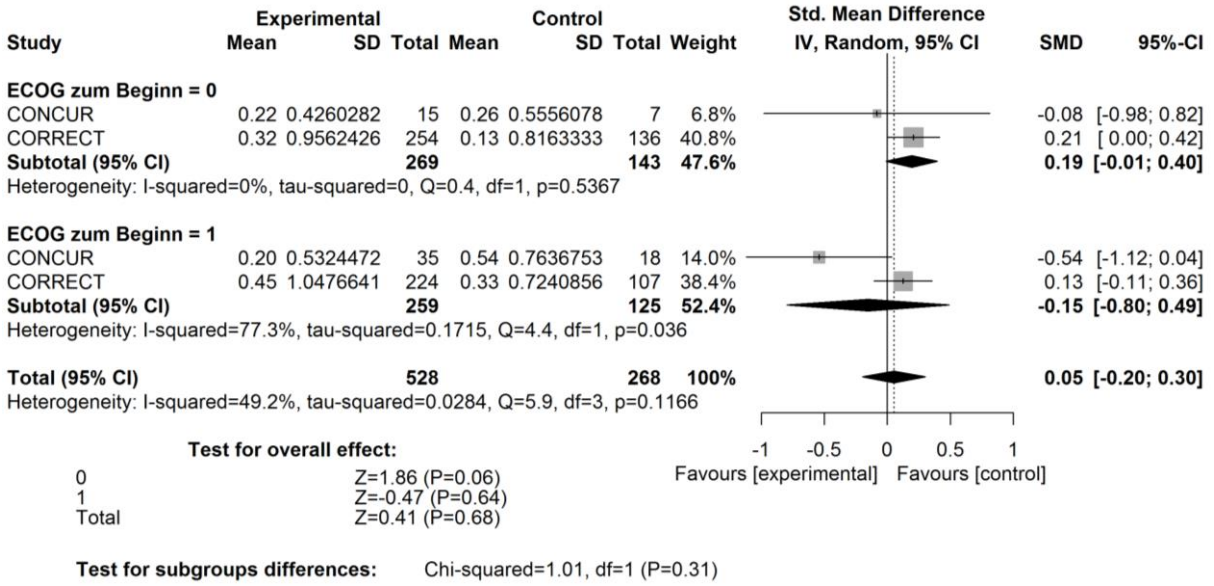


Abbildung 158: Meta-Analyse zur Frage 13: „Hatten Sie Appetitmangel?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach ECOG-Status zu Studieneinschluss aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

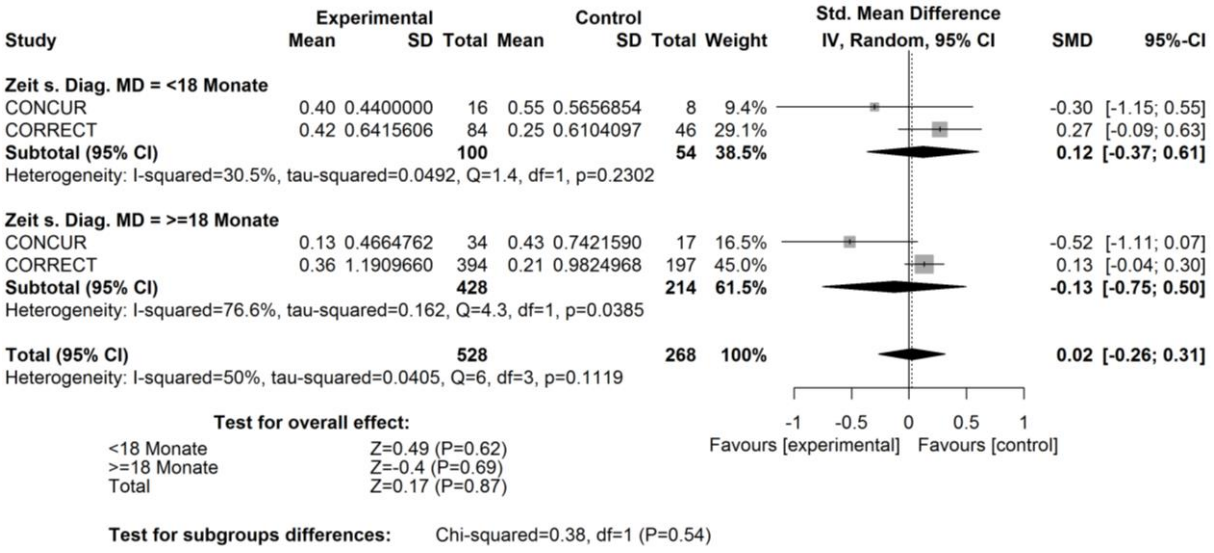


Abbildung 159: Meta-Analyse zur Frage 13: „Hatten Sie Appetitmangel?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach der Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

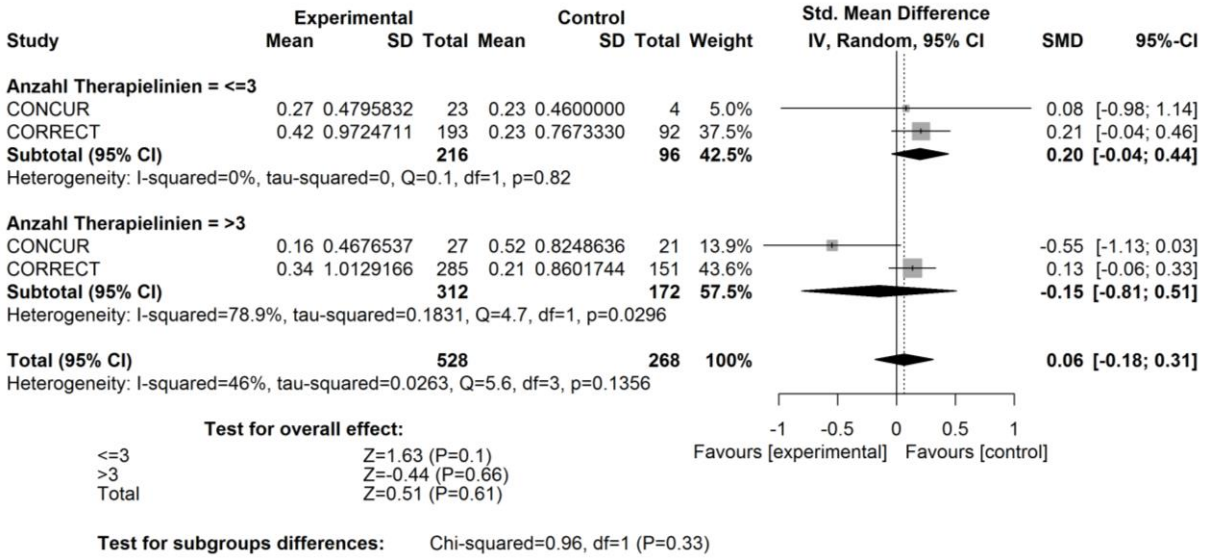


Abbildung 160: Meta-Analyse zur Frage 13: „Hatten Sie Appetitmangel?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

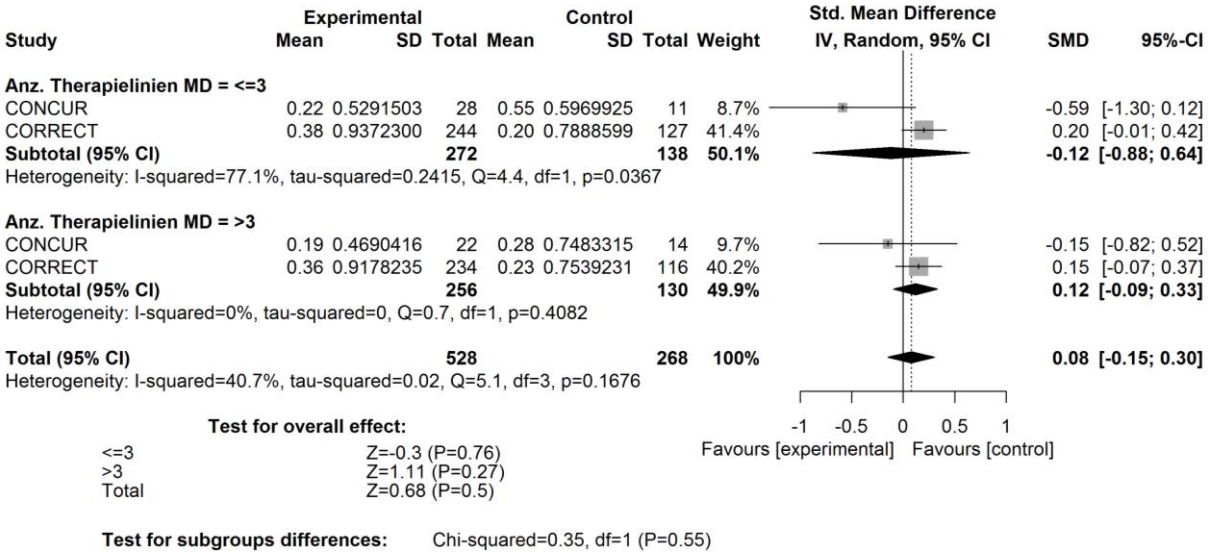


Abbildung 161: Meta-Analyse zur Frage 13: „Hatten Sie Appetitmangel?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien nach Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

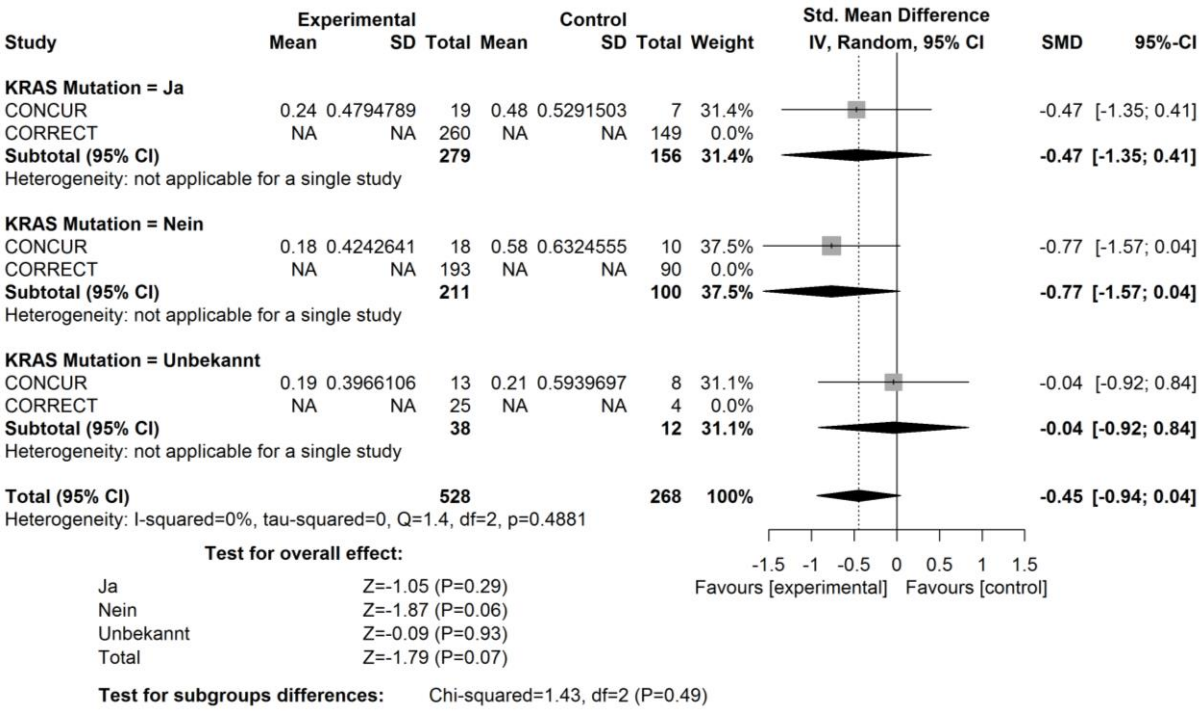


Abbildung 162: Meta-Analyse zur Frage 13: „Hatten Sie Appetitmangel?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach KRAS-Mutation aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Frage 14: War Ihnen übel?

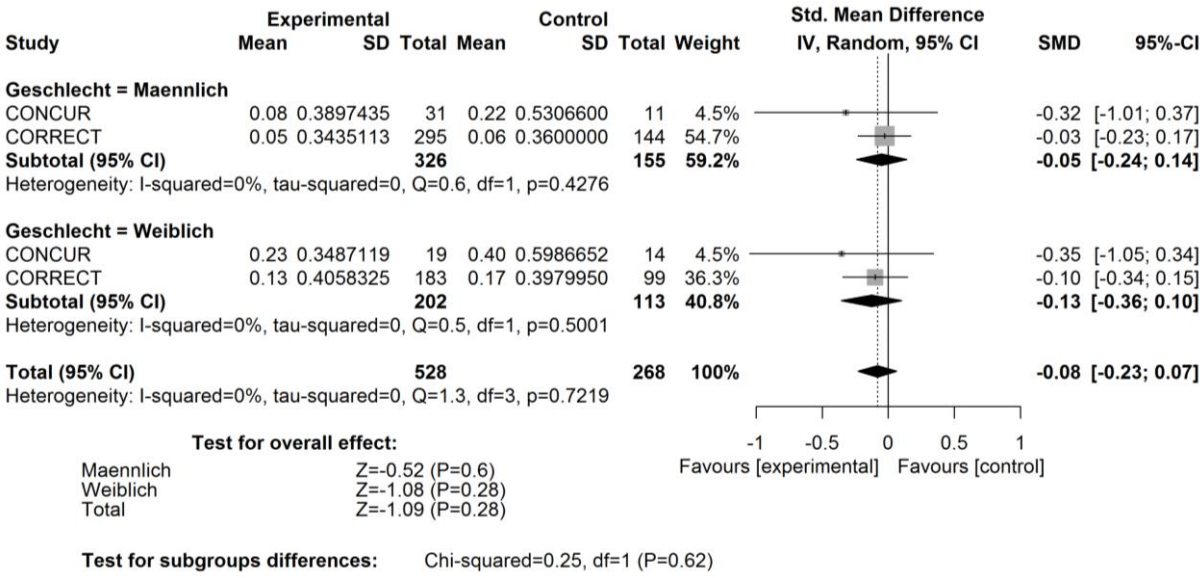


Abbildung 163: Meta-Analyse zur Frage 14: „War Ihnen übel?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Geschlecht aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

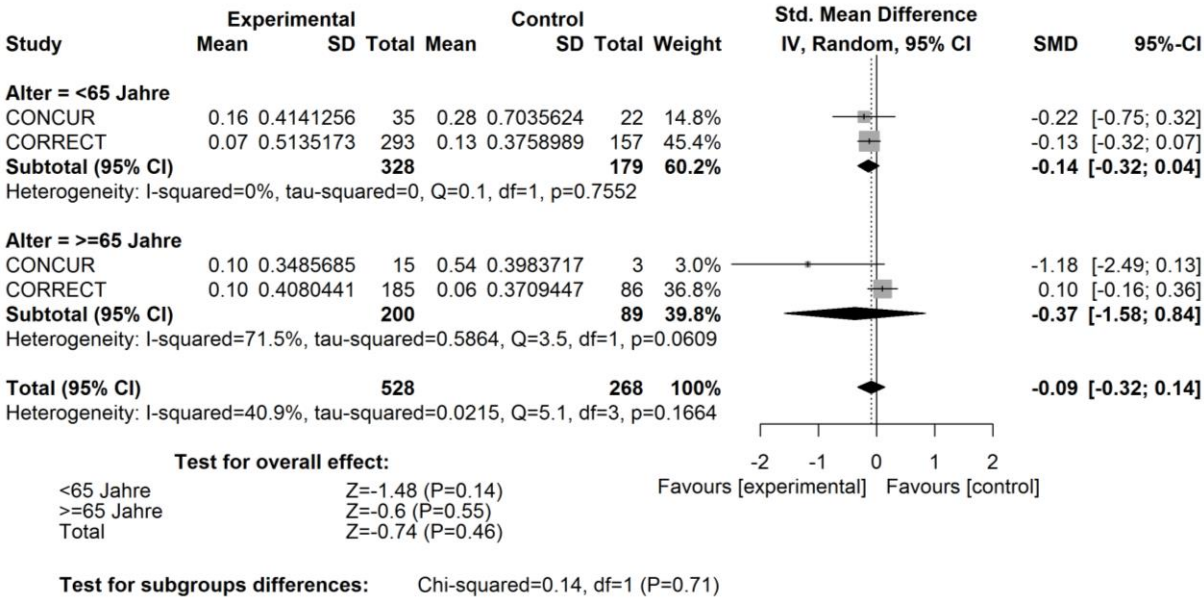


Abbildung 164: Meta-Analyse zur Frage 14: „War Ihnen übel?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Alter aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

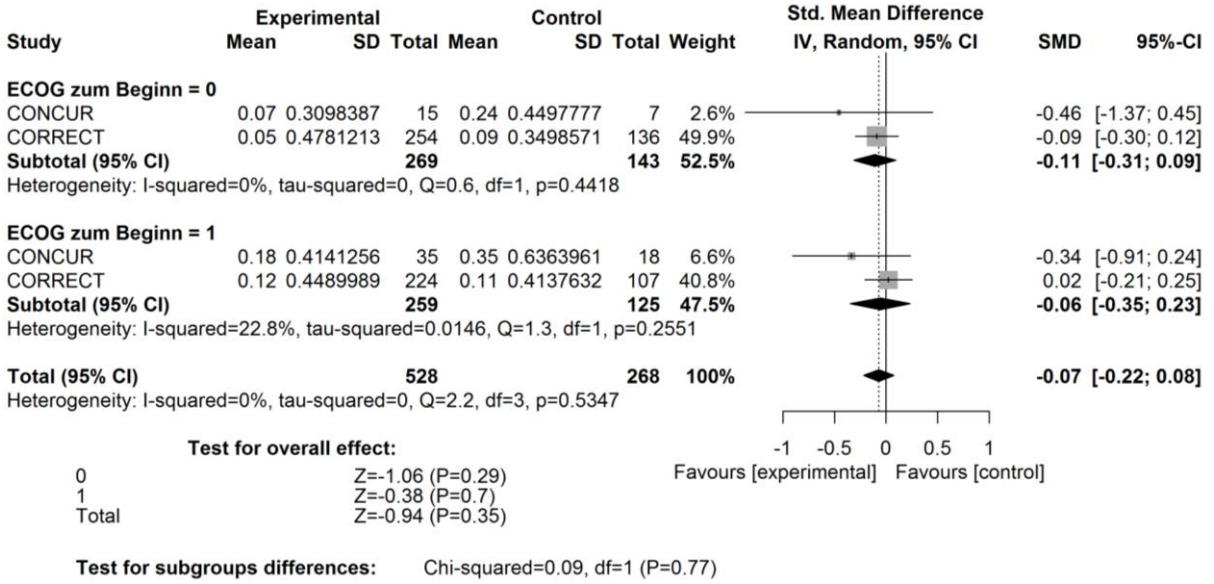


Abbildung 165: Meta-Analyse zur Frage 14: „War Ihnen übel?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach ECOG-Status zu Studieneinschluss aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

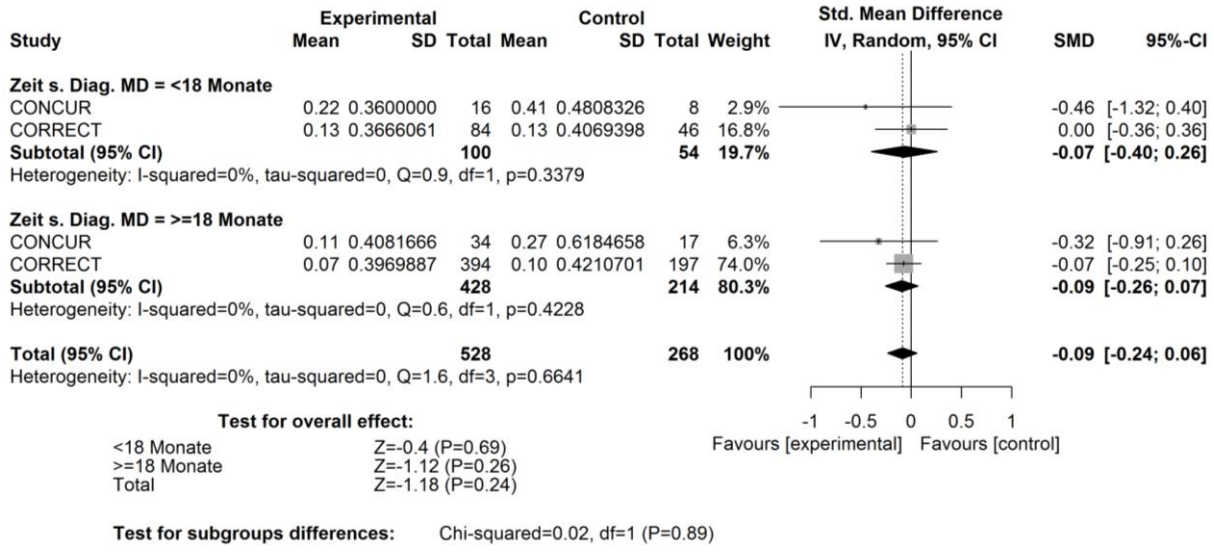


Abbildung 166: Meta-Analyse zur Frage 14: „War Ihnen übel?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach der Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

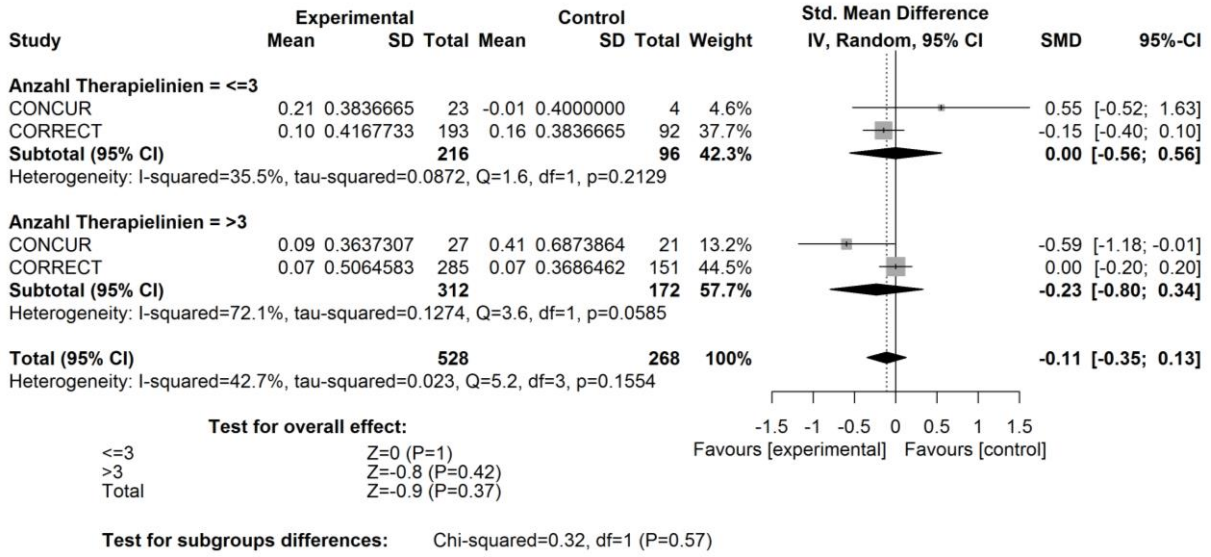


Abbildung 167: Meta-Analyse zur Frage 14: „War Ihnen übel?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

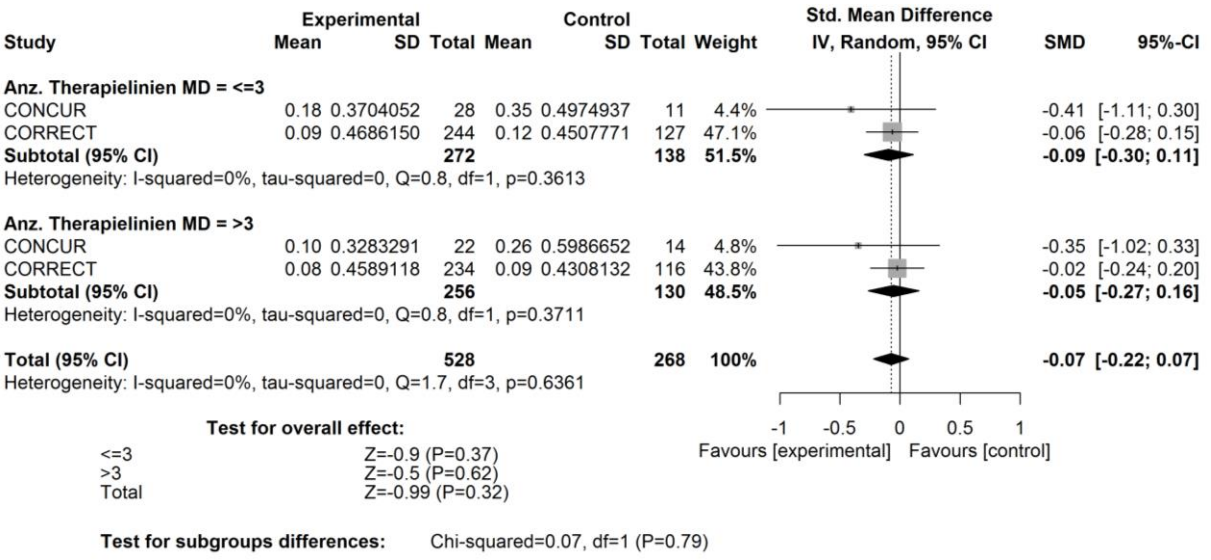


Abbildung 168: Meta-Analyse zur Frage 14: „War Ihnen übel?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien nach Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

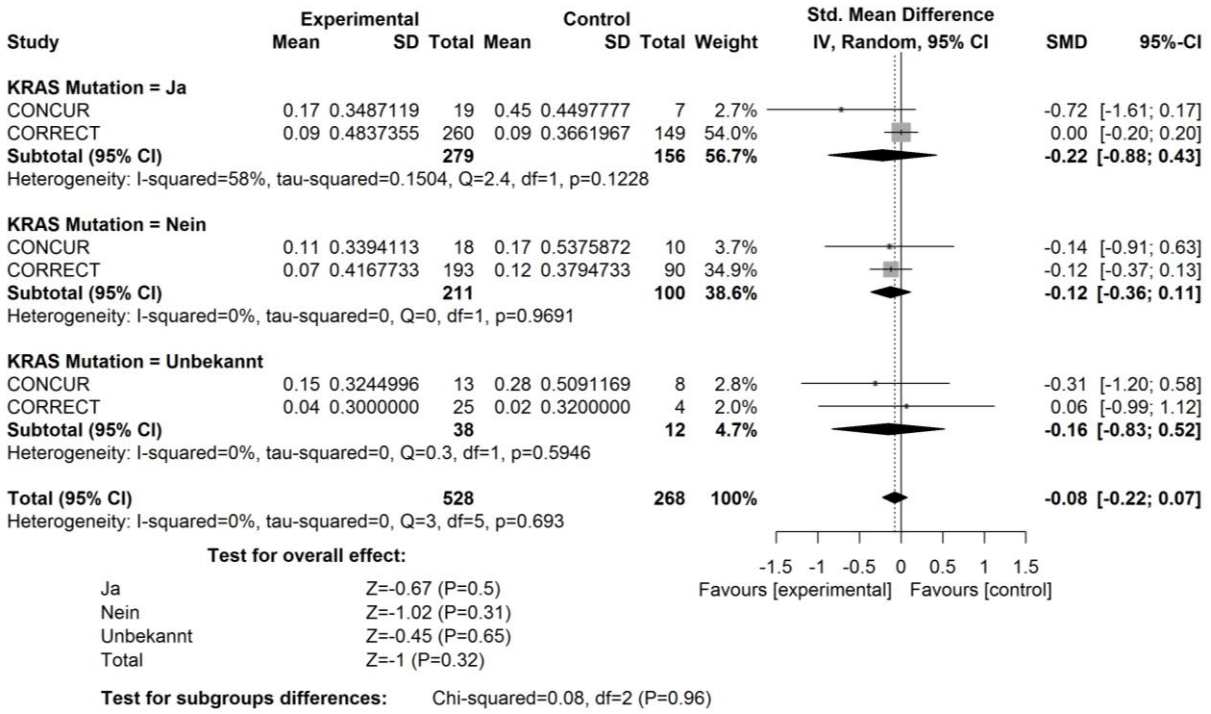


Abbildung 169: Meta-Analyse zur Frage 14: „War Ihnen übel?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach KRAS-Mutation aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Frage 15: Haben Sie erbrochen?

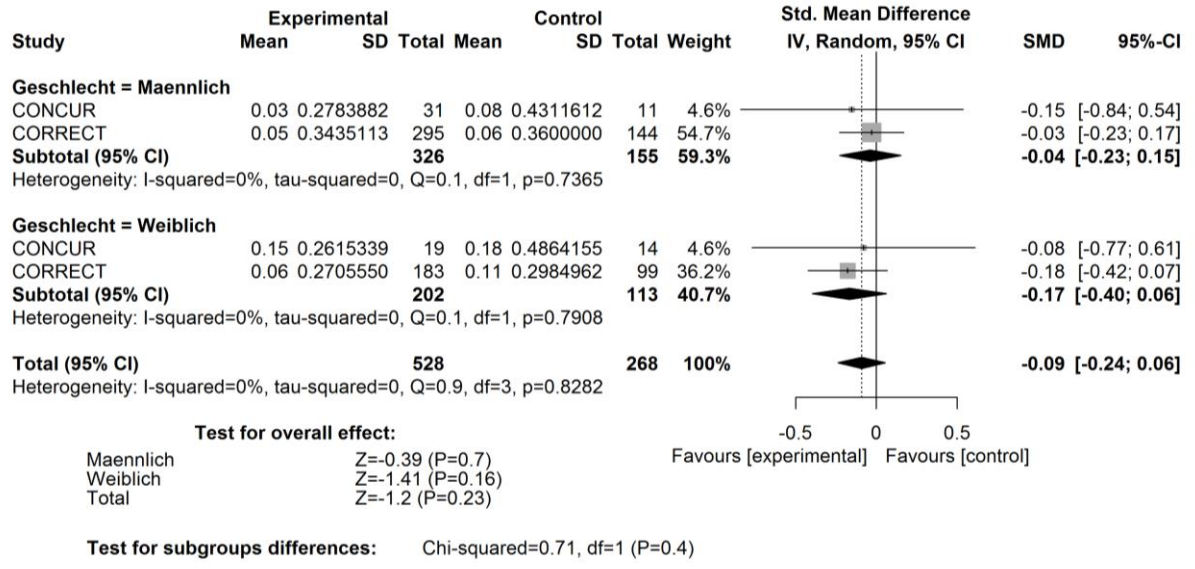


Abbildung 170: Meta-Analyse zur Frage 15: „Haben Sie erbrochen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Geschlecht aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

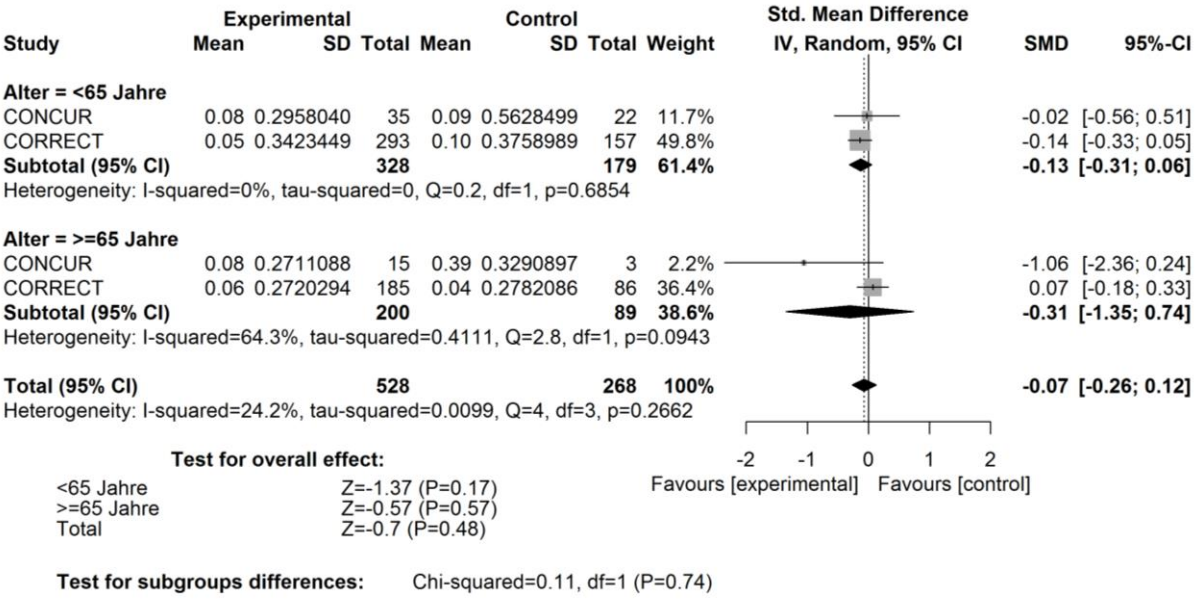


Abbildung 171: Meta-Analyse zur Frage 15: „Haben Sie erbrochen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Alter aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

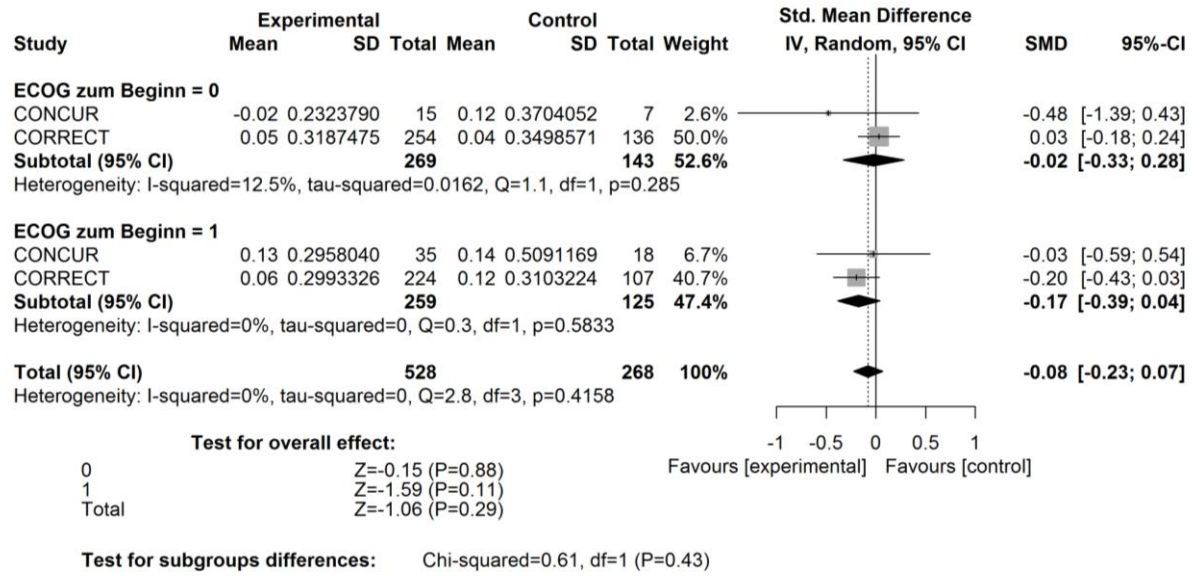


Abbildung 172: Meta-Analyse zur Frage 15: „Haben Sie erbrochen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach ECOG-Status zu Studieneinschluss aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

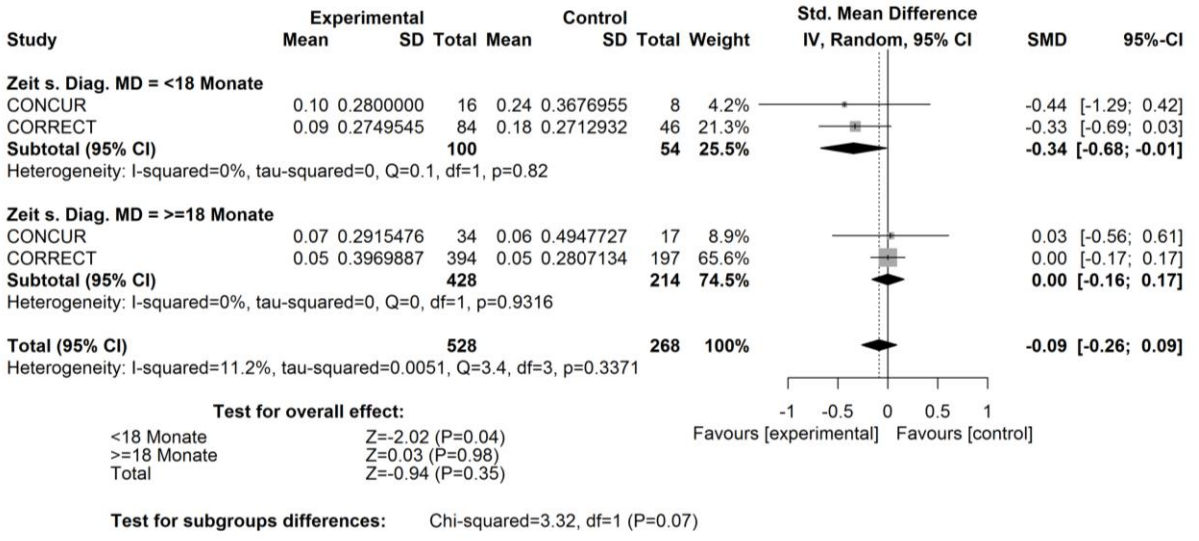


Abbildung 173: Meta-Analyse zur Frage 15: „Haben Sie erbrochen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

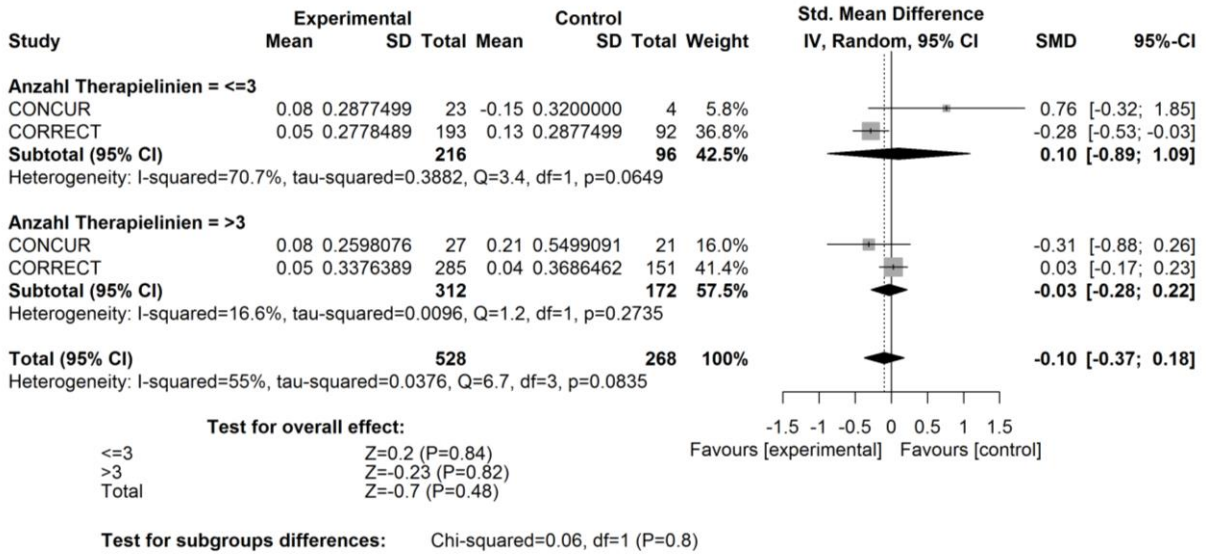


Abbildung 174: Meta-Analyse zur Frage 15: „Haben Sie erbrochen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

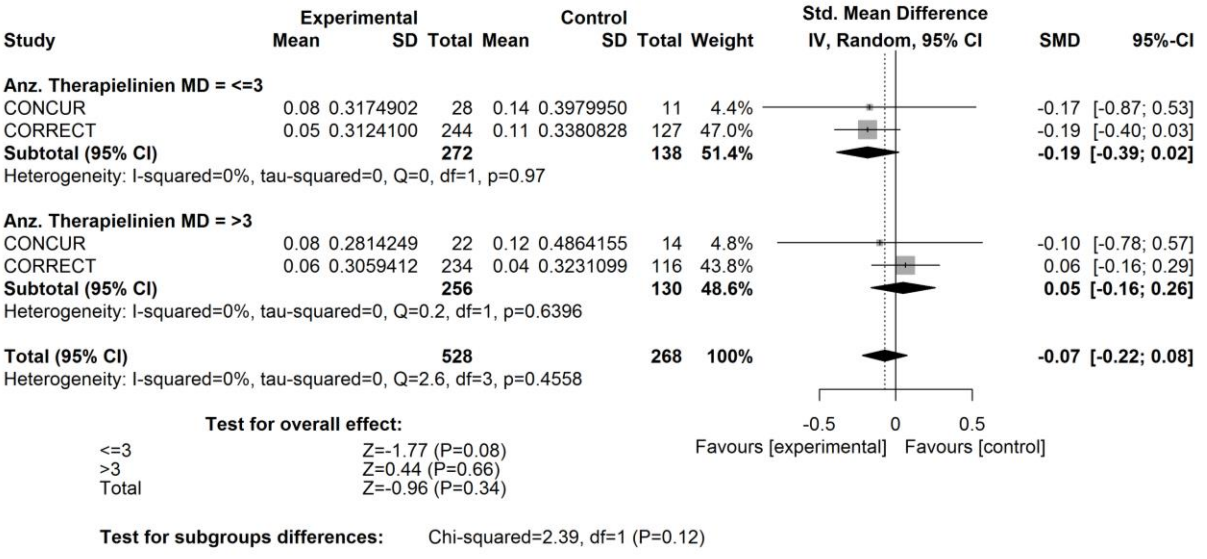


Abbildung 175: Meta-Analyse zur Frage 15: „Haben Sie erbrochen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien nach Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

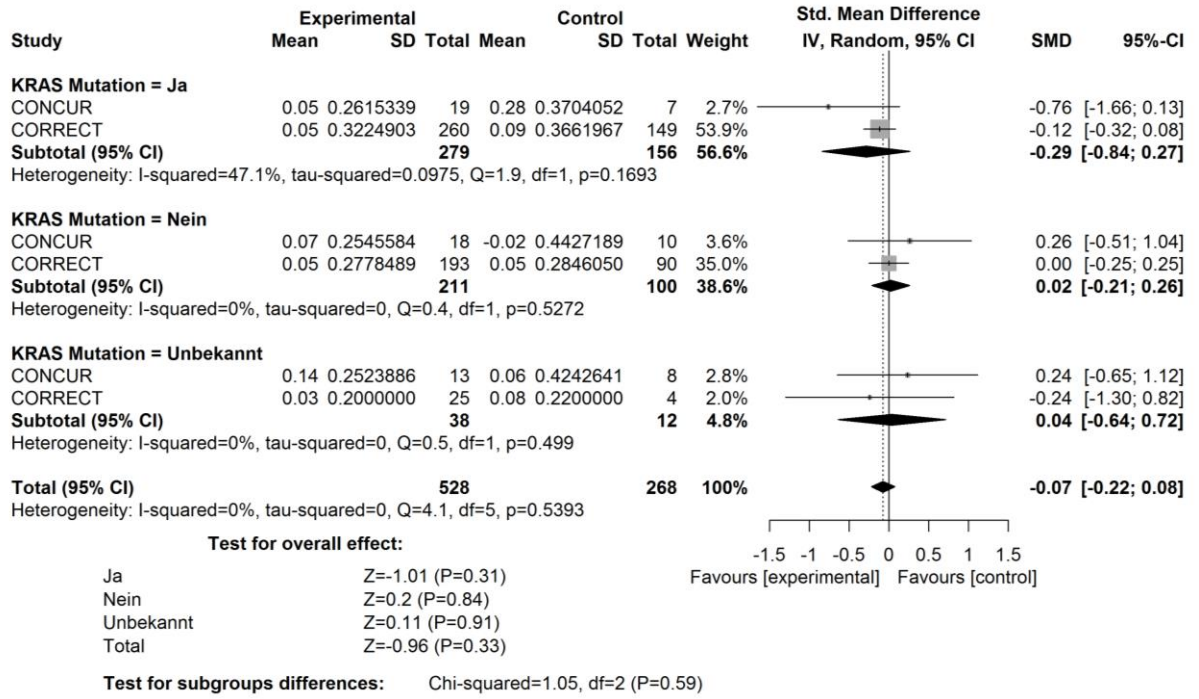


Abbildung 176: Meta-Analyse zur Frage 15: „Haben Sie erbrochen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach KRAS-Mutation aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Frage 16: Hatten Sie Verstopfung?

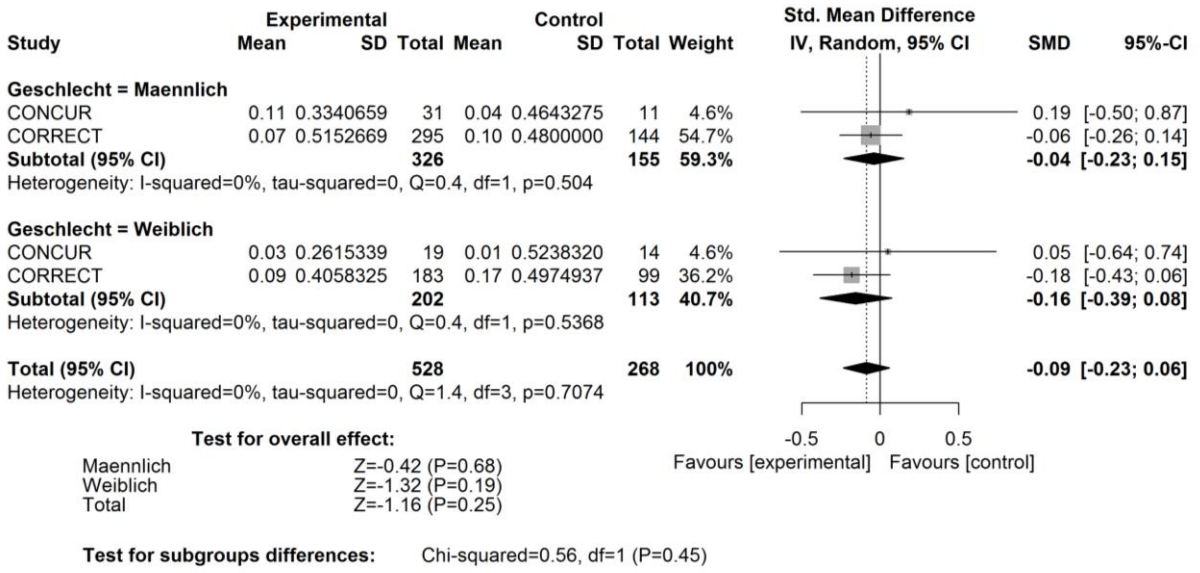


Abbildung 177: Meta-Analyse zur Frage 16: „Hatten Sie Verstopfung?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Geschlecht aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

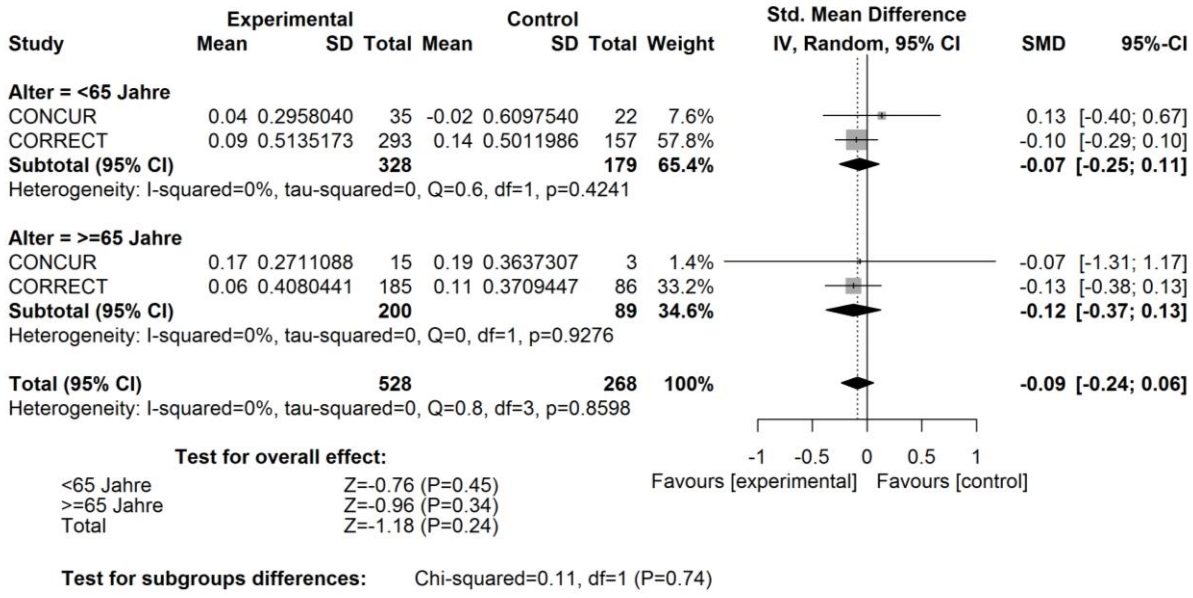


Abbildung 178: Meta-Analyse zur Frage 16: „Hatten Sie Verstopfung?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Alter aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

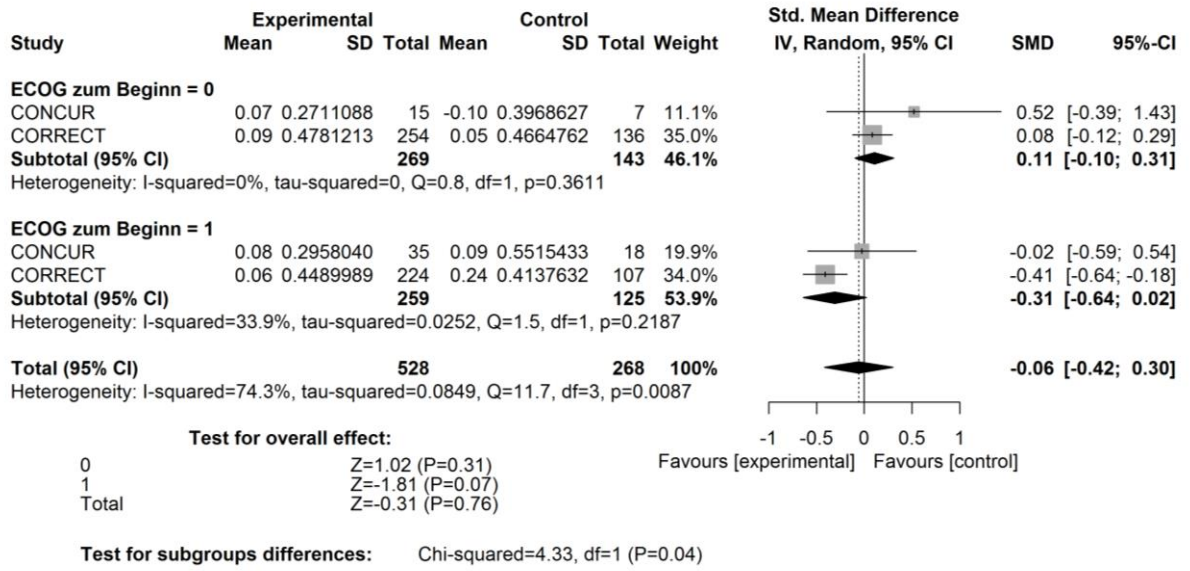


Abbildung 179: Meta-Analyse zur Frage 16: „Hatten Sie Verstopfung?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach ECOG-Status zu Studieneinschluss aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

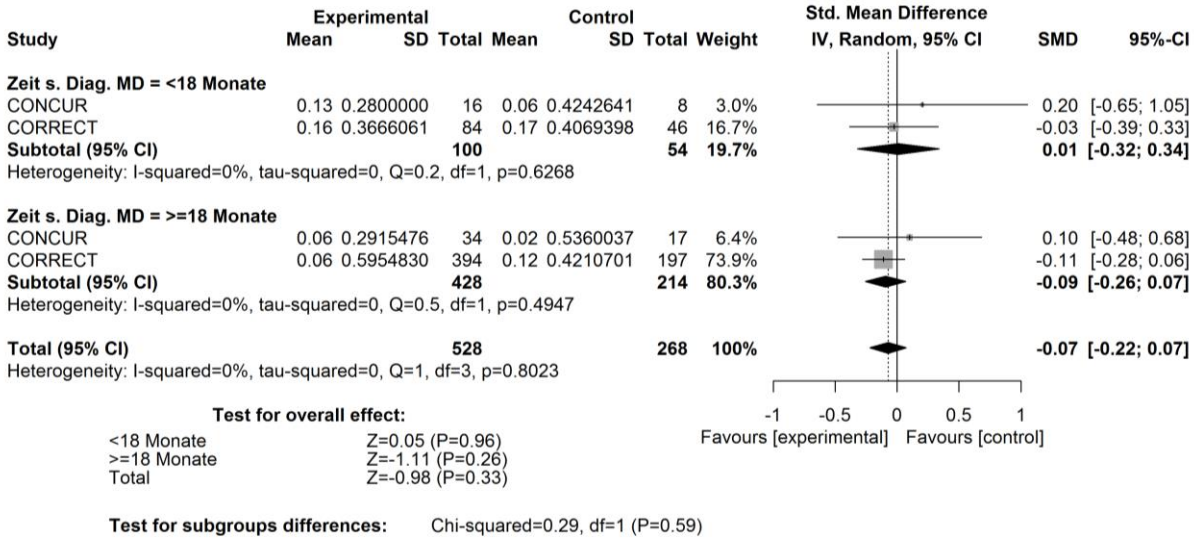


Abbildung 180: Meta-Analyse zur Frage 16: „Hatten Sie Verstopfung?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

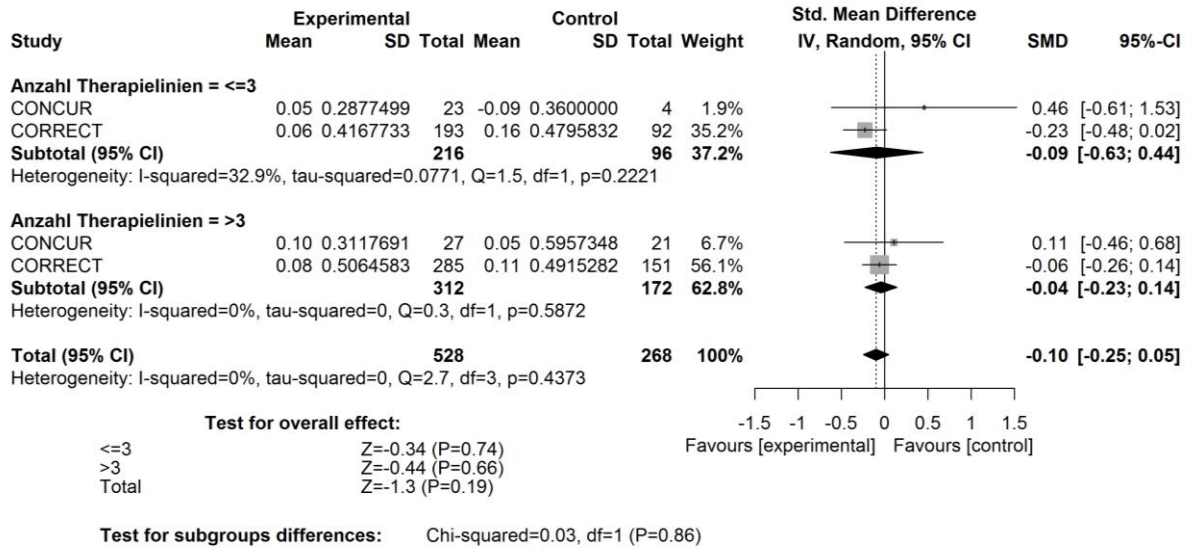


Abbildung 181: Meta-Analyse zur Frage 16: „Hatten Sie Verstopfung?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

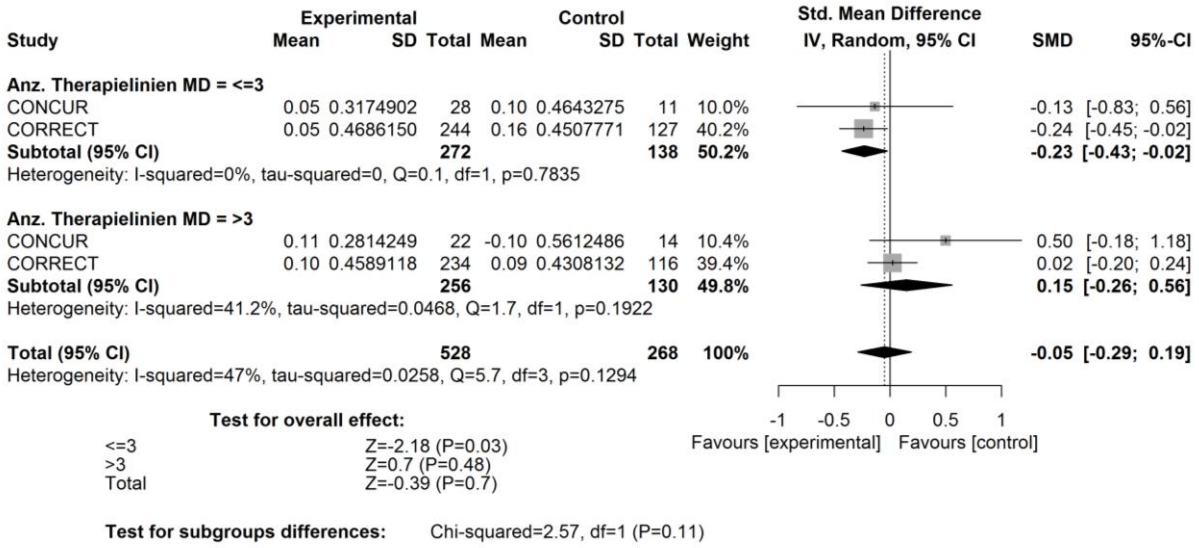


Abbildung 182: Meta-Analyse zur Frage 16: „Hatten Sie Verstopfung?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien seit Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

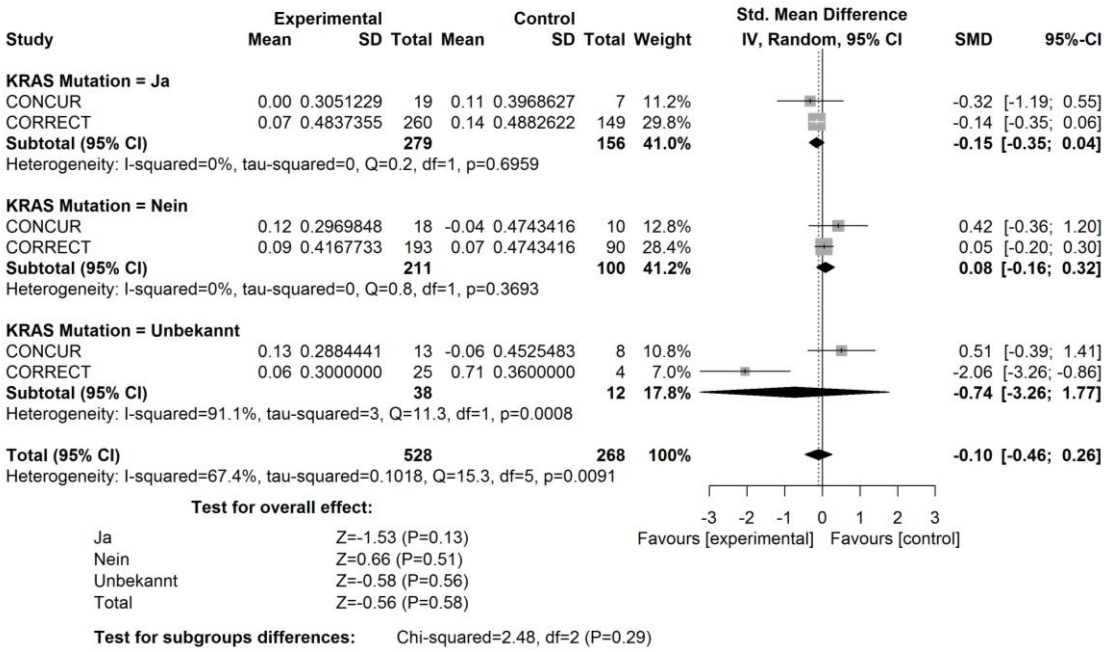


Abbildung 183: Meta-Analyse zur Frage 16: „Hatten Sie Verstopfung?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach KRAS-Mutation aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Frage 17: Hatten Sie Durchfall?

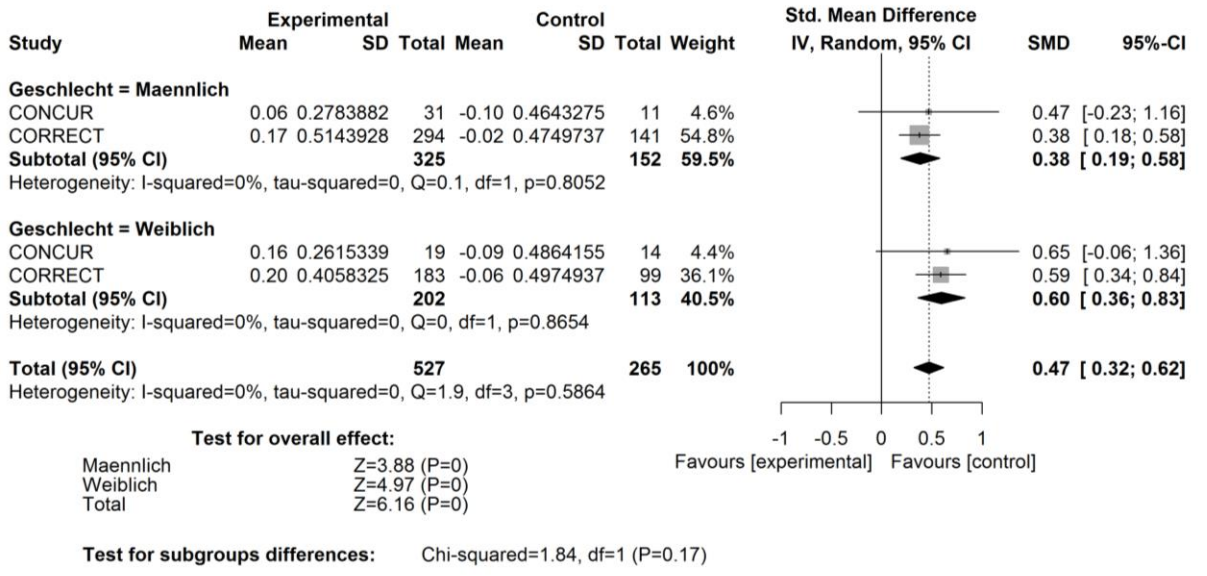


Abbildung 184: Meta-Analyse zur Frage 17: „Hatten Sie Durchfall?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Geschlecht aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

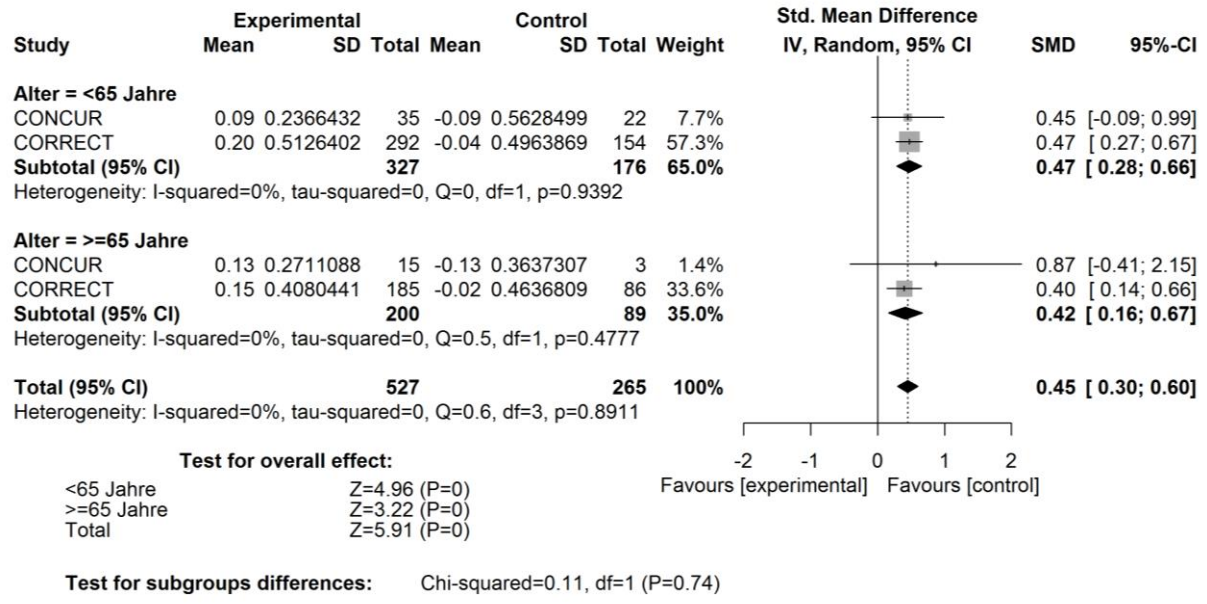


Abbildung 185: Meta-Analyse zur Frage 17: „Hatten Sie Durchfall?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Alter aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

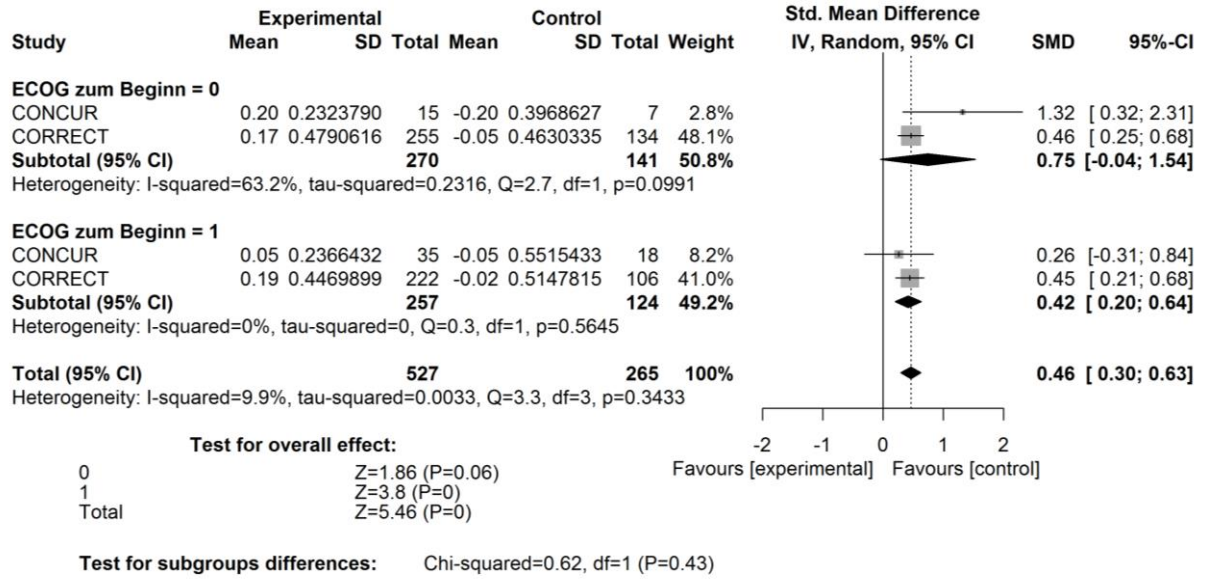


Abbildung 186: Meta-Analyse zur Frage 17: „Hatten Sie Durchfall?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach ECOG-Status zu Studieneinschluss aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

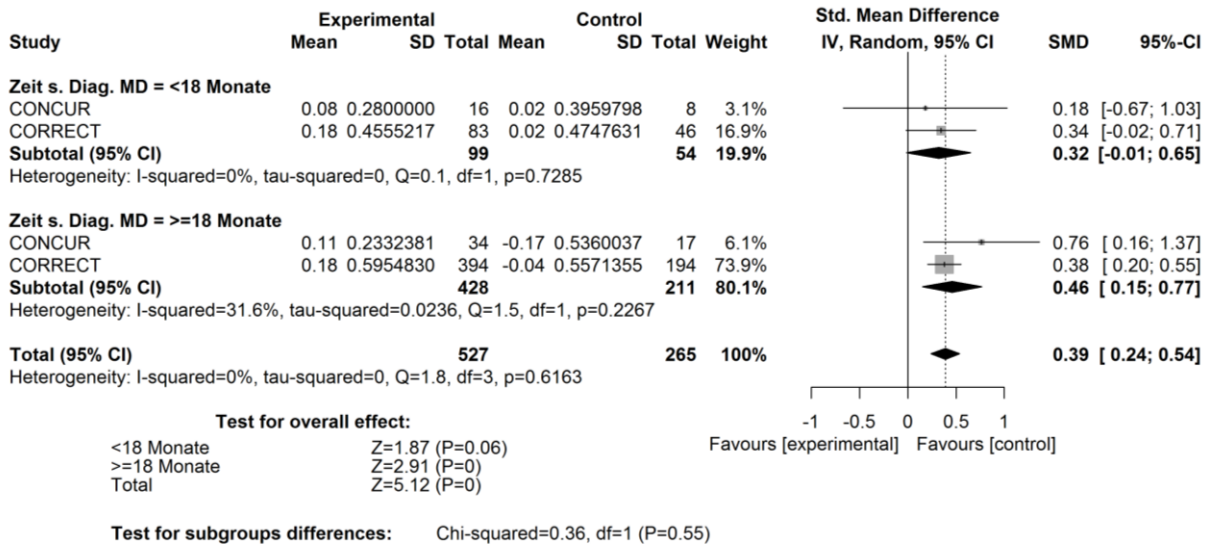


Abbildung 187: Meta-Analyse zur Frage 17: „Hatten Sie Durchfall?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach der Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

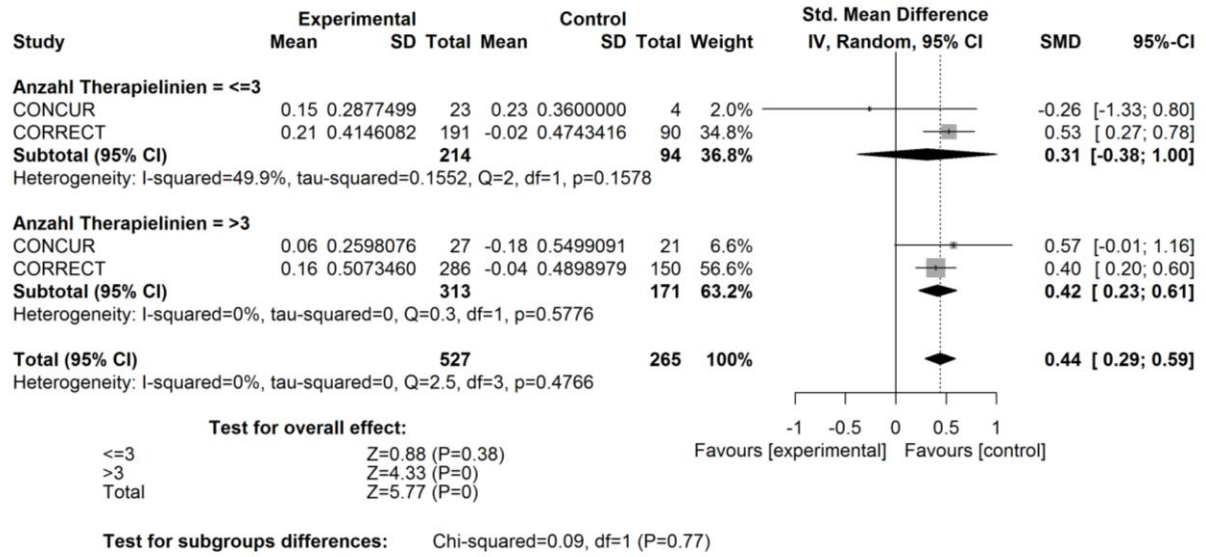


Abbildung 188: Meta-Analyse zur Frage 17: „Hatten Sie Durchfall?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

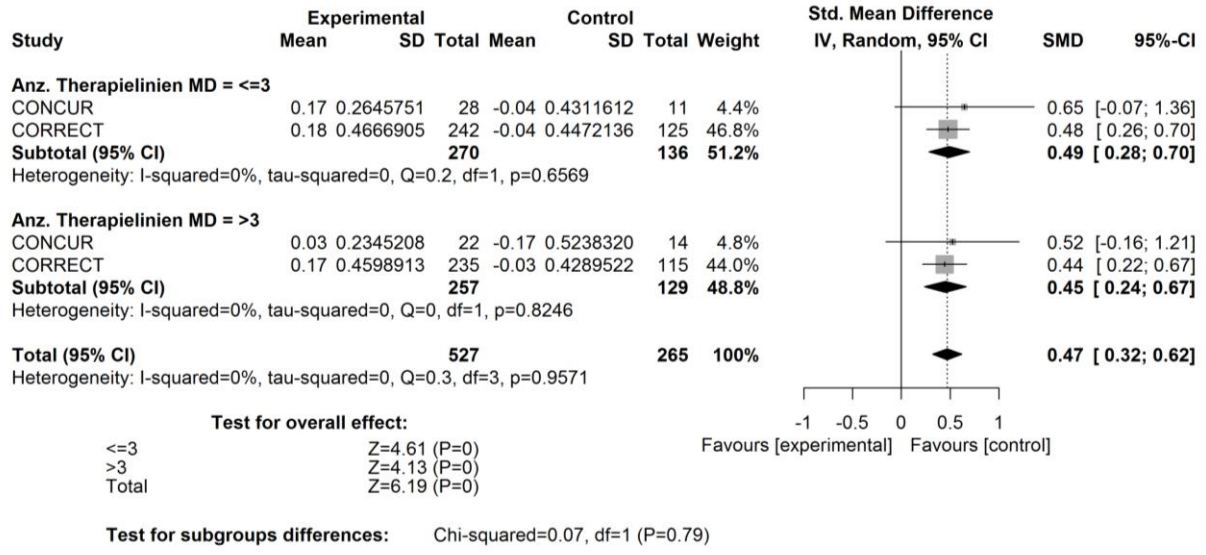


Abbildung 189: Meta-Analyse zur Frage 17: „Hatten Sie Durchfall?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien seit Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

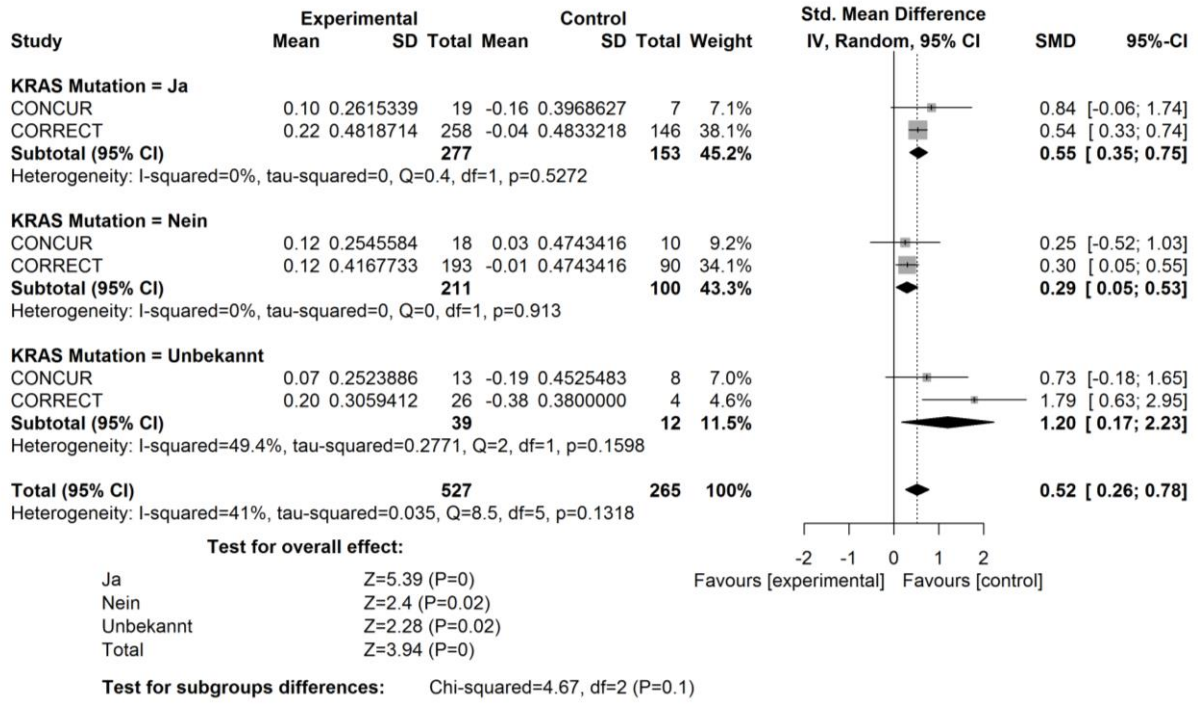


Abbildung 190: Meta-Analyse zur Frage 17: „Hatten Sie Durchfall?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach KRAS-Mutation aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Frage 18: Waren Sie müde?

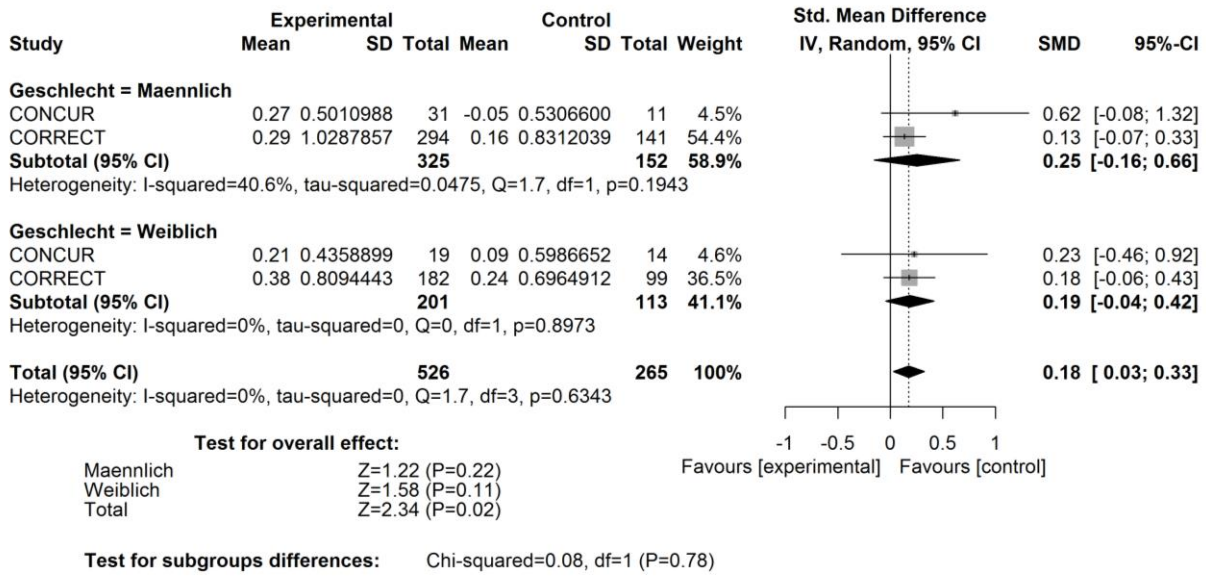


Abbildung 191: Meta-Analyse zur Frage 18: „Waren Sie müde?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Geschlecht aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

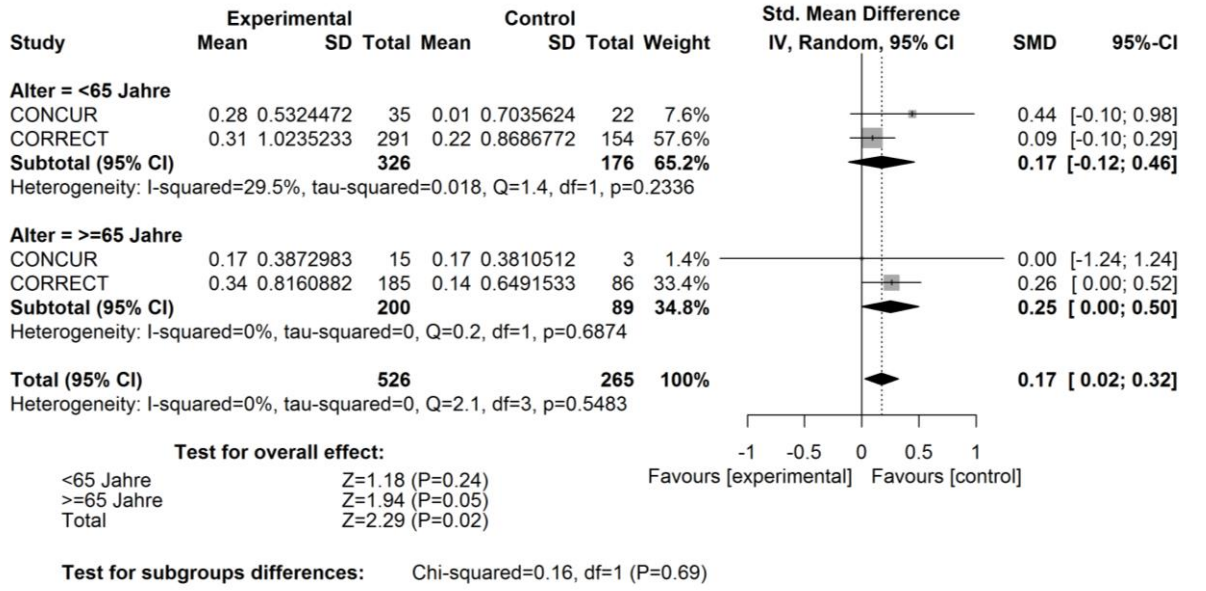


Abbildung 192: Meta-Analyse zur Frage 18: „Waren Sie müde?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Alter aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

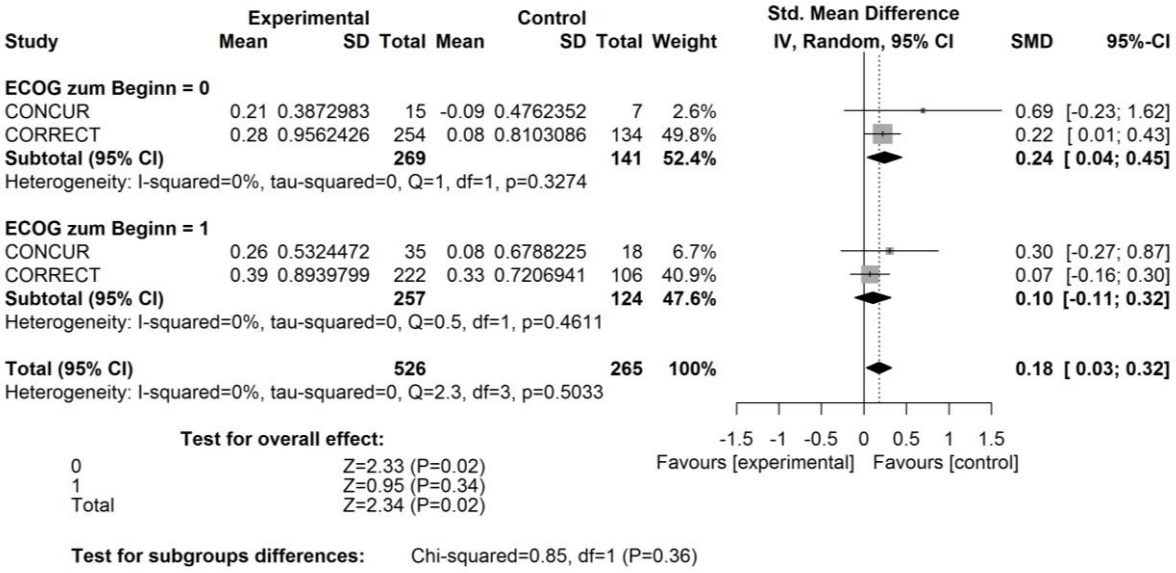


Abbildung 193: Meta-Analyse zur Frage 18: „Waren Sie müde?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach ECOG-Status zu Studieneinschluss aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

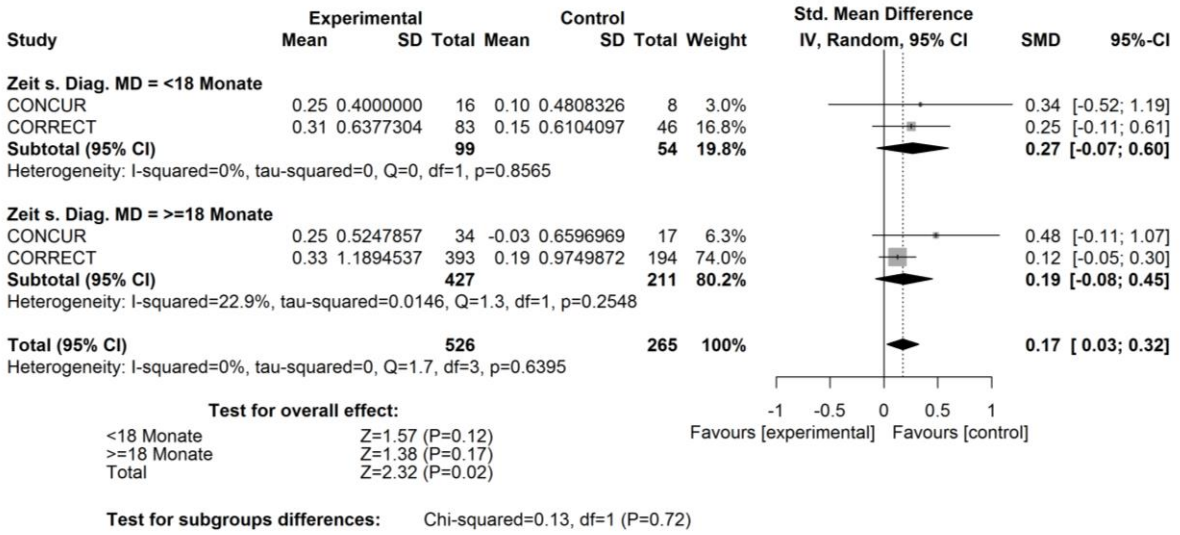


Abbildung 194: Meta-Analyse zur Frage 18: „Waren Sie müde?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

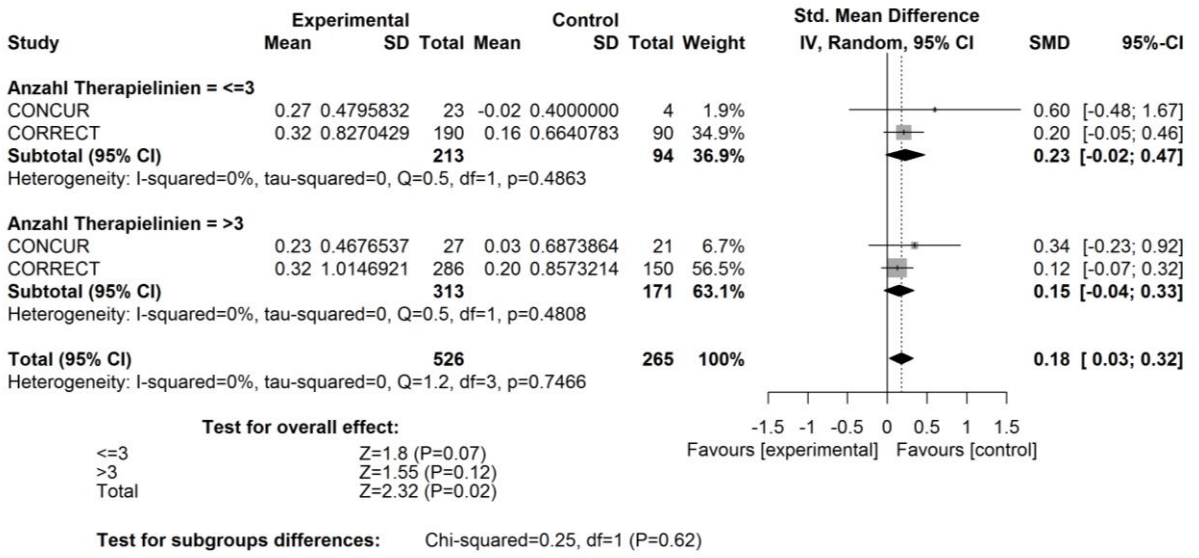


Abbildung 195: Meta-Analyse zur Frage 18: „Waren Sie müde?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

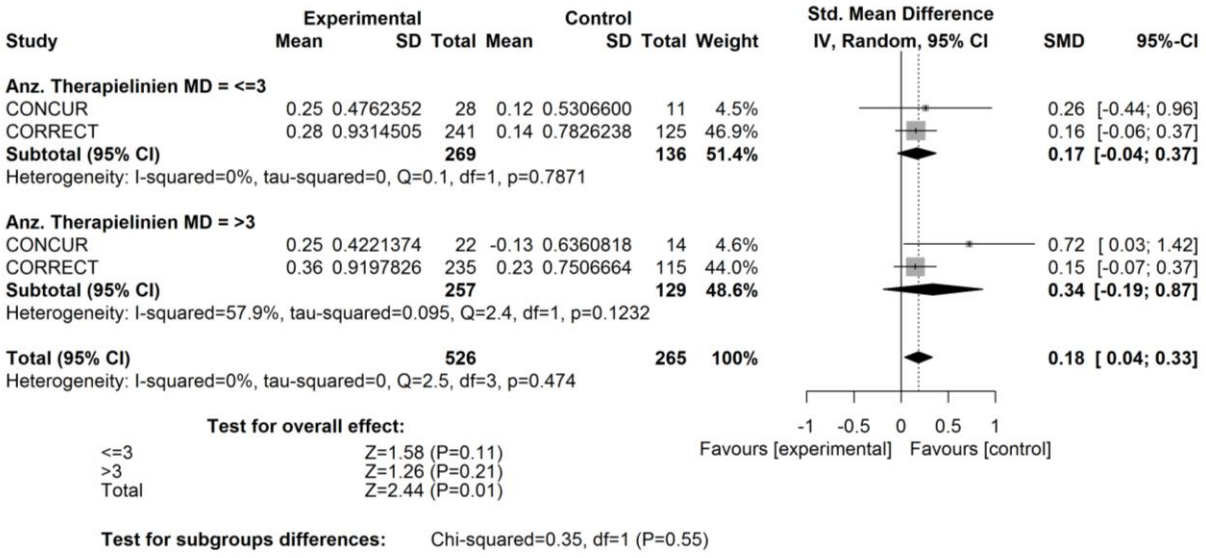


Abbildung 196: Meta-Analyse zur Frage 18: „Waren Sie müde?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien seit Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

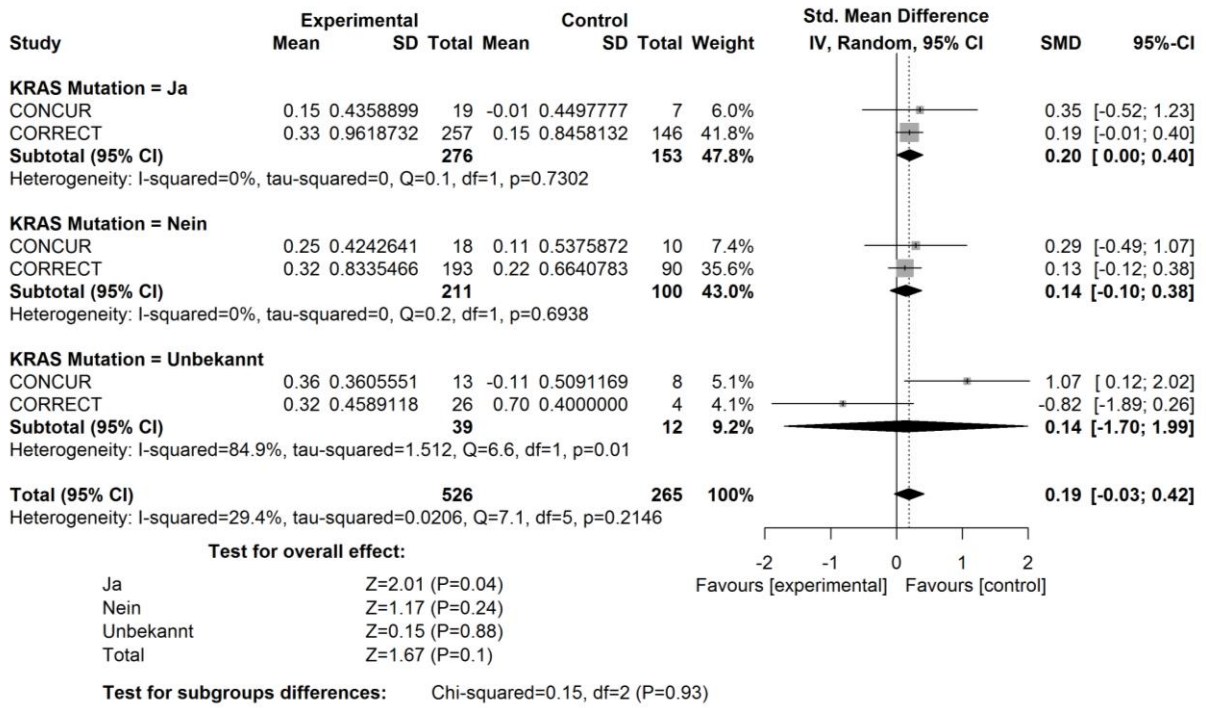


Abbildung 197: Meta-Analyse zur Frage 18: „Waren Sie müde?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach KRAS-Mutation aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Frage 19: Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?

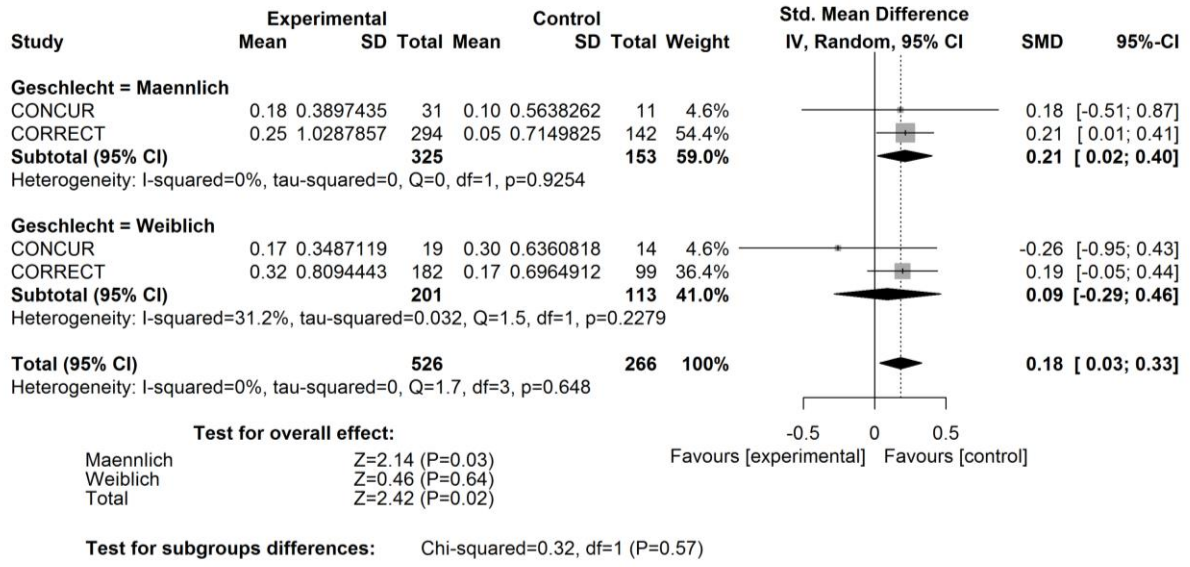


Abbildung 198: Meta-Analyse zur Frage 19: „Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Geschlecht aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

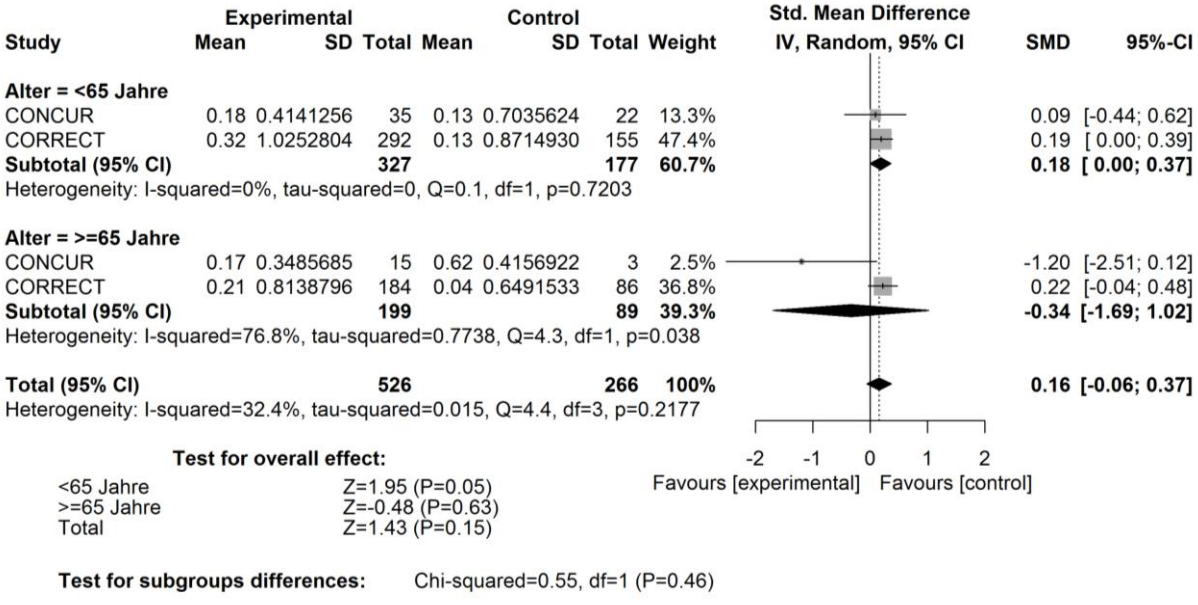


Abbildung 199: Meta-Analyse zur Frage 19: „Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Alter aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

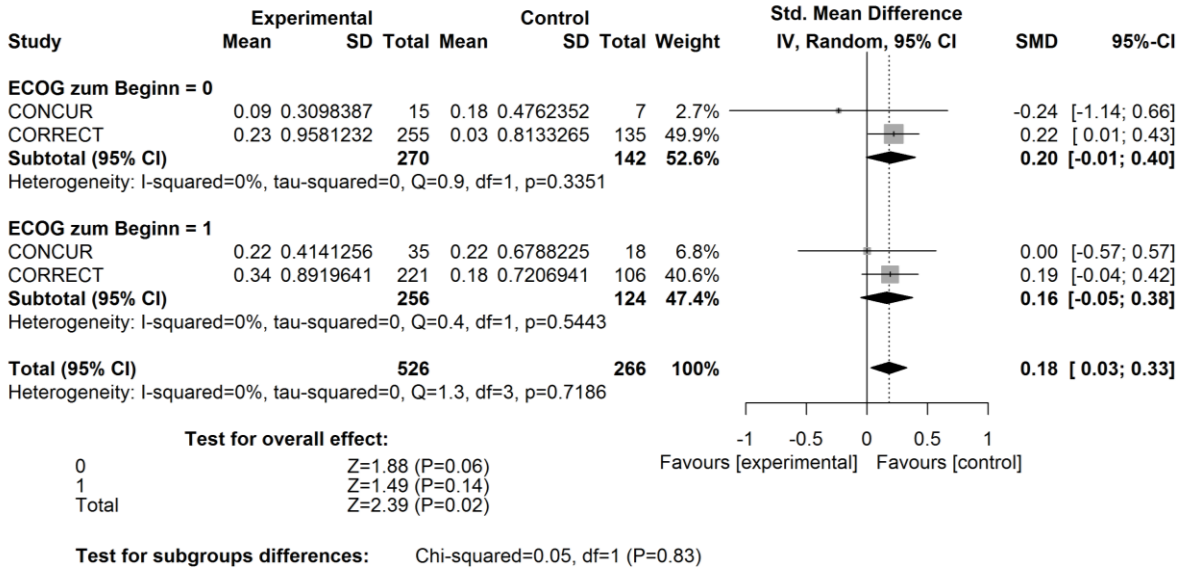


Abbildung 200: Meta-Analyse zur Frage 19: „Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach ECOG-Status zu Studieneinschluss aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

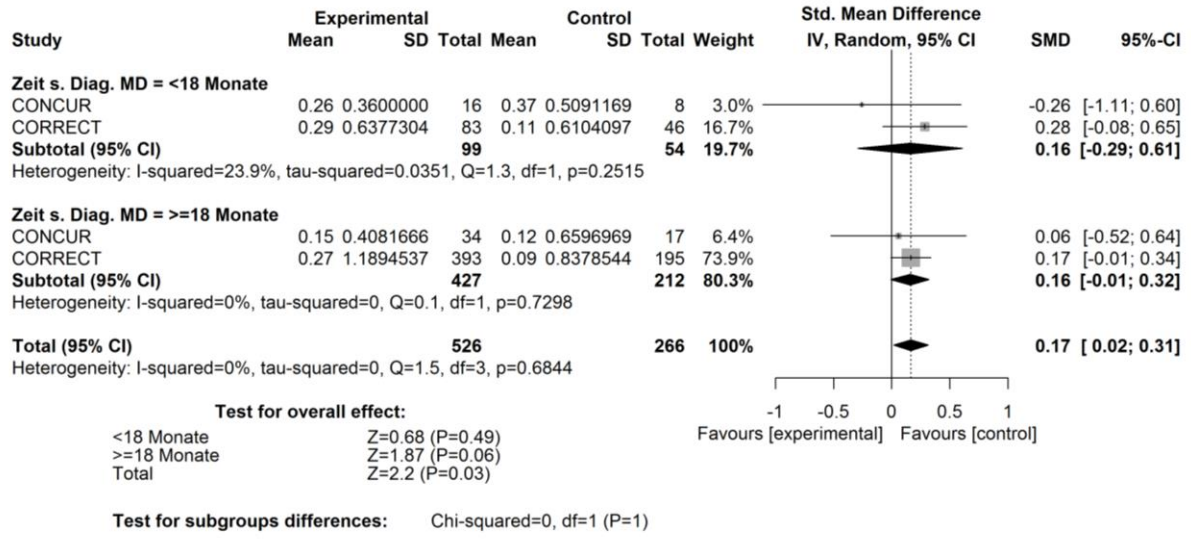


Abbildung 201: Meta-Analyse zur Frage 19: „Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

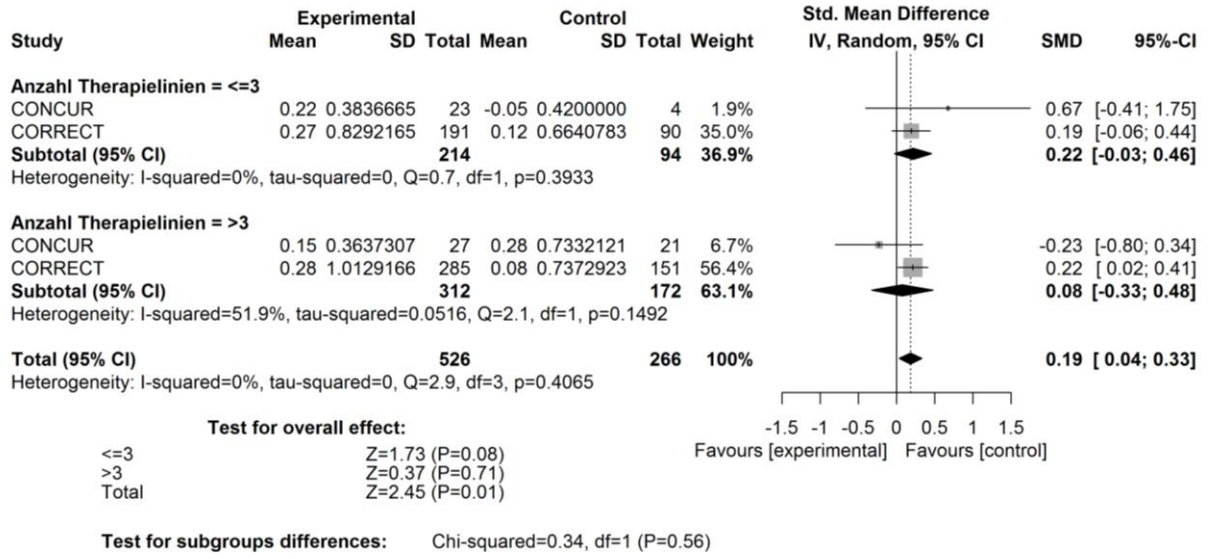


Abbildung 202: Meta-Analyse zur Frage 19: „Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

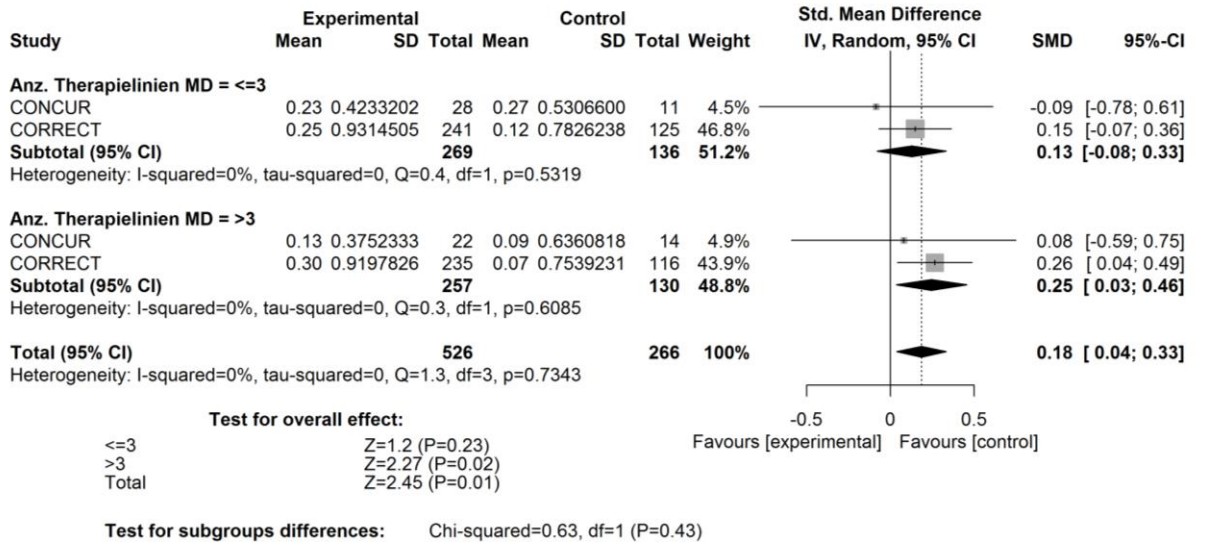


Abbildung 203: Meta-Analyse zur Frage 19: „Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien seit Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

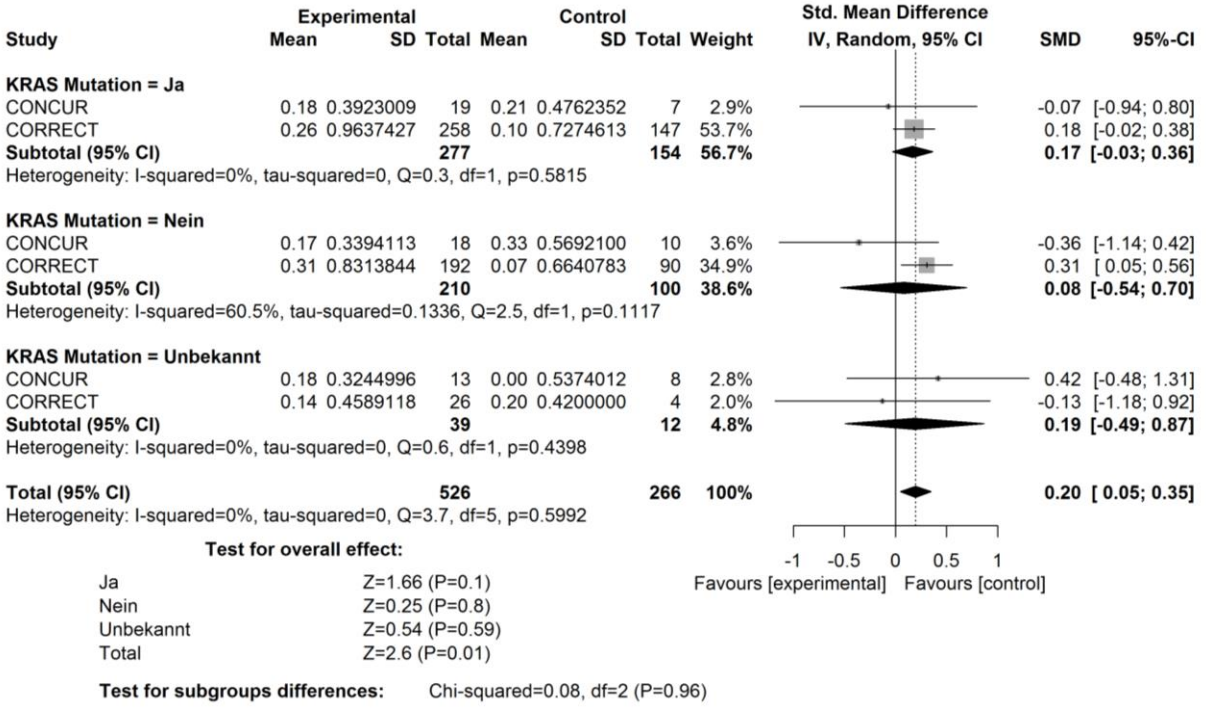


Abbildung 204: Meta-Analyse zur Frage 19: „Fühlten Sie sich durch Schmerzen in Ihrem alltäglichen Leben beeinträchtigt?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach KRAS-Mutation aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Frage 20: Hatten Sie Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren?

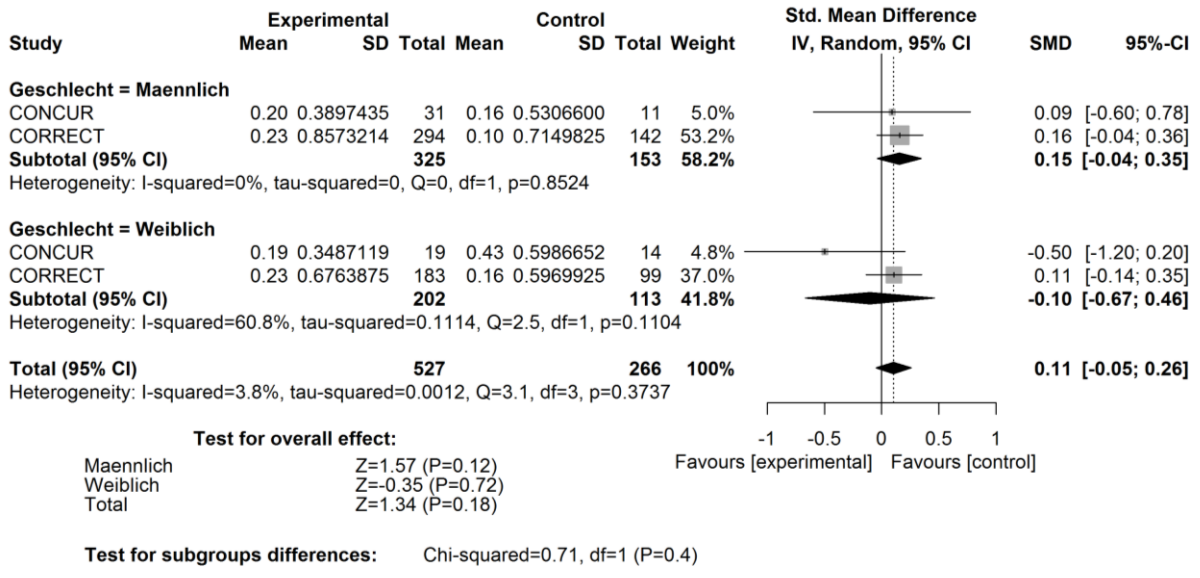


Abbildung 205: Meta-Analyse zur Frage 20: „Hatten Sie Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Geschlecht aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

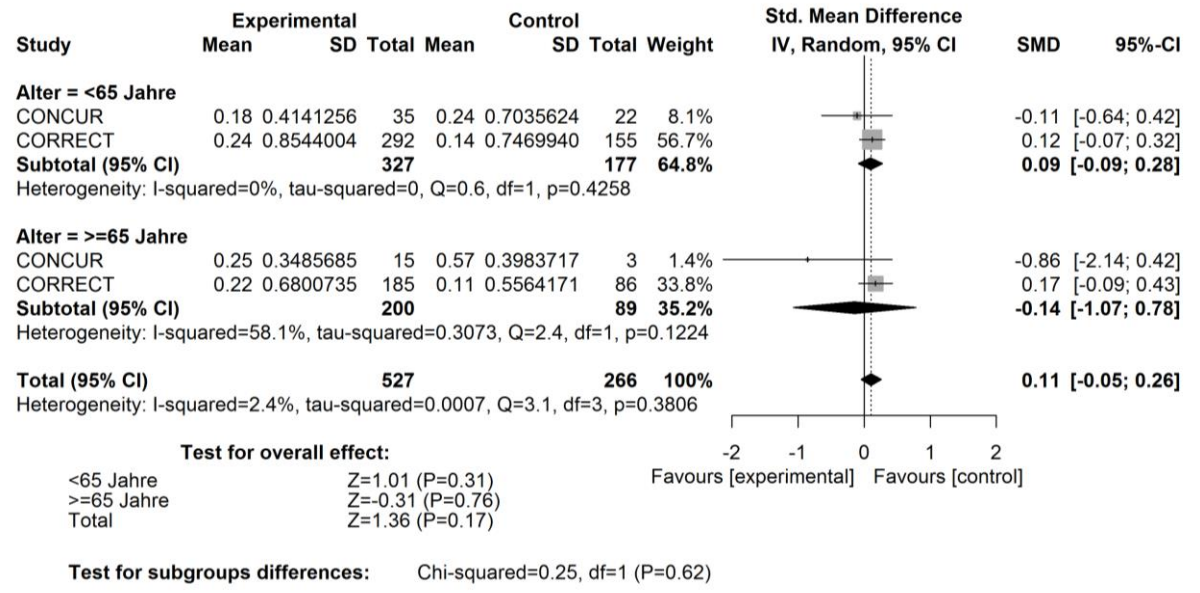


Abbildung 206: Meta-Analyse zur Frage 20: „Hatten Sie Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Alter aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

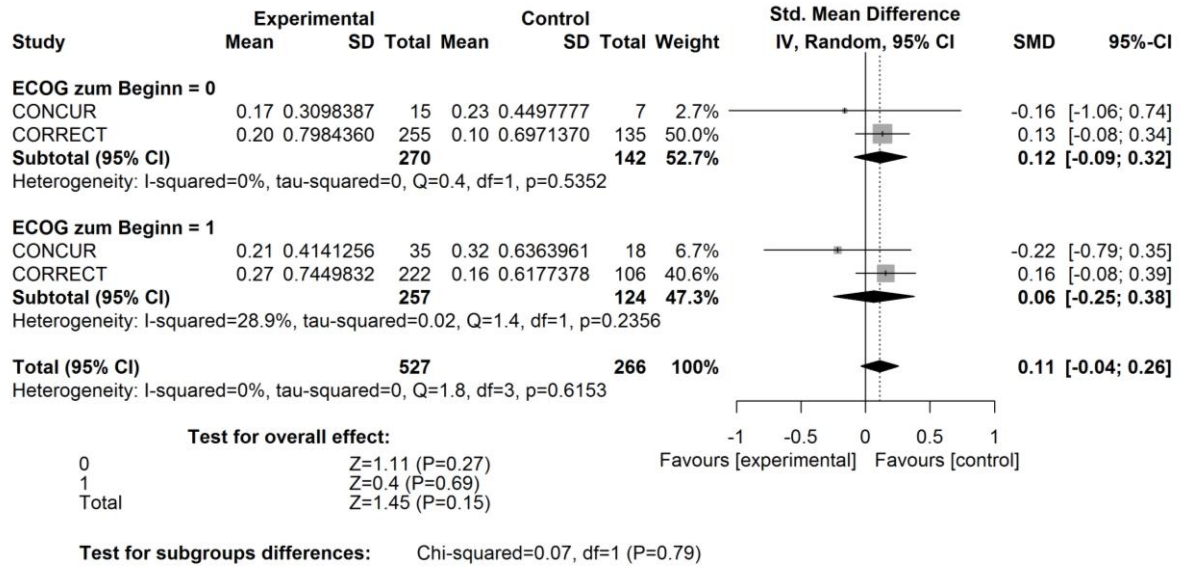


Abbildung 207: Meta-Analyse zur Frage 20: „Hatten Sie Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach ECOG-Status zu Studieneinschluss aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

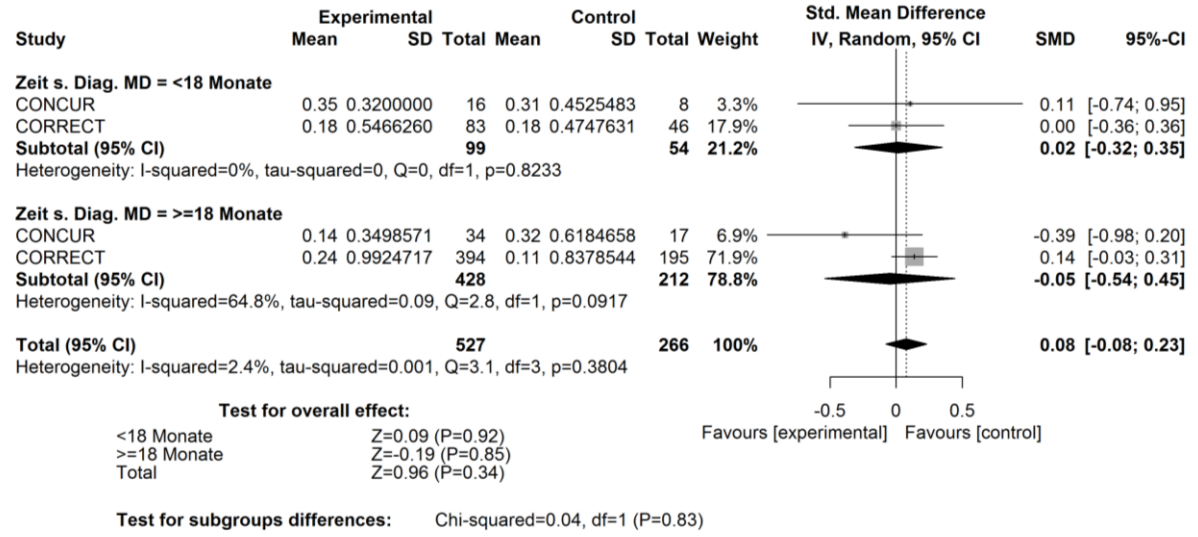


Abbildung 208: Meta-Analyse zur Frage 20: „Hatten Sie Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

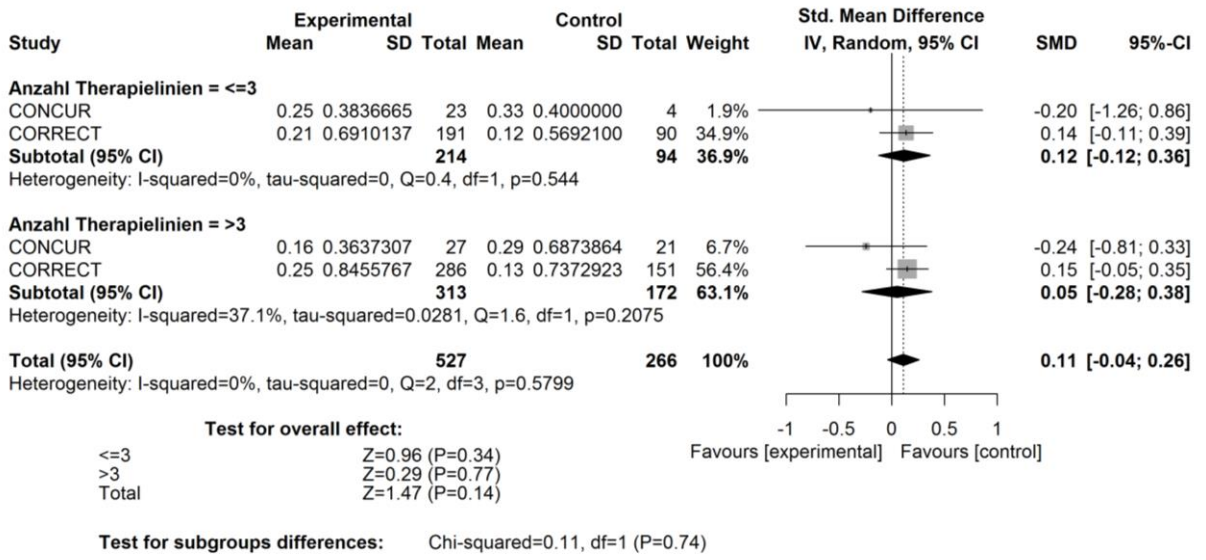


Abbildung 209: Meta-Analyse zur Frage 20: „Hatten Sie Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

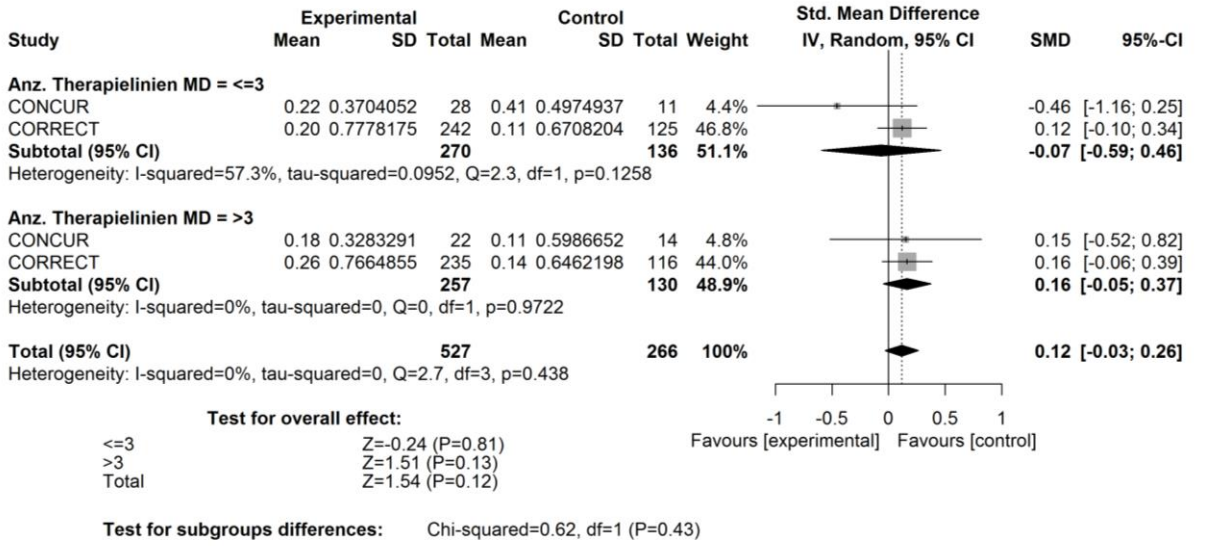


Abbildung 210: Meta-Analyse zur Frage 20: „Hatten Sie Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien nach Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

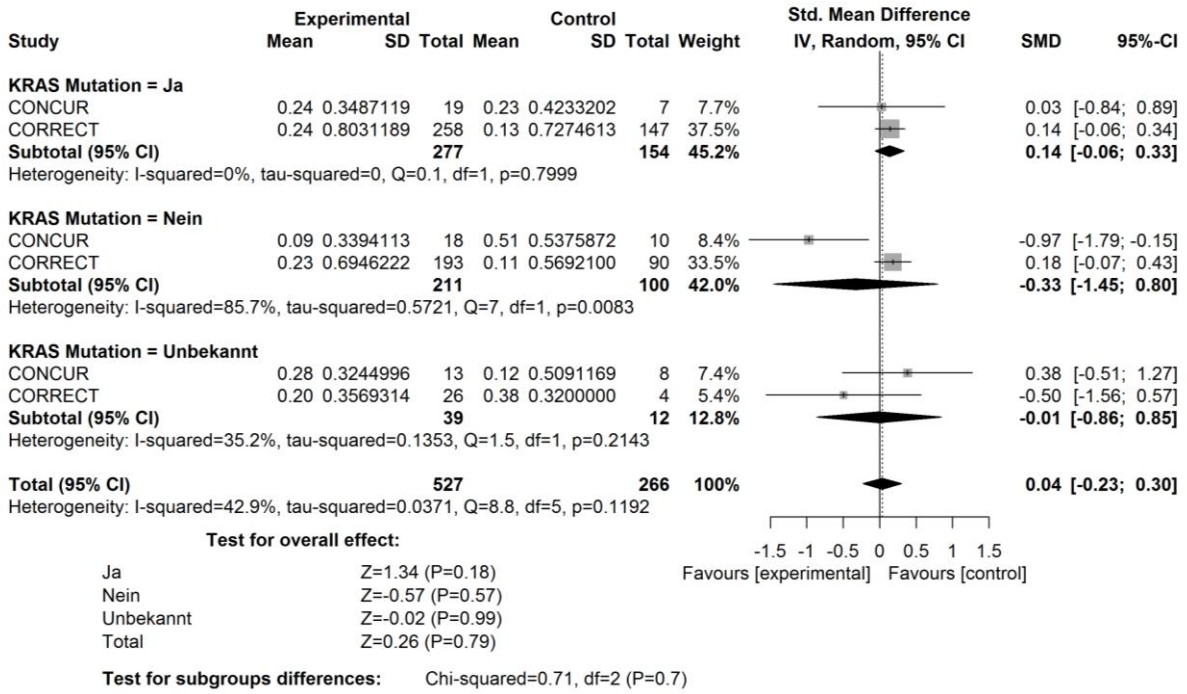


Abbildung 211: Meta-Analyse zur Frage 20: „Hatten Sie Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach KRAS-Mutation aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Frage 21: Fühlten Sie sich angespannt?

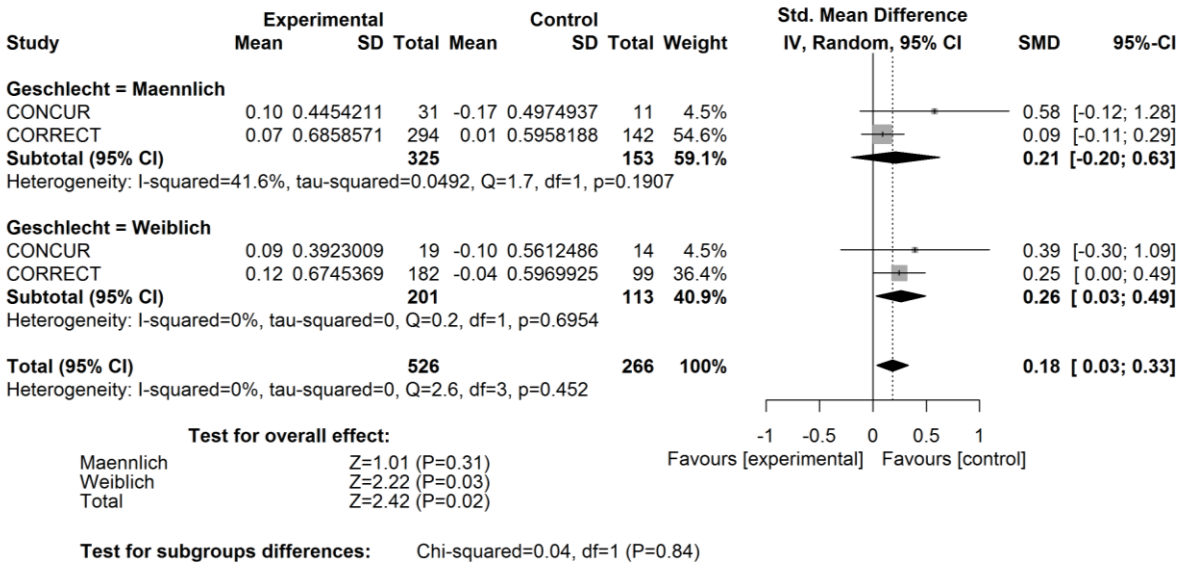


Abbildung 212: Meta-Analyse zur Frage 21: „Fühlten Sie sich angespannt?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Geschlecht aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

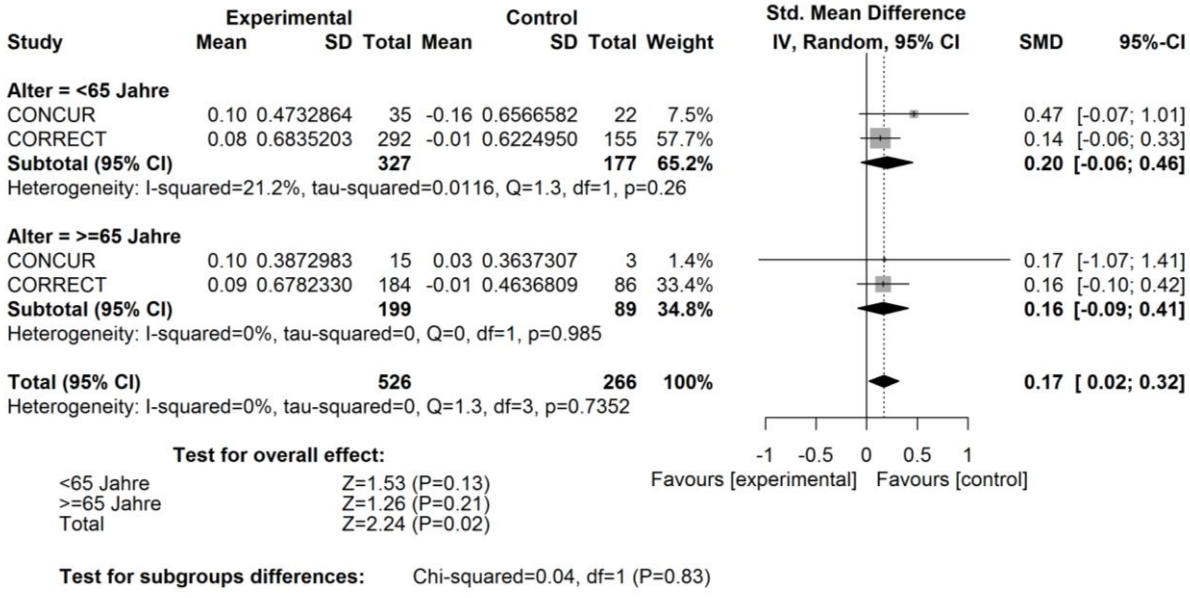


Abbildung 213: Meta-Analyse zur Frage 21: „Fühlten Sie sich angespannt?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Alter aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

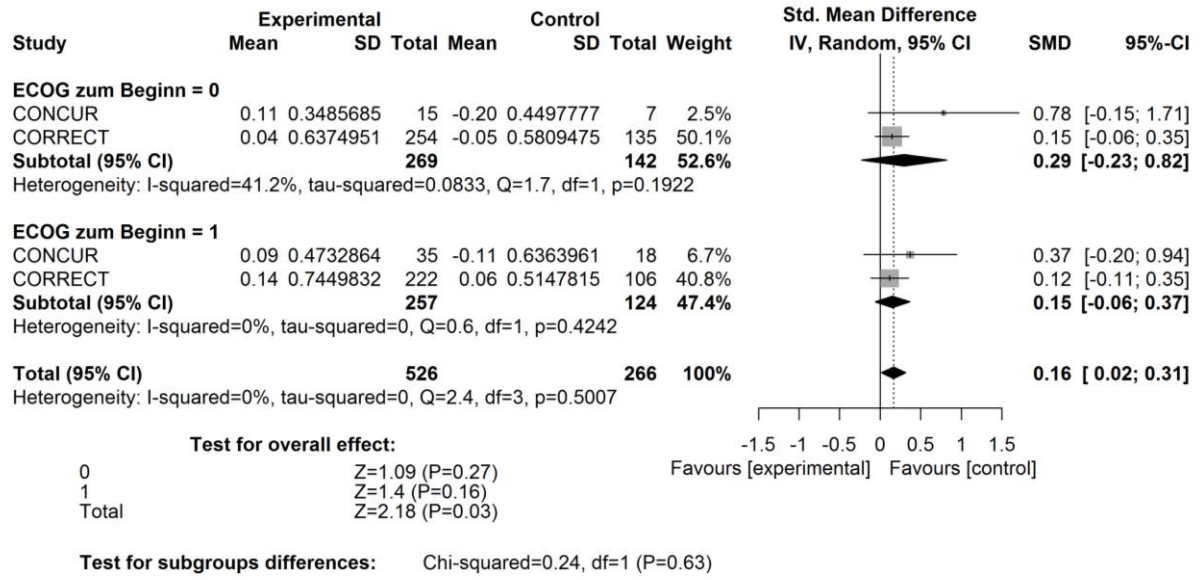


Abbildung 214: Meta-Analyse zur Frage 21: „Fühlten Sie sich angespannt?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach ECOG-Status zu Studieneinschluss aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

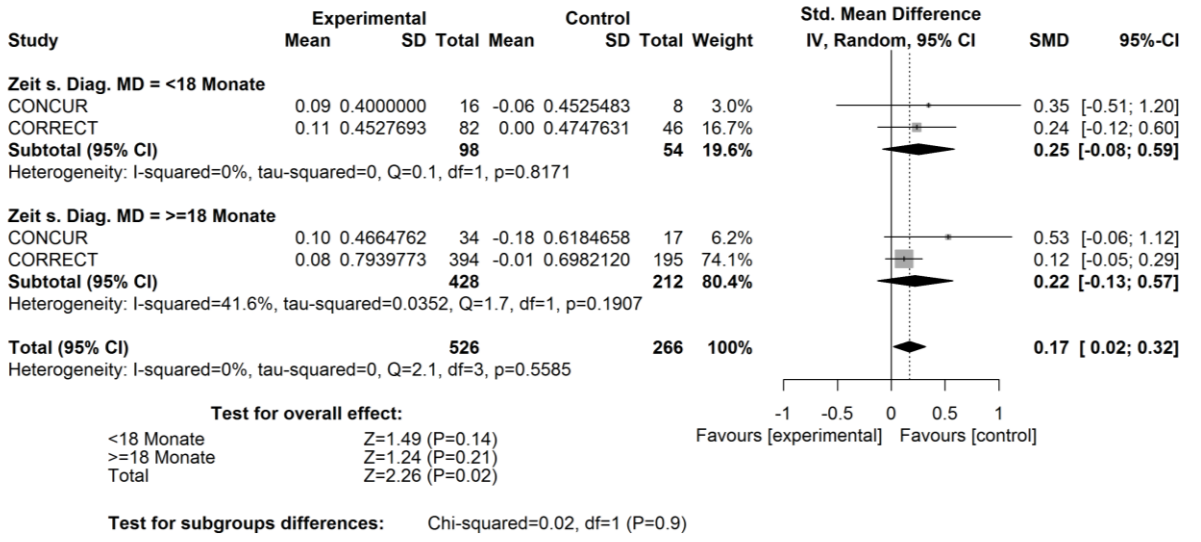


Abbildung 215: Meta-Analyse zur Frage 21: „Fühlten Sie sich angespannt?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

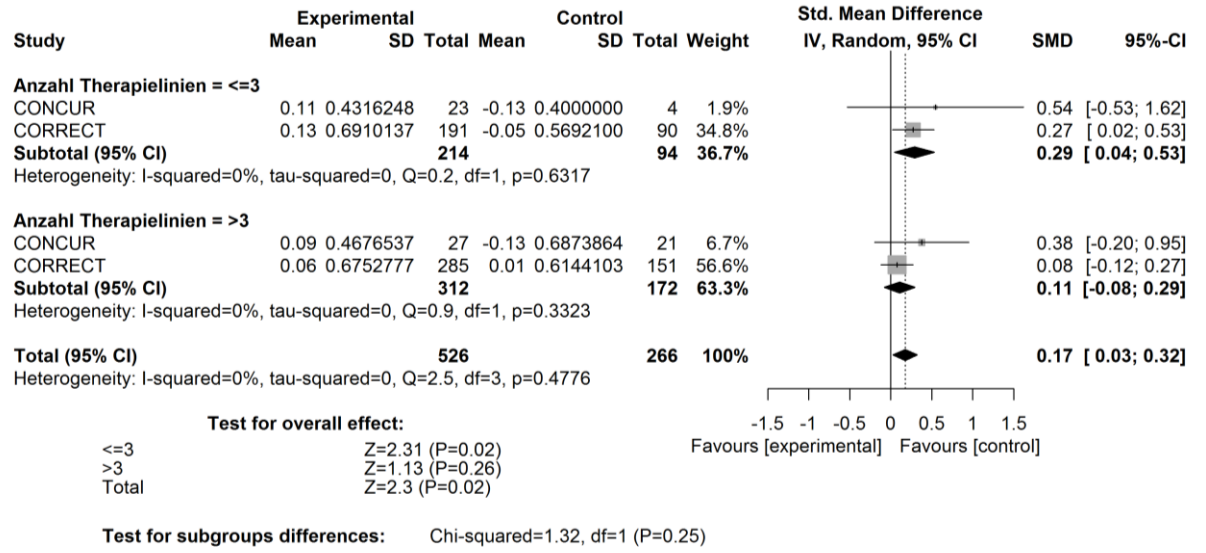


Abbildung 216: Meta-Analyse zur Frage 21: „Fühlten Sie sich angespannt?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

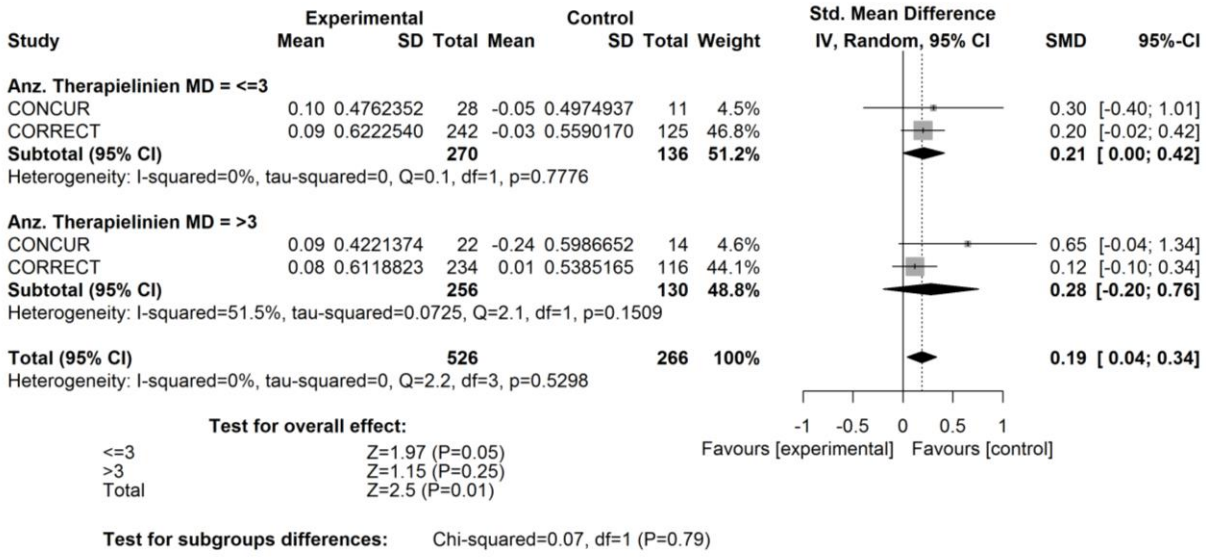


Abbildung 217: Meta-Analyse zur Frage 21: „Fühlten Sie sich angespannt?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien seit Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

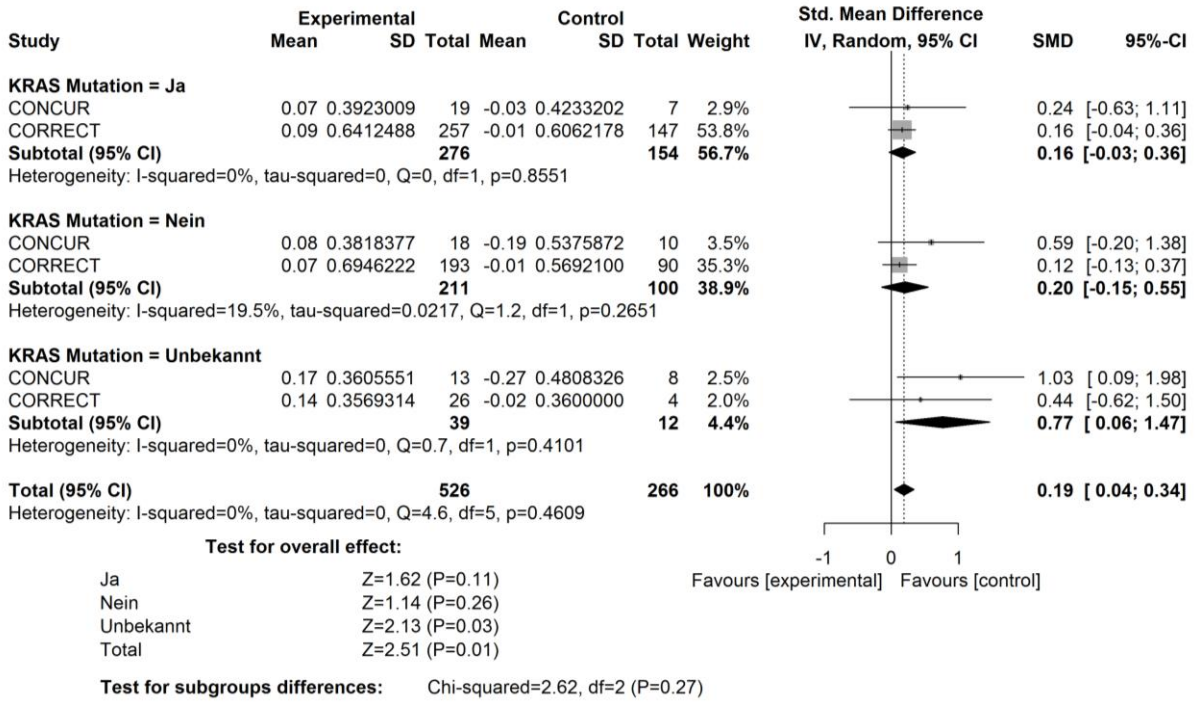


Abbildung 218: Meta-Analyse zur Frage 21: „Fühlten Sie sich angespannt?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach KRAS-Mutation aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Frage 22: Haben Sie sich Sorgen gemacht?

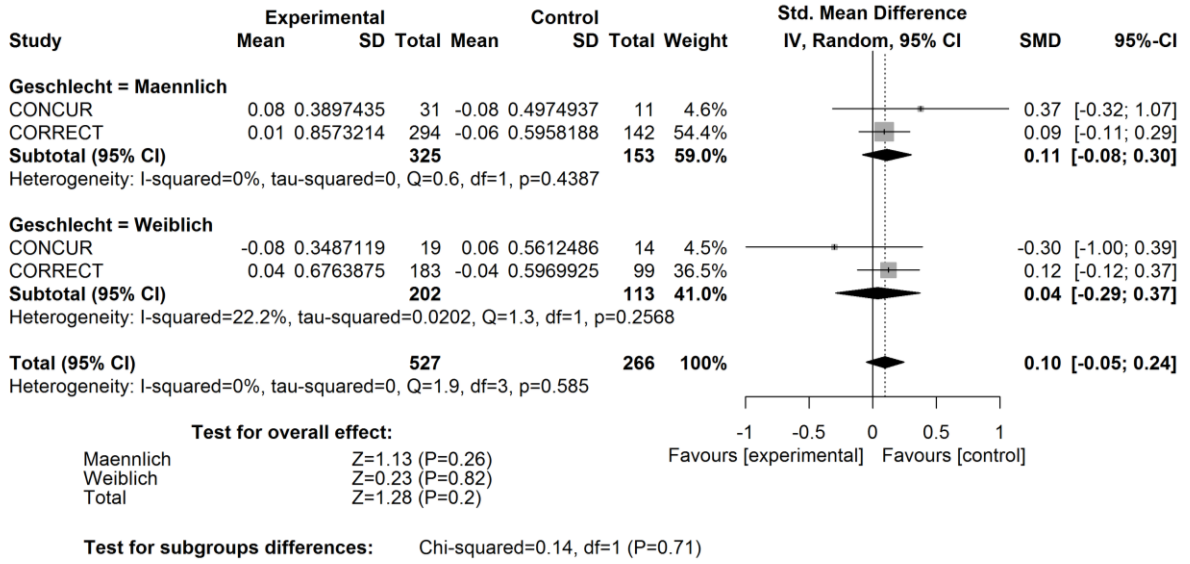


Abbildung 219: Meta-Analyse zur Frage 22: „Haben Sie sich Sorgen gemacht?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Geschlecht aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

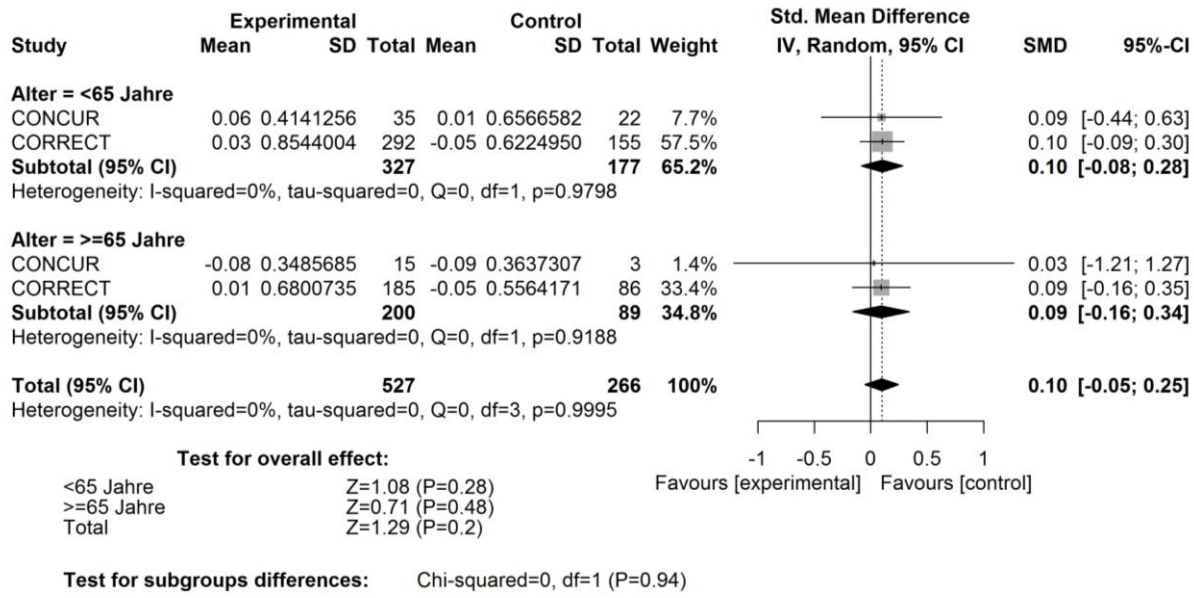


Abbildung 220: Meta-Analyse zur Frage 22: „Haben Sie sich Sorgen gemacht?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Alter aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

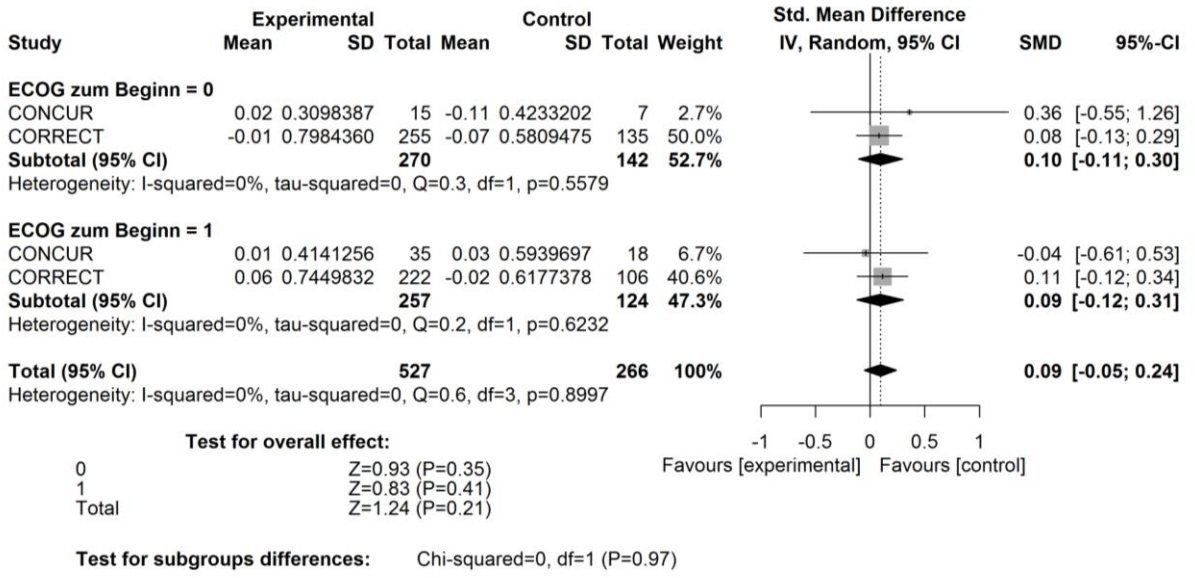


Abbildung 221: Meta-Analyse zur Frage 22: „Haben Sie sich Sorgen gemacht?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach ECOG-Status zu Studieneinschluss aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

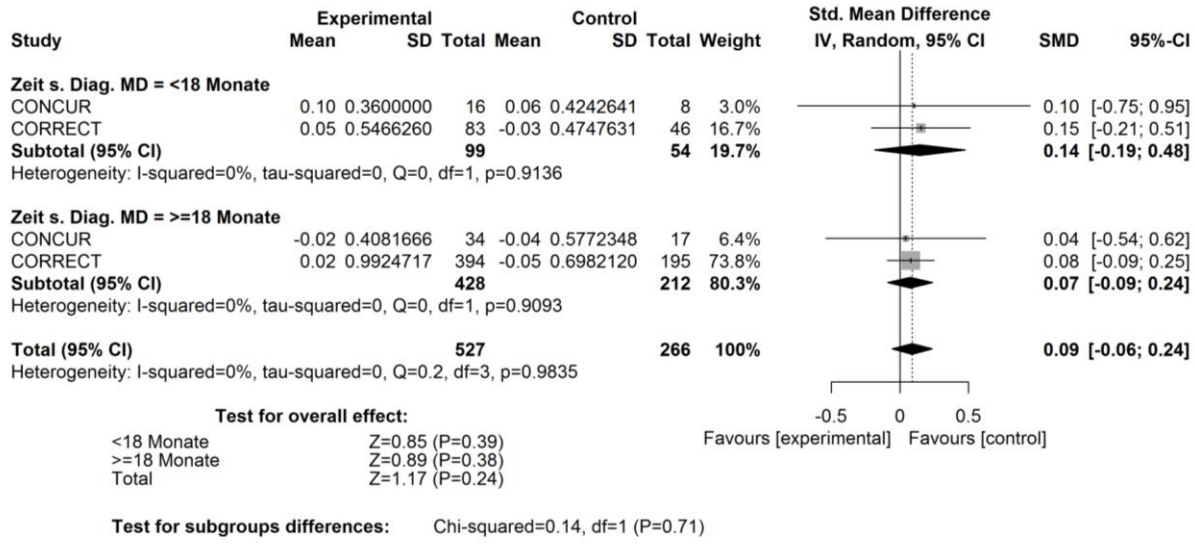


Abbildung 222: Meta-Analyse zur Frage 22: „Haben Sie sich Sorgen gemacht?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

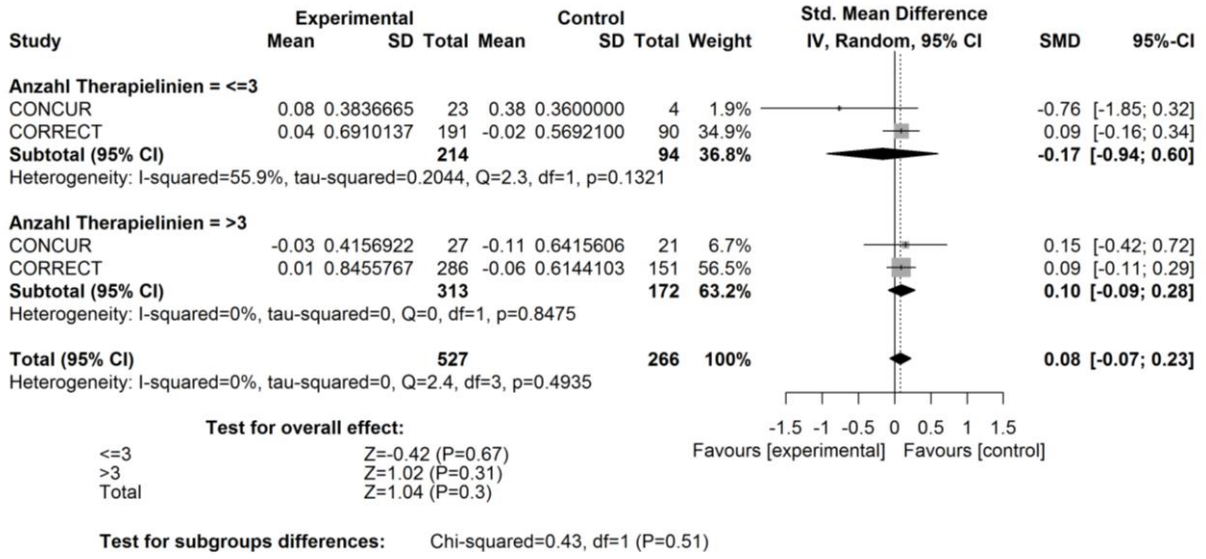


Abbildung 223: Meta-Analyse zur Frage 22: „Haben Sie sich Sorgen gemacht?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

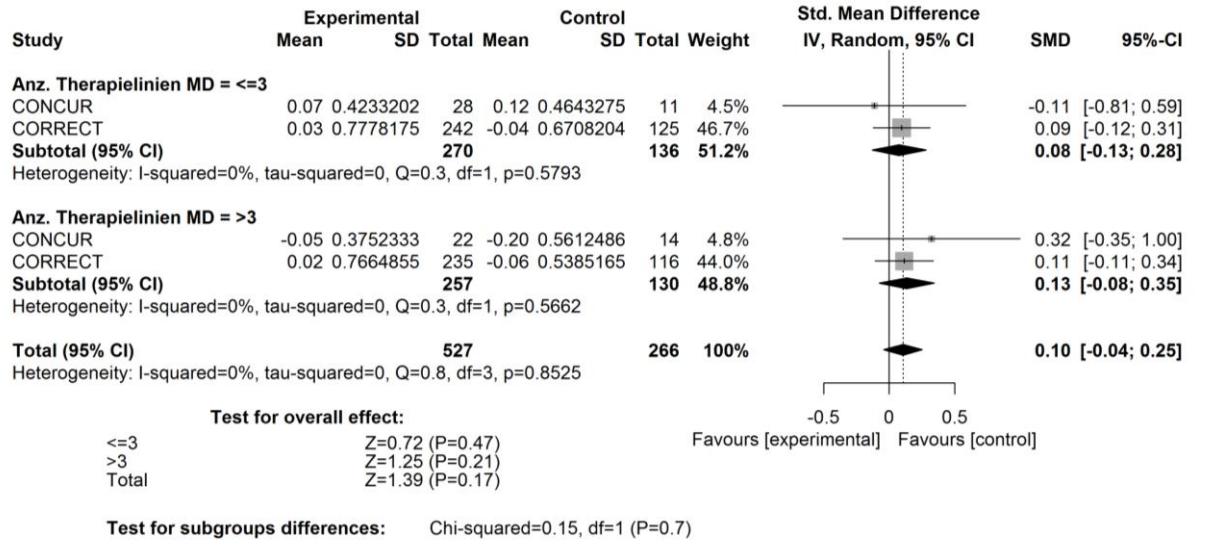


Abbildung 224: Meta-Analyse zur Frage 22: „Haben Sie sich Sorgen gemacht?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien seit Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

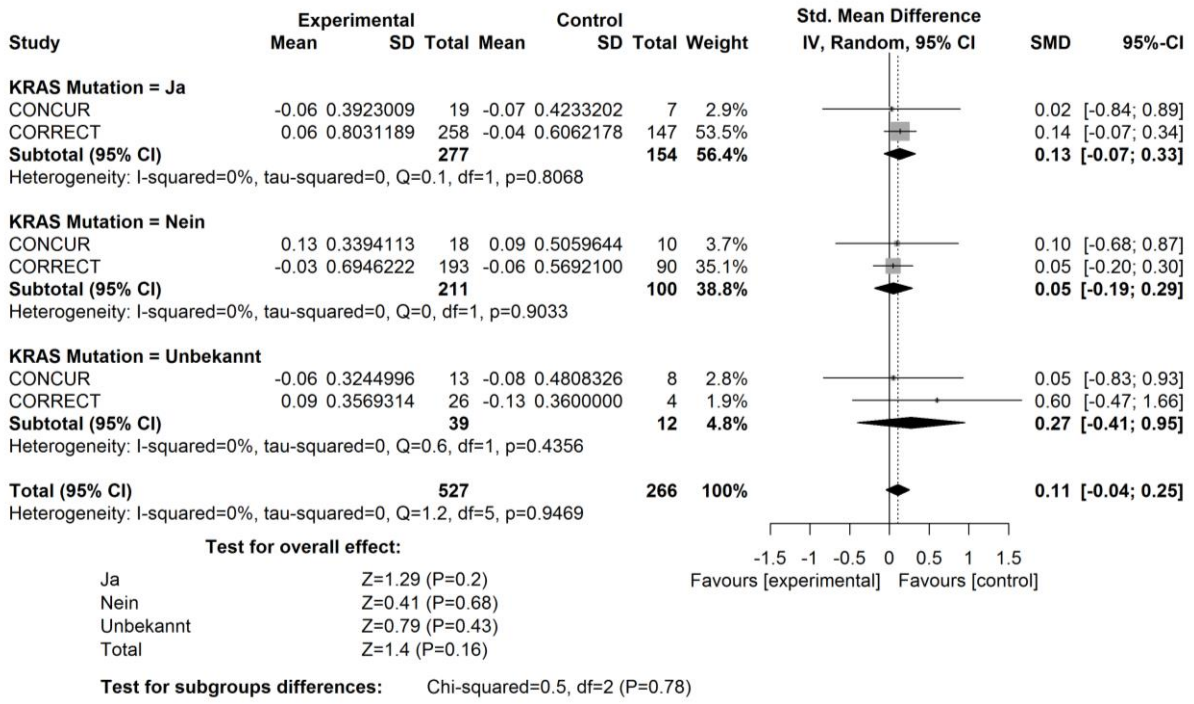


Abbildung 225: Meta-Analyse zur Frage 22: „Haben Sie sich Sorgen gemacht?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach KRAS-Mutation aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Frage 23: Waren Sie reizbar?

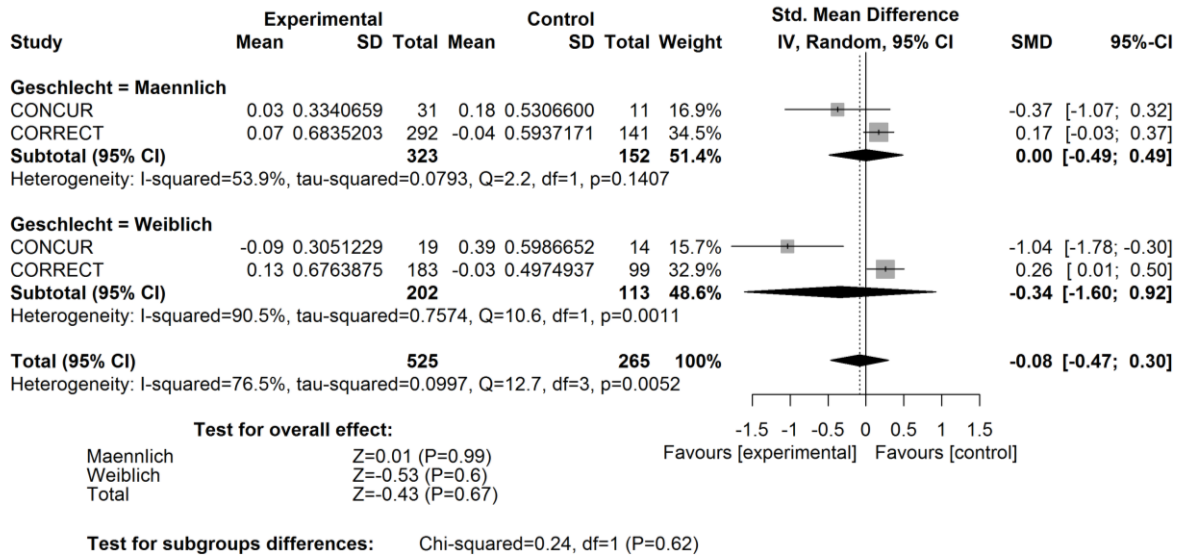


Abbildung 226: Meta-Analyse zur Frage 23: „Waren Sie reizbar?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Geschlecht aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

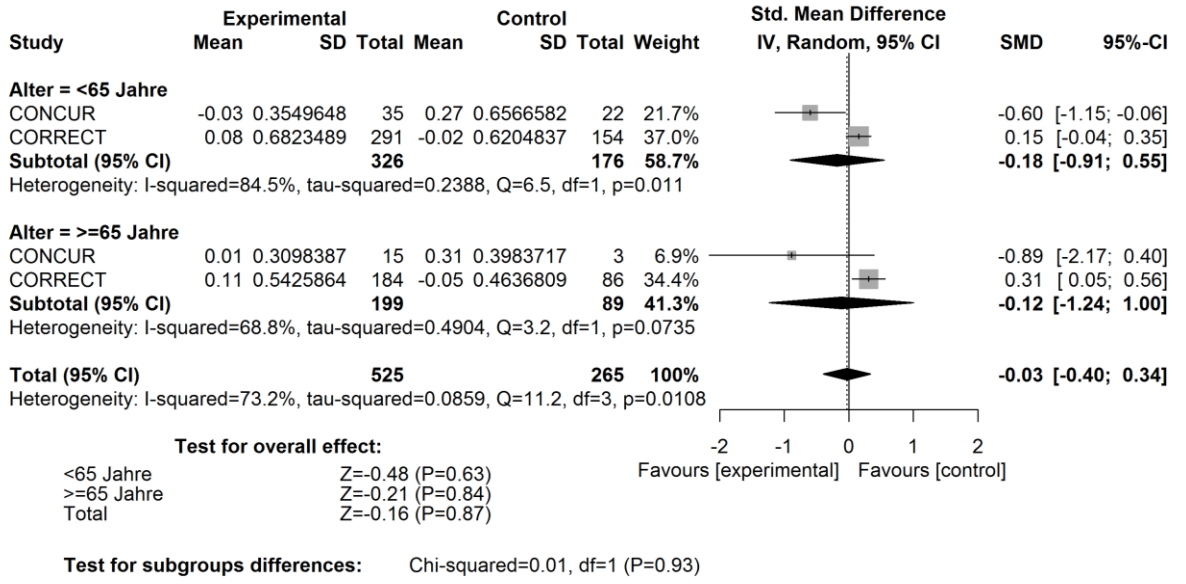


Abbildung 227: Meta-Analyse zur Frage 23: „Waren Sie reizbar?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Alter aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

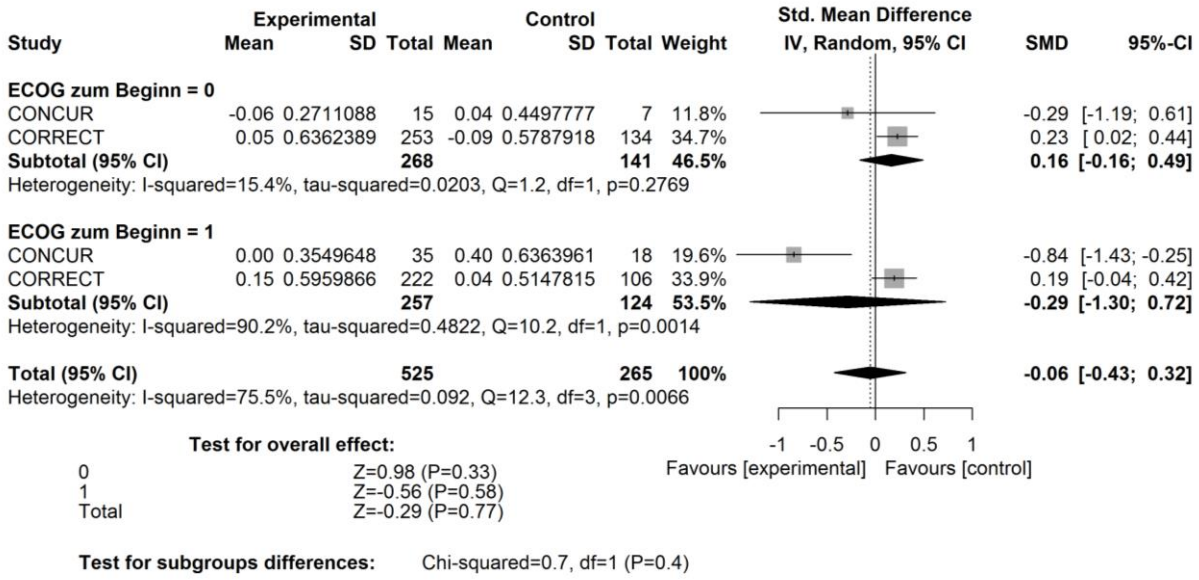


Abbildung 228: Meta-Analyse zur Frage 23: „Waren Sie reizbar?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach ECOG-Status zu Studieneinschluss aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

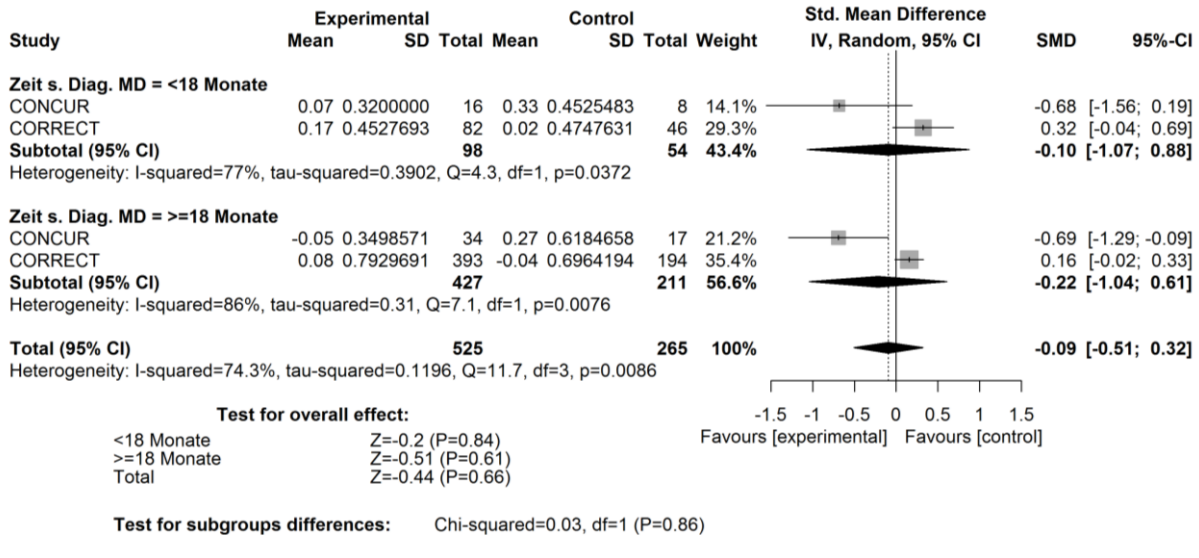


Abbildung 229: Meta-Analyse zur Frage 23: „Waren Sie reizbar?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

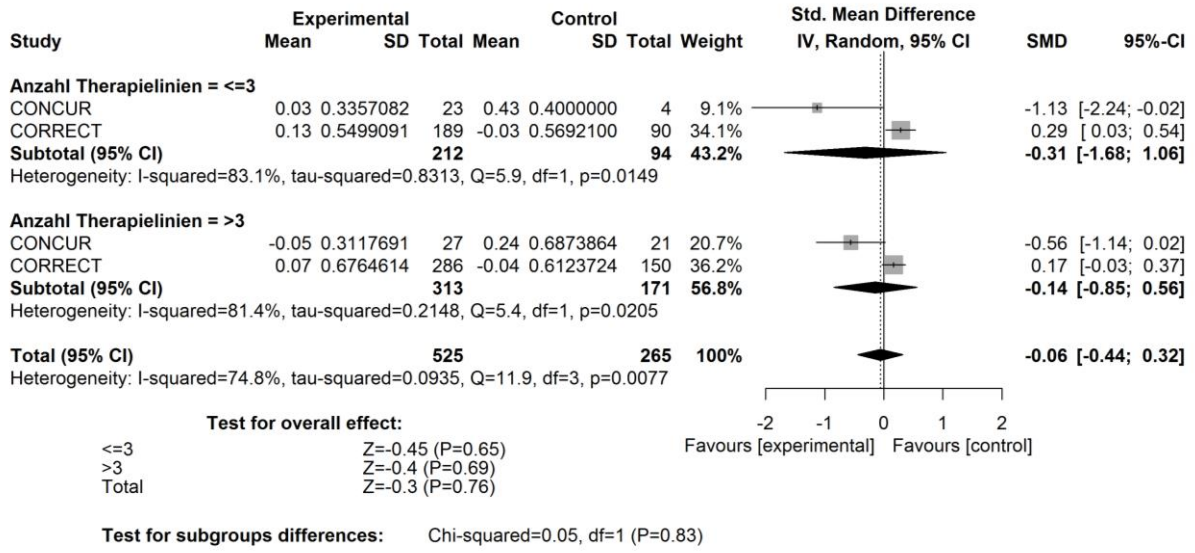


Abbildung 230: Meta-Analyse zur Frage 23: „Waren Sie reizbar?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

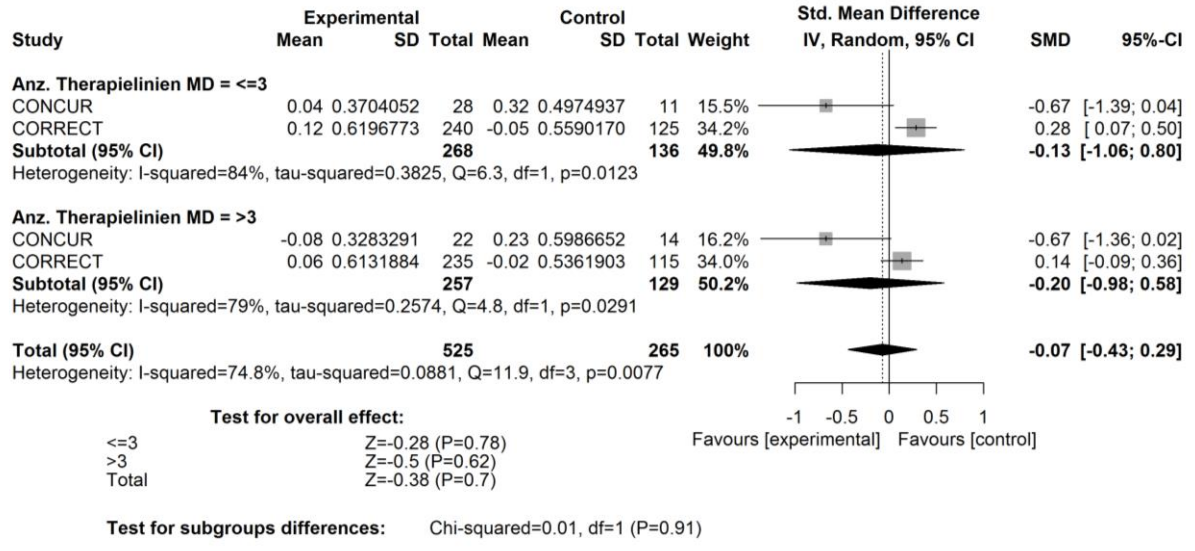


Abbildung 231: Meta-Analyse zur Frage 23: „Waren Sie reizbar?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien seit Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

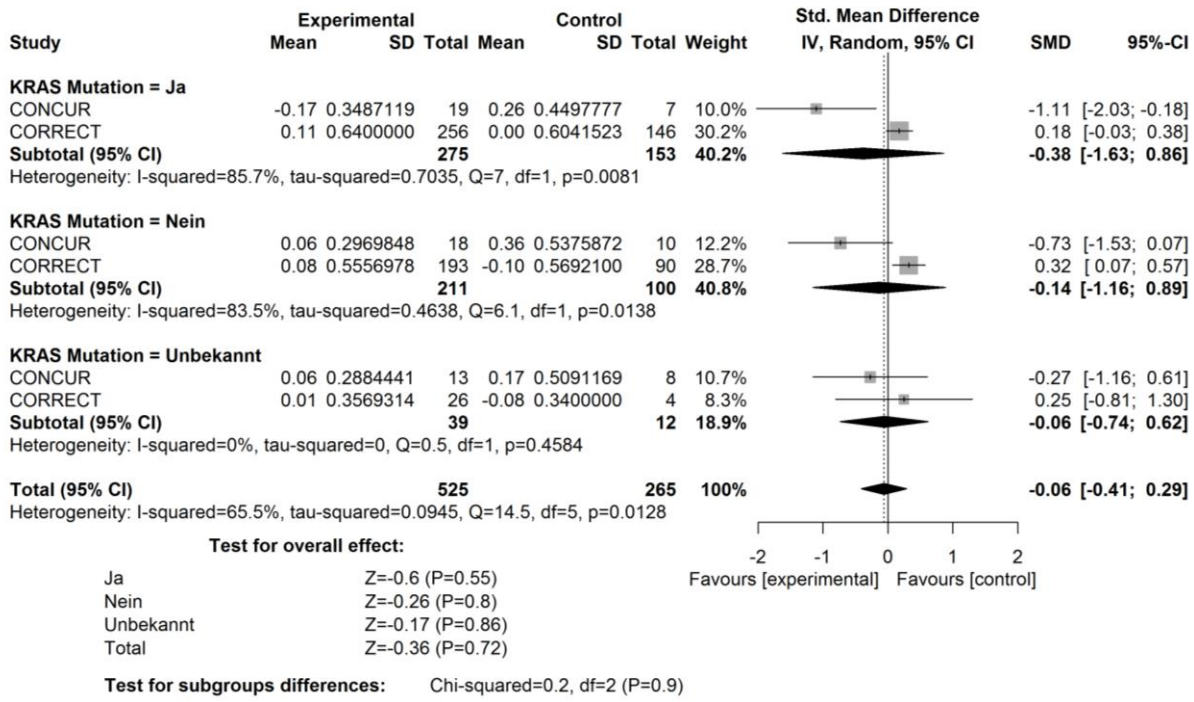


Abbildung 232: Meta-Analyse zur Frage 23: „Waren Sie reizbar?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach KRAS-Mutation aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Frage 24: Fühlten Sie sich niedergeschlagen?

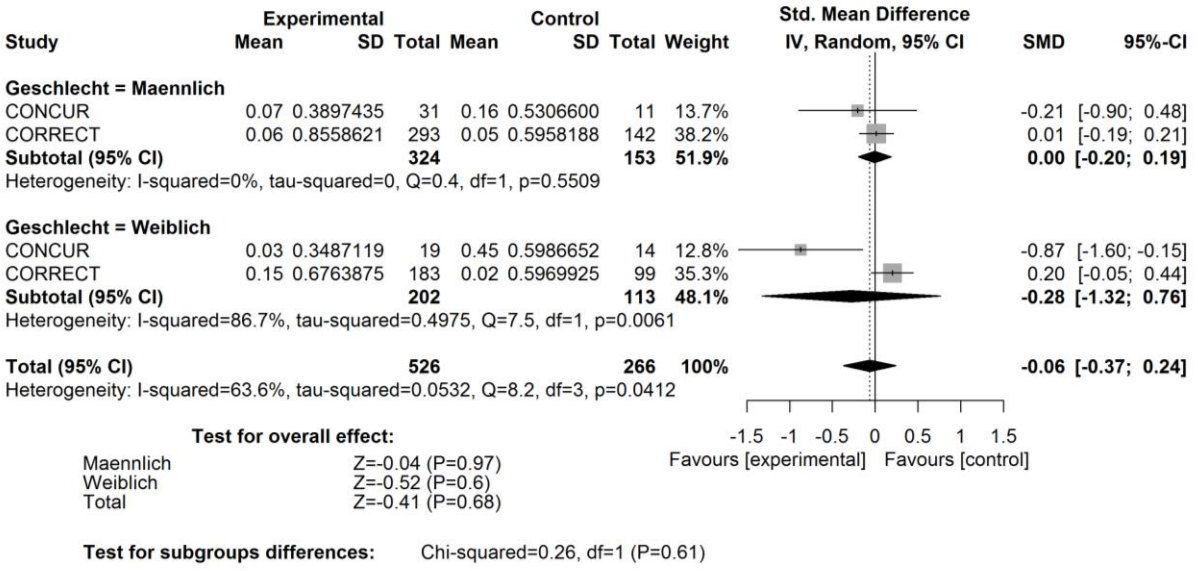


Abbildung 233: Meta-Analyse zur Frage 24: „Fühlten Sie sich niedergeschlagen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Geschlecht aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

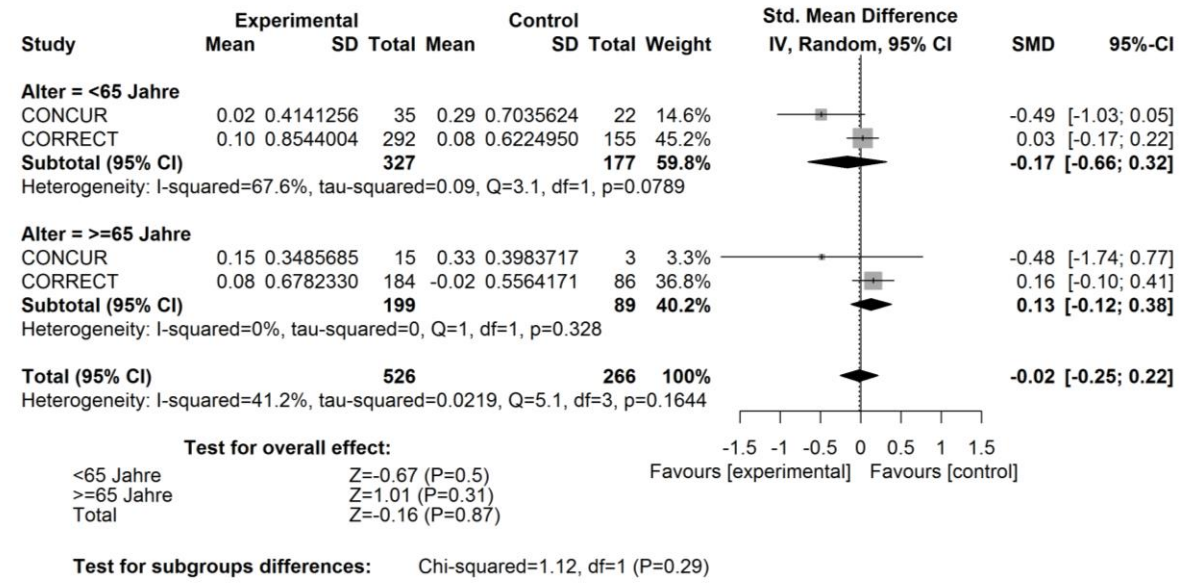


Abbildung 234: Meta-Analyse zur Frage 24: „Fühlten Sie sich niedergeschlagen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Alter aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

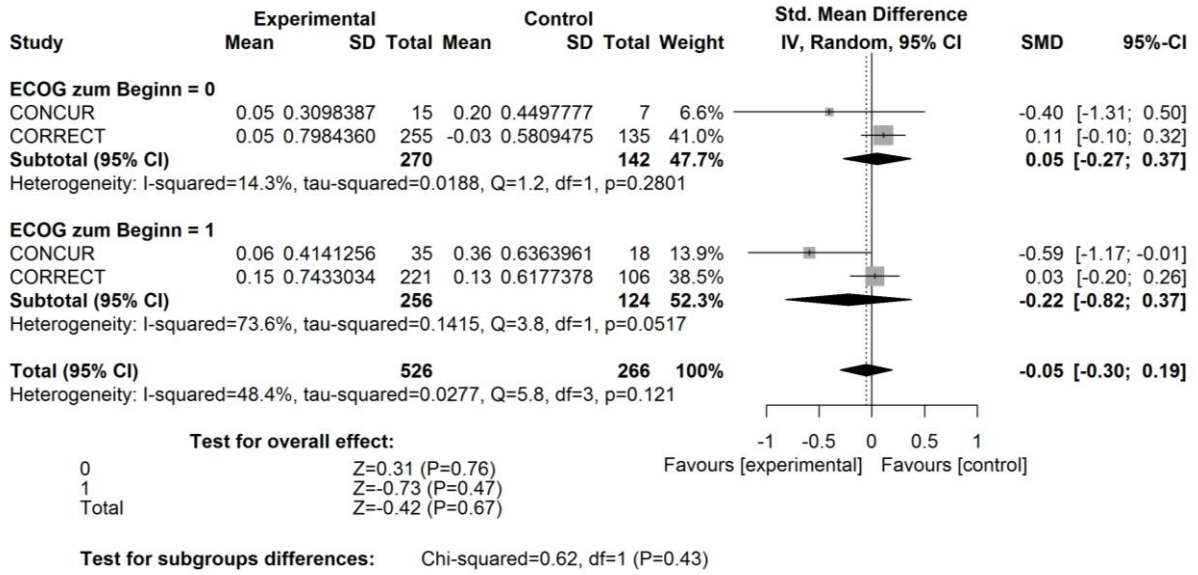


Abbildung 235: Meta-Analyse zur Frage 24: „Fühlten Sie sich niedergeschlagen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach ECOG-Status zu Studieneinschluss aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

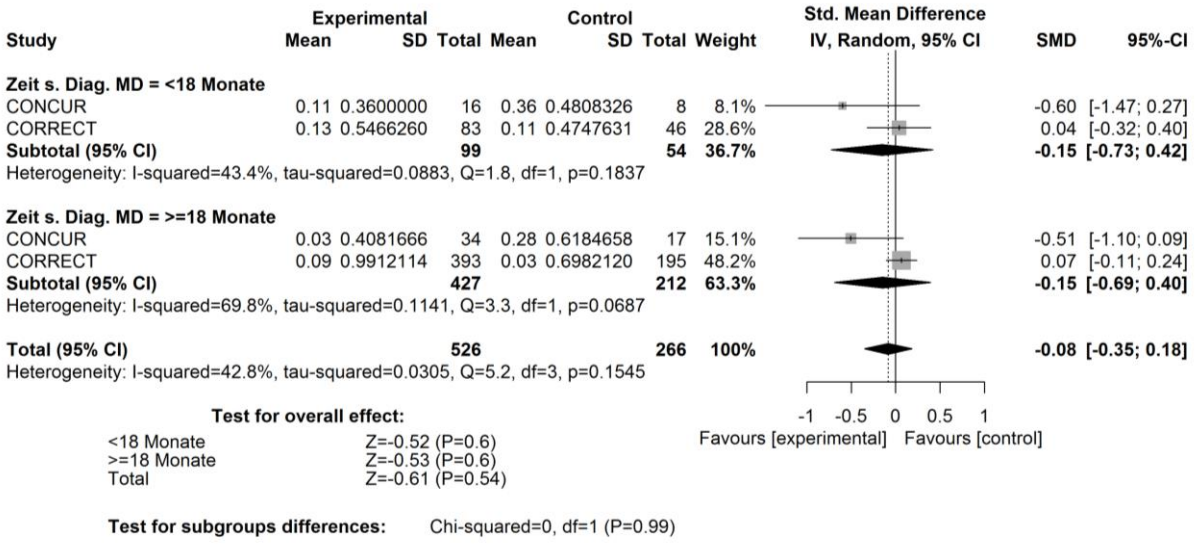


Abbildung 236: Meta-Analyse zur Frage 24: „Fühlten Sie sich niedergeschlagen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

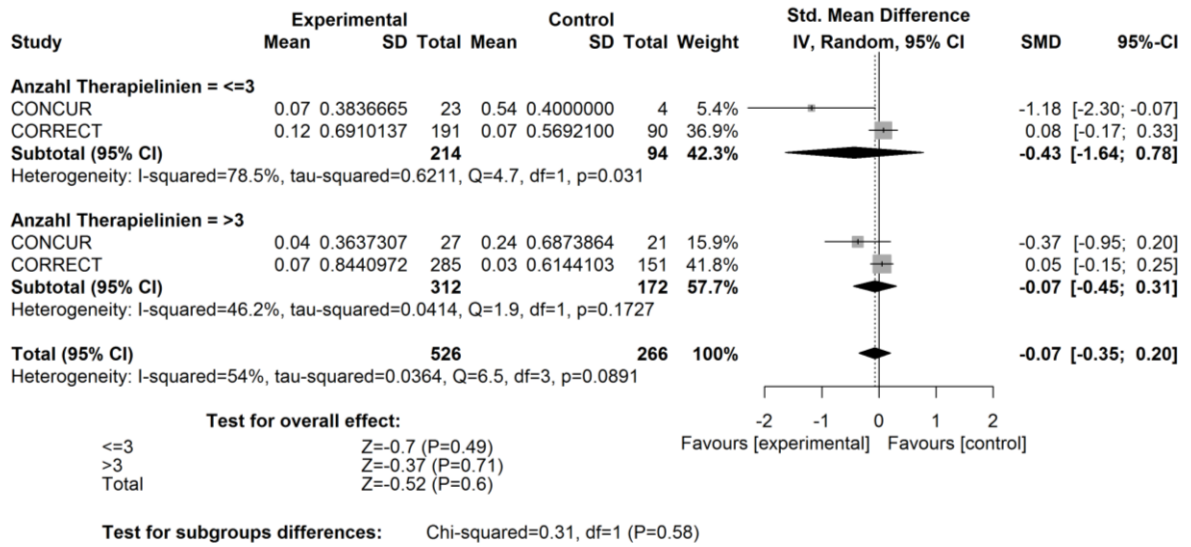


Abbildung 237: Meta-Analyse zur Frage 24: „Fühlten Sie sich niedergeschlagen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

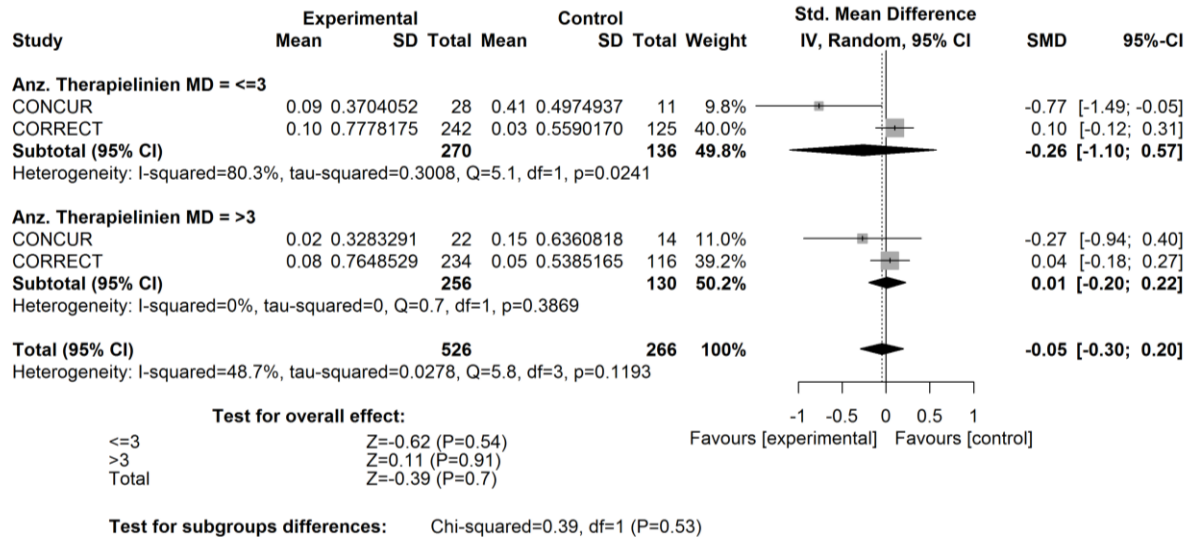


Abbildung 238: Meta-Analyse zur Frage 24: „Fühlten Sie sich niedergeschlagen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien seit Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

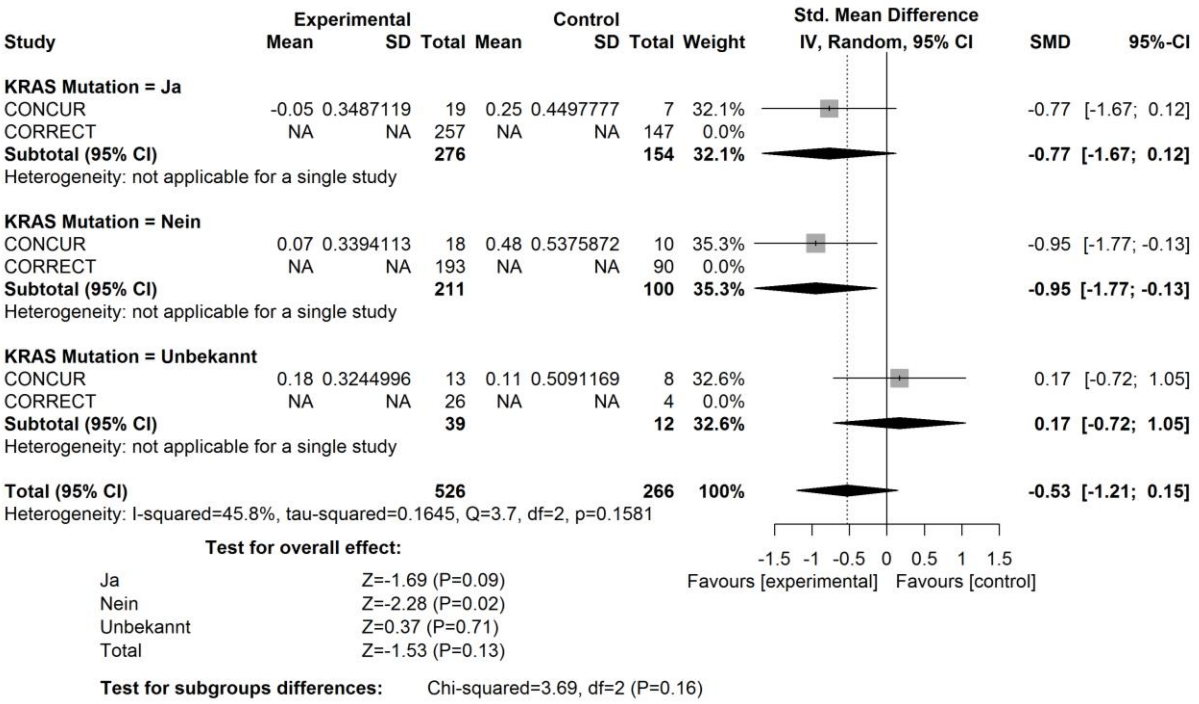


Abbildung 239: Meta-Analyse zur Frage 24: „Fühlten Sie sich niedergeschlagen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach KRAS-Mutation aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Frage 25: Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?

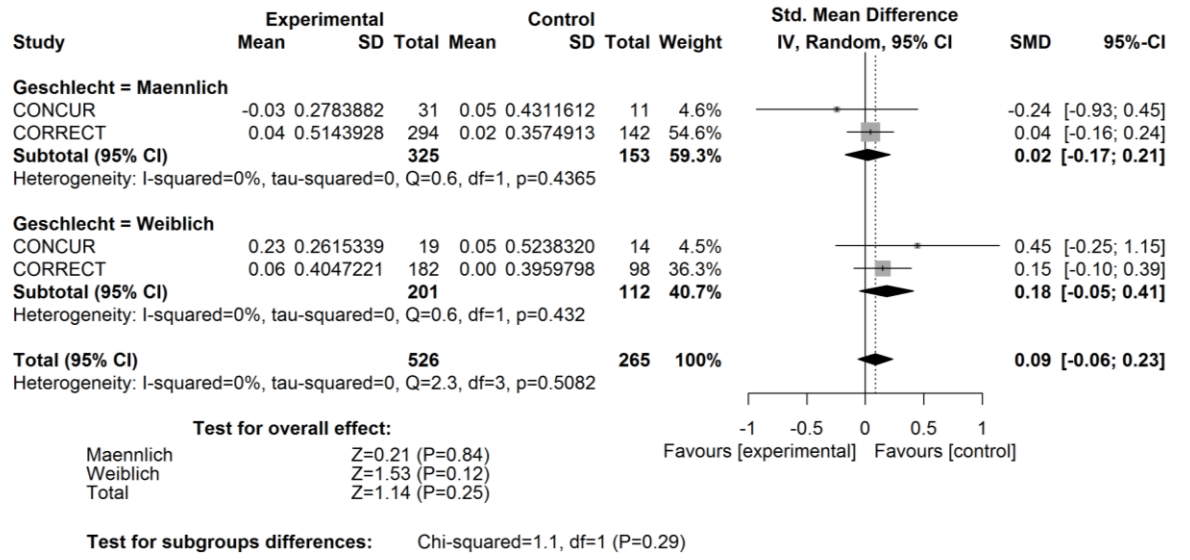


Abbildung 240: Meta-Analyse zur Frage 25: „Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Geschlecht aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

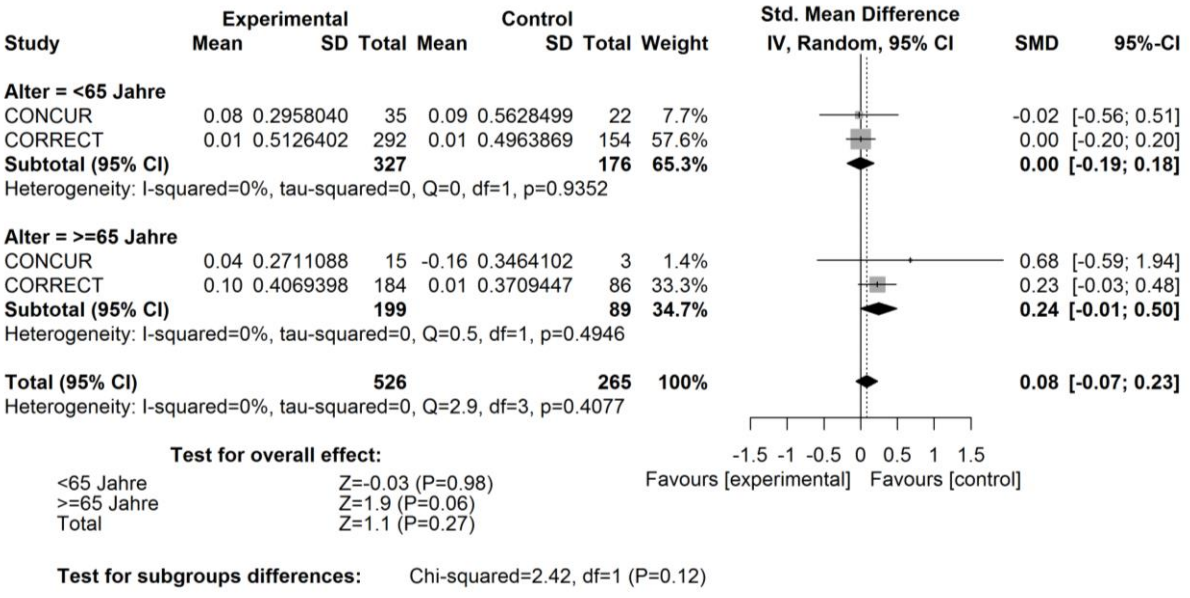


Abbildung 241: Meta-Analyse zur Frage 25: „Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Alter aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

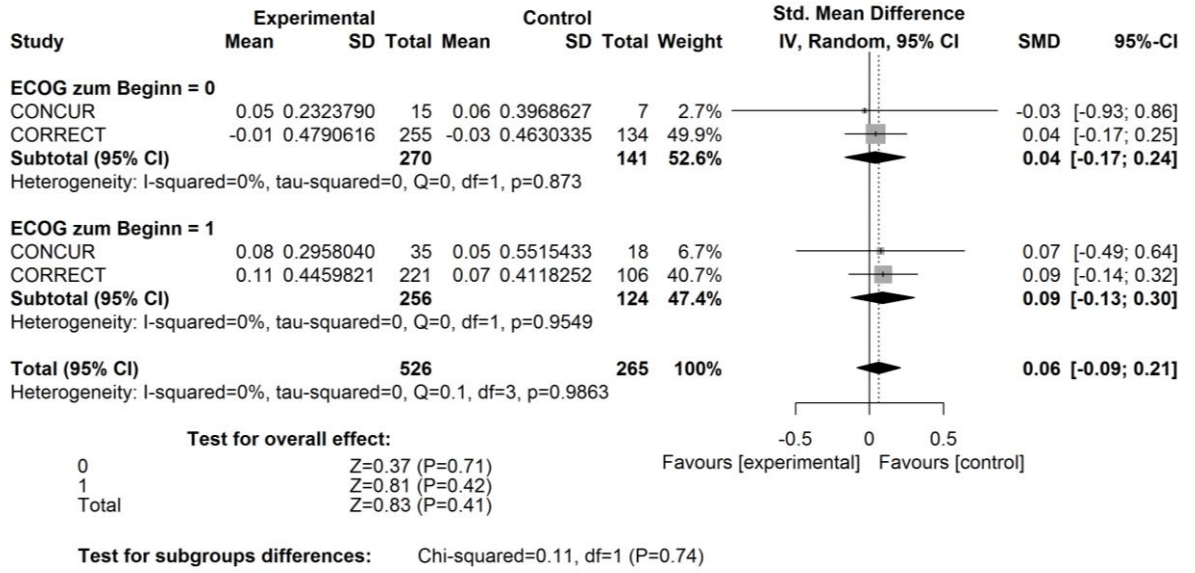


Abbildung 242: Meta-Analyse zur Frage 25: „Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach ECOG-Status zu Studieneinschluss aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

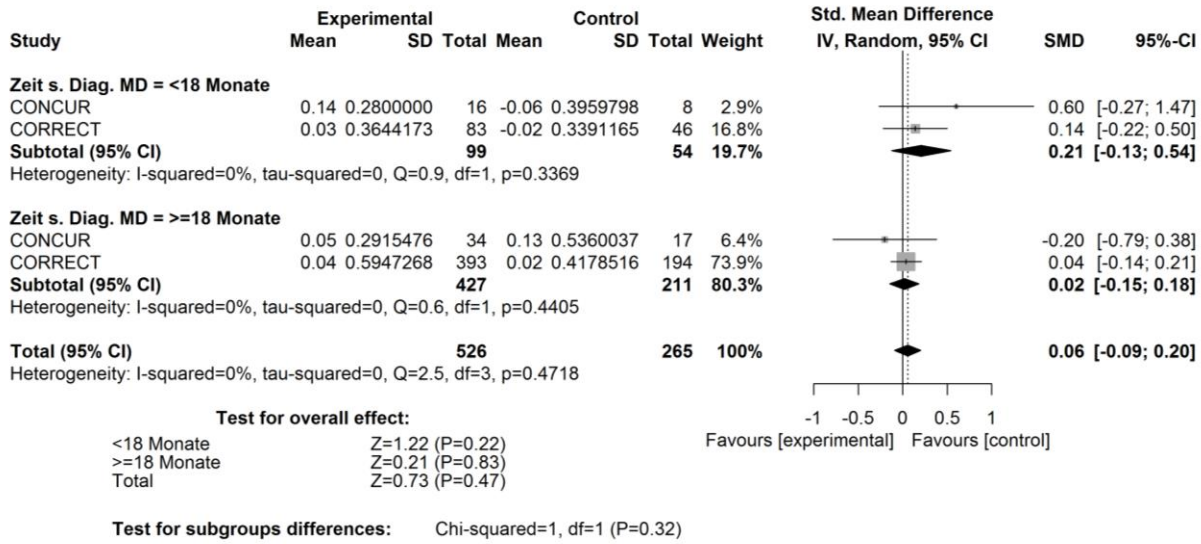


Abbildung 243: Meta-Analyse zur Frage 25: „Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

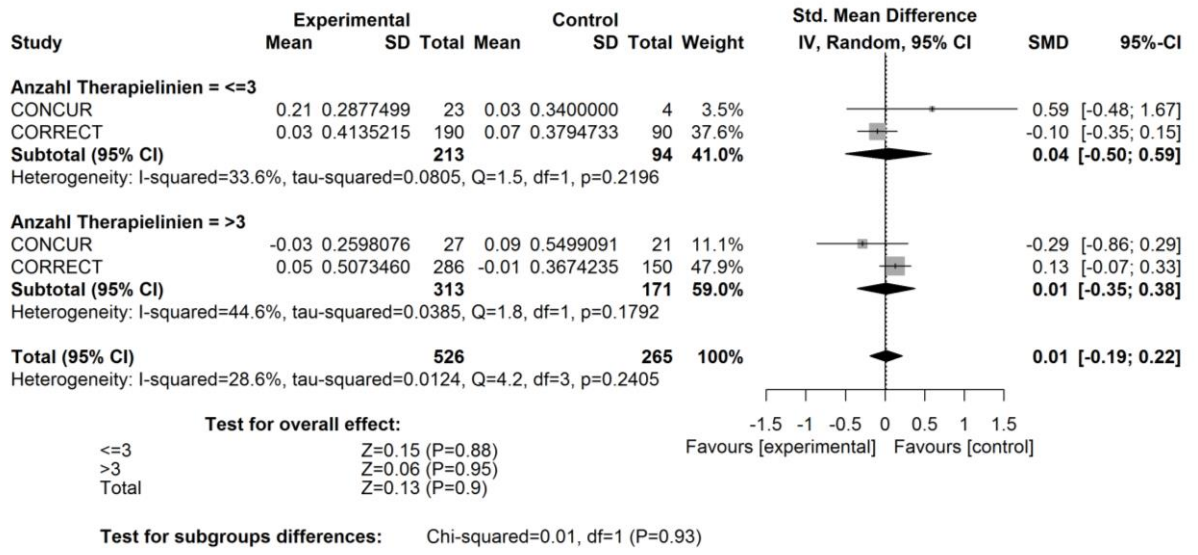


Abbildung 244: Meta-Analyse zur Frage 25: „Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

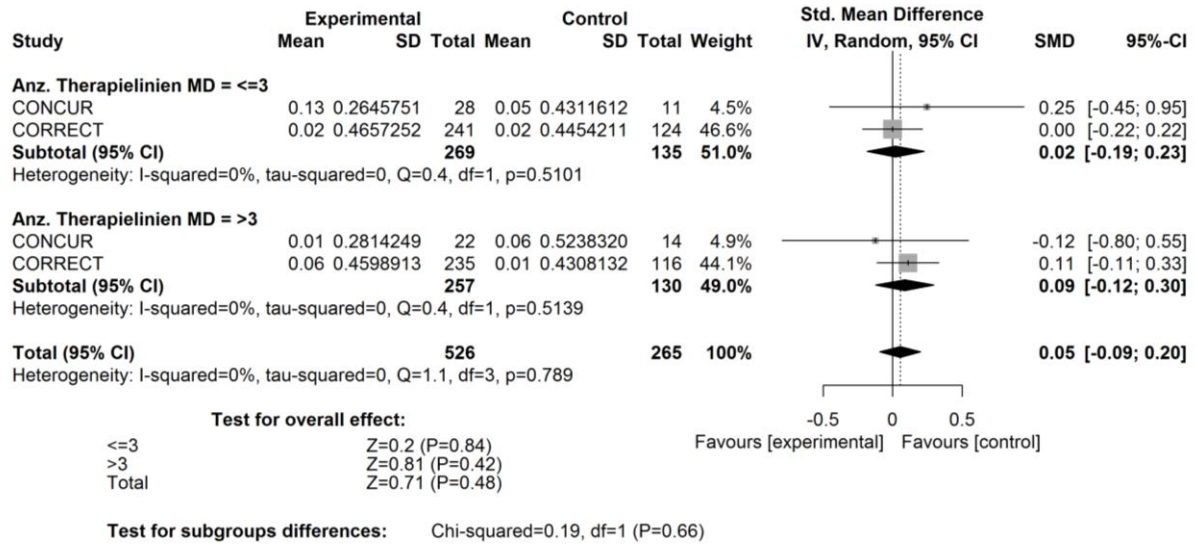


Abbildung 245: Meta-Analyse zur Frage 25: „Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien seit Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

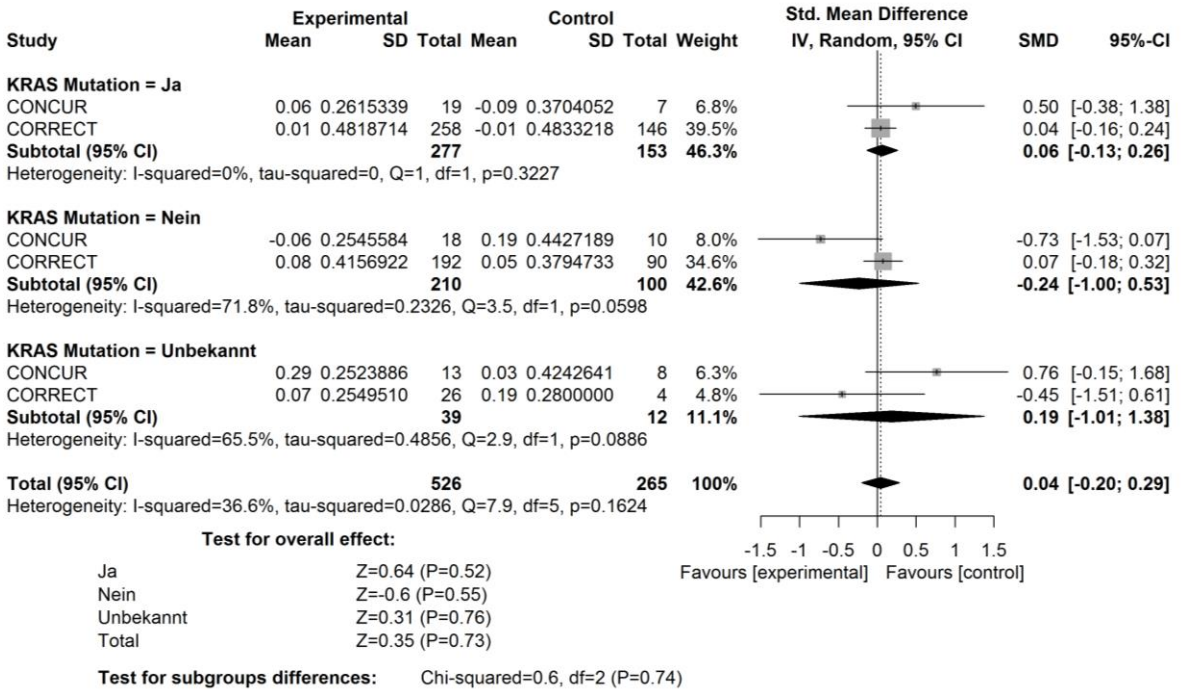


Abbildung 246: Meta-Analyse zur Frage 25: „Hatten Sie Schwierigkeiten, sich an Dinge zu erinnern?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach KRAS-Mutation aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Zusammenfassend ergeben sich aus den Analysen zu Subgruppeneffekten zu den symptomorientierten Fragen aus dem Instrument EORTC QLQ-C30, bis auf die Analysen zur Frage 17 nach Diarrhoe, die in die Auswertungen im Abschnitt Verträglichkeit einfliessen, kein Hinweise auf signifikante und klinisch relevante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen in den untersuchten Subgruppen. Einige wenige Unterschiede, die formal die statistische Signifikanzgrenze erfüllen, sind im Rahmen einer statistischen Unschärfe als Zufallsbefunde zu werten, zumal sie nicht konsistent über die untersuchten Einzelpopulationen hinweg auftreten und damit keine klinische Plausibilität aufweisen.

4.3.1.3.2.6.4 Parameter der Lebensqualität (HrQoL) anhand Fragen des EORTC QLQ-C30 aus RCT CORRECT und Label-konformer Teilpopulation RCT CONCUR

Frage 26: Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?

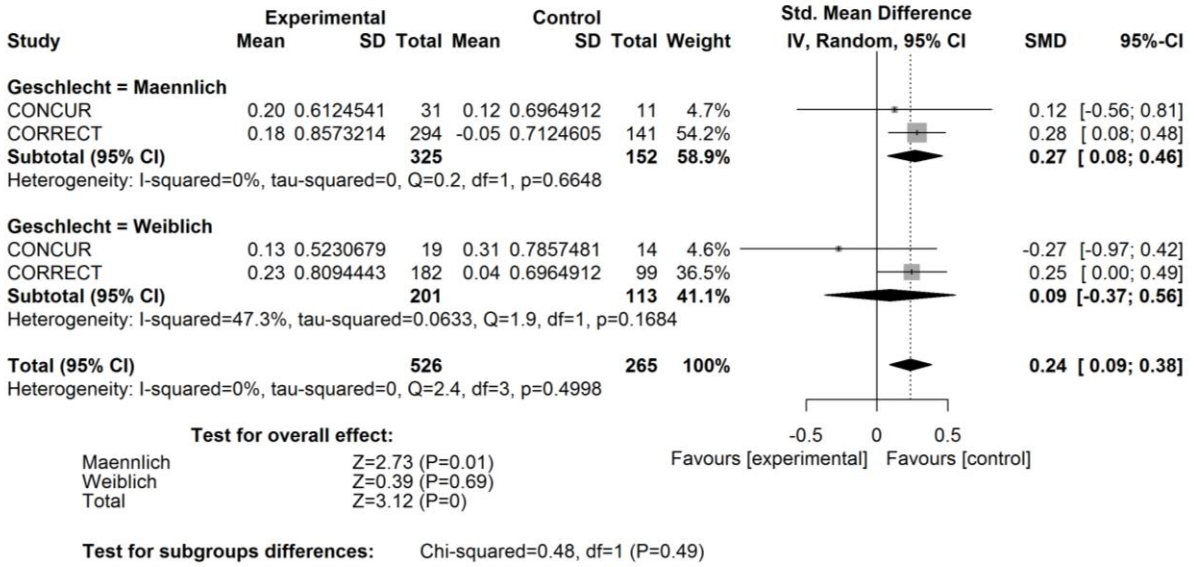


Abbildung 247: Meta-Analyse zur Frage 26: „Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Geschlecht aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

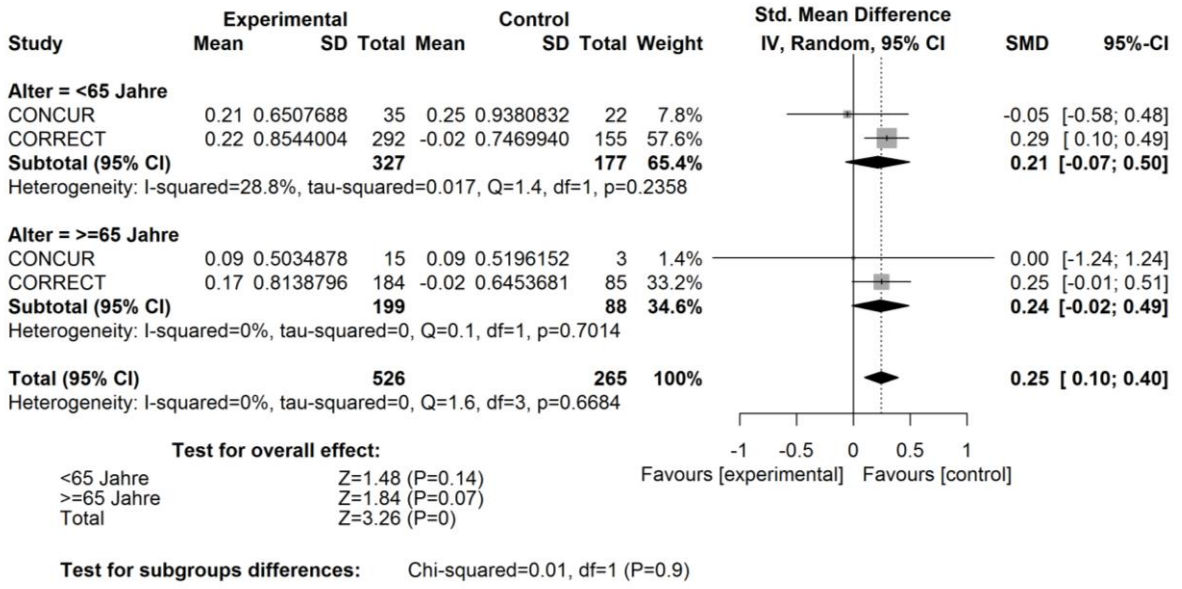


Abbildung 248: Meta-Analyse zur Frage 26: „Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Alter aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

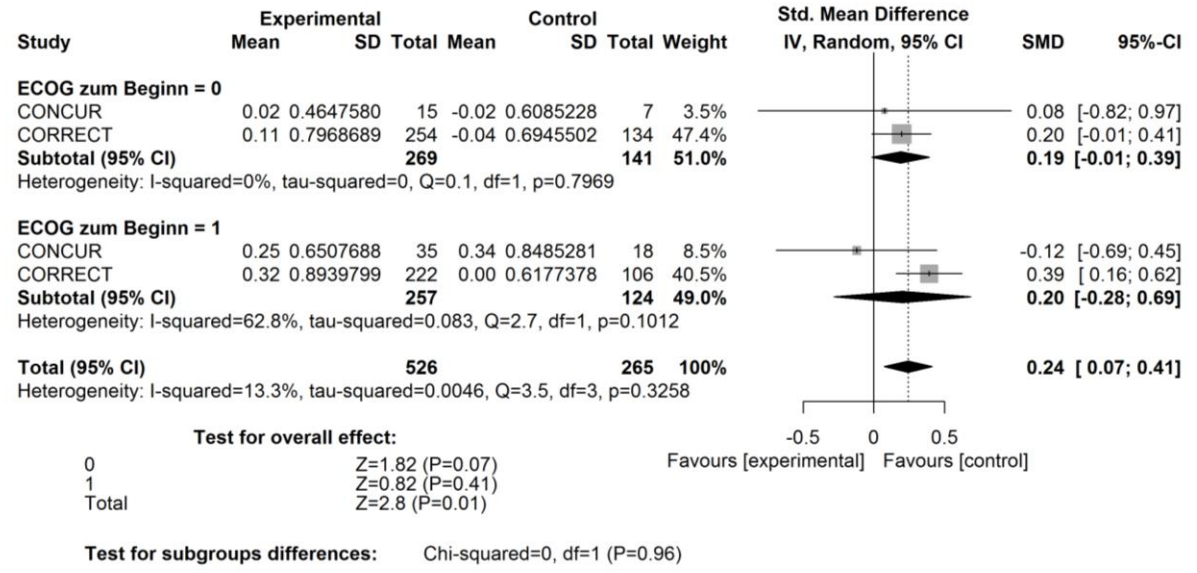


Abbildung 249: Meta-Analyse zur Frage 26: „Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach ECOG-Status zu Studieneinschluss aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

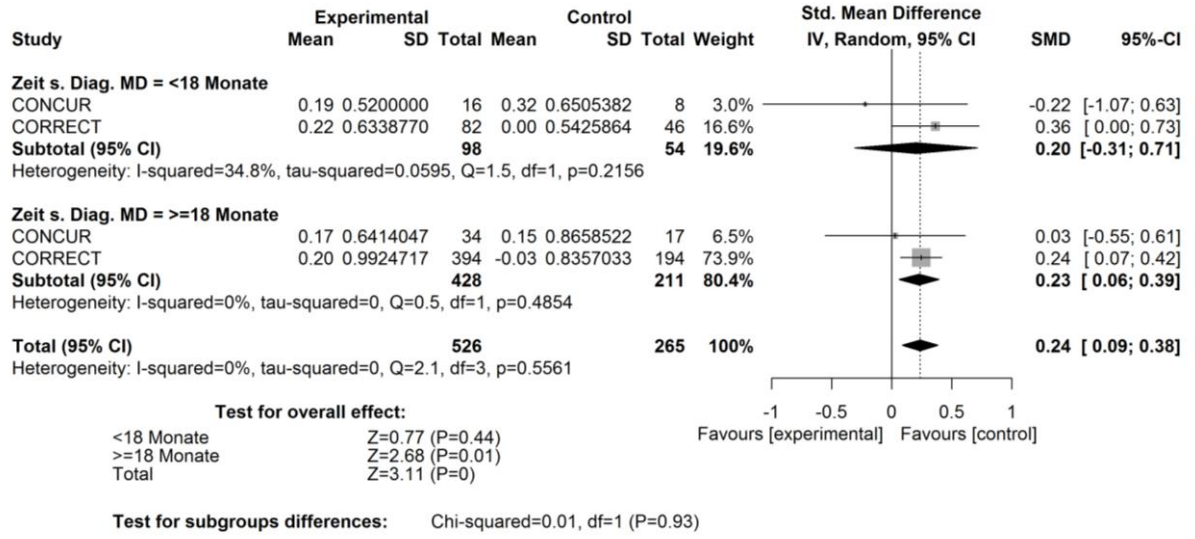


Abbildung 250: Meta-Analyse zur Frage 26: „Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

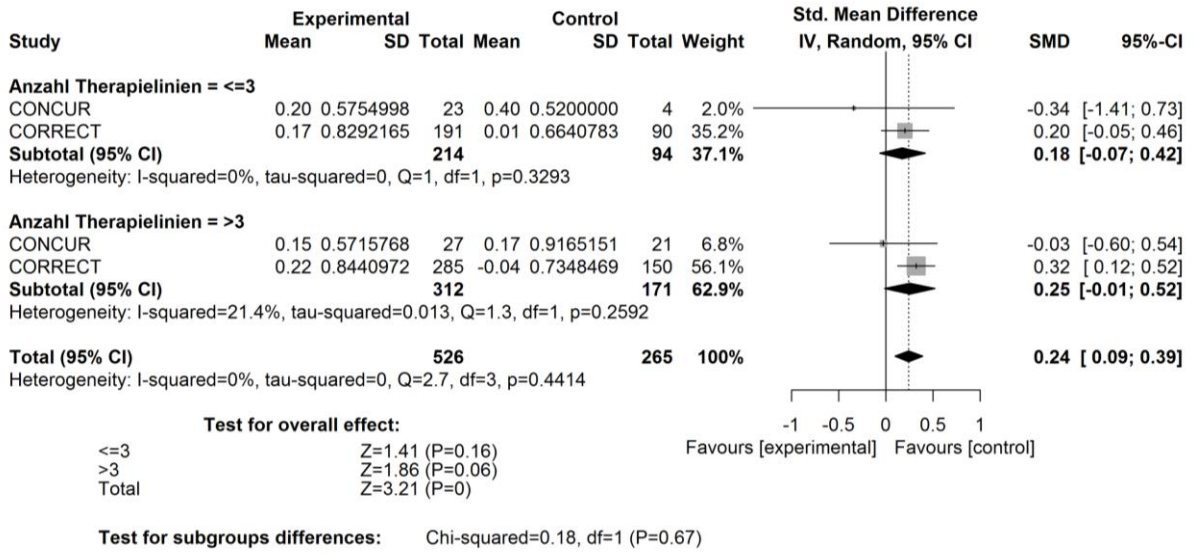


Abbildung 251: Meta-Analyse zur Frage 26: „Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

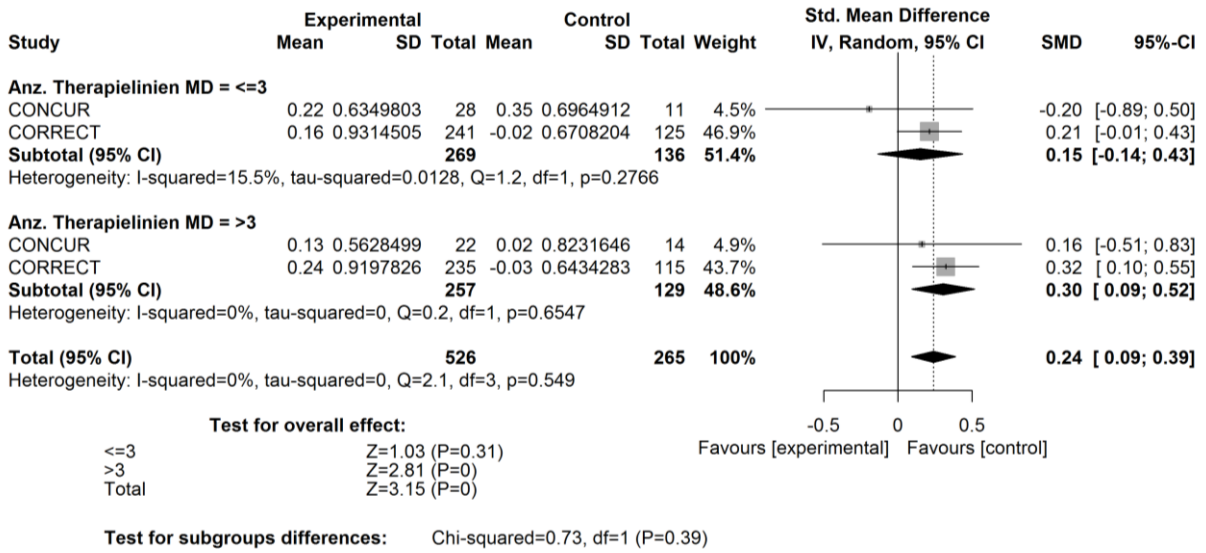


Abbildung 252: Meta-Analyse zur Frage 26: „Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien seit Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

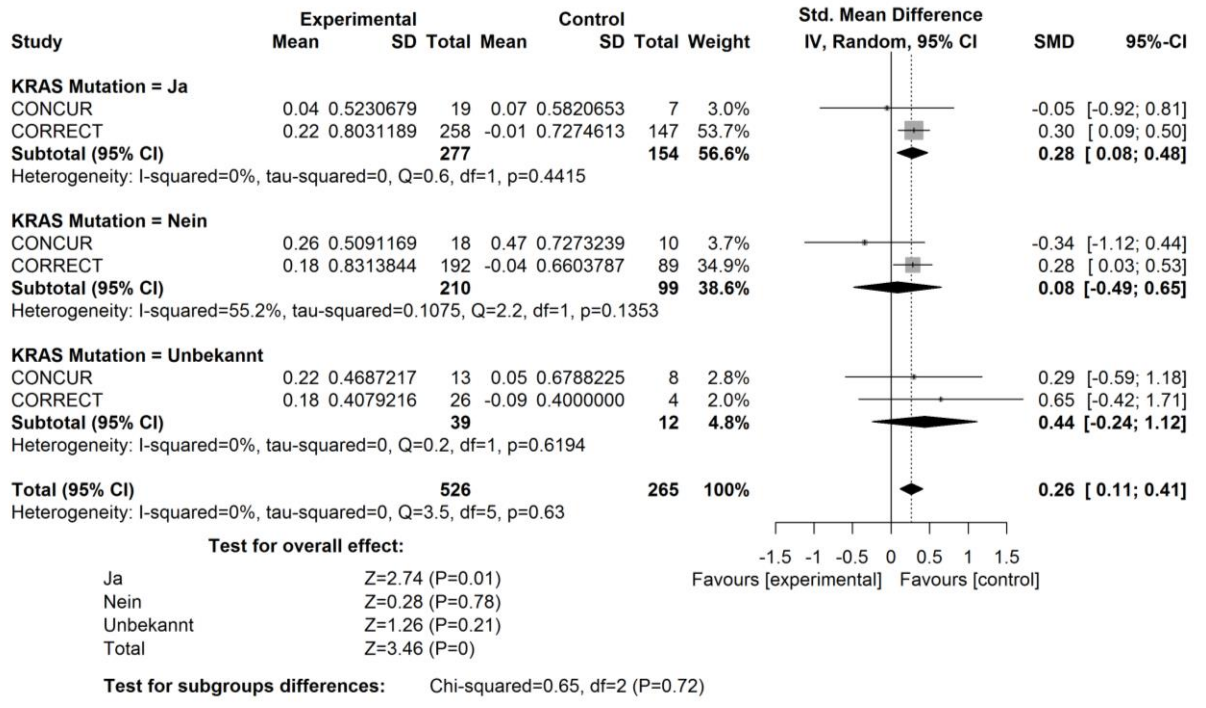


Abbildung 253: Meta-Analyse zur Frage 26: „Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Familienleben beeinträchtigt?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach KRAS-Mutation aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Frage 27: Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt?

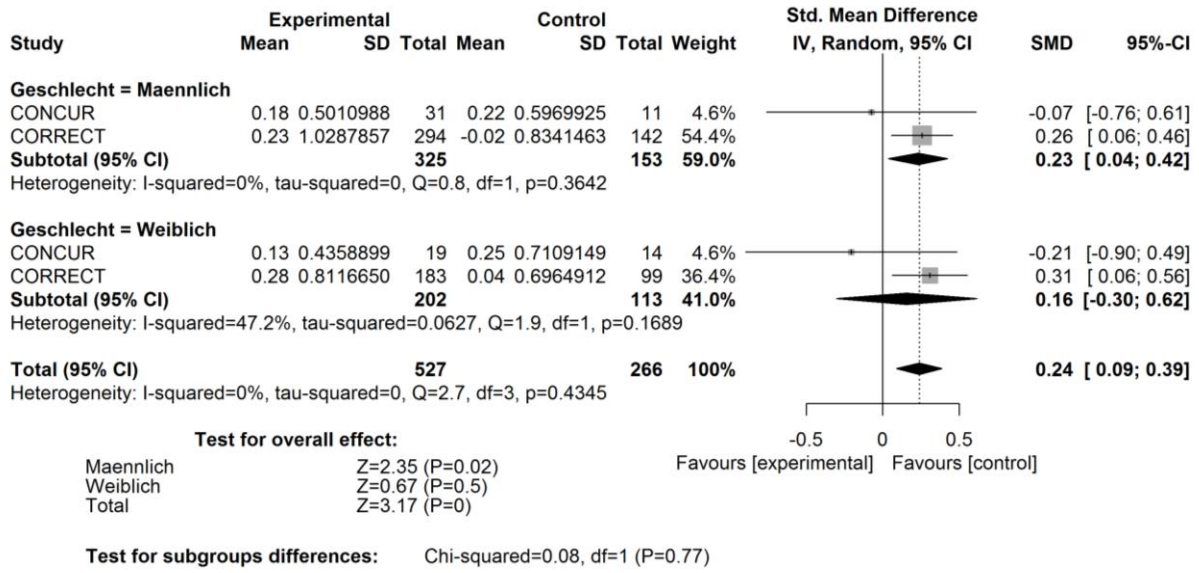


Abbildung 254: Meta-Analyse zur Frage 27: „Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Geschlecht aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

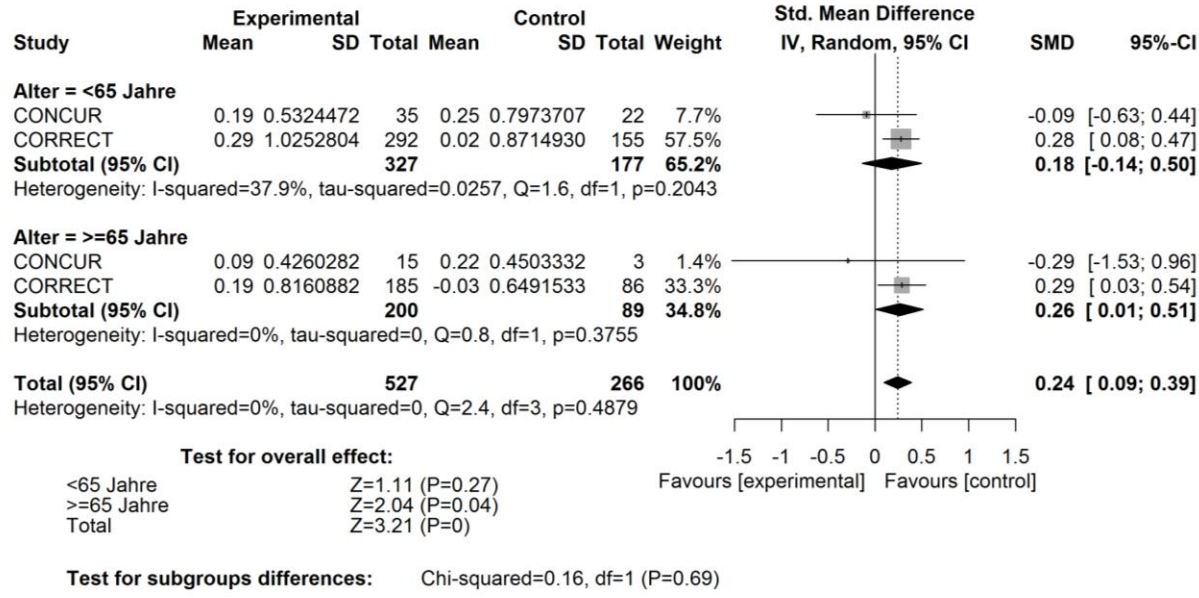


Abbildung 255: Meta-Analyse zur Frage 27: „Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Alter aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

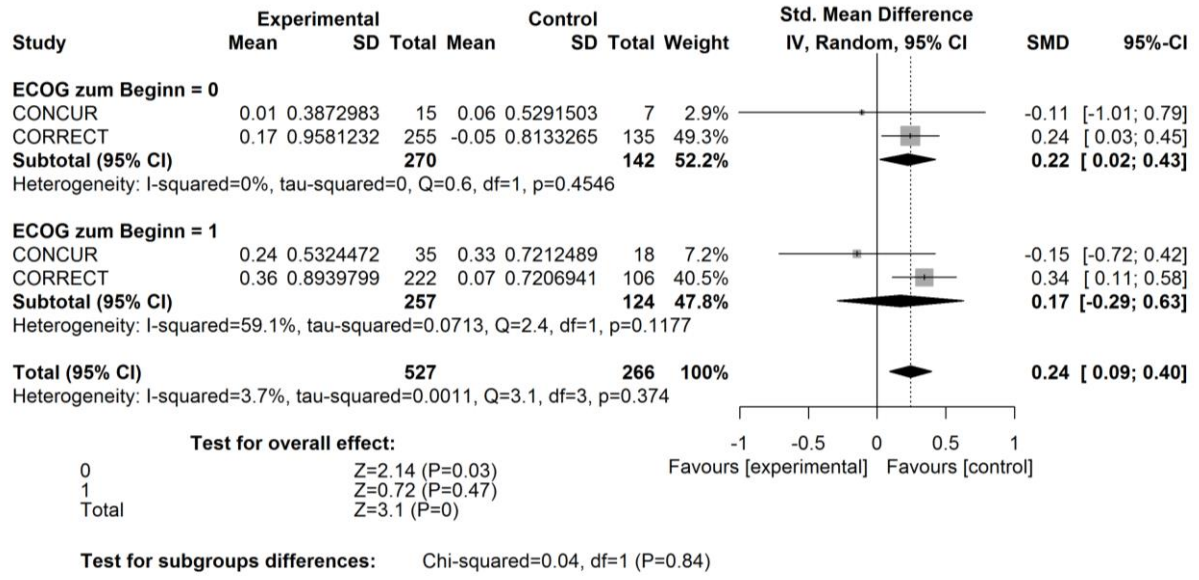


Abbildung 256: Meta-Analyse zur Frage 27: „Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach ECOG-Status zu Studieneinschluss aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

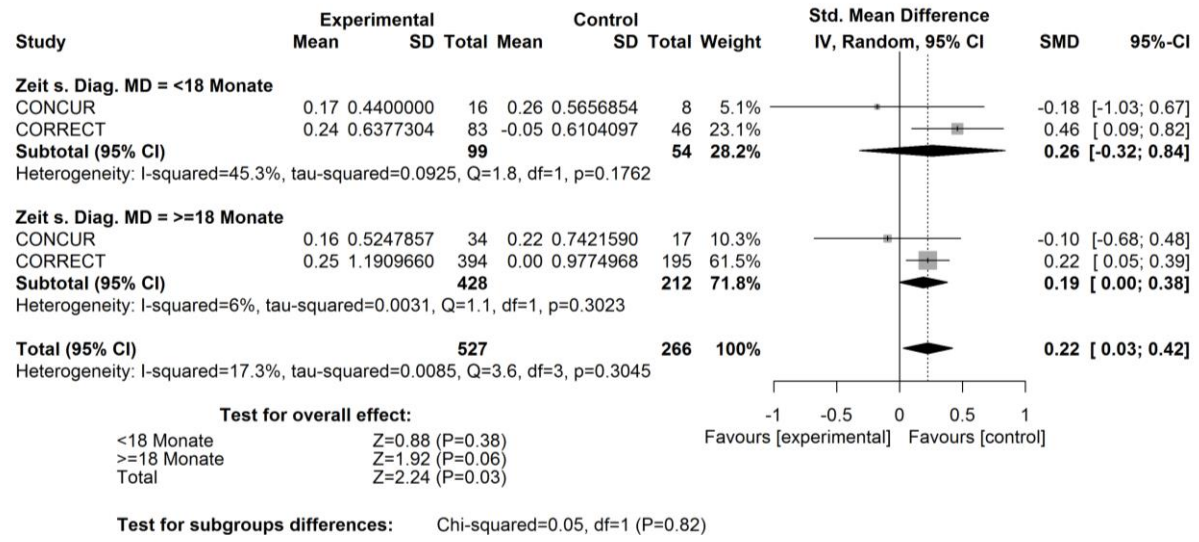


Abbildung 257: Meta-Analyse zur Frage 27: „Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

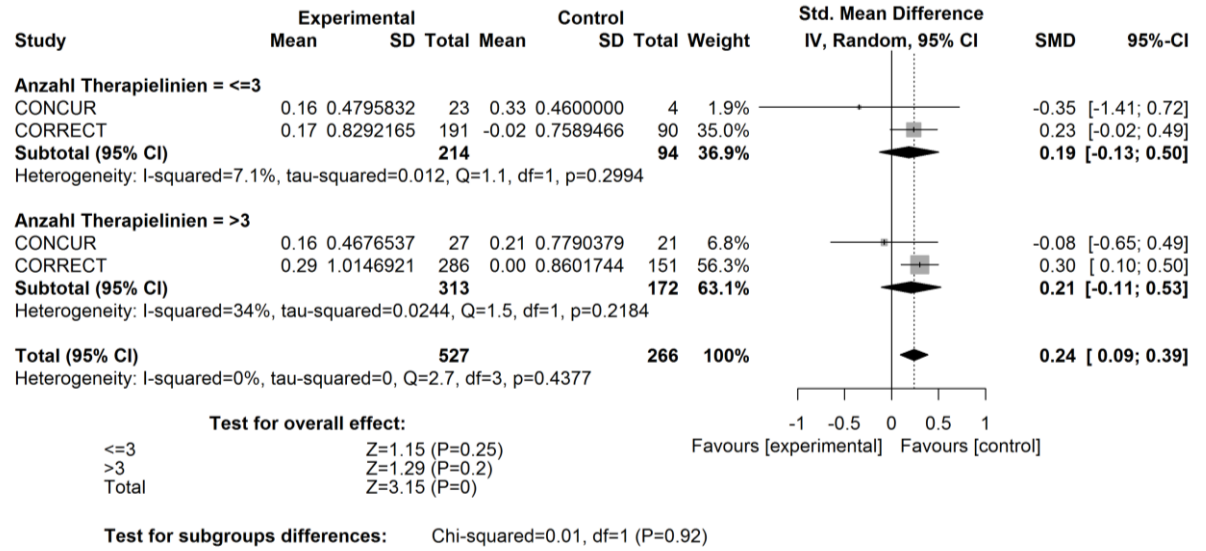


Abbildung 258: Meta-Analyse zur Frage 27: „Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

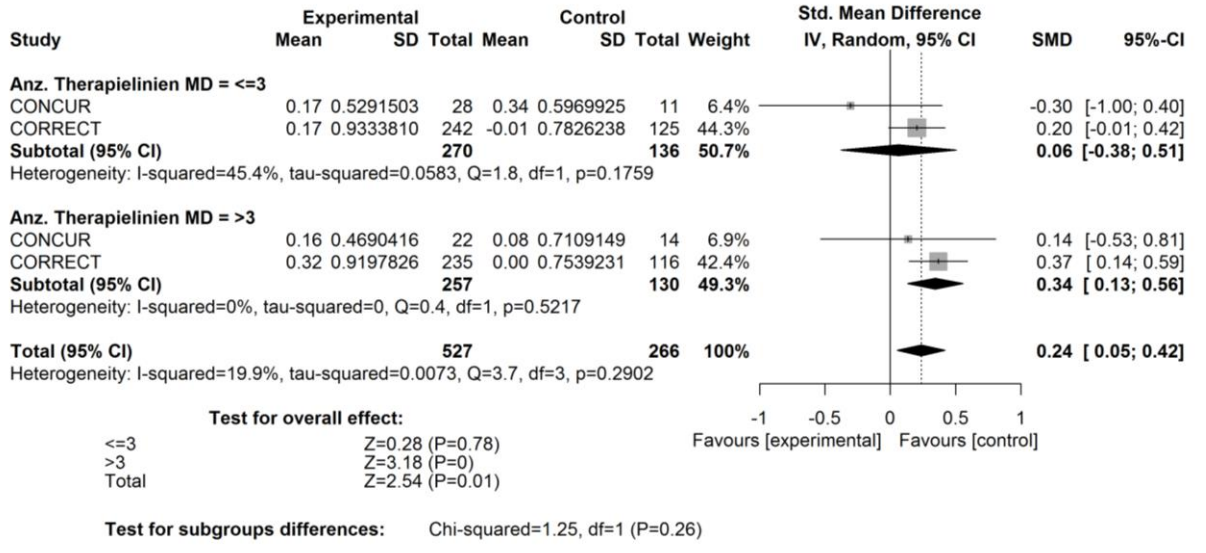


Abbildung 259: Meta-Analyse zur Frage 27: „Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien seit Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

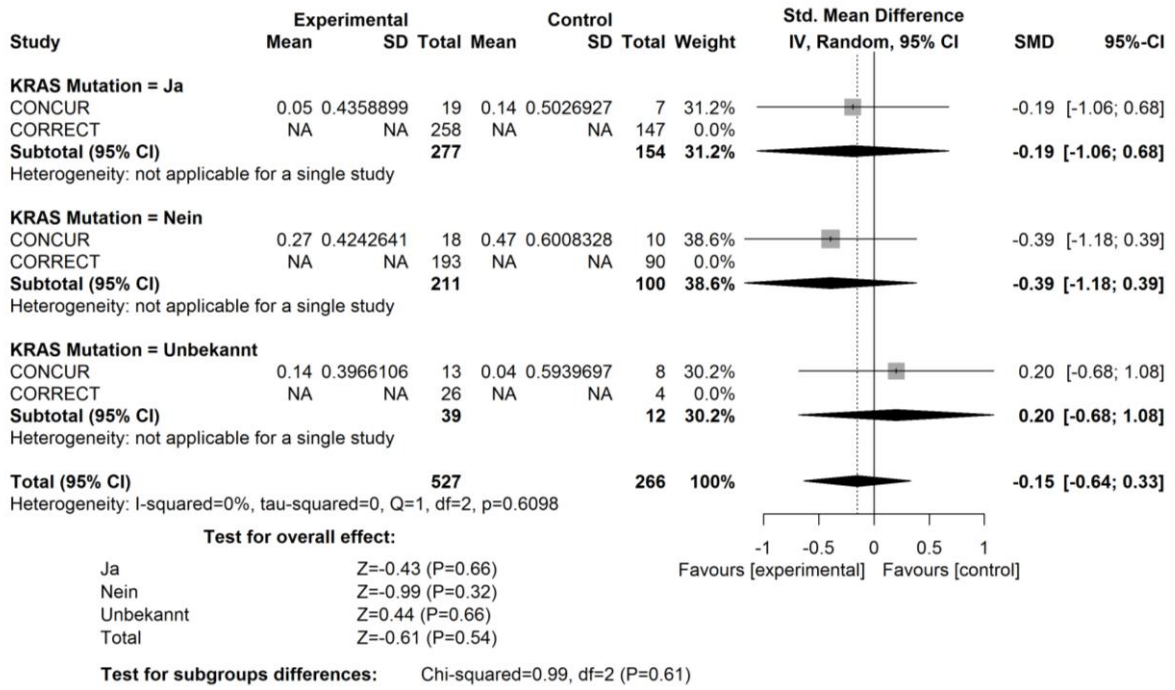


Abbildung 260: Meta-Analyse zur Frage 27: „Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung Ihr Zusammensein oder Ihre gemeinsamen Unternehmungen mit anderen Menschen beeinträchtigt?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach KRAS-Mutation aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Frage 28: Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?

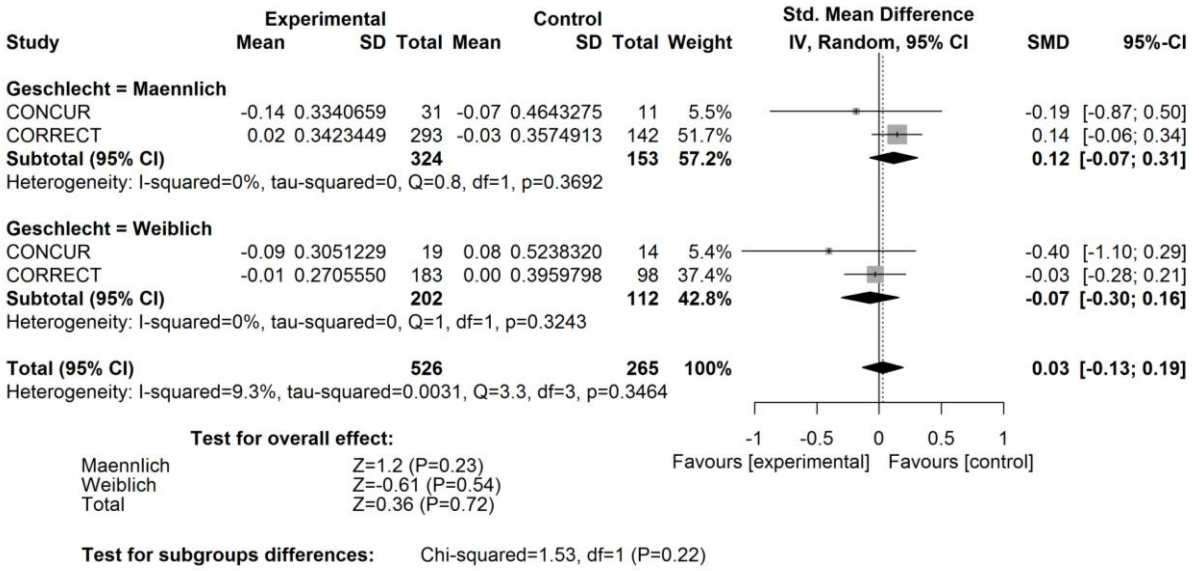


Abbildung 261: Meta-Analyse zur Frage 28: „Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Geschlecht aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

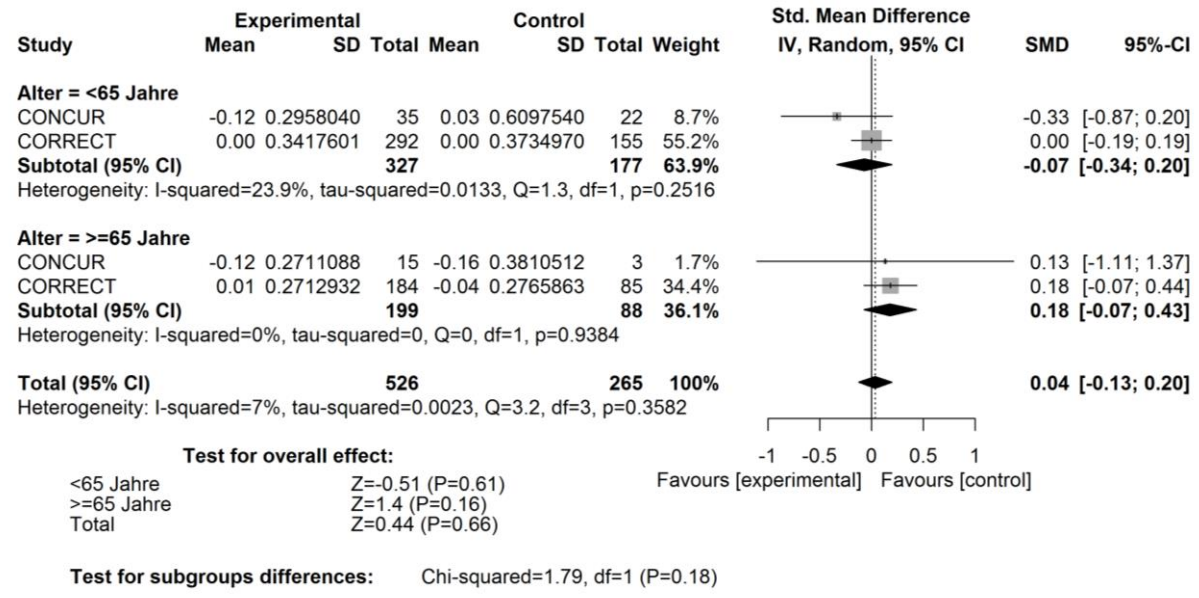


Abbildung 262: Meta-Analyse zur Frage 28: „Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Alter aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

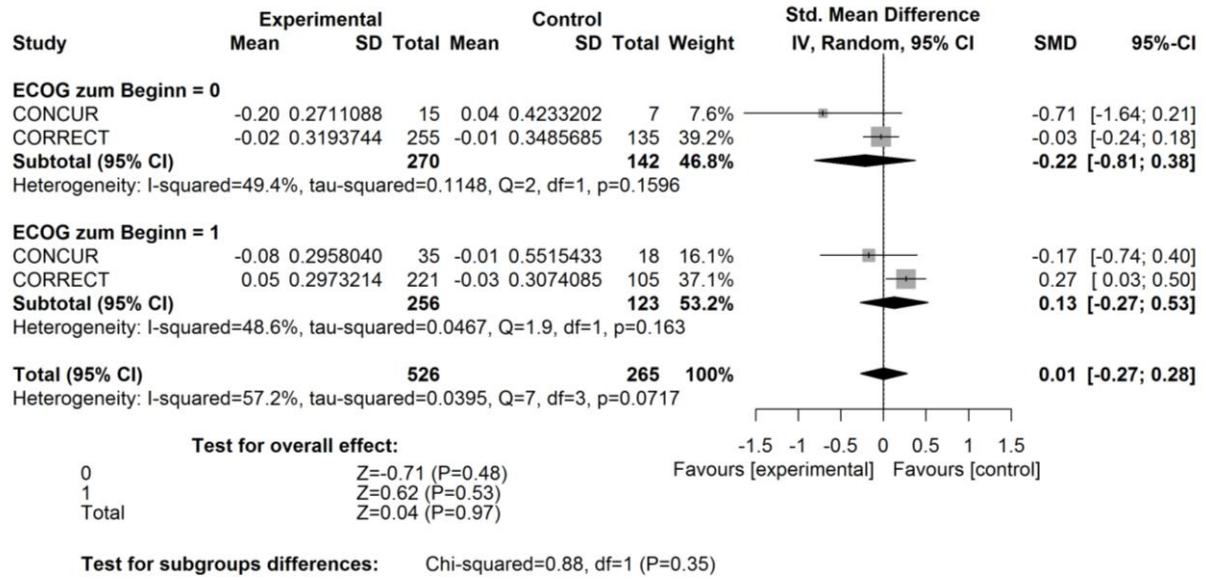


Abbildung 263: Meta-Analyse zur Frage 28: „Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach ECOG-Status zu Studieneinschluss aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

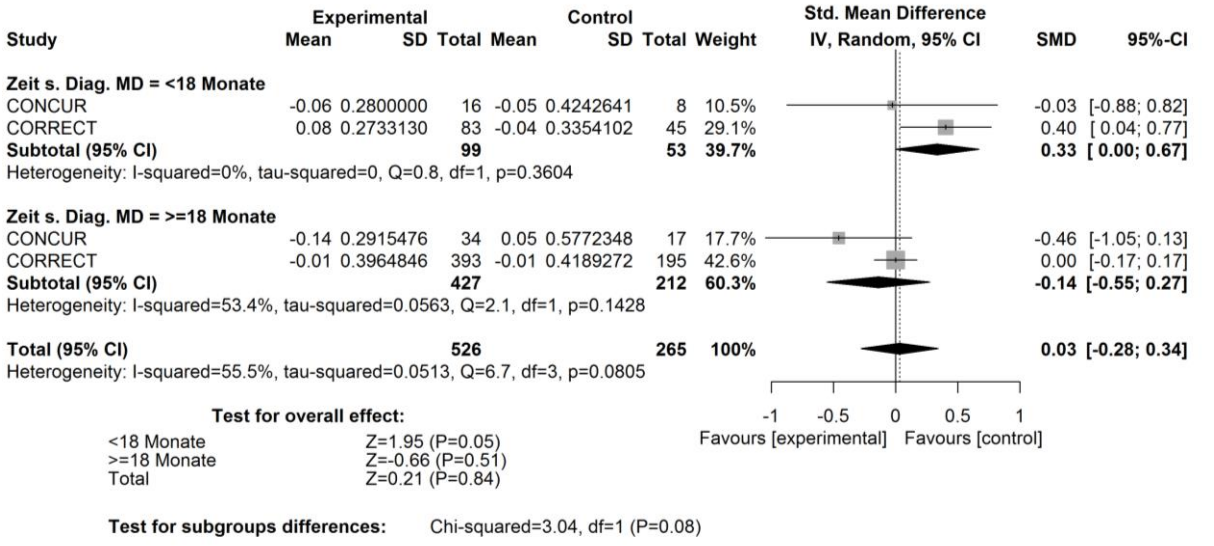


Abbildung 264: Meta-Analyse zur Frage 28: „Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

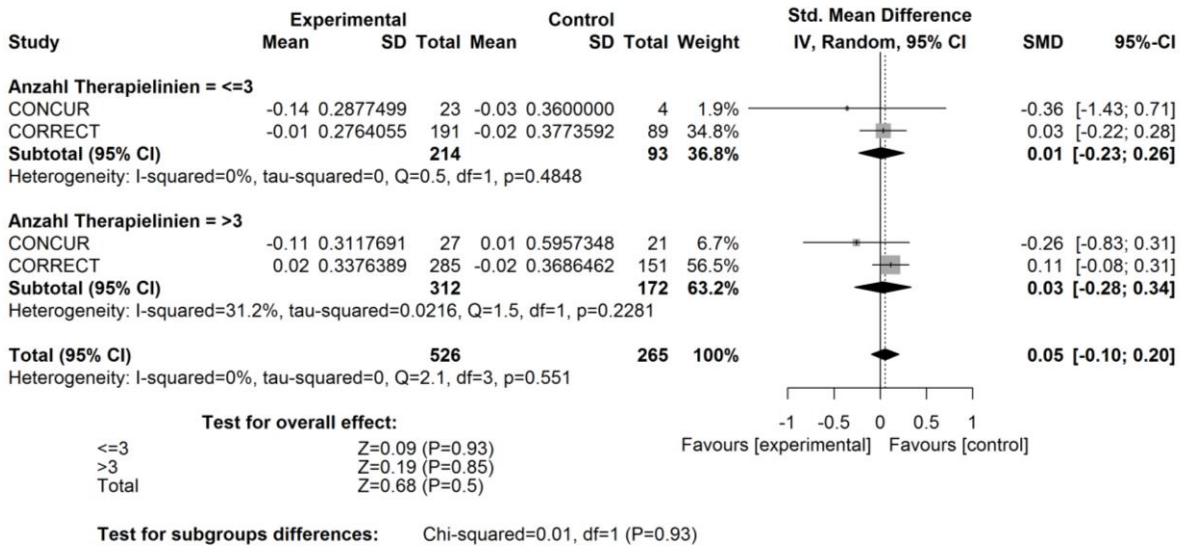


Abbildung 265: Meta-Analyse zur Frage 28: „Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

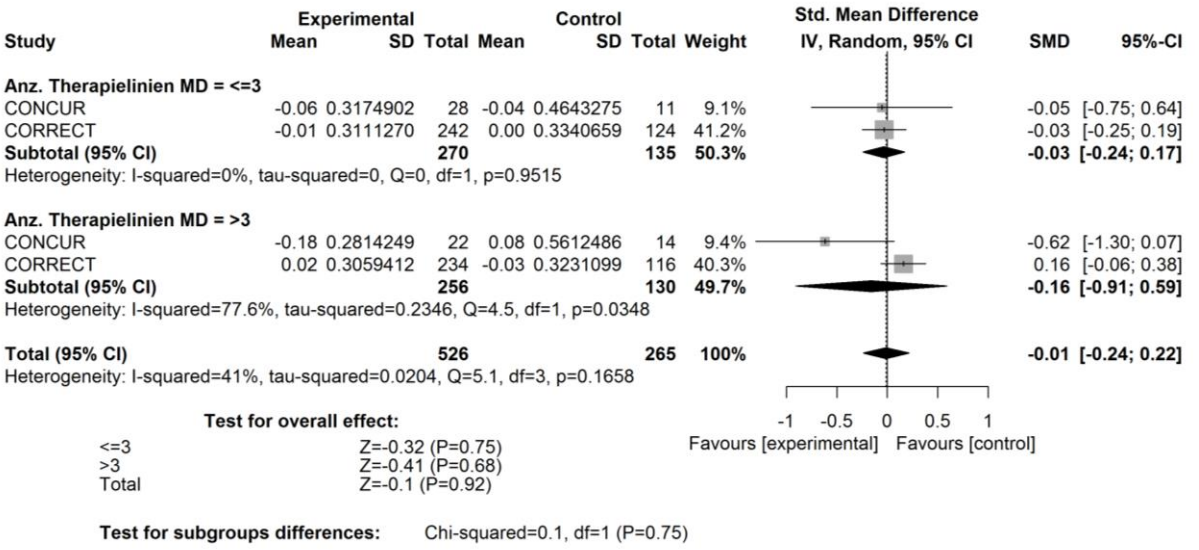


Abbildung 266: Meta-Analyse zur Frage 28: „Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien seit Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

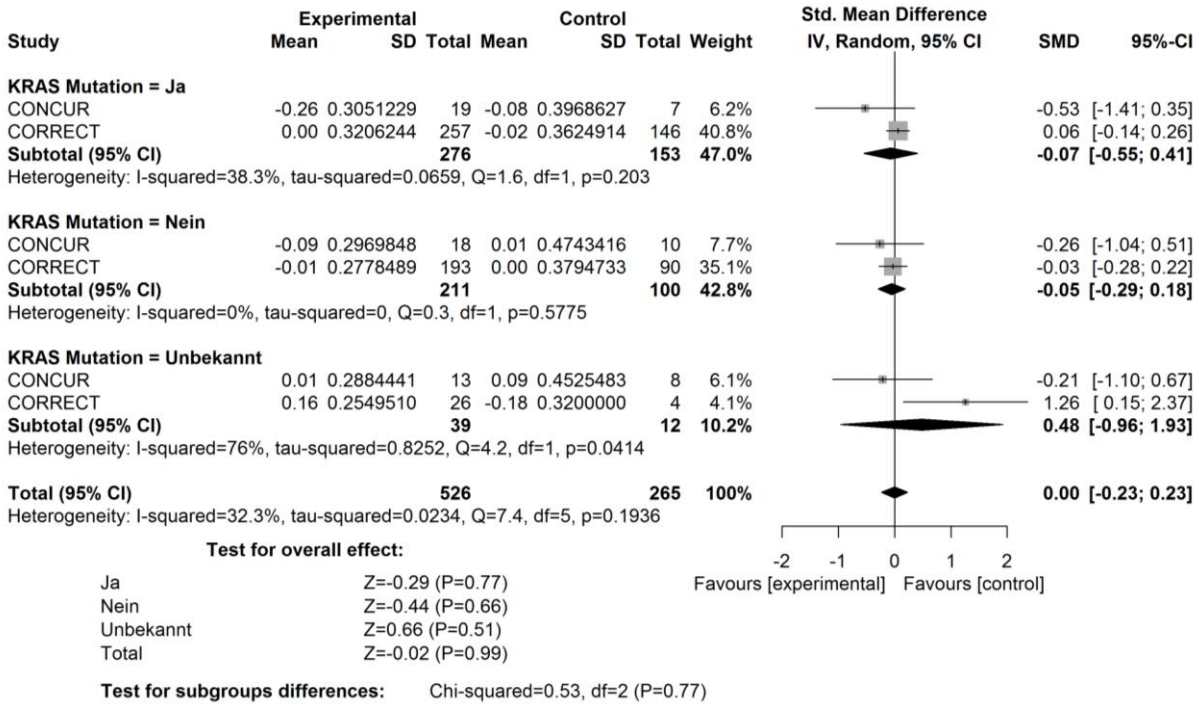


Abbildung 267: Meta-Analyse zur Frage 28: „Hat Ihr körperlicher Zustand oder Ihre medizinische Behandlung für Sie finanzielle Schwierigkeiten mit sich gebracht?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach KRAS-Mutation aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Frage 29: Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?

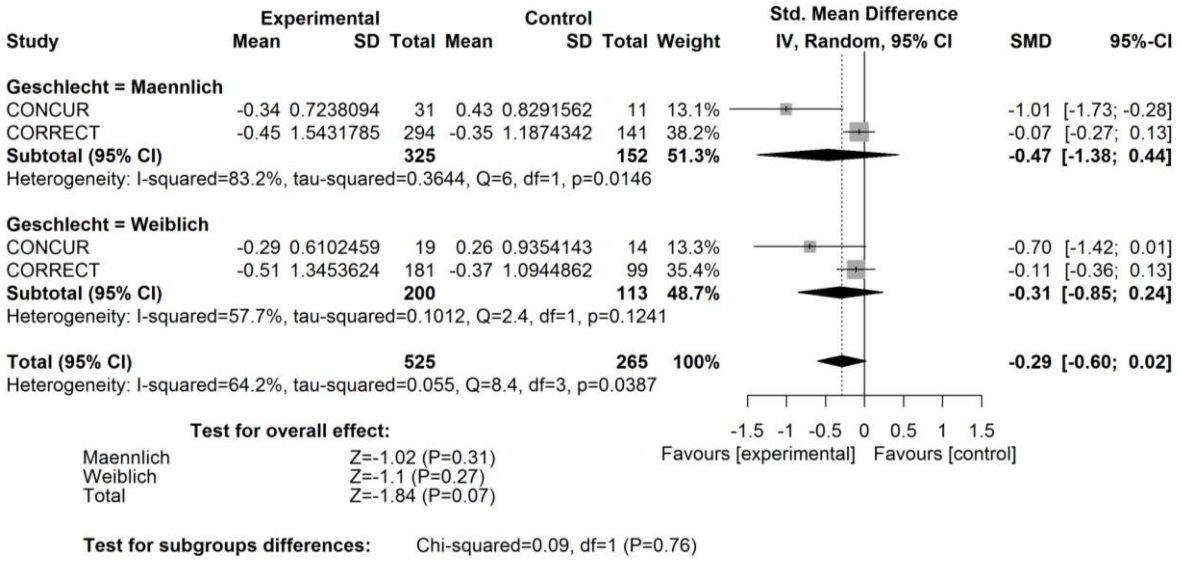


Abbildung 268: Meta-Analyse zur Frage 29: „Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Geschlecht aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

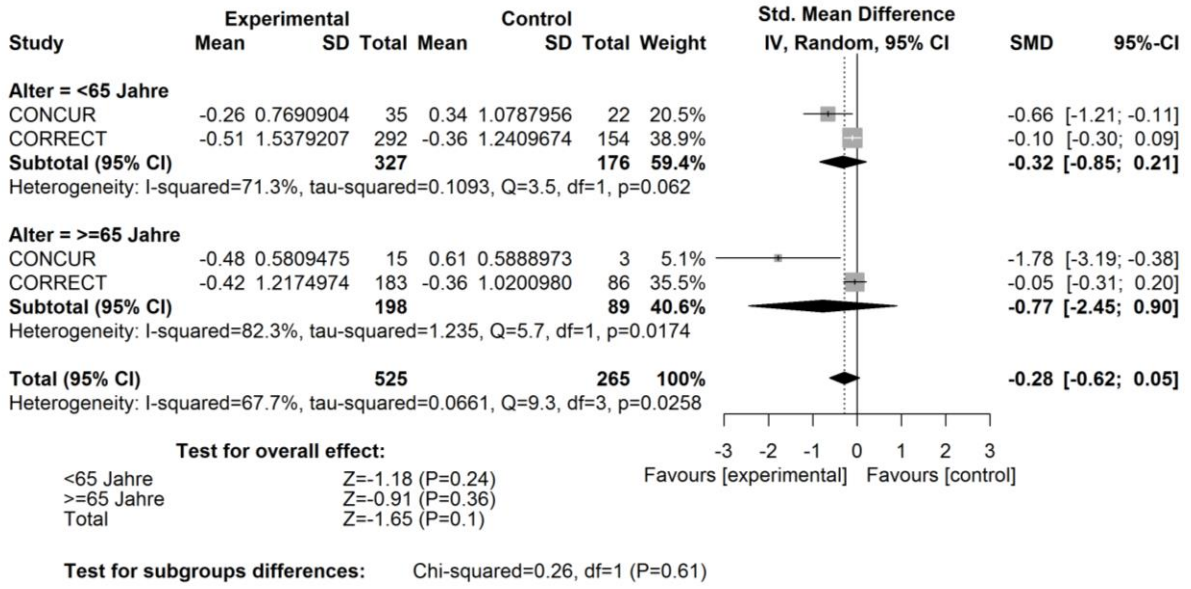


Abbildung 269: Meta-Analyse zur Frage 29: „Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Alter aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

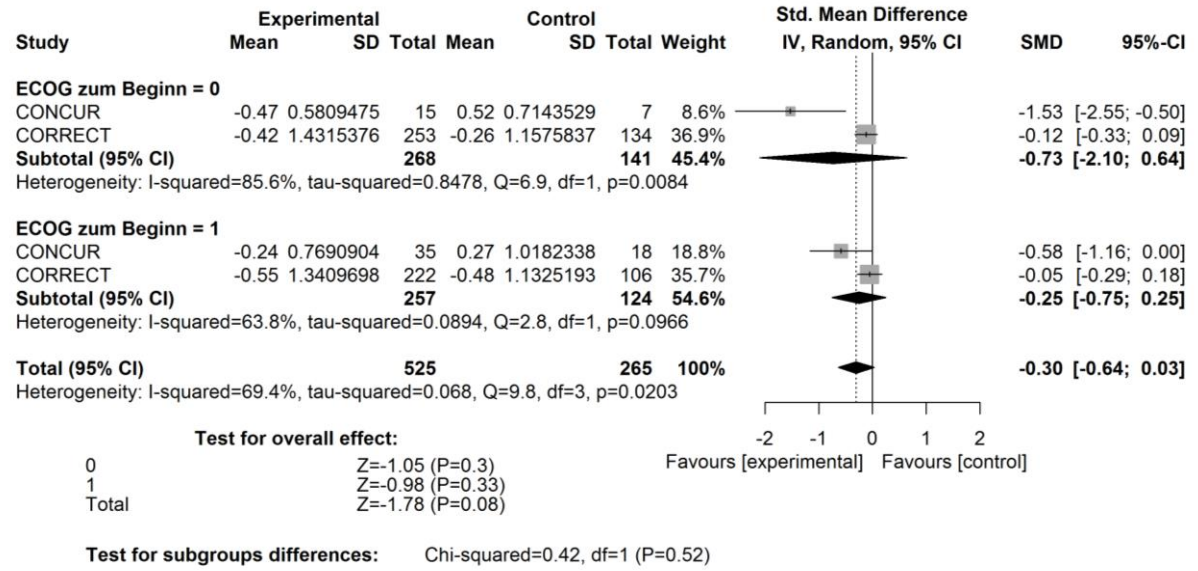


Abbildung 270: Meta-Analyse zur Frage 29: „Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach ECOG-Status zu Studieneinschluss aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

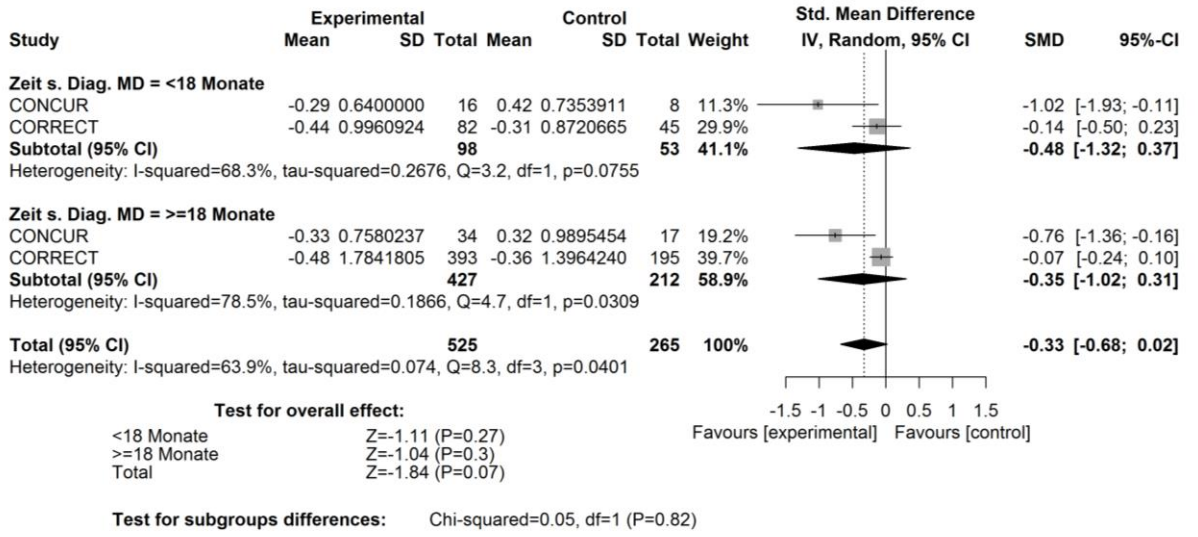


Abbildung 271: Meta-Analyse zur Frage 29: „Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

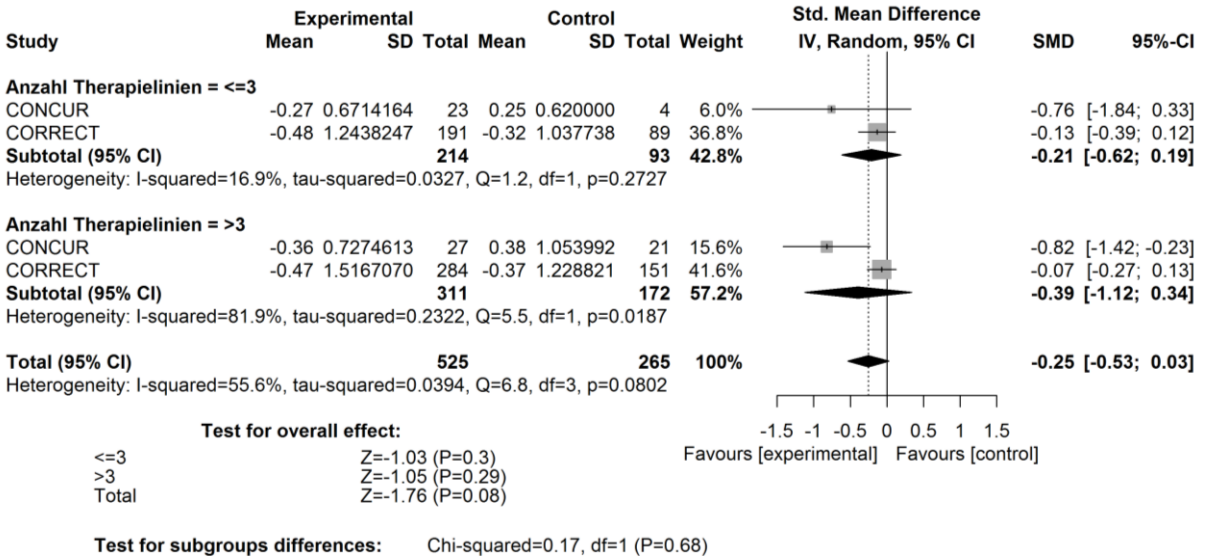


Abbildung 272: Meta-Analyse zur Frage 29: „Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

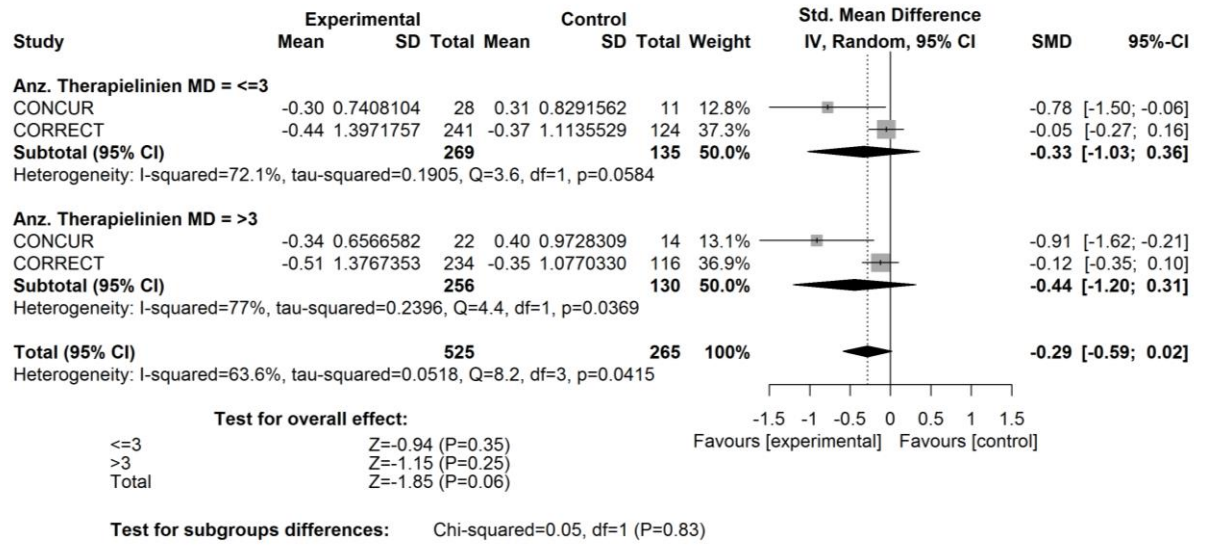


Abbildung 273: Meta-Analyse zur Frage 29: „Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien seit Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

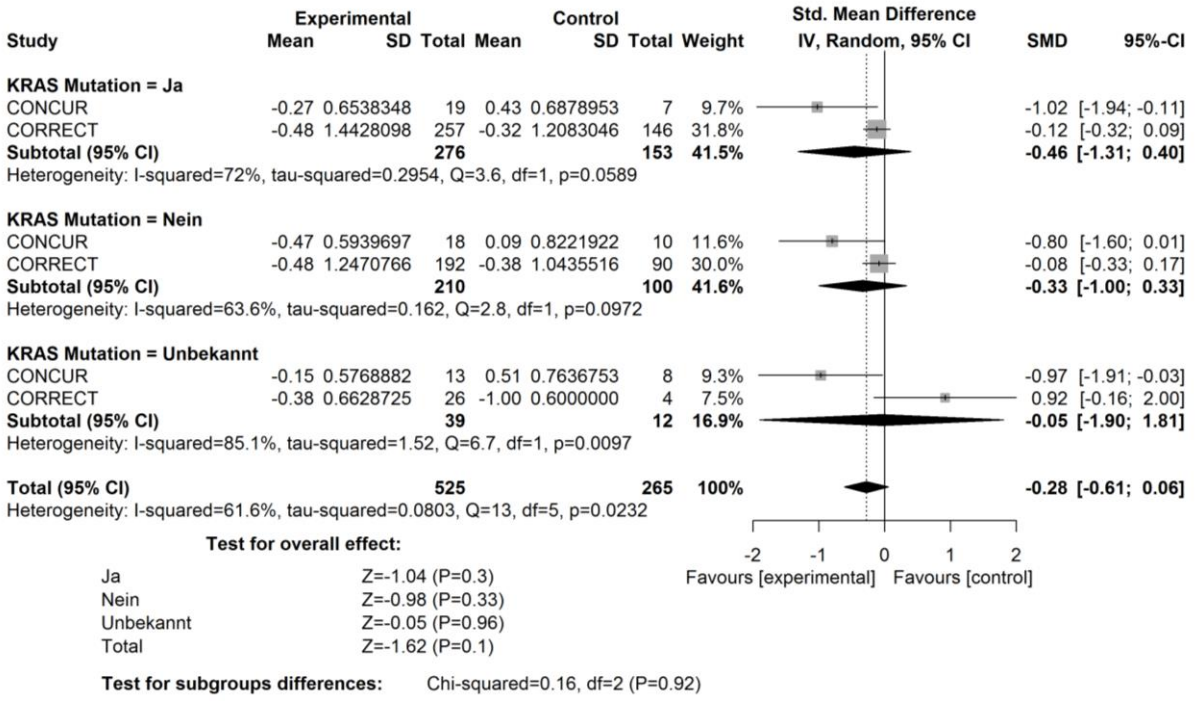


Abbildung 274: Meta-Analyse zur Frage 29: „Wie würden Sie insgesamt Ihren Gesundheitszustand während der letzten Woche einschätzen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach KRAS-Mutation aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Frage 30: Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?

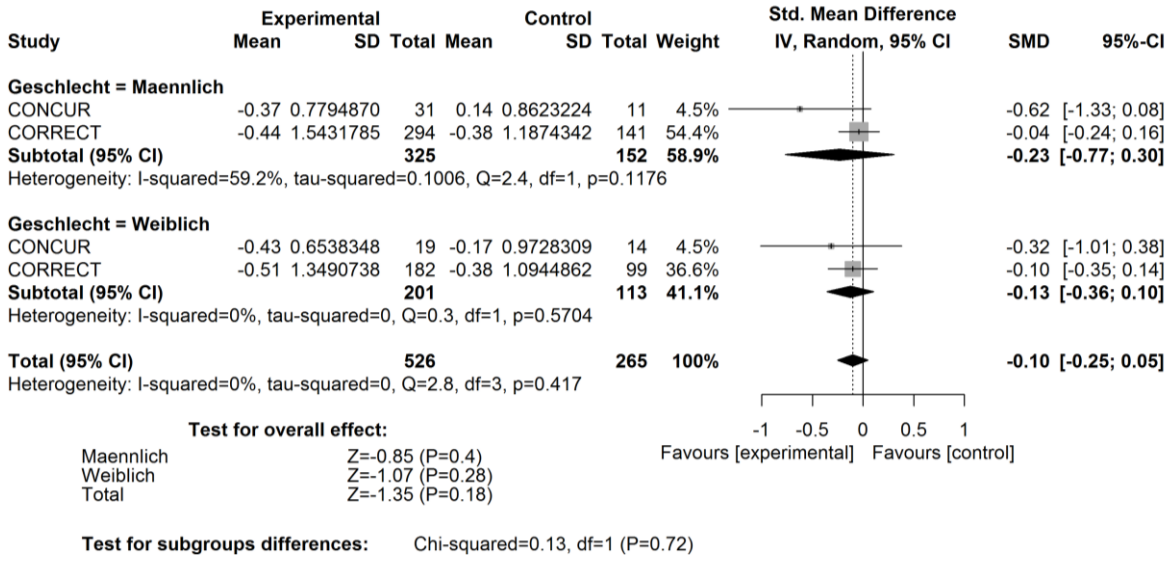


Abbildung 275: Meta-Analyse zur Frage 30: „Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Geschlecht aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

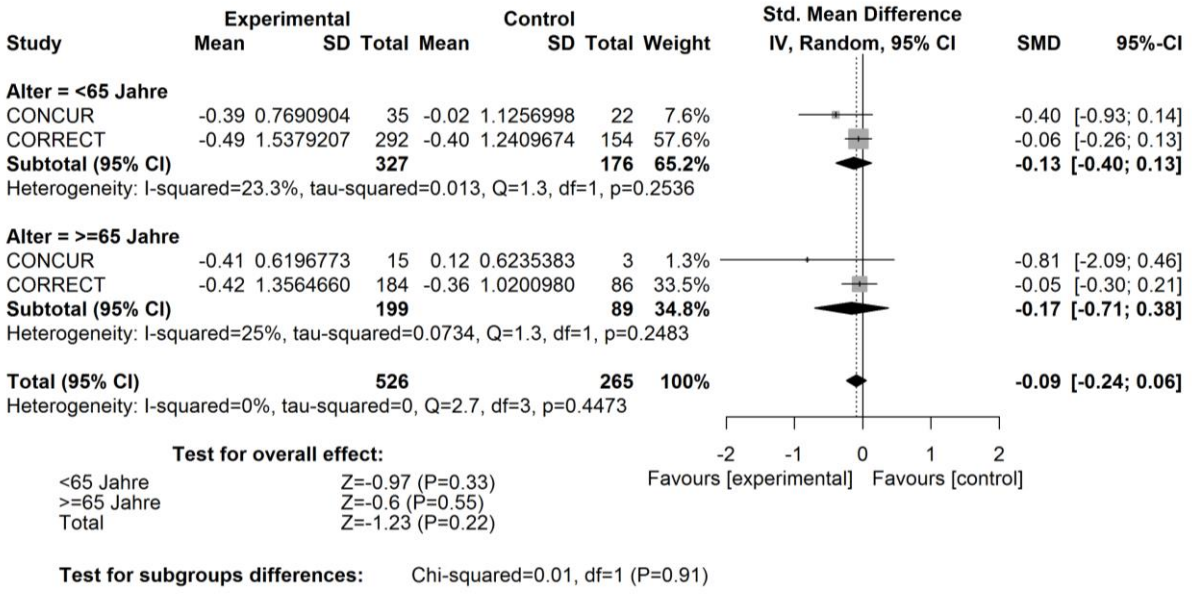


Abbildung 276: Meta-Analyse zur Frage 30: „Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Alter aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

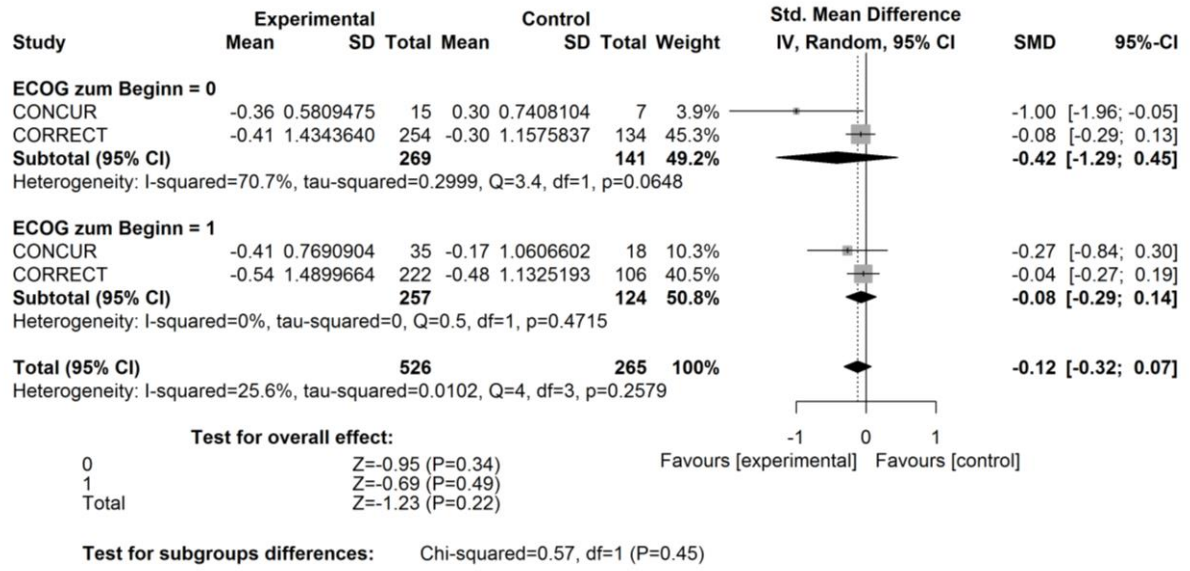


Abbildung 277: Meta-Analyse zur Frage 30: „Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach ECOG-Status zu Studieneinschluss aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

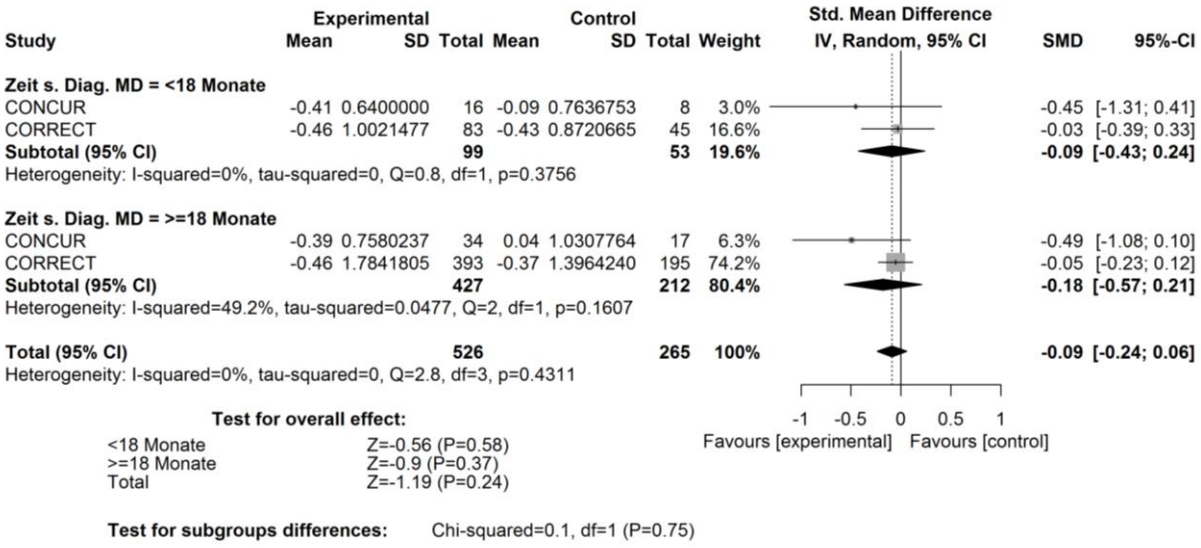


Abbildung 278: Meta-Analyse zur Frage 30: „Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

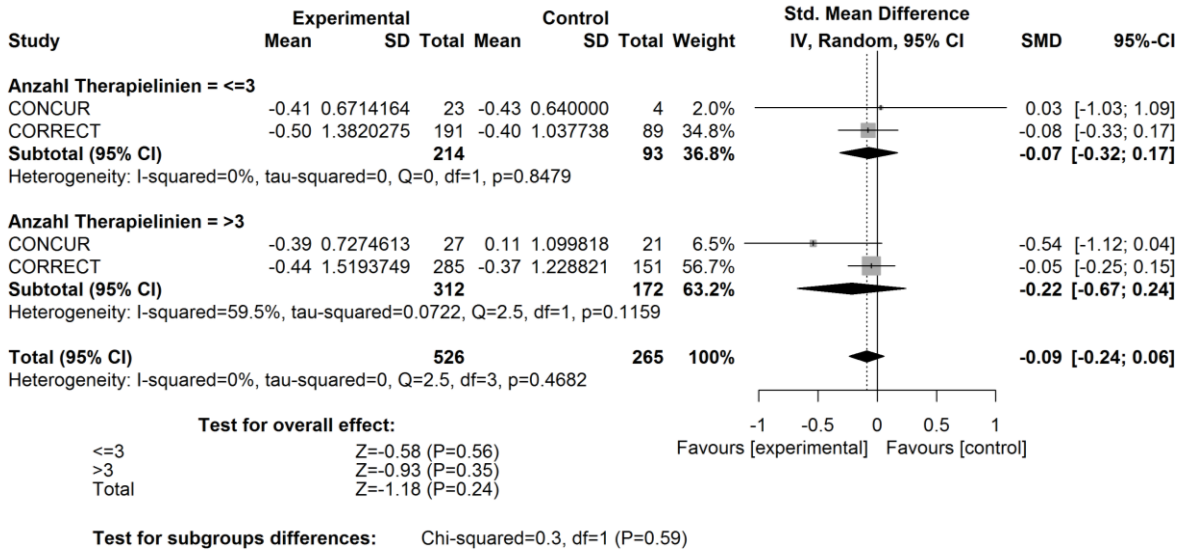


Abbildung 279: Meta-Analyse zur Frage 30: „Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

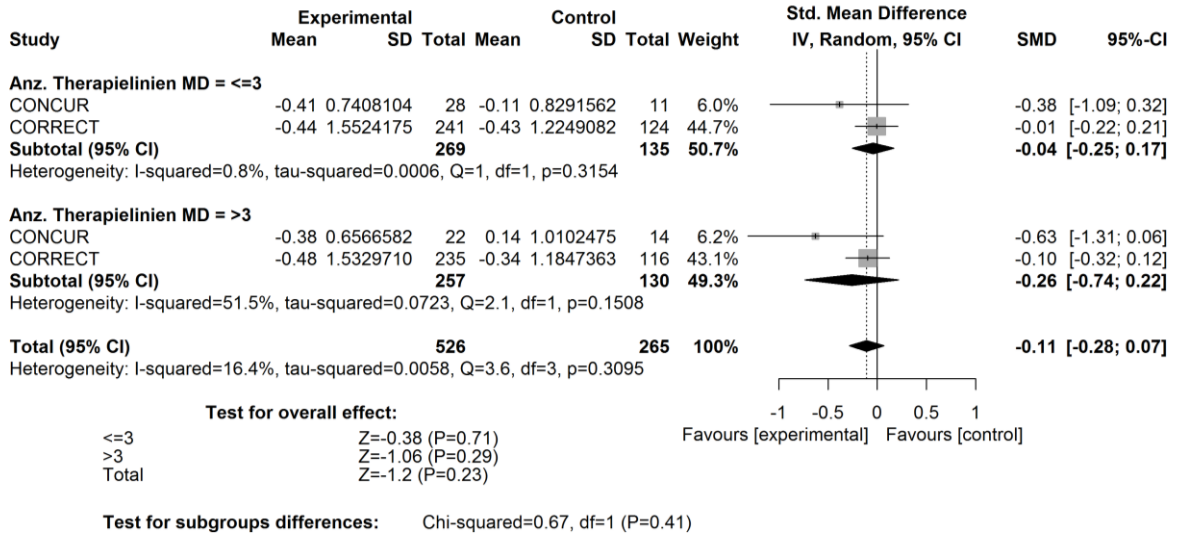


Abbildung 280: Meta-Analyse zur Frage 30: „Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach Anzahl vorheriger Therapielinien seit Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

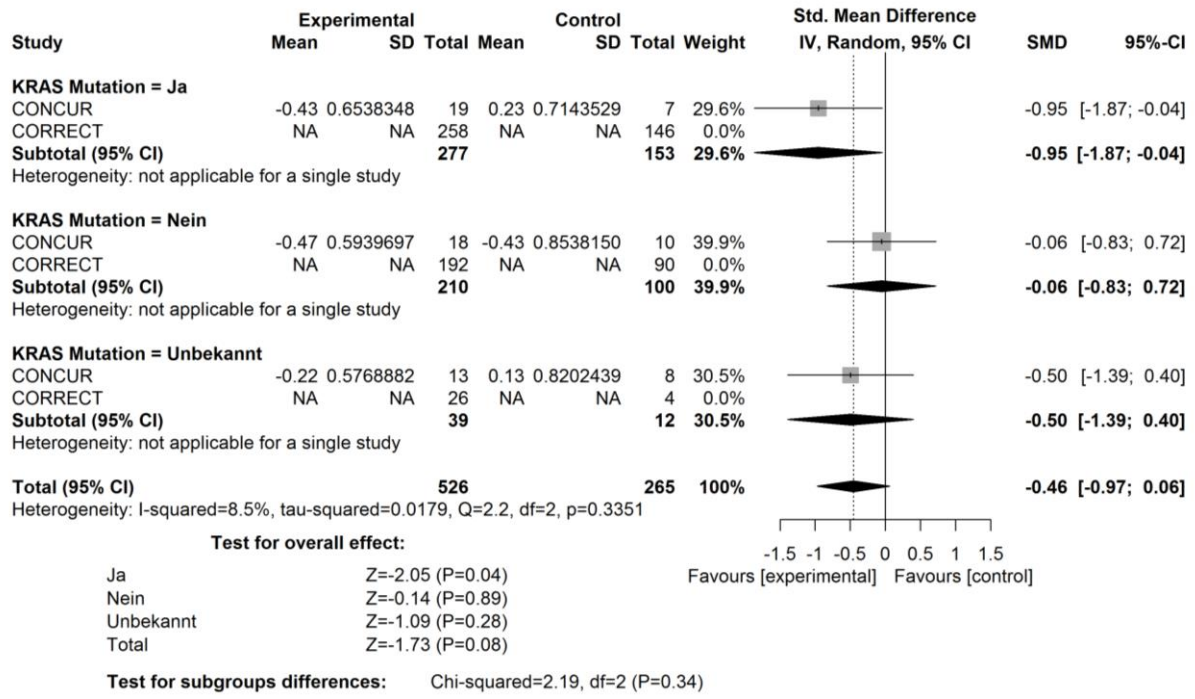


Abbildung 281: Meta-Analyse zur Frage 30: „Wie würden Sie insgesamt Ihre Lebensqualität während der letzten Woche einschätzen?“ aus dem EORTC QLQ-C30 nach KRAS-Mutation aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Zusammenfassend ergibt sich aus den Analysen zu Subgruppeneffekten zur Lebensqualität aus den globalen, die generelle Lebensqualität betreffenden Fragen aus dem Instrument EORTC QLQ-C30 kein Hinweis auf signifikante und klinisch relevante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen in den untersuchten Subgruppen. Einige wenige Unterschiede, die formal die statistische Signifikanzgrenze erfüllen, sind im Rahmen einer statistischen Unschärfe als Zufallsbefunde zu werten, zumal sie nicht konsistent über die untersuchten Einzelpopulationen hinweg auftreten und damit keine klinische Plausibilität aufweisen.

4.3.1.3.2.6.5 Parameter der Lebensqualität (HrQoL) anhand des EQ-5D aus RCT CORRECT und Label-konformer Teilpopulation RCT CONCUR

EQ-VAS

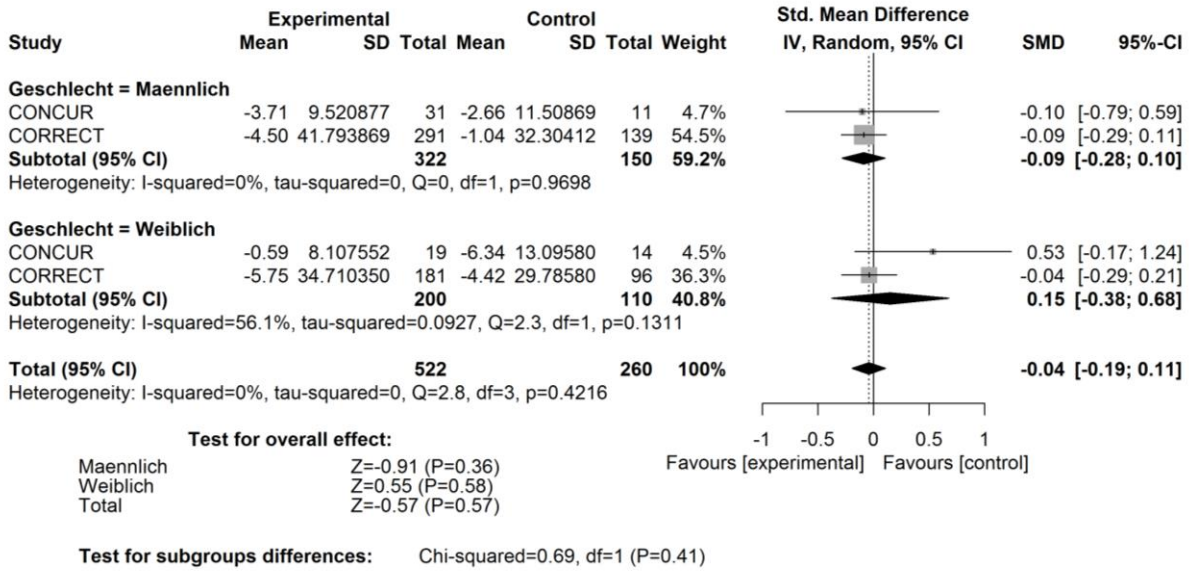


Abbildung 282: Meta-Analyse zum EQ-VAS nach Geschlecht aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

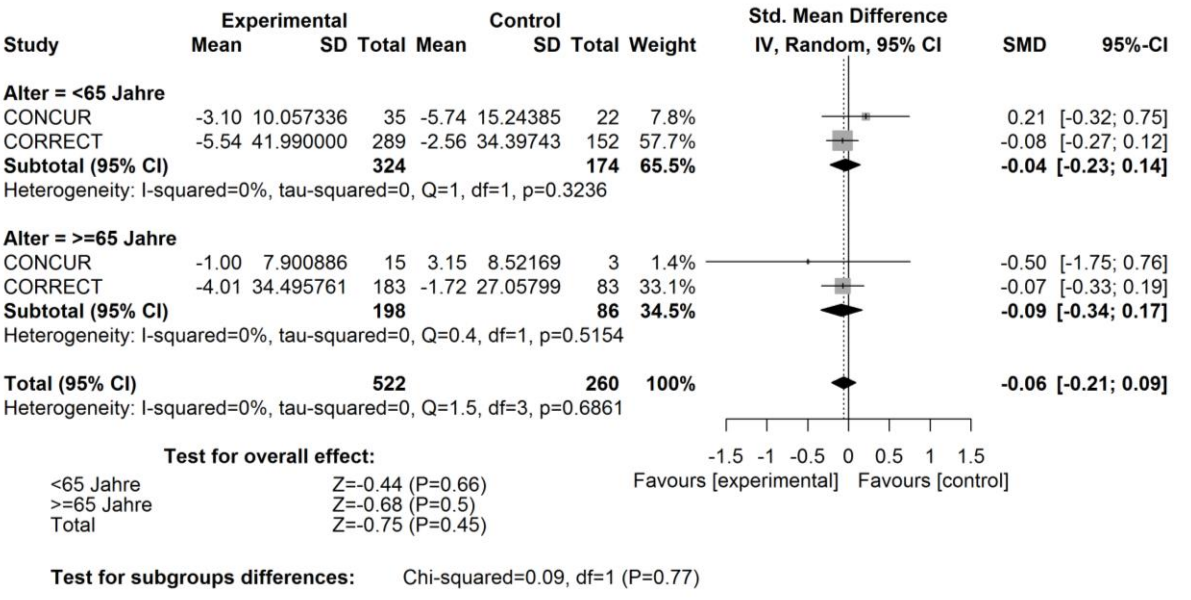


Abbildung 283: Meta-Analyse zum EQ-VAS nach Alter aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

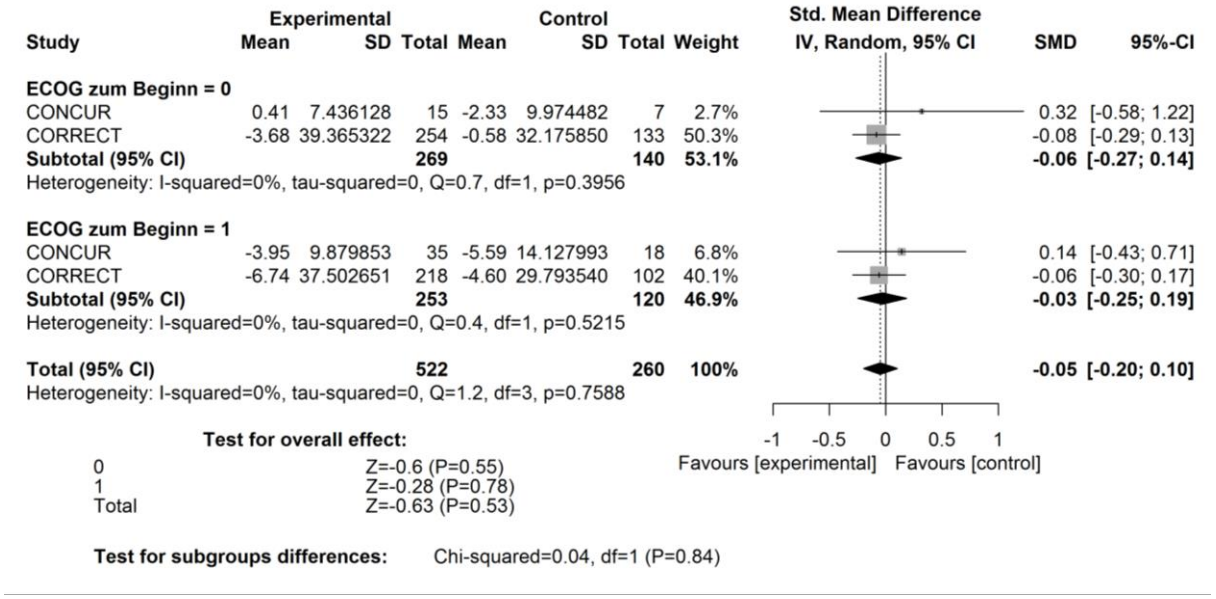


Abbildung 284: Meta-Analyse zum EQ-VAS nach ECOG-Satus zu Studieneinschluss aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

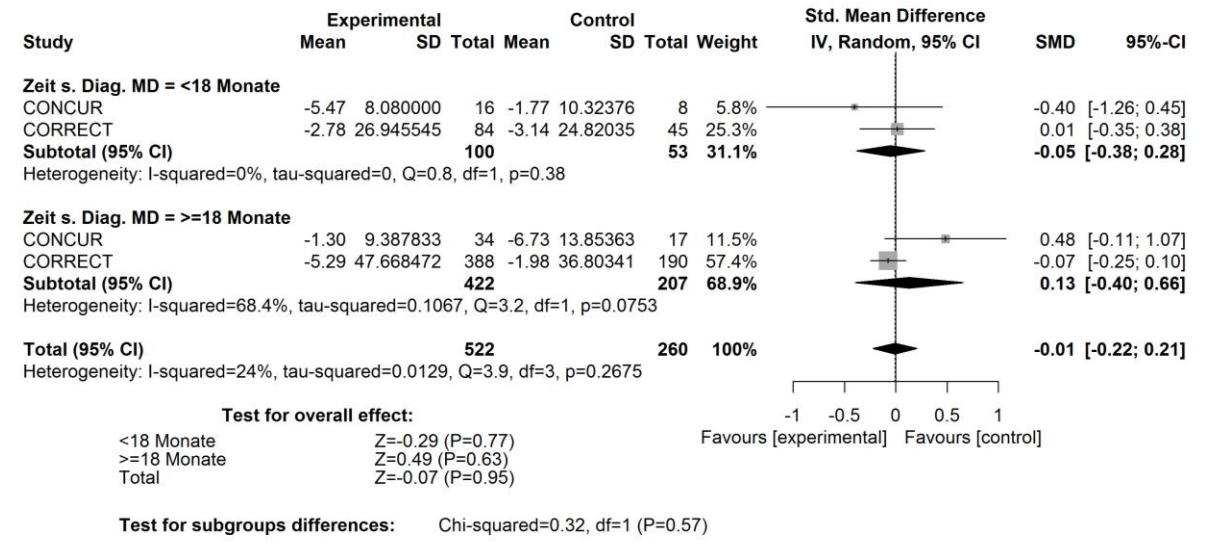


Abbildung 285: Meta-Analyse zum EQ-VAS nach Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

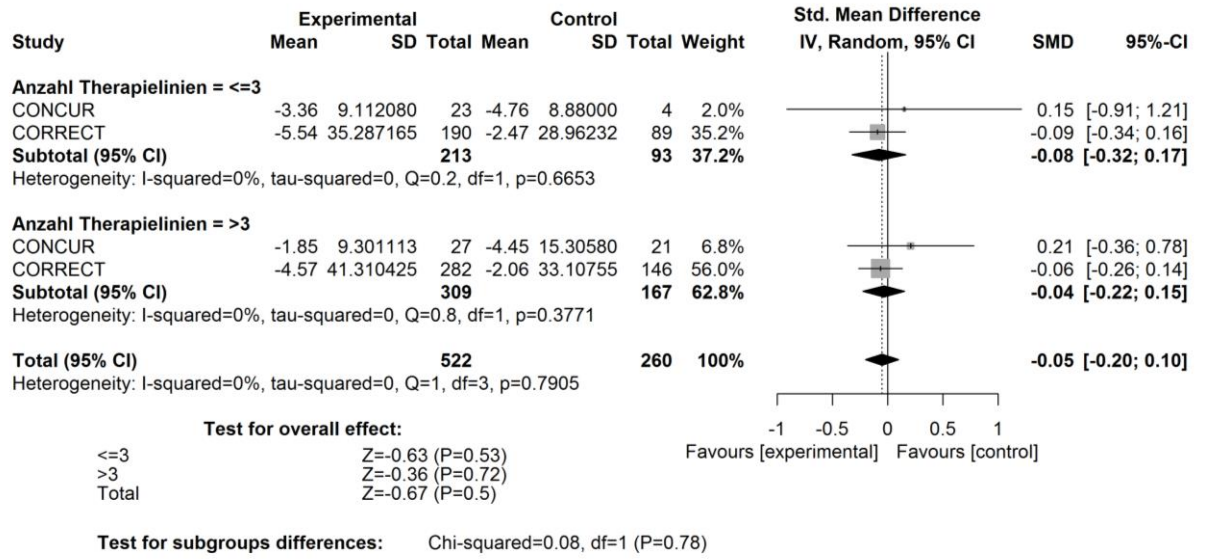


Abbildung 286: Meta-Analyse zum EQ-VAS nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

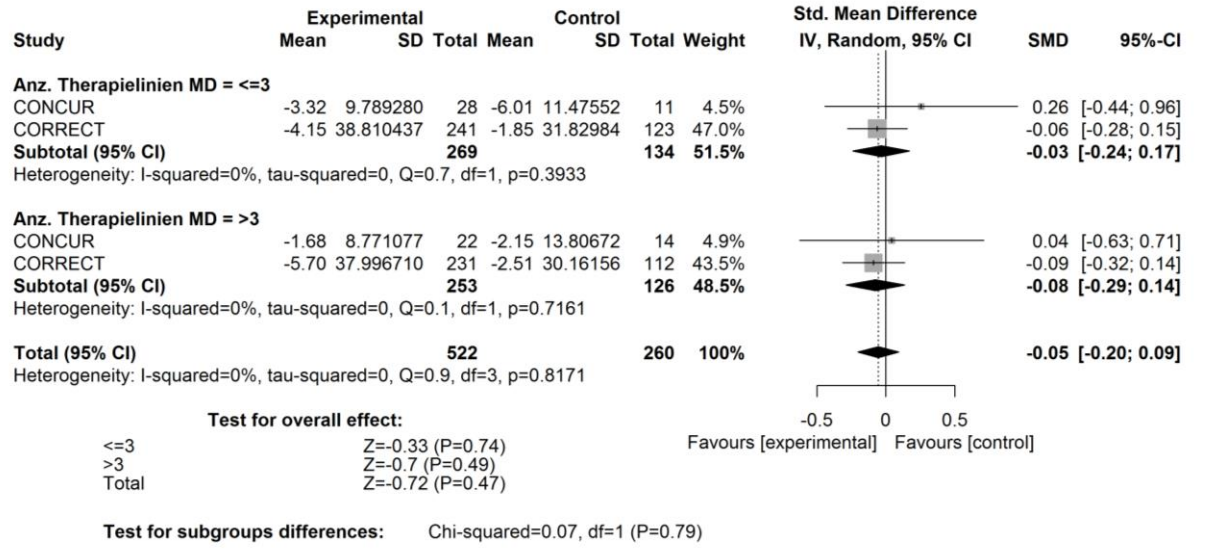


Abbildung 287: Meta-Analyse zum EQ-VAS nach Anzahl vorheriger Therapielinien seit Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

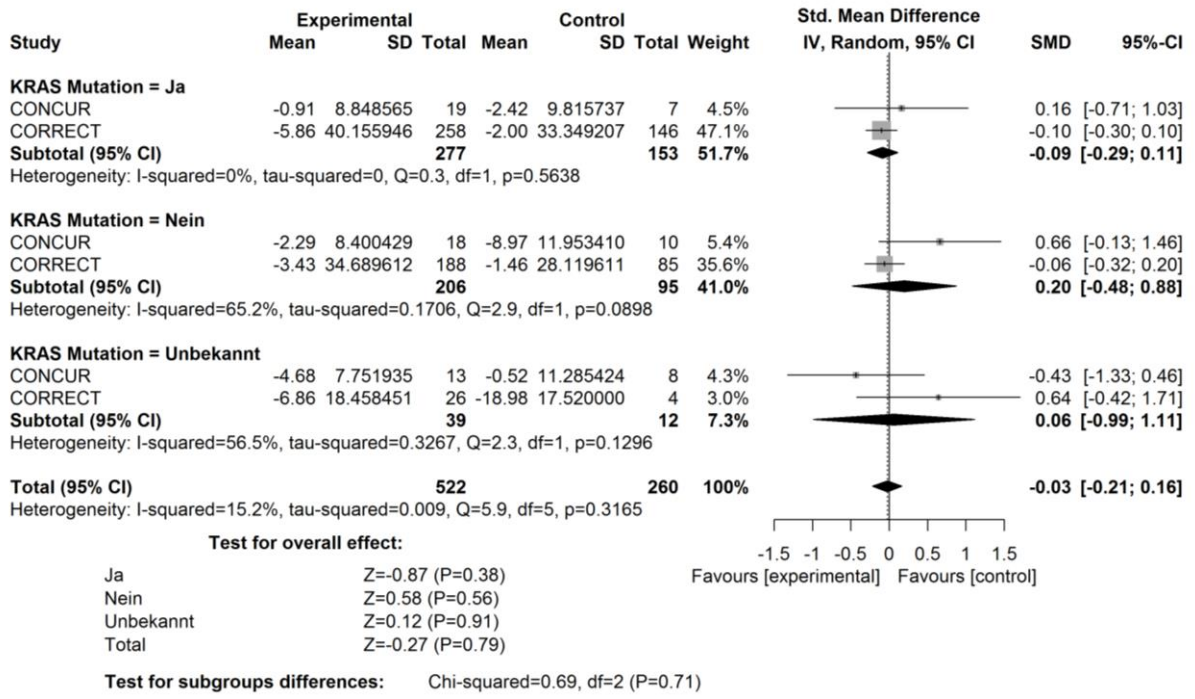


Abbildung 288: Meta-Analyse zum EQ-VAS nach KRAS-Mutation aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

EQ-5D Mobility

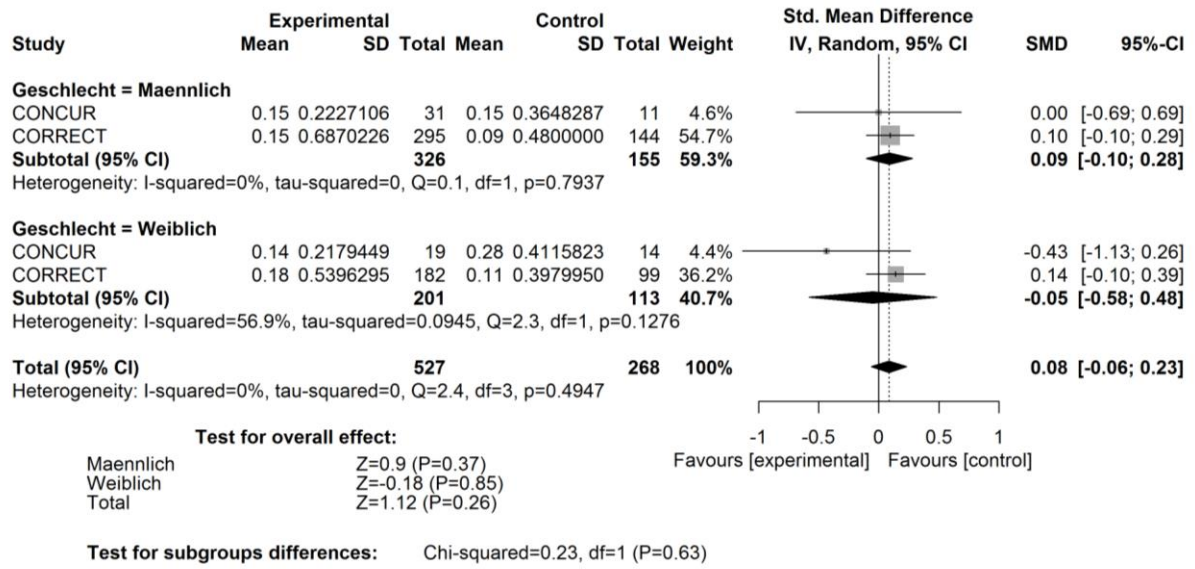


Abbildung 289: Meta-Analyse zum EQ-5D für „Mobility“ nach Geschlecht aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

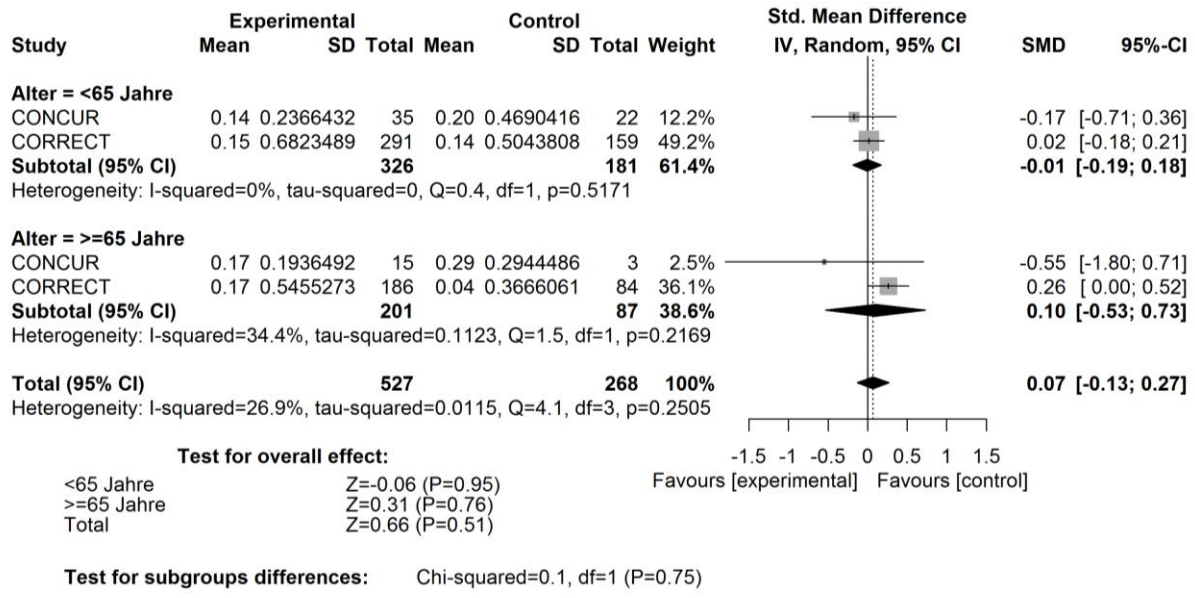


Abbildung 290: Meta-Analyse zum EQ-5D für „Mobility“ nach Alter aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

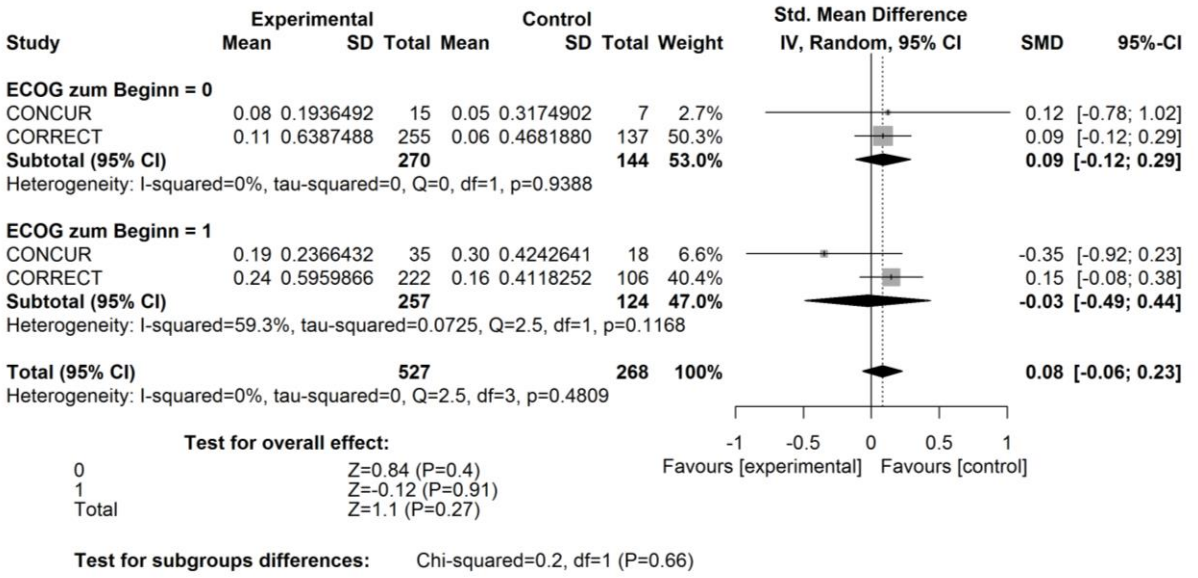


Abbildung 291: Meta-Analyse zum EQ-5D für „Mobility“ nach ECOG-Status zu Studieneinschluss aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

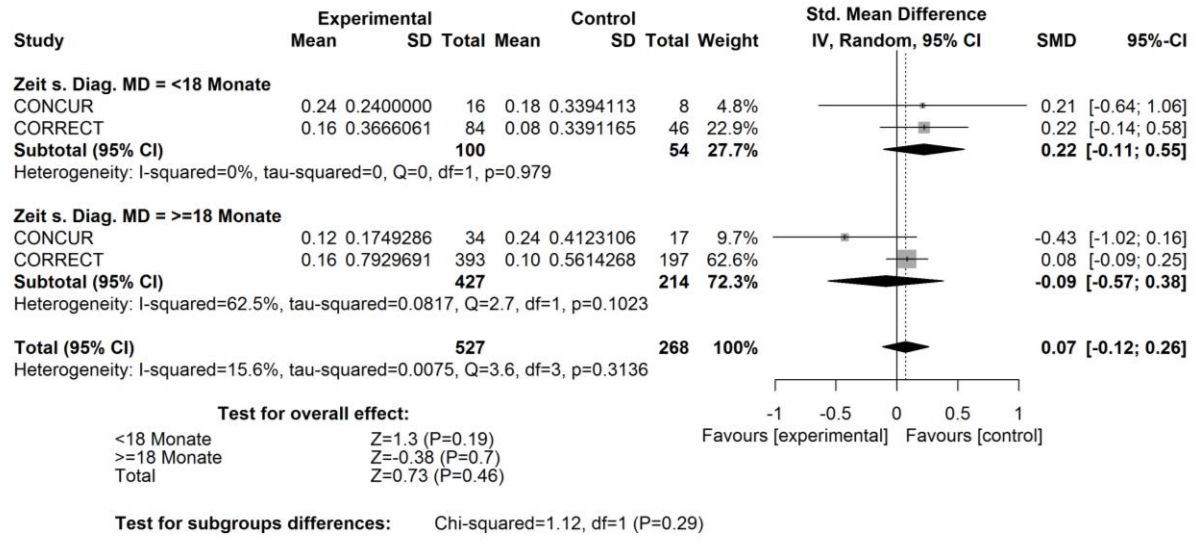


Abbildung 292: Meta-Analyse zum EQ-5D für „Mobility“ nach Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

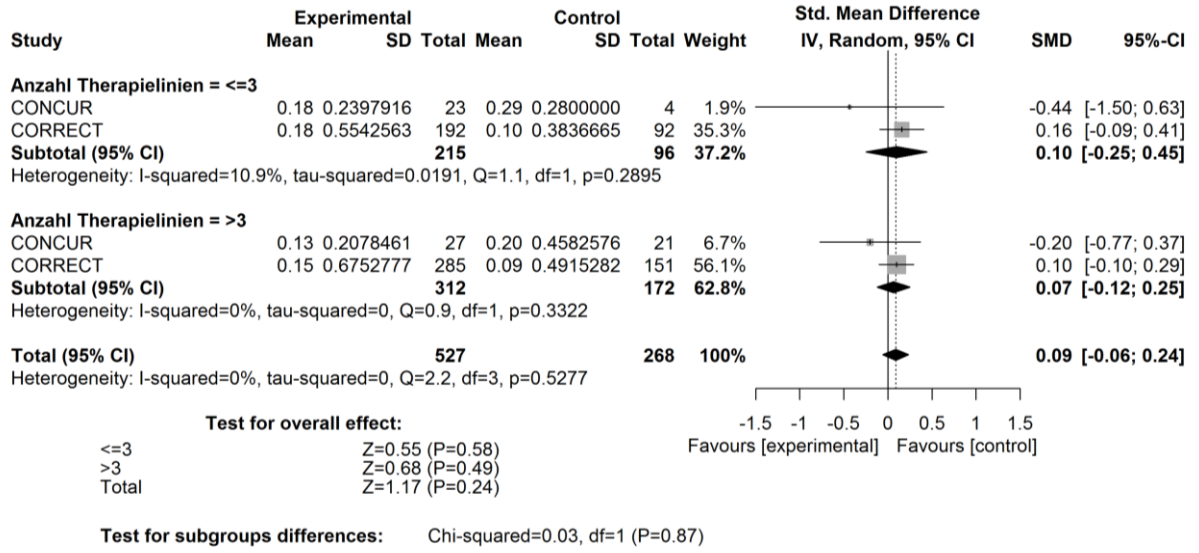


Abbildung 293: Meta-Analyse zum EQ-5D für „Mobility“ nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

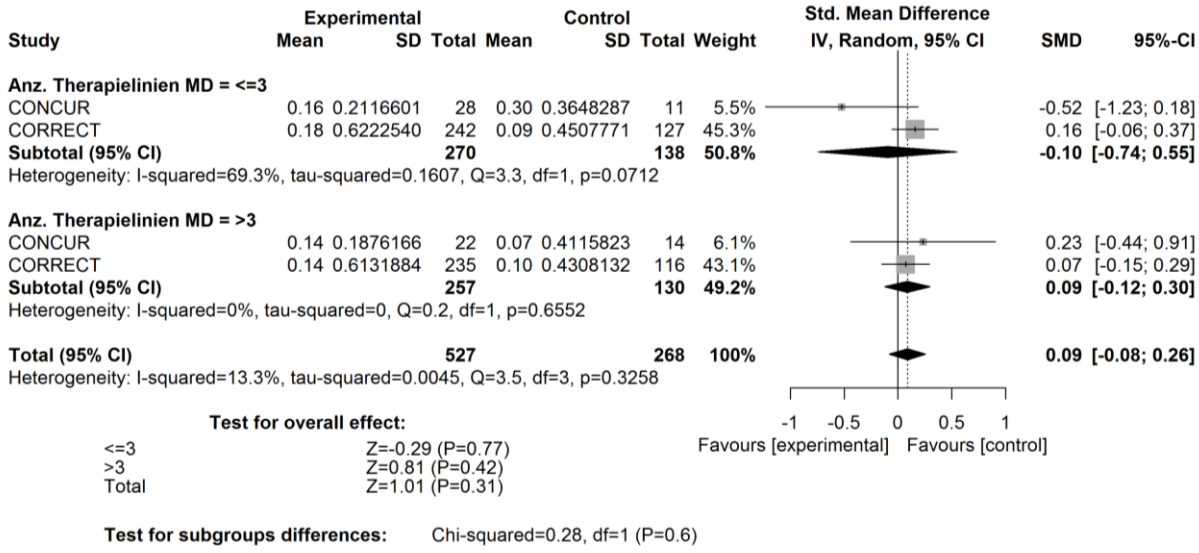


Abbildung 294: Meta-Analyse zum EQ-5D für „Mobility“ nach Anzahl vorheriger Therapielinien seit Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

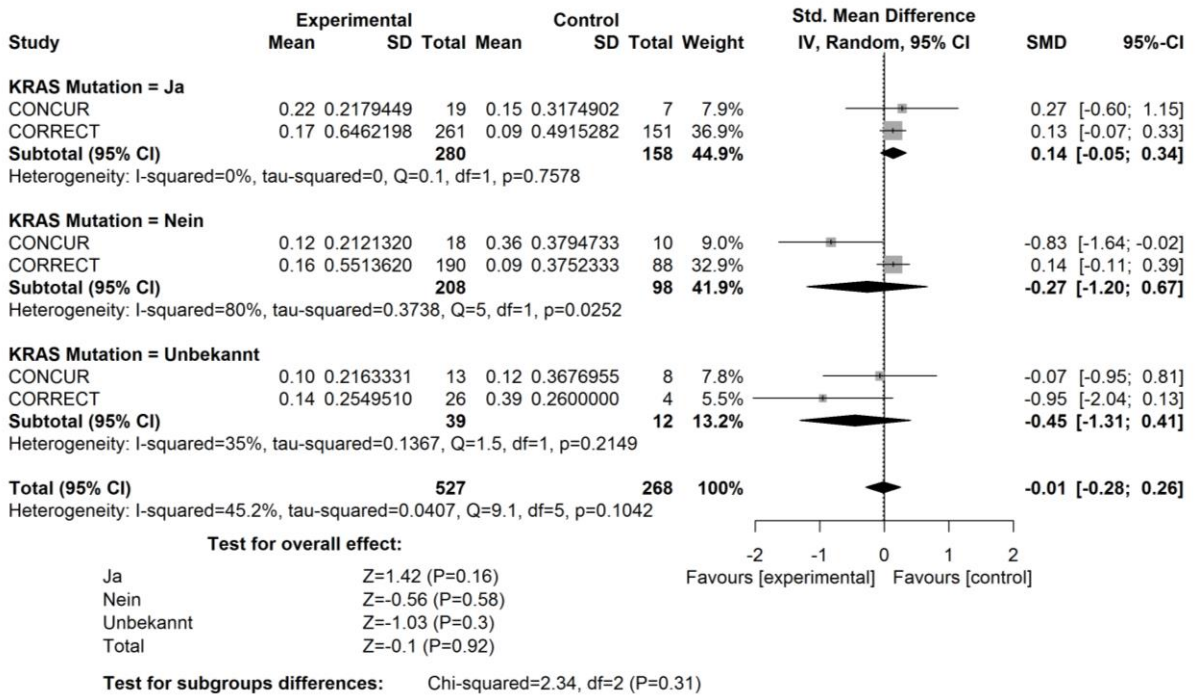


Abbildung 295: Meta-Analyse zum EQ-5D für „Mobility“ nach KRAS-Mutation aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

EQ-5D Self-Care

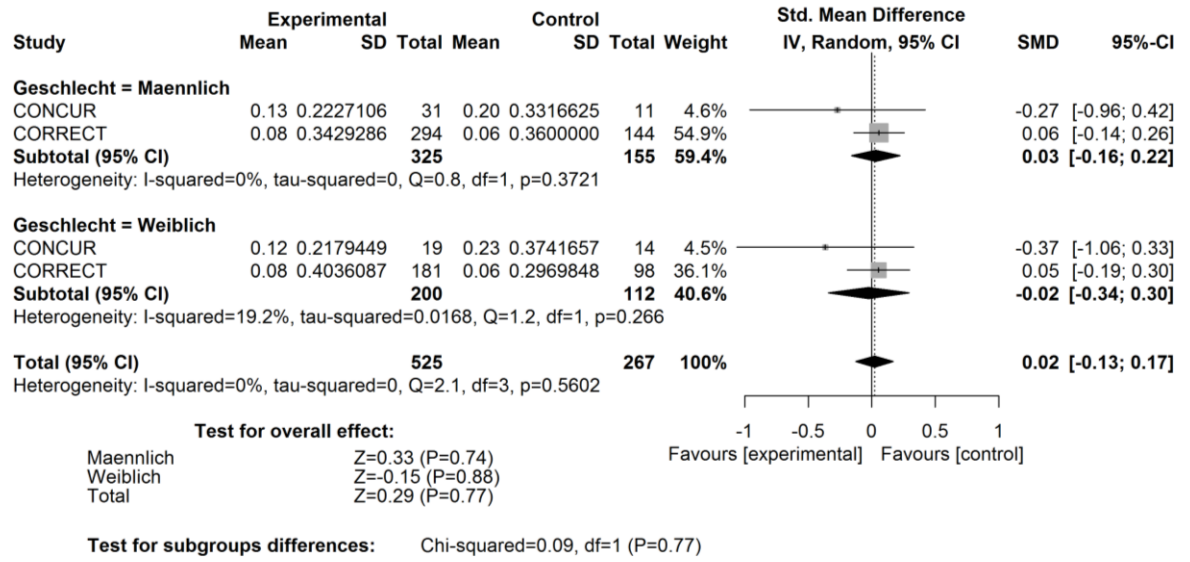


Abbildung 296: Meta-Analyse zum EQ-5D für „Self-Care“ nach Geschlecht aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

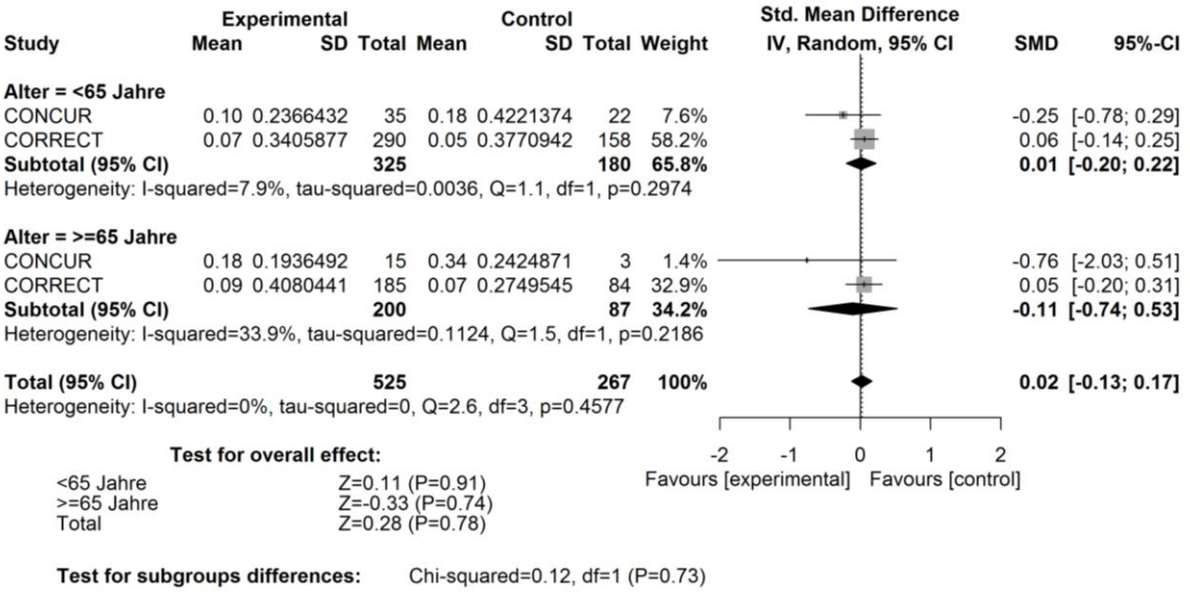


Abbildung 297: Meta-Analyse zum EQ-5D für „Self-Care“ nach Alter aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

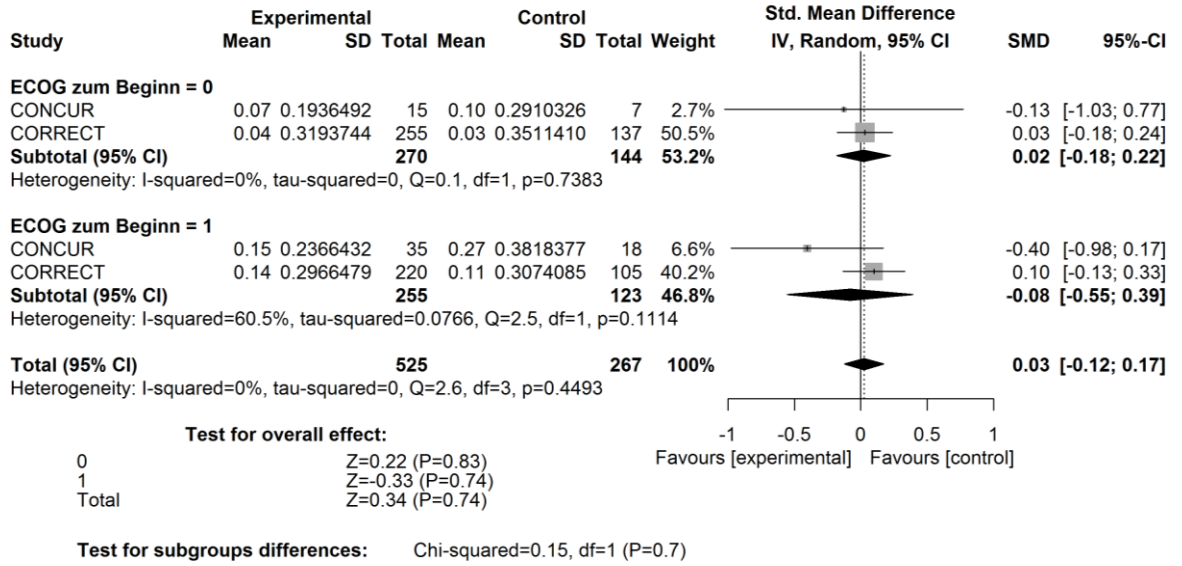


Abbildung 298: Meta-Analyse zum EQ-5D für „Self-Care“ nach ECOG-Status zu Studieneinschluss aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

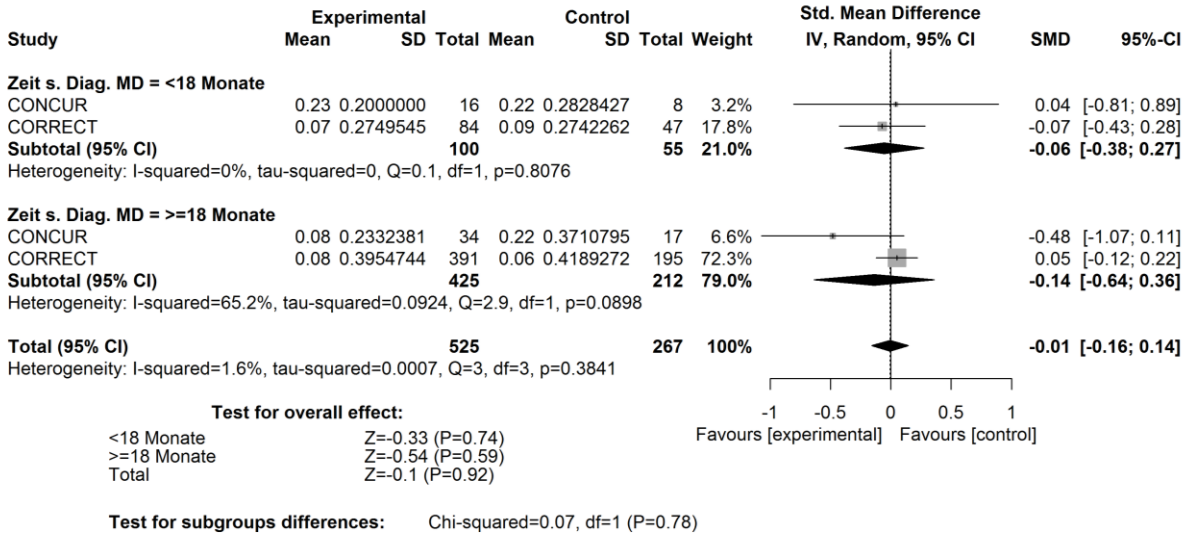


Abbildung 299: Meta-Analyse zum EQ-5D für „Self-Care“ nach Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

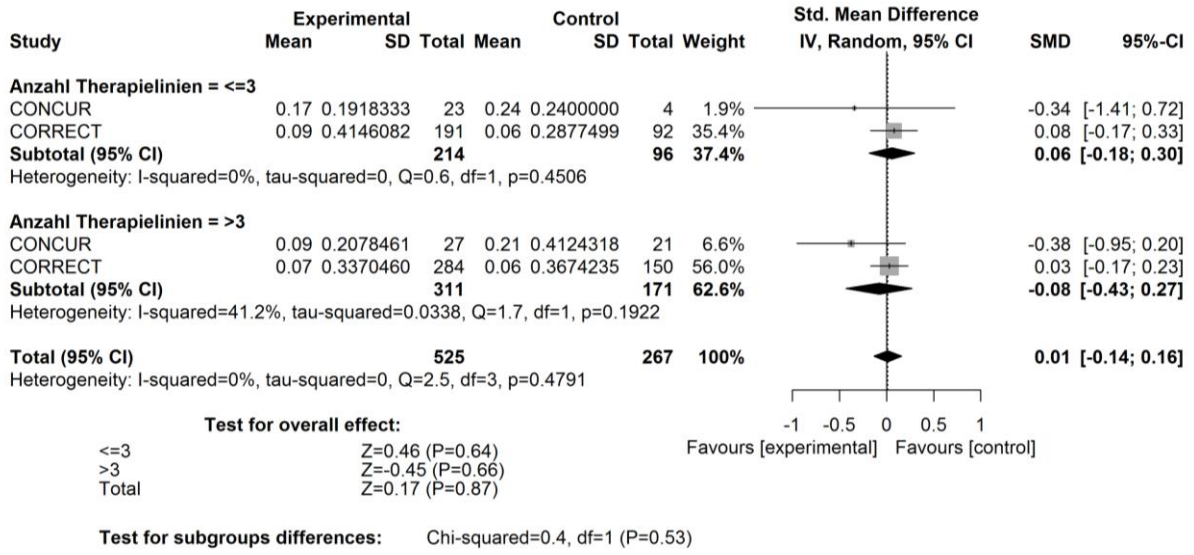


Abbildung 300: Meta-Analyse zum EQ-5D für „Self-Care“ nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

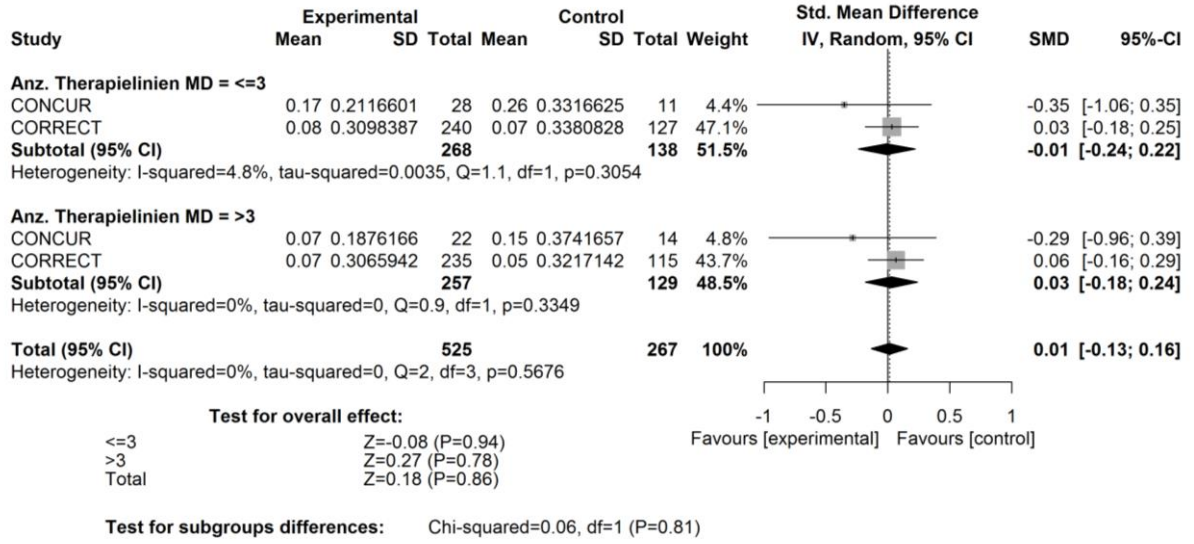


Abbildung 301: Meta-Analyse zum EQ-5D für „Self-Care“ nach Anzahl vorheriger Therapielinien seit Diagnose der Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

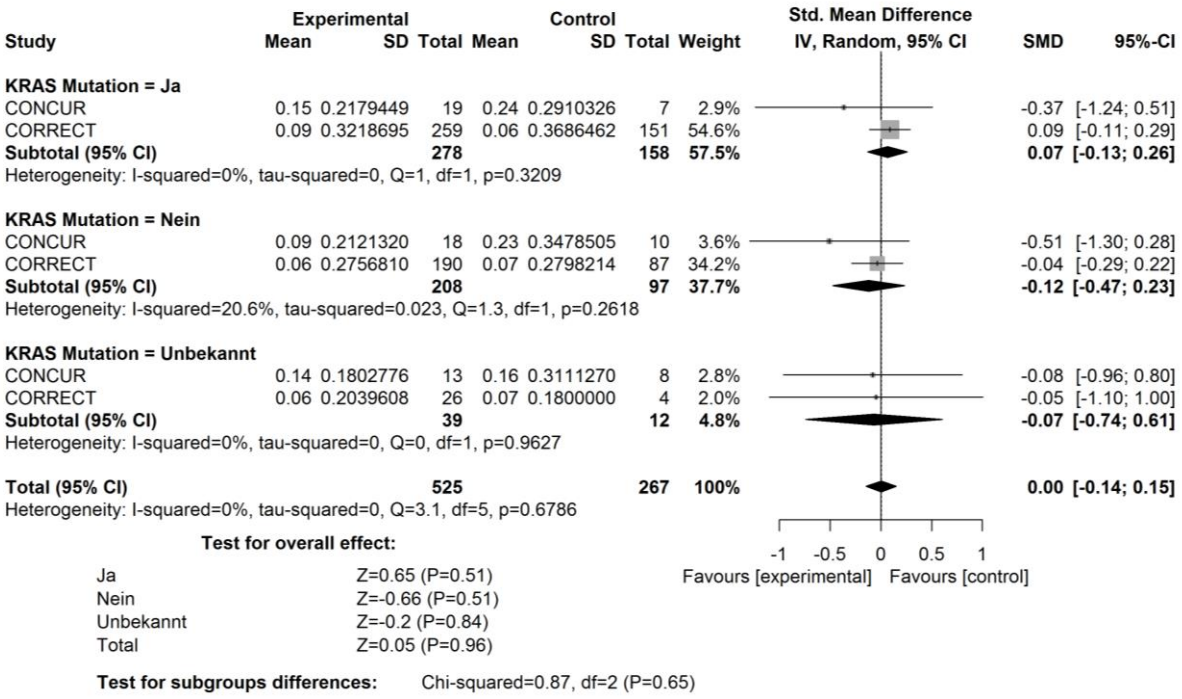


Abbildung 302: Meta-Analyse zum EQ-5D für „Self-Care“ nach KRAS-Mutation aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

EQ-5D Usual Activities

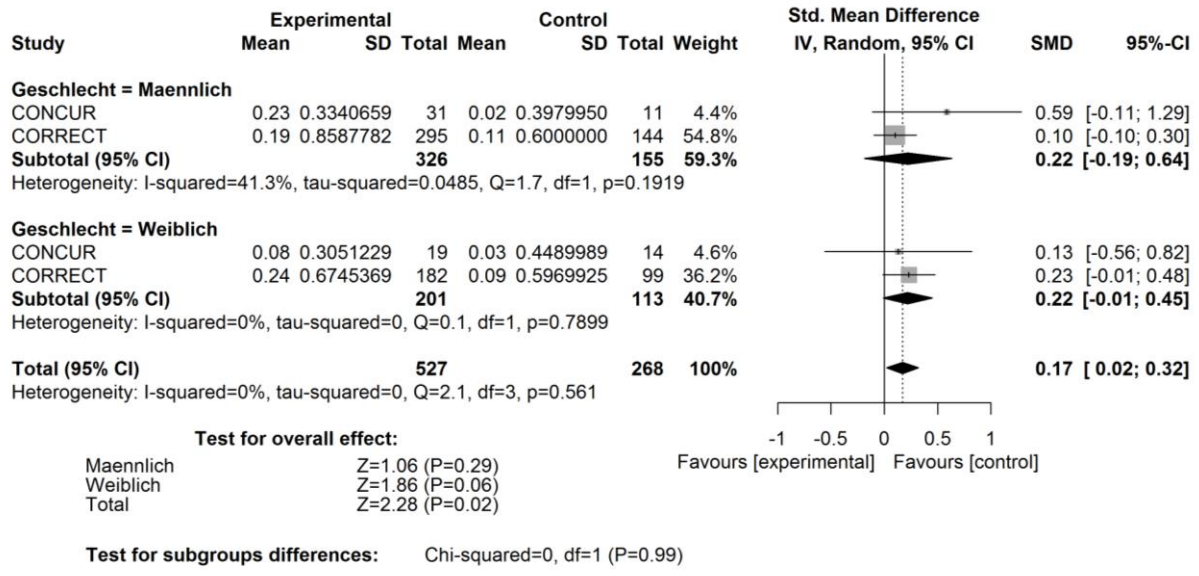


Abbildung 303: Meta-Analyse zum EQ-5D für „Usual Activities“ nach Geschlecht aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

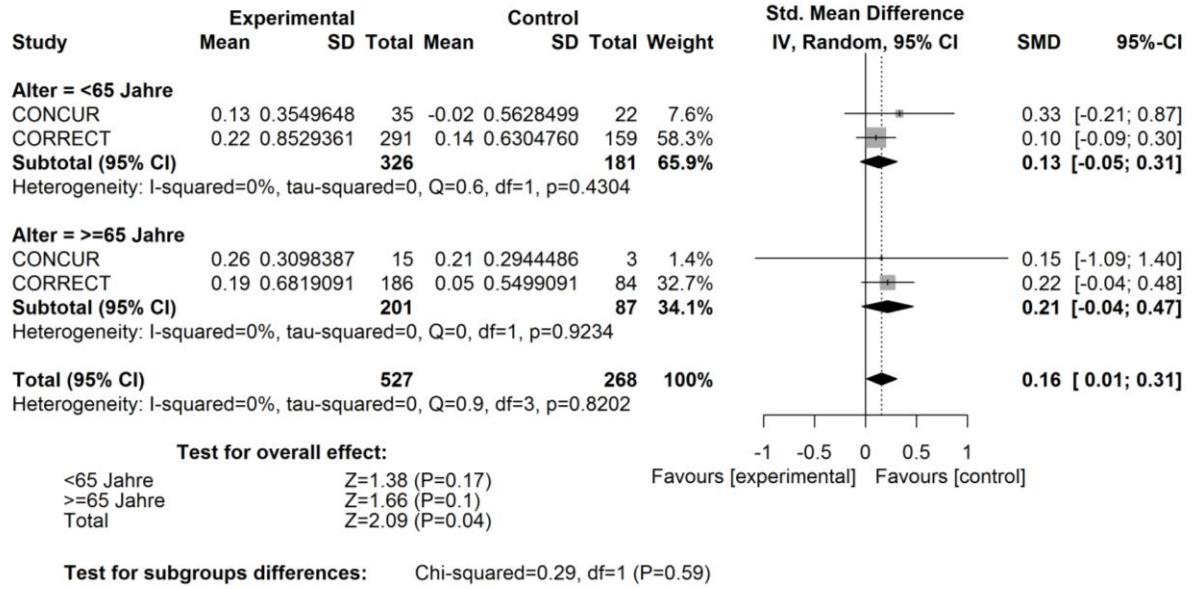


Abbildung 304: Meta-Analyse zum EQ-5D für „Usual Activities“ nach Alter aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

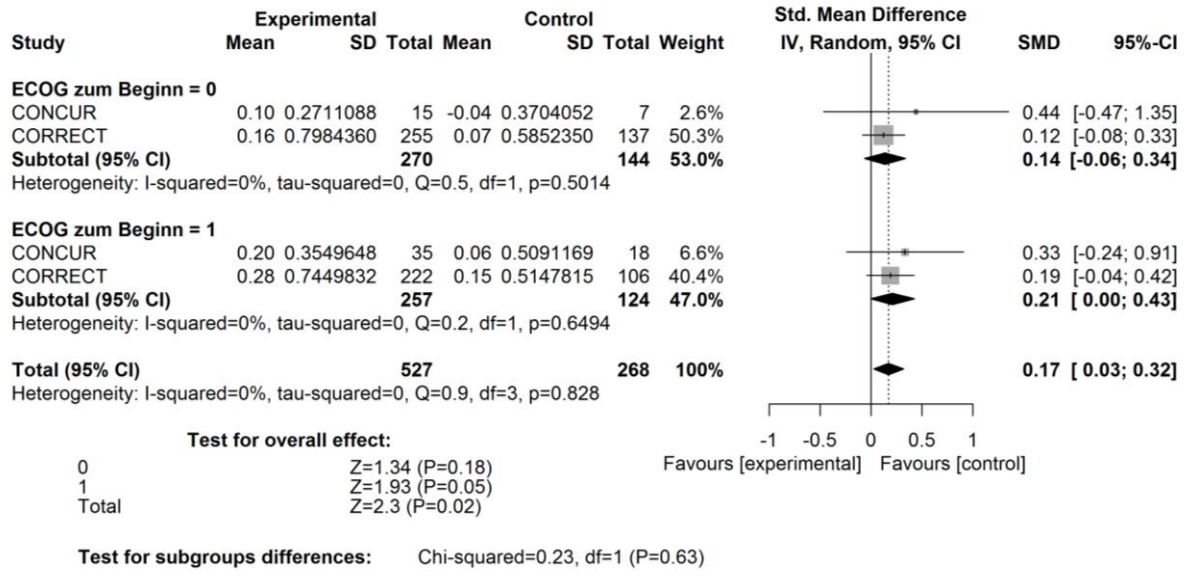


Abbildung 305: Meta-Analyse zum EQ-5D für „Usual Activities“ nach ECOG-Status zu Studieneinschluss aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

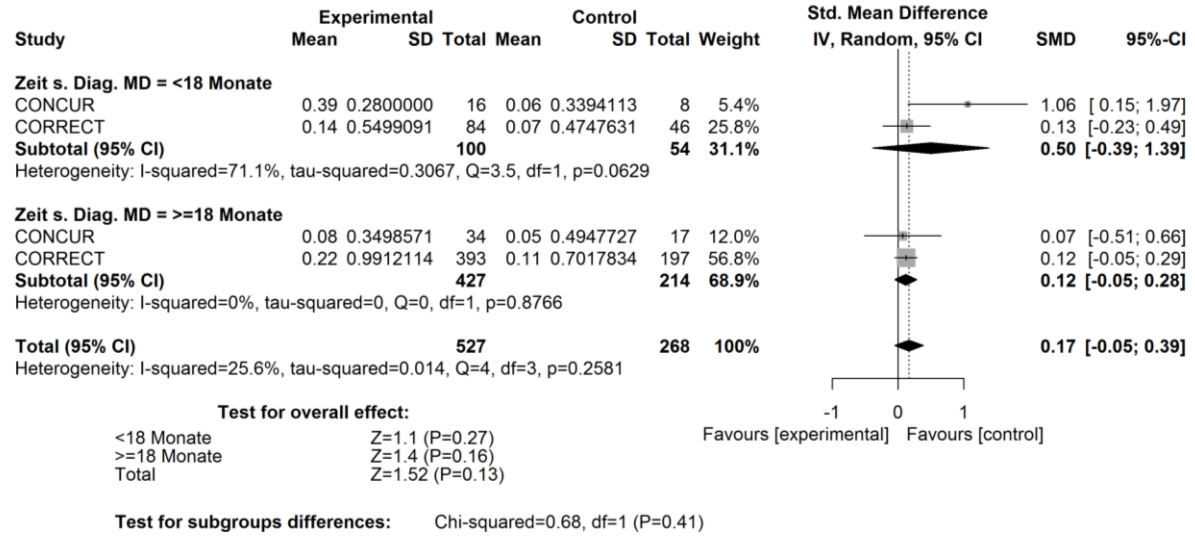


Abbildung 306: Meta-Analyse zum EQ-5D für „Usual Activities“ nach Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

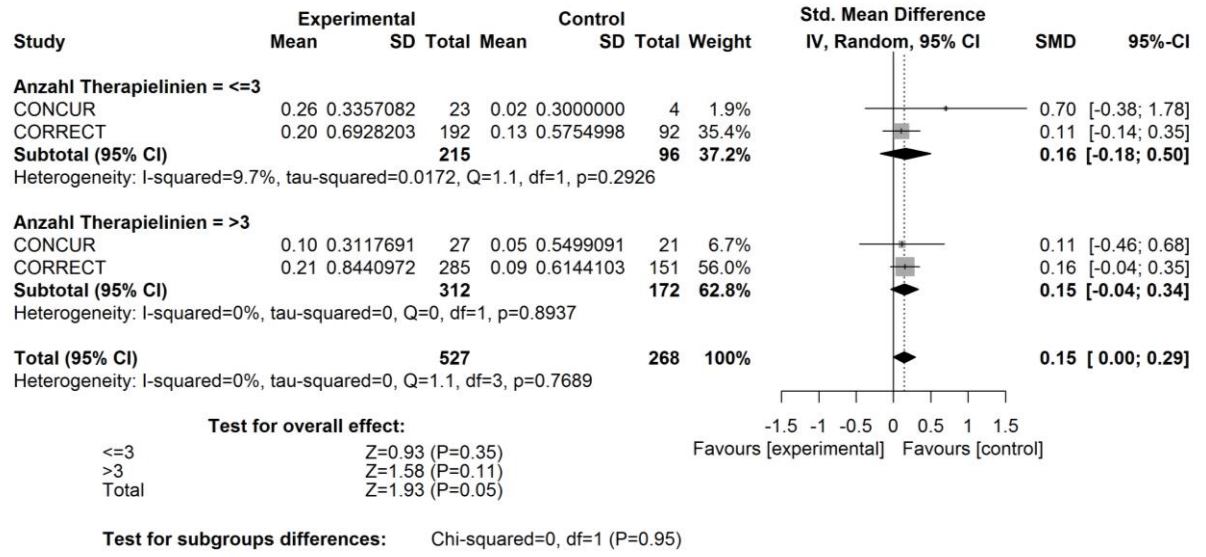


Abbildung 307: Meta-Analyse zum EQ-5D für „Usual Activities“ nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

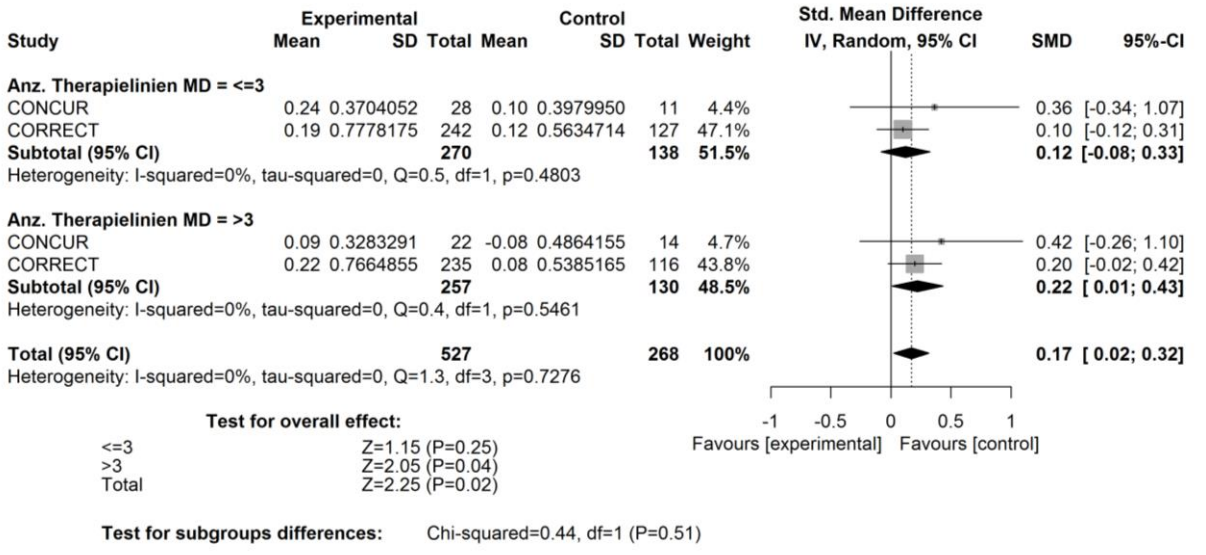


Abbildung 308: Meta-Analyse zum EQ-5D für „Usual Activities“ nach Anzahl vorheriger Therapielinien seit Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

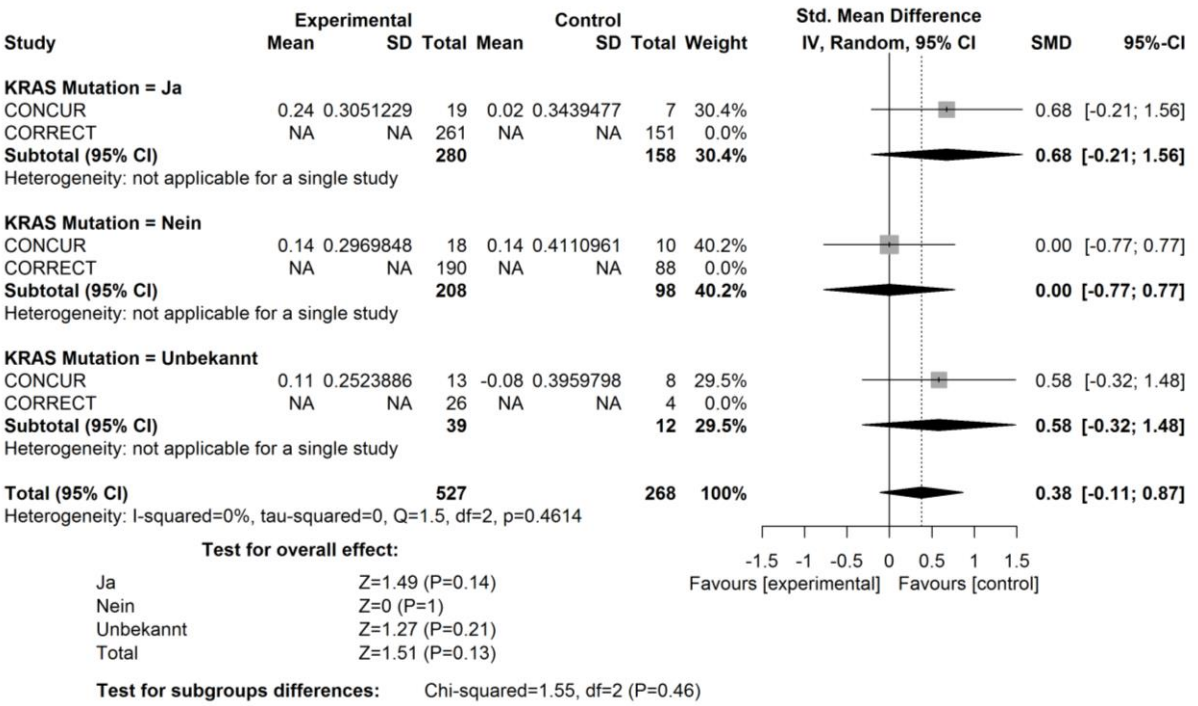


Abbildung 309: Meta-Analyse zum EQ-5D für „Usual Activities“ nach KRAS-Mutation aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

EQ-5D Pain/Discomfort

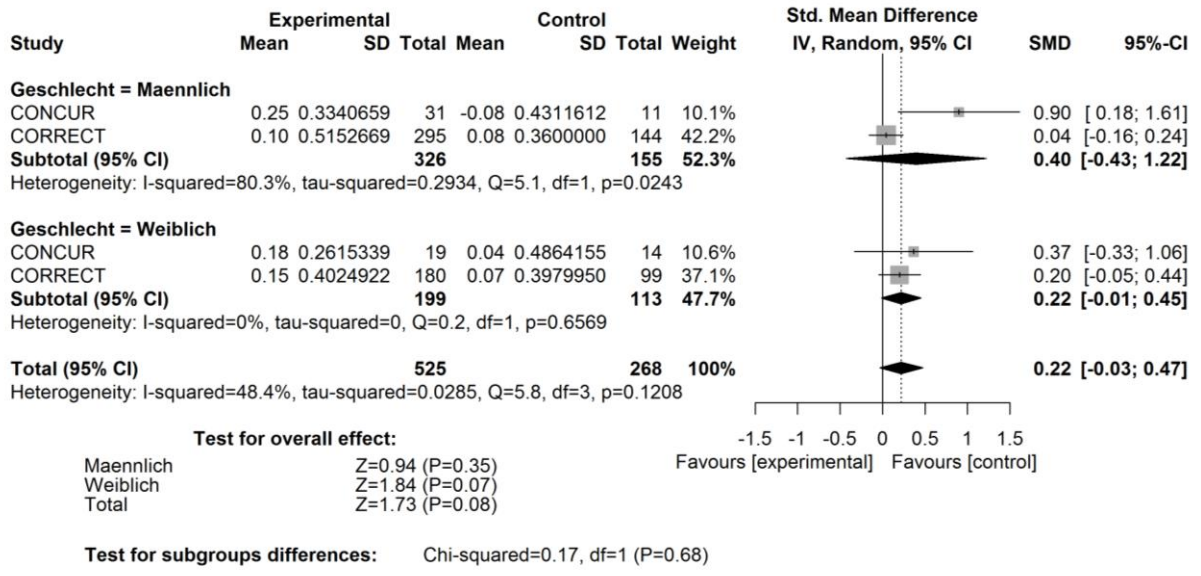


Abbildung 310: Meta-Analyse zum EQ-5D für „Pain/Discomfort“ nach Geschlecht aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

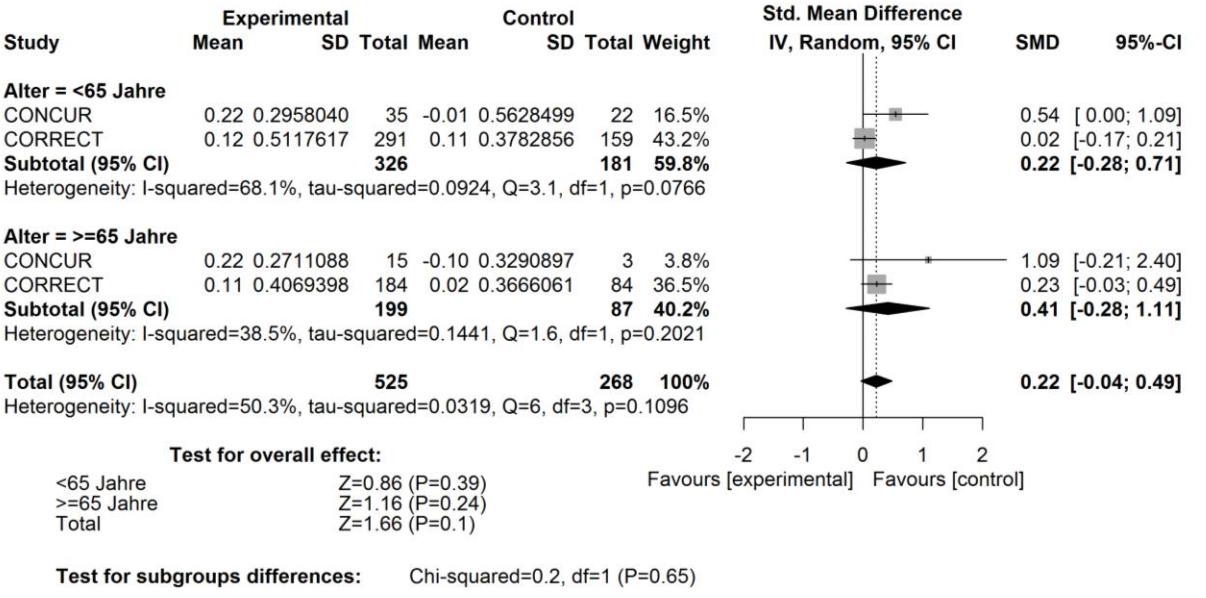


Abbildung 311: Meta-Analyse zum EQ-5D für „Pain/Discomfort“ nach Alter aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

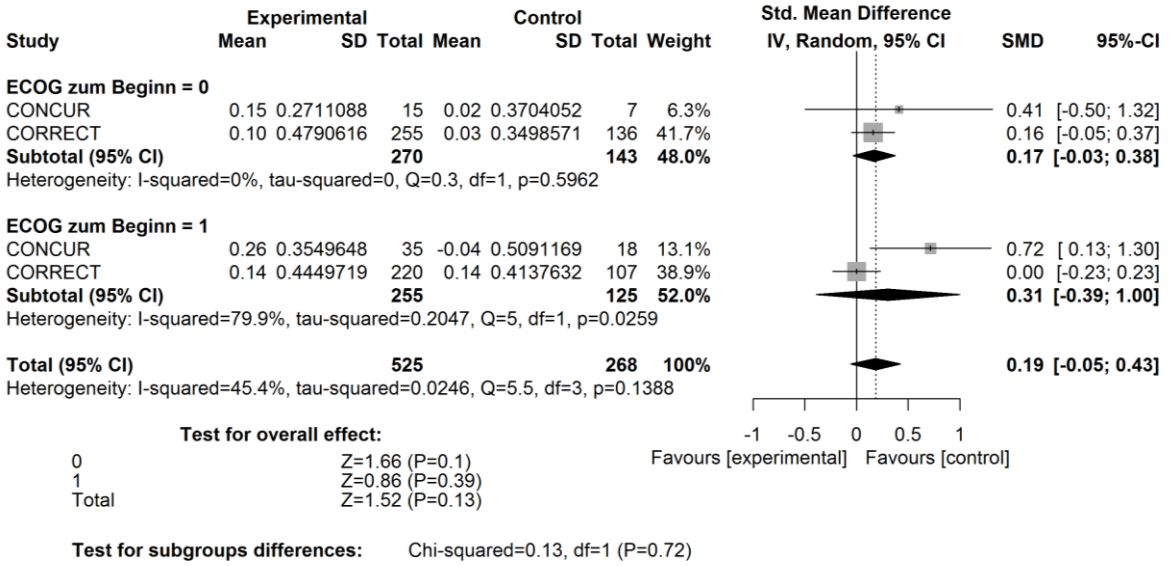


Abbildung 312: Meta-Analyse zum EQ-5D für „Pain/Discomfort“ nach ECOG-Status zu Studieneinschluss aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

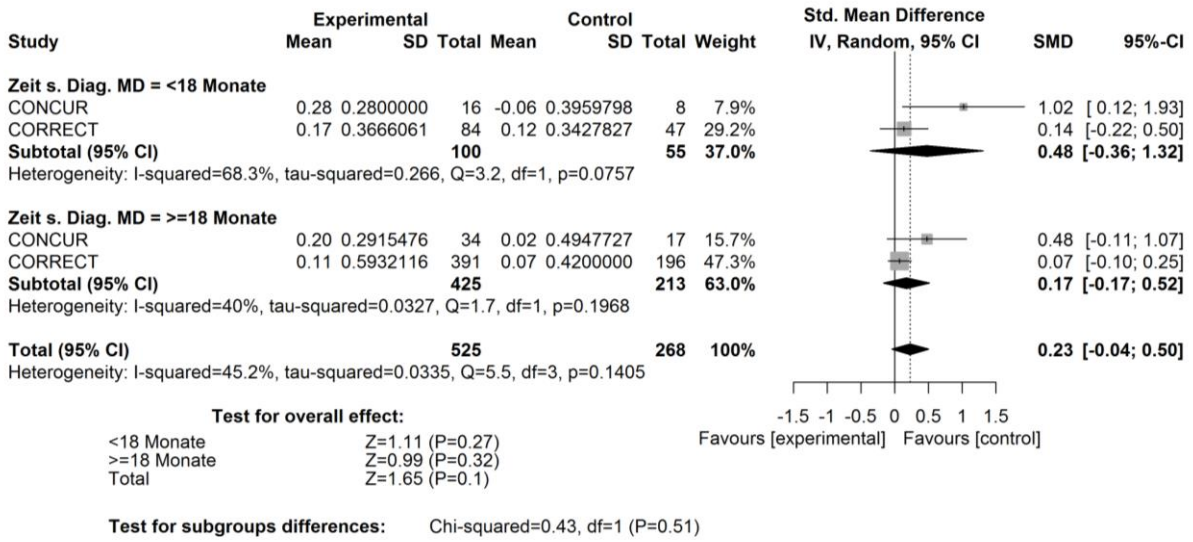


Abbildung 313: Meta-Analyse zum EQ-5D für „Pain/Discomfort“ nach Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

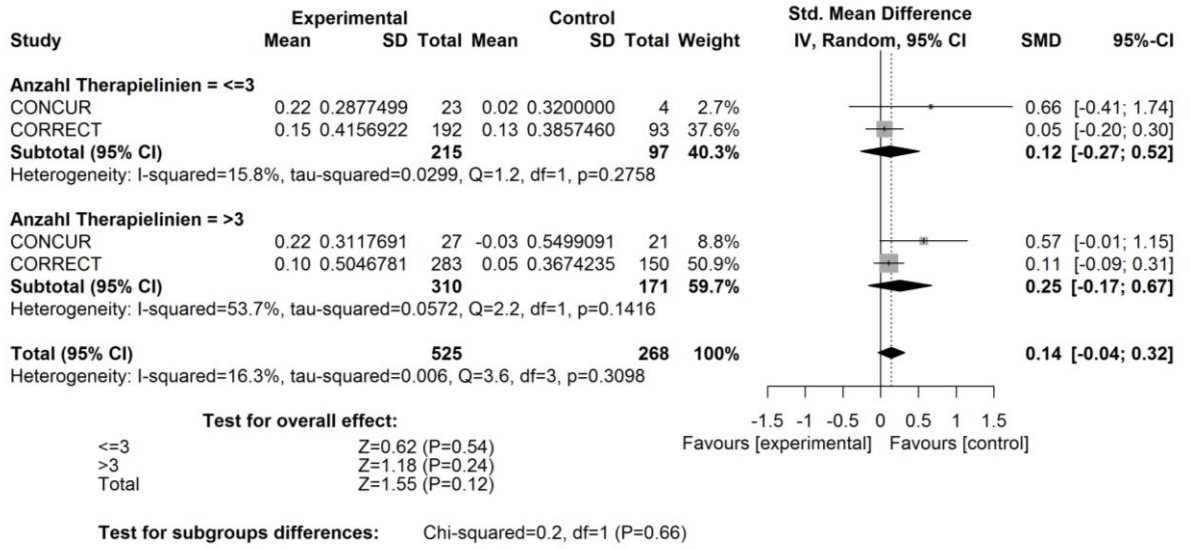


Abbildung 314: Meta-Analyse zum EQ-5D für „Pain/Discomfort“ nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

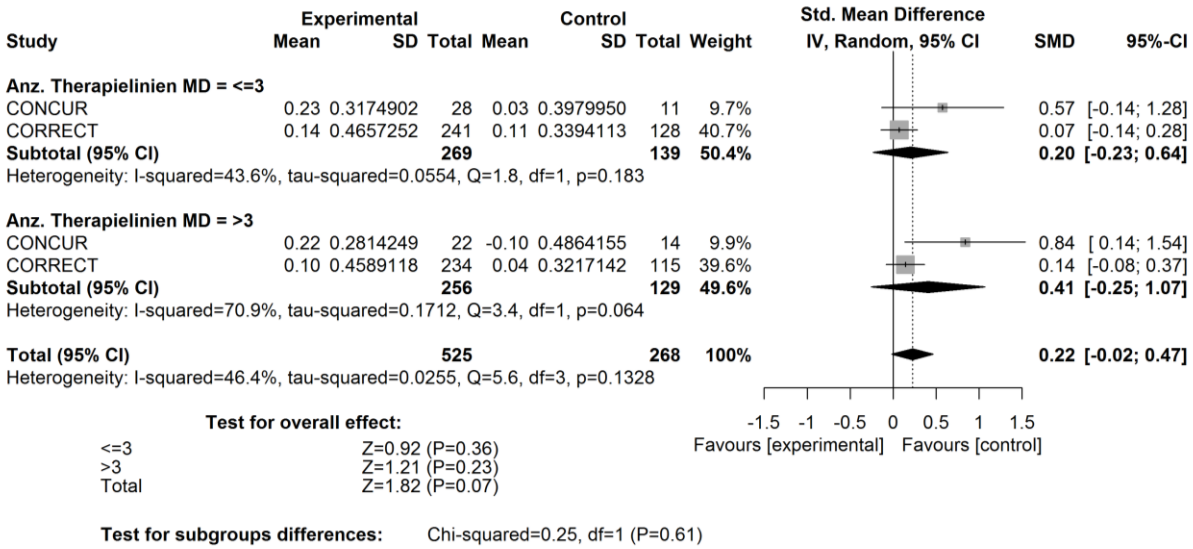


Abbildung 315: Meta-Analyse zum EQ-5D für „Pain/Discomfort“ nach Anzahl vorheriger Therapielinien seit Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

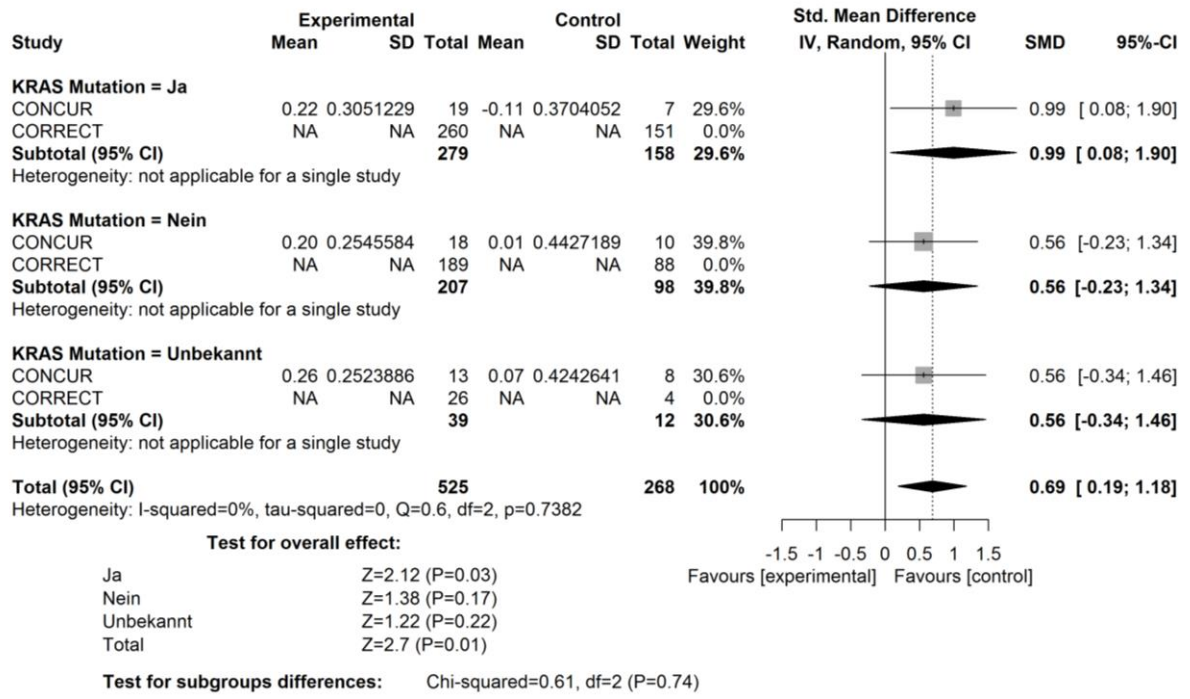


Abbildung 316: Meta-Analyse zum EQ-5D für „Pain/Discomfort“ nach KRAS-Mutation aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

EQ-5D Anxiety/Depression

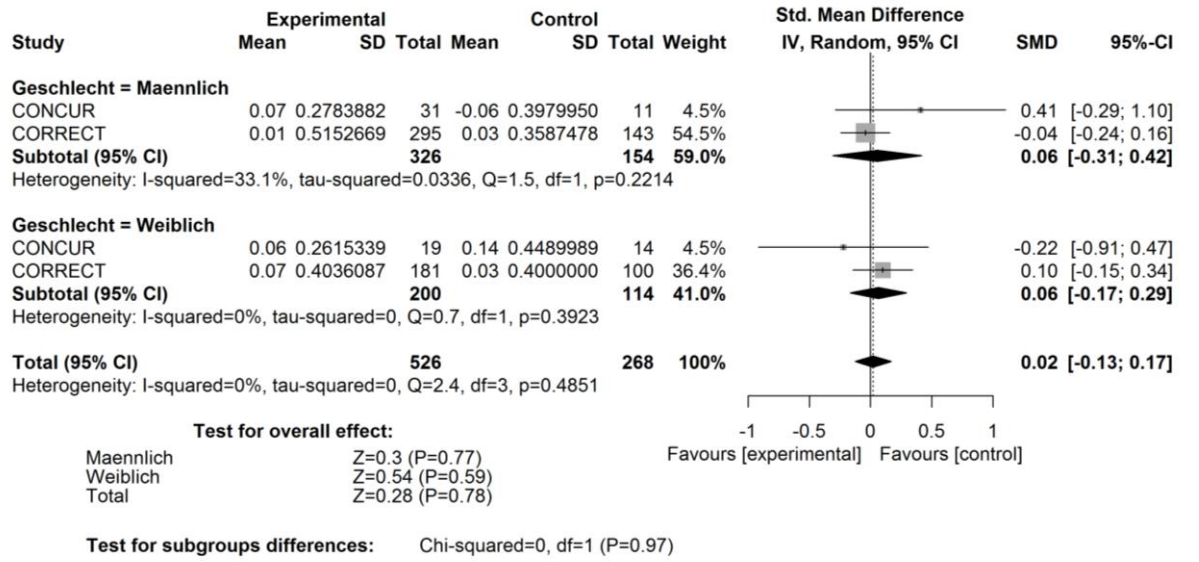


Abbildung 317: Meta-Analyse zum EQ-5D für „Anxiety/Depression“ nach Geschlecht aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

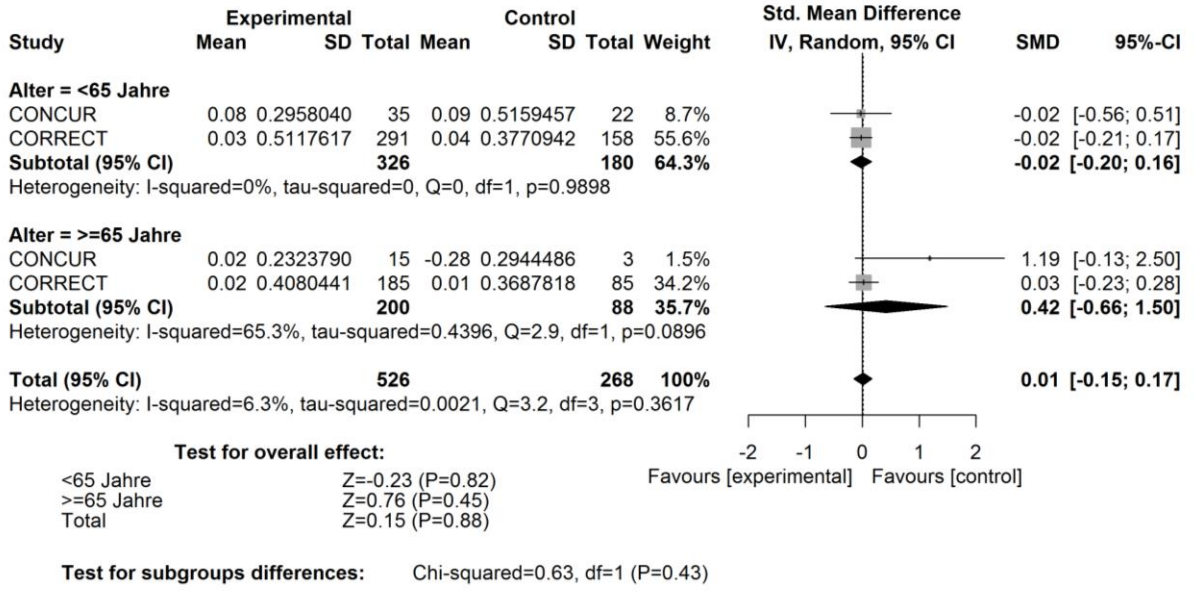


Abbildung 318: Meta-Analyse zum EQ-5D für „Anxiety/Depression“ nach Alter aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

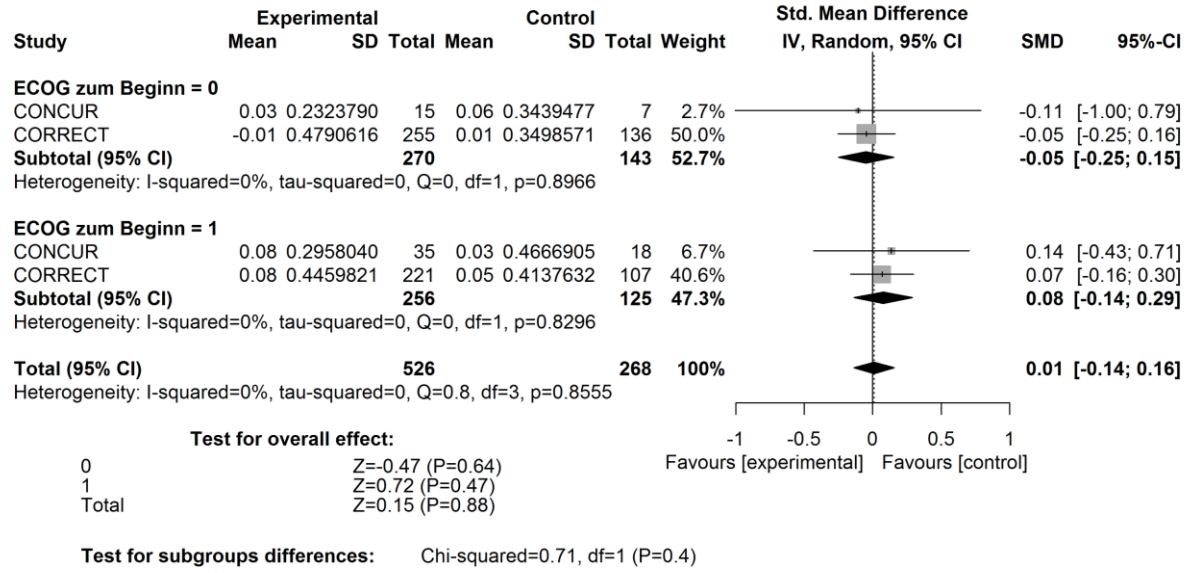


Abbildung 319: Meta-Analyse zum EQ-5D für „Anxiety/Depression“ nach ECOG-Status zu Studieneinschluss aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

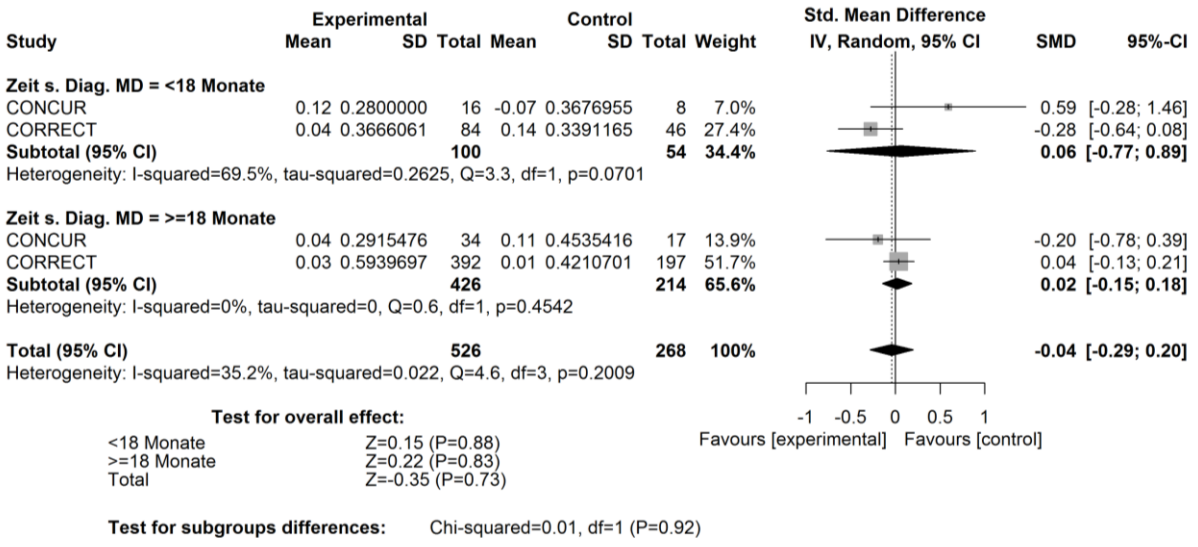


Abbildung 320: Meta-Analyse zum EQ-5D für „Anxiety/Depression“ nach Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

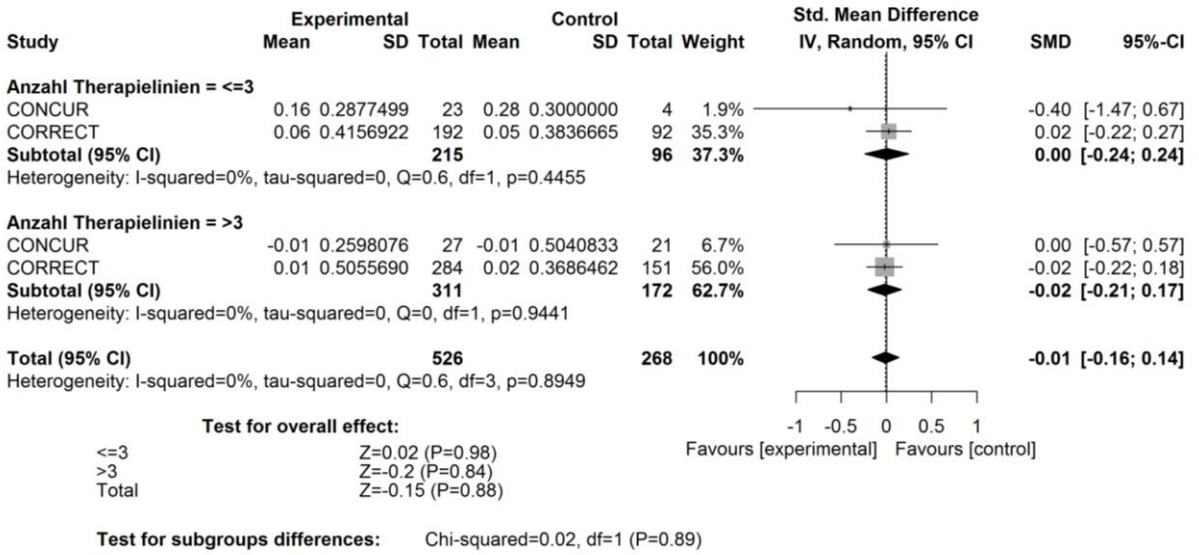


Abbildung 321: Meta-Analyse zum EQ-5D für „Anxiety/Depression“ nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

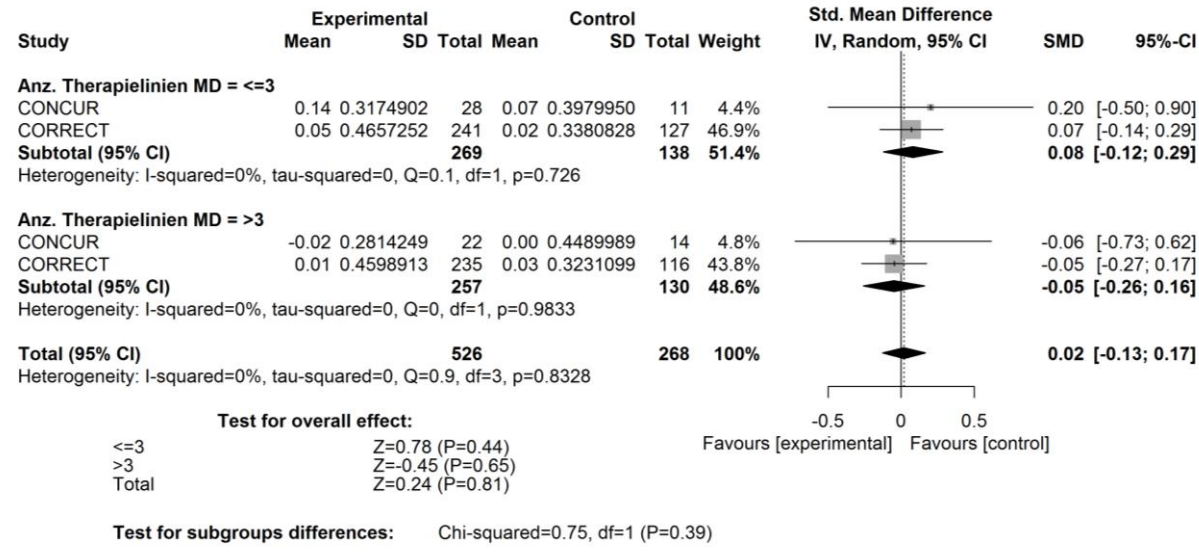


Abbildung 322: Meta-Analyse zum EQ-5D für „Anxiety/Depression“ nach Anzahl vorheriger Therapielinien seit Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

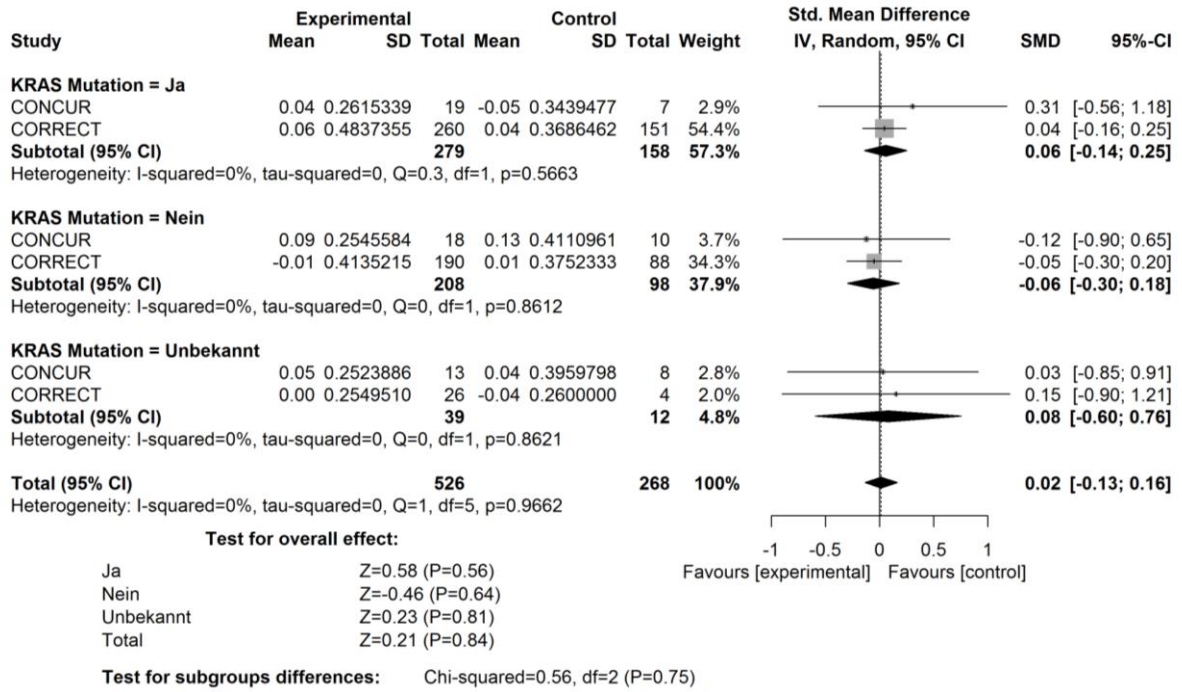


Abbildung 323: Meta-Analyse zum EQ-5D für „Anxiety/Depression“ nach KRAS-Mutation aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Zusammenfassend ergibt sich aus den Analysen zu Subgruppeneffekten zur Lebensqualität aus den globalen, die generelle Lebensqualität betreffenden Fragen aus dem Instrument EQ-5D kein Hinweis auf signifikante und klinisch relevante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen in den untersuchten Subgruppen. Einige wenige Unterschiede, die formal die statistische Signifikanzgrenze erfüllen, sind im Rahmen einer statistischen Unschärfe als Zufallsbefunde zu werten, zumal sie nicht konsistent über die untersuchten Einzelpopulationen hinweg auftreten und damit keine klinische Plausibilität aufweisen.

4.3.1.3.2.6.6 Time to Event-Analysen für unerwünschte Ereignisse aus RCT CORRECT und Label-konformer Teilpopulation RCT CONCUR

Meta-Analysen der Zeit bis zum Auftreten des ersten UE vom Grad 3 + 4 nach Subgruppe

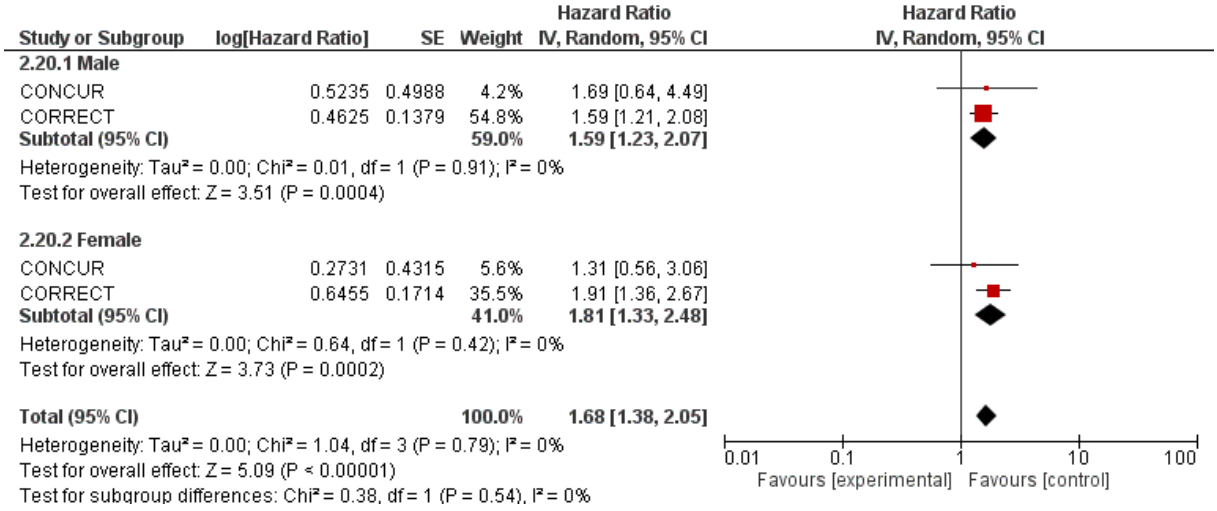


Abbildung 324: Meta-Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten UE vom Grad 3 + 4 nach Geschlecht aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Für die Subgruppenanalyse nach Geschlecht zeigt sich kein Hinweis auf Interaktion mit dem Faktor Behandlung, so dass die Gesamtpopulation für die Herleitung des Zusatznutzens herangezogen werden kann.

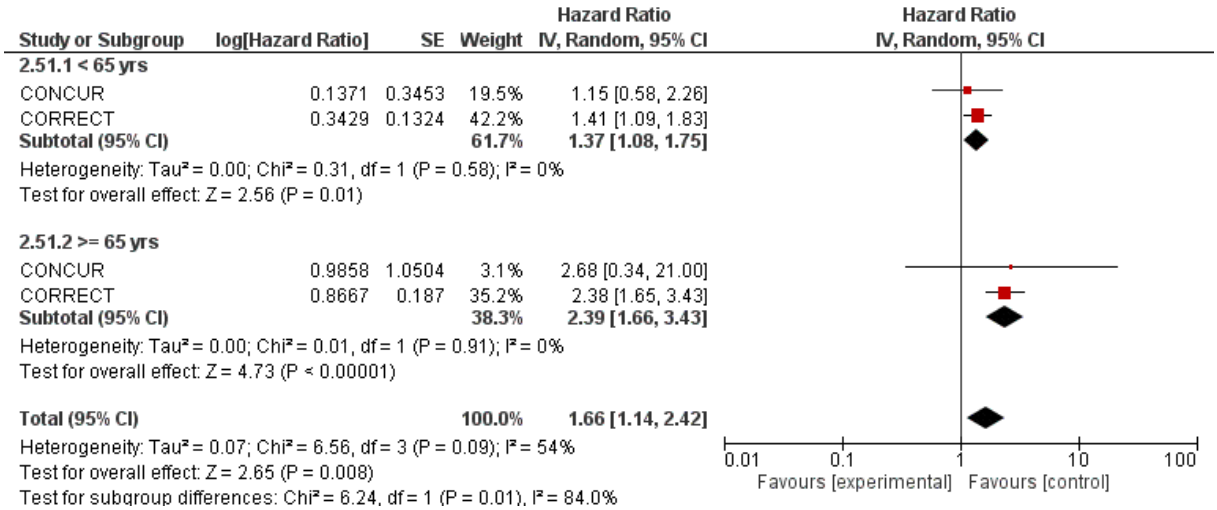


Abbildung 325: Meta-Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten UE vom Grad 3 + 4 nach Alter aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Für die Subgruppenanalyse nach Altersgruppe zeigt sich ein Hinweis auf Interaktion mit dem Faktor Behandlung. Die Interaktion ist rein quantitativ. Eine biologische Rationale für diesen Effekt gibt es nicht, so dass die Gesamtpopulation für die Herleitung des Zusatznutzens herangezogen wird.

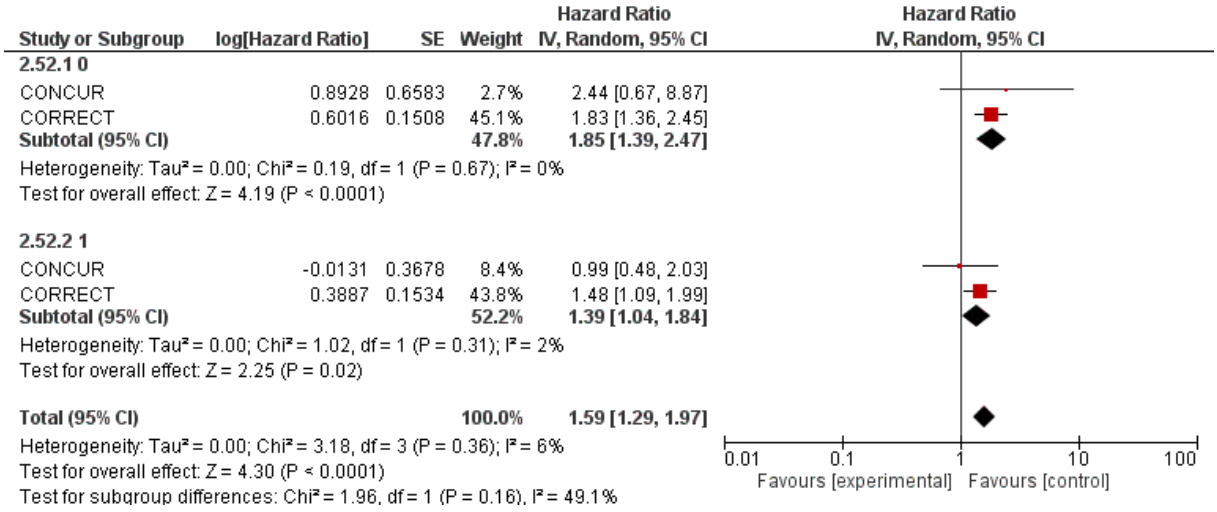


Abbildung 326: Meta-Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten UE vom Grad 3 + 4 nach ECOG-Status aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Für die Subgruppenanalyse nach ECOG-Status bei Studieneinschluss zeigt sich kein Hinweis auf Interaktion mit dem Faktor Behandlung, so dass die Gesamtpopulation für die Herleitung des Zusatznutzens herangezogen wird.

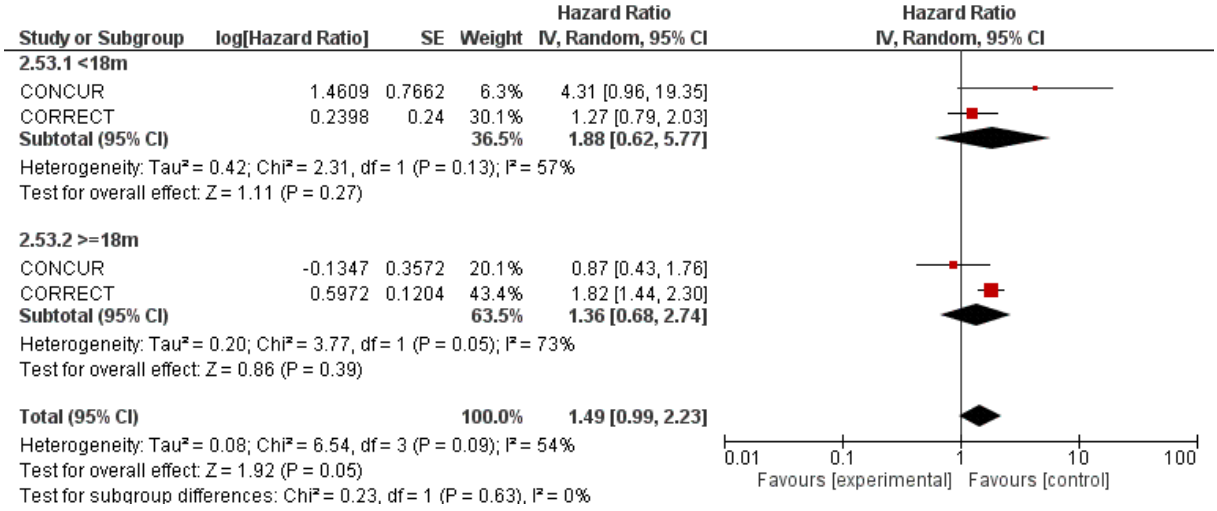


Abbildung 327: Meta-Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten UE vom Grad 3 + 4 nach Zeit seit Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Für die Subgruppenanalyse nach Zeit seit Diagnose der metastasierten Erkrankung zeigt sich ein Hinweis auf Interaktion mit dem Faktor Behandlung. Die Interaktion ist rein quantitativ. Eine biologische Rationale für diesen Effekt gibt es nicht, so dass die Gesamtpopulation für die Herleitung des Zusatznutzens herangezogen wird.

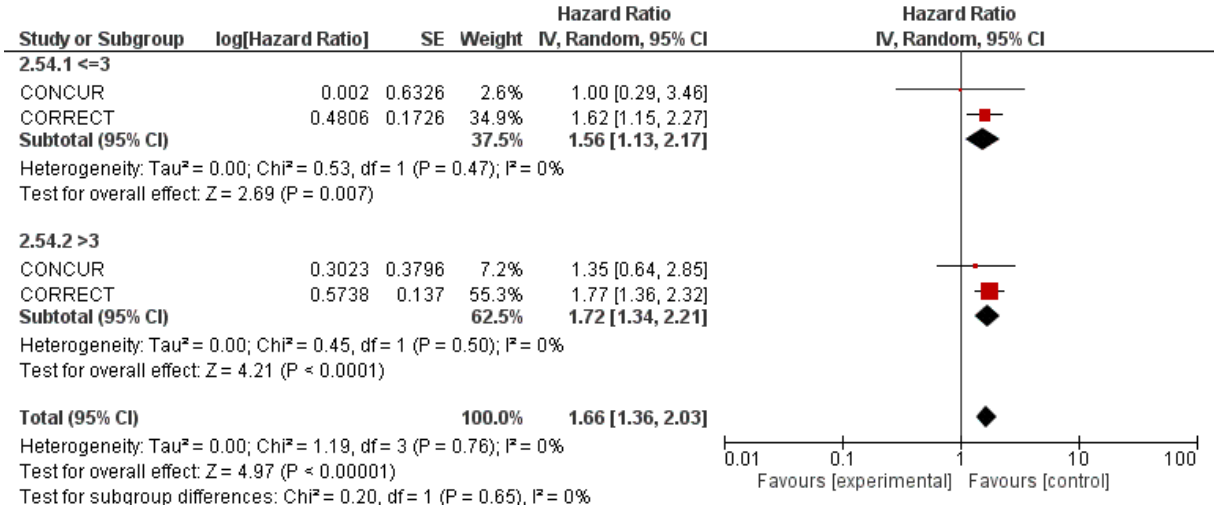


Abbildung 328: Meta-Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten UE vom Grad 3 + 4 nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Für die Subgruppenanalyse nach Anzahl vorheriger Therapielinien zeigt sich kein Hinweis auf Interaktion mit dem Faktor Behandlung, so dass die Gesamtpopulation für die Herleitung des Zusatznutzens herangezogen werden kann.

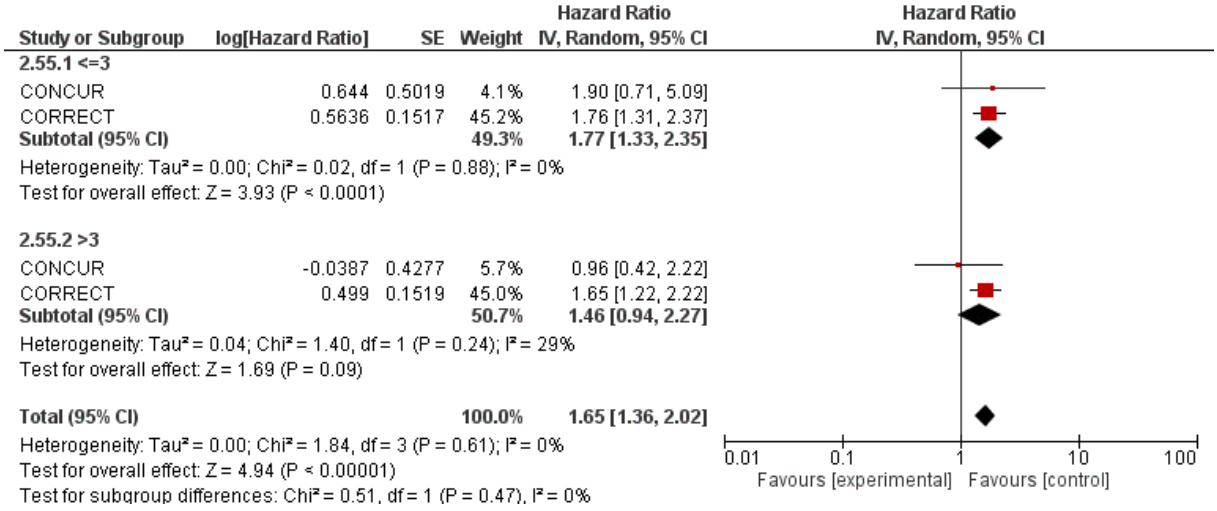


Abbildung 329: Meta-Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten UE vom Grad 3 + 4 nach Anzahl vorheriger Therapielinien bei Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Für die Subgruppenanalyse nach Anzahl vorheriger Therapien bei Diagnose der metastasierten Erkrankung zeigt sich kein Hinweis auf Interaktion mit dem Faktor

Behandlung, so dass die Gesamtpopulation für die Herleitung des Zusatznutzens herangezogen werden kann.

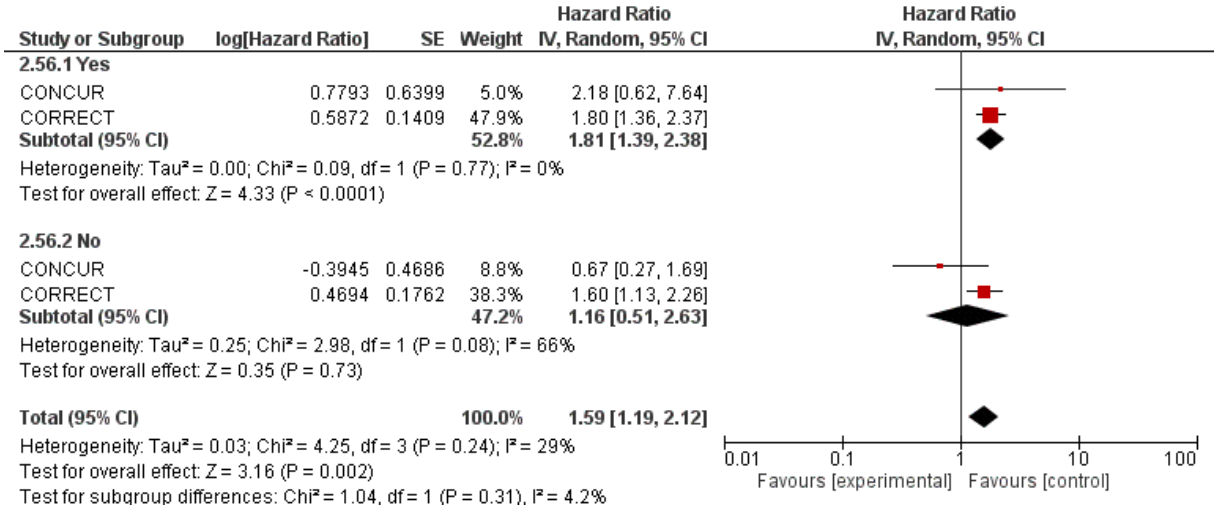


Abbildung 330: Meta-Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten UE vom Grad 3 + 4 nach KRAS-Status aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Für die Subgruppenanalyse nach KRAS-Status zeigt sich kein Hinweis auf Interaktion mit dem Faktor Behandlung, so dass die Gesamtpopulation für die Herleitung des Zusatznutzens herangezogen werden kann.

Meta-Analysen der Zeit bis zum Auftreten des ersten UE vom Grad ≥ 3 nach Subgruppe

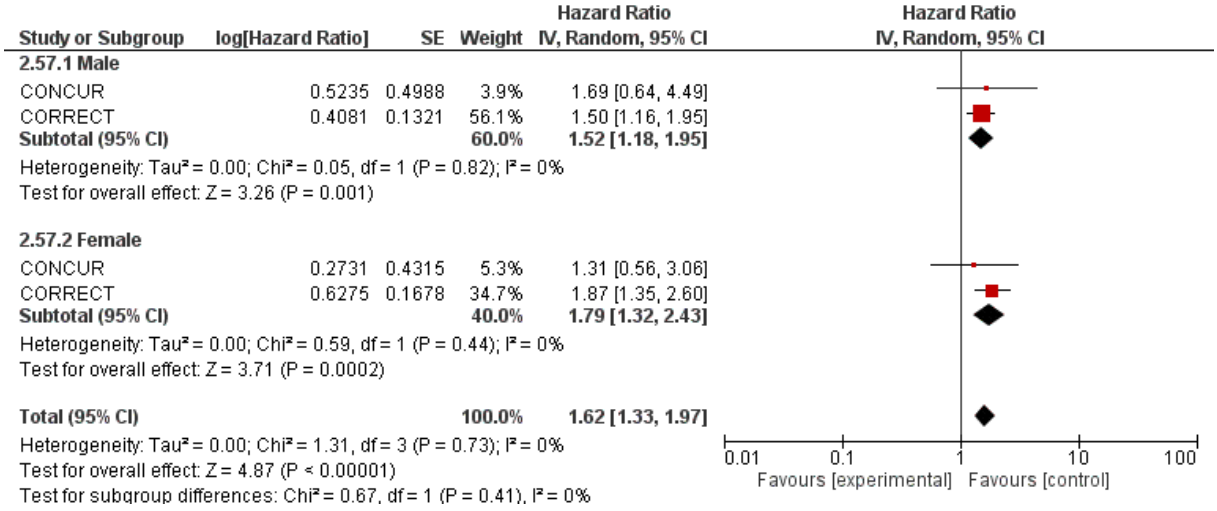


Abbildung 331: Meta-Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten UE vom Grad ≥ 3 nach Geschlecht aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Für die Subgruppenanalyse nach Geschlecht zeigt sich kein Hinweis auf Interaktion mit dem Faktor Behandlung, so dass die Gesamtpopulation für die Herleitung des Zusatznutzens herangezogen werden kann.

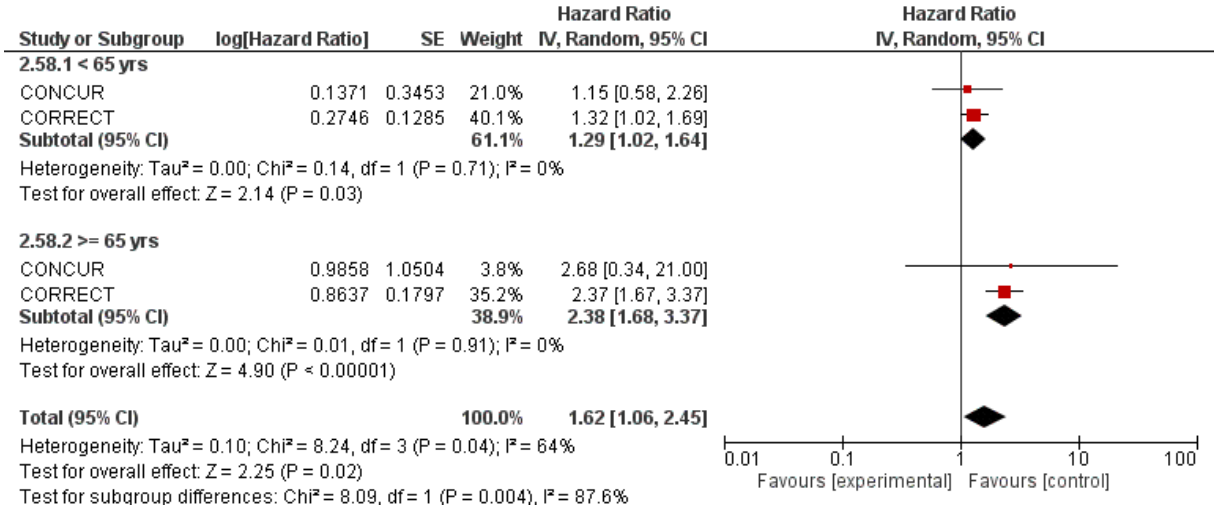


Abbildung 332: Meta-Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten UE vom Grad ≥ 3 nach Alter aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Für die Subgruppenanalyse nach Altersgruppe zeigt sich ein Beleg auf Interaktion mit dem Faktor Behandlung. Die Interaktion ist rein quantitativ. Eine biologische Rationale für diesen Effekt gibt es nicht, so dass die Gesamtpopulation für die Herleitung des Zusatznutzens herangezogen wird.

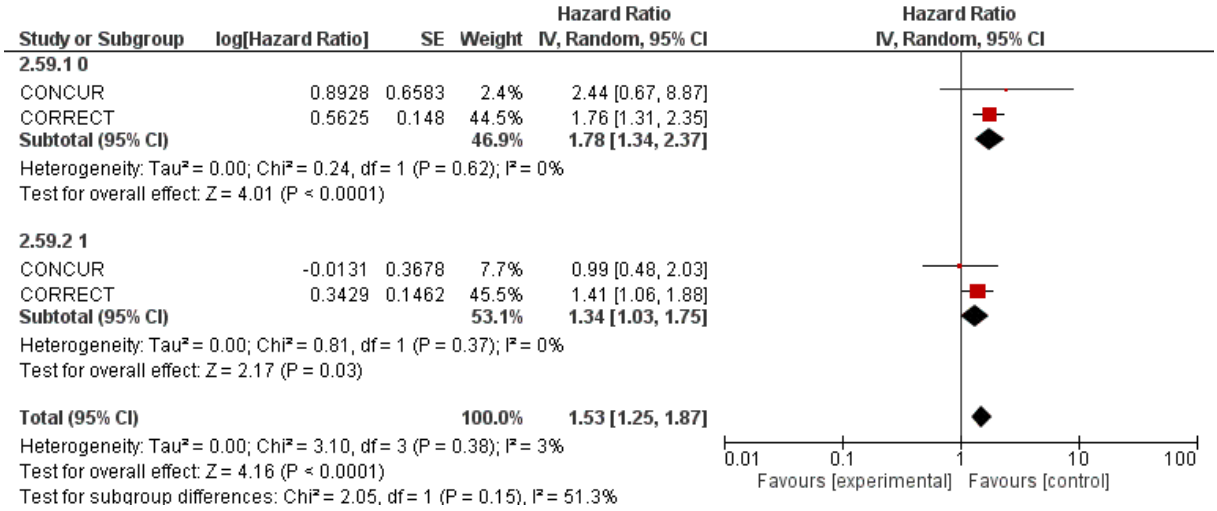


Abbildung 333: Meta-Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten UE vom Grad ≥ 3 nach ECOG-Status aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Für die Subgruppenanalyse nach ECOG-Status zu Studieneinschluss zeigt sich kein Hinweis auf Interaktion mit dem Faktor Behandlung, so dass die Gesamtpopulation für die Herleitung des Zusatznutzens herangezogen wird.

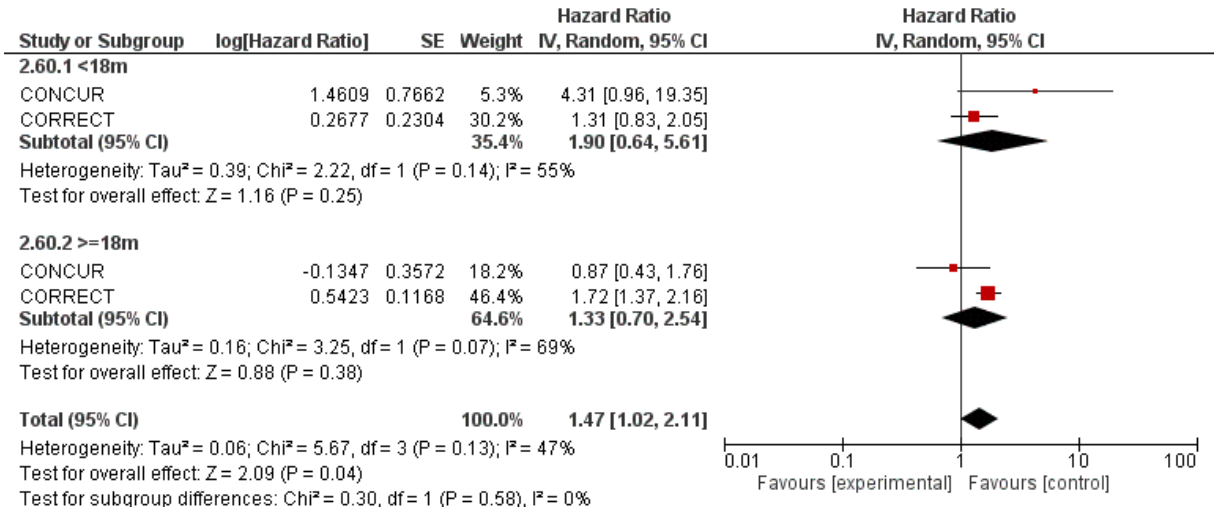


Abbildung 334: Meta-Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten UE vom Grad ≥ 3 nach Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Für die Subgruppenanalyse nach Zeit seit der Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung zeigt sich ein Hinweis auf Interaktion mit dem Faktor Behandlung. Die Interaktion ist rein quantitativ. Eine biologische Rationale für diesen Effekt gibt es nicht, so dass die Gesamtpopulation für die Herleitung des Zusatznutzens herangezogen werden kann.

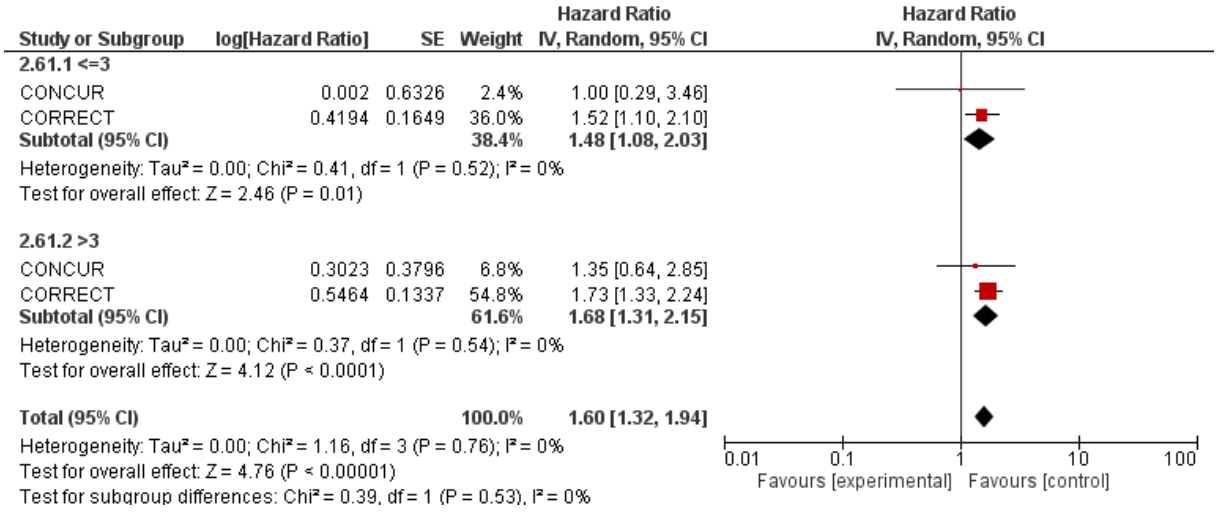


Abbildung 335: Meta-Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten UE vom Grad ≥ 3 nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Für die Subgruppenanalyse nach Anzahl vorheriger Therapielinien zeigt sich kein Hinweis auf Interaktion mit dem Faktor Behandlung, so dass die Gesamtpopulation für die Herleitung des Zusatznutzens herangezogen werden kann.

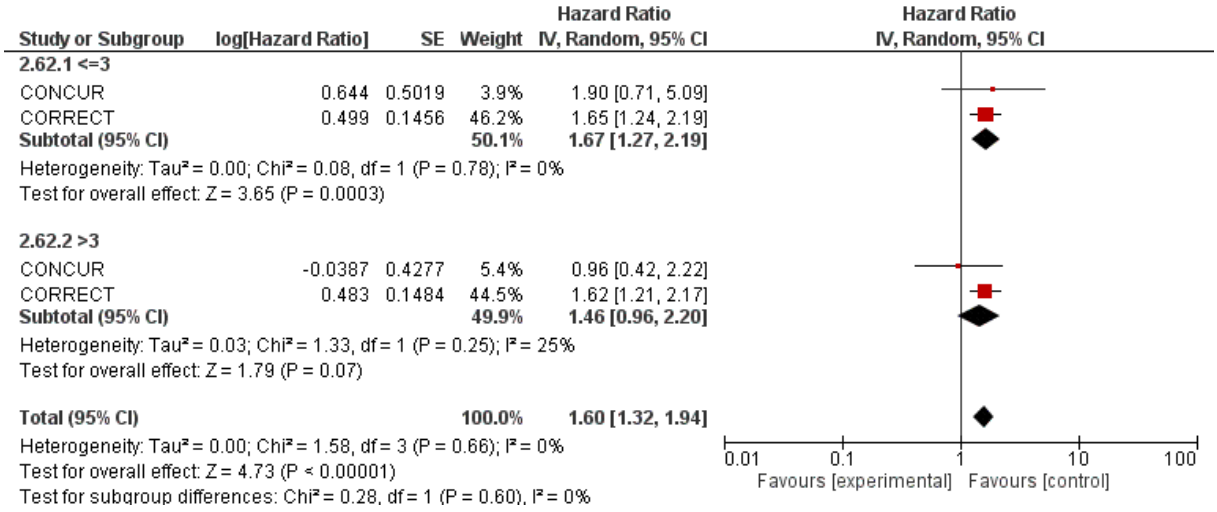


Abbildung 336: Meta-Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten UE vom Grad ≥ 3 nach Anzahl vorheriger Therapielinien bei Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Für die Subgruppenanalyse nach Anzahl vorheriger Therapielinien bei Diagnose der metastasierten Erkrankung zeigt sich kein Hinweis auf Interaktion mit dem Faktor Behandlung, so dass die Gesamtpopulation für die Herleitung des Zusatznutzens herangezogen werden kann.

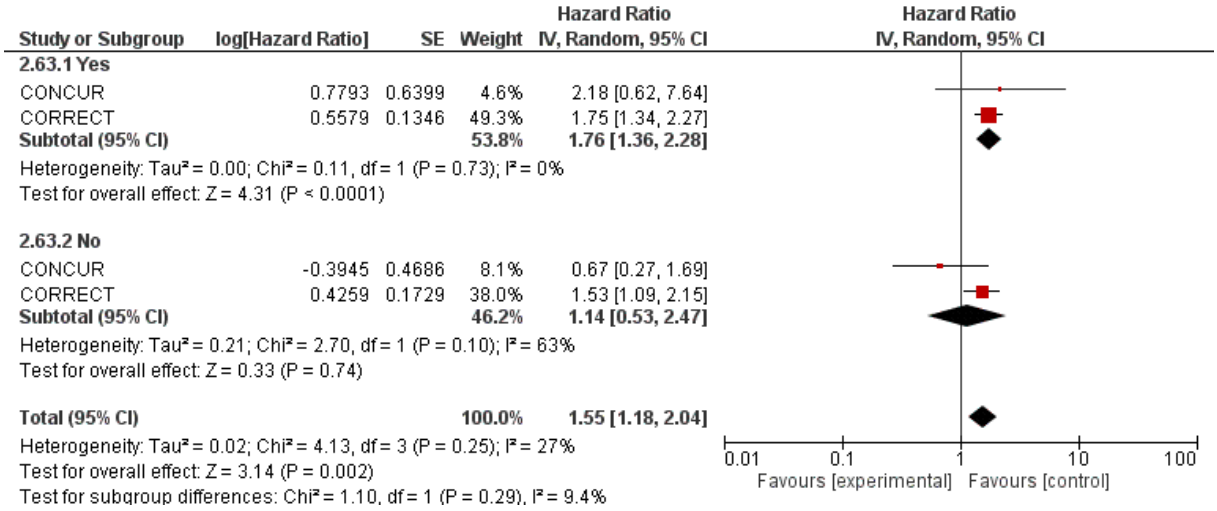


Abbildung 337: Meta-Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten UE vom Grad ≥ 3 nach KRAS-Status aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Für die Subgruppenanalyse nach KRAS-Status zeigt sich kein Hinweis auf Interaktion mit dem Faktor Behandlung, so dass die Gesamtpopulation für die Herleitung des Zusatznutzens herangezogen werden kann.

Meta-Analysen der Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE nach Subgruppe

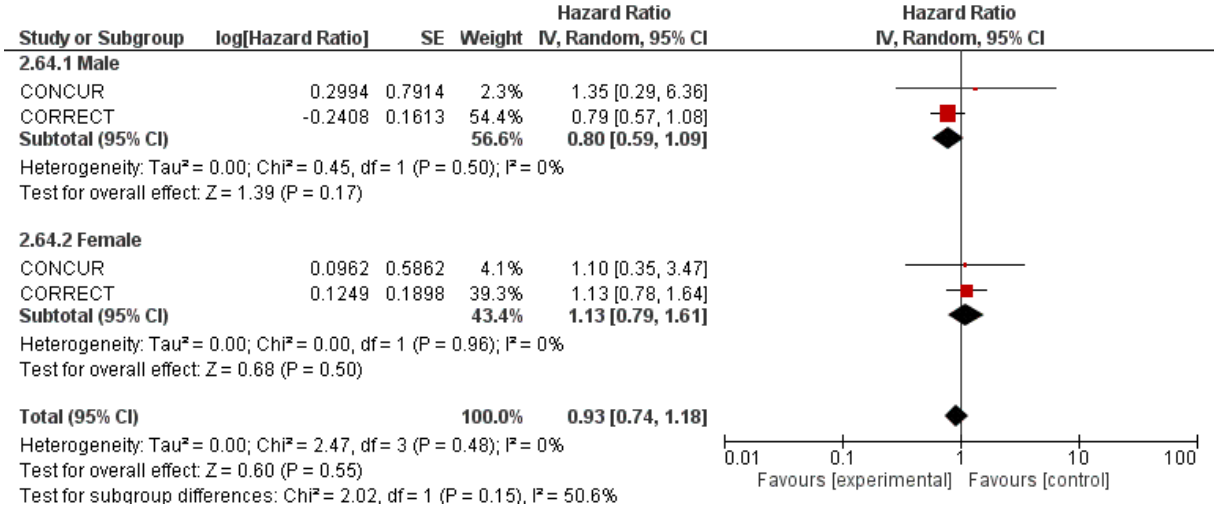


Abbildung 338: Meta-Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE nach Geschlecht aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Für die Subgruppenanalyse nach Geschlecht zeigt sich kein Hinweis auf Interaktion mit dem Faktor Behandlung, so dass die Gesamtpopulation für die Herleitung des Zusatznutzens herangezogen wird.

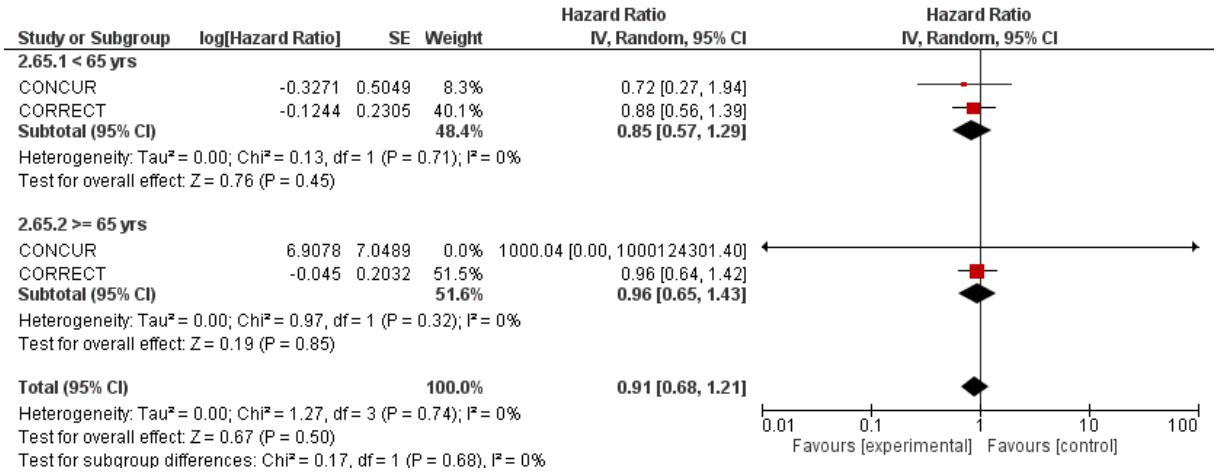


Abbildung 339: Meta-Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE nach Alter aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Für die Subgruppenanalyse nach Altersgruppe zeigt sich kein Hinweis auf Interaktion mit dem Faktor Behandlung, so dass die Gesamtpopulation für die Herleitung des Zusatznutzens herangezogen werden kann.

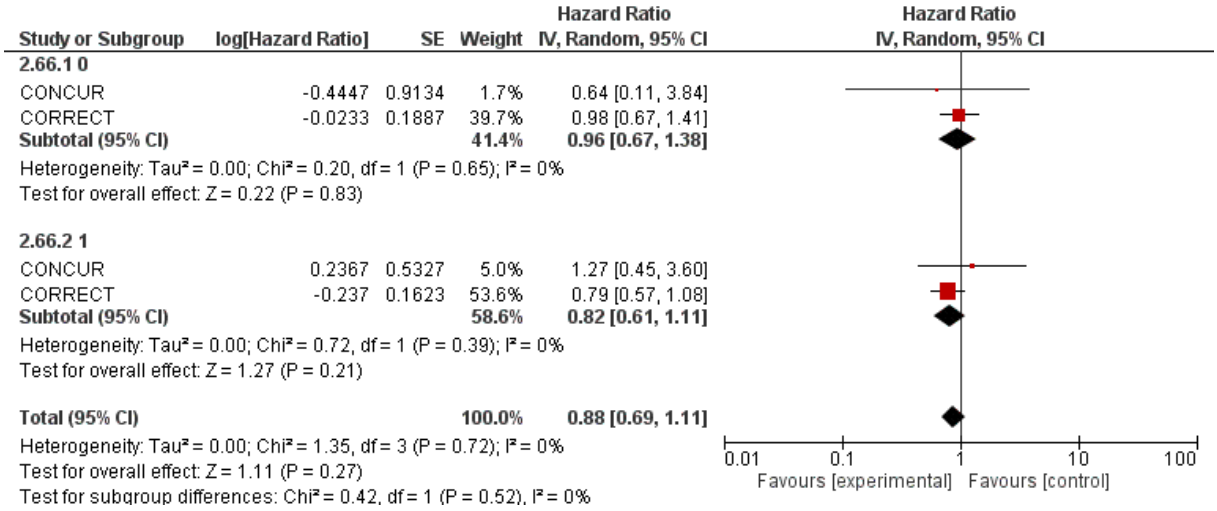


Abbildung 340: Meta-Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE nach ECOG-Status aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Für die Subgruppenanalyse nach ECOG-Status zu Studieneinschluss zeigt sich kein Hinweis auf Interaktion mit dem Faktor Behandlung, so dass die Gesamtpopulation für die Herleitung des Zusatznutzens herangezogen werden kann.

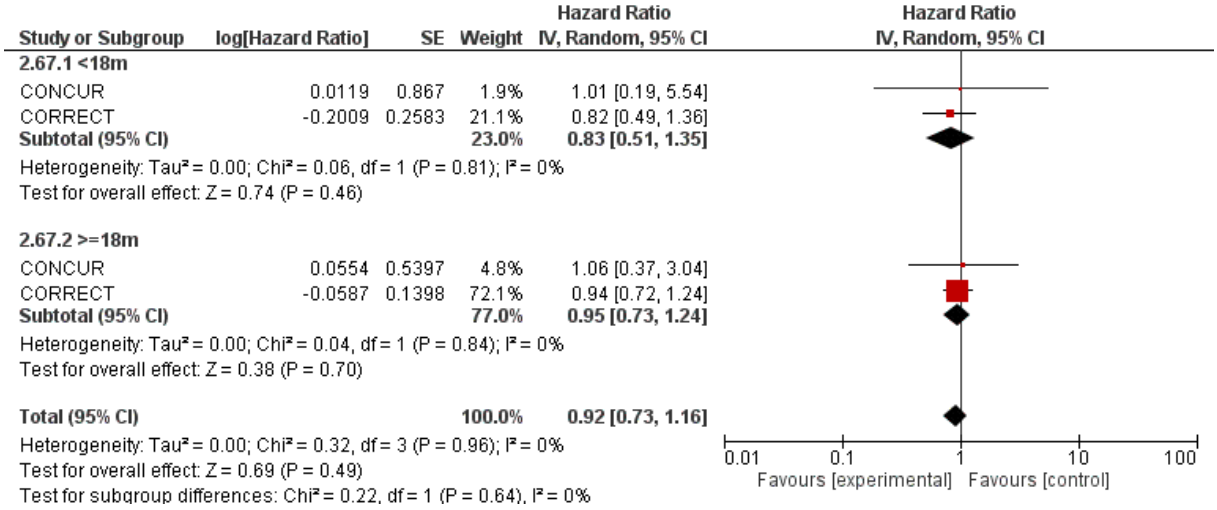


Abbildung 341: Meta-Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE nach der Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Für die Subgruppenanalyse nach Zeit seit der Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung zeigt sich kein Hinweis auf Interaktion mit dem Faktor Behandlung, so dass die Gesamtpopulation für die Herleitung des Zusatznutzens herangezogen werden kann.

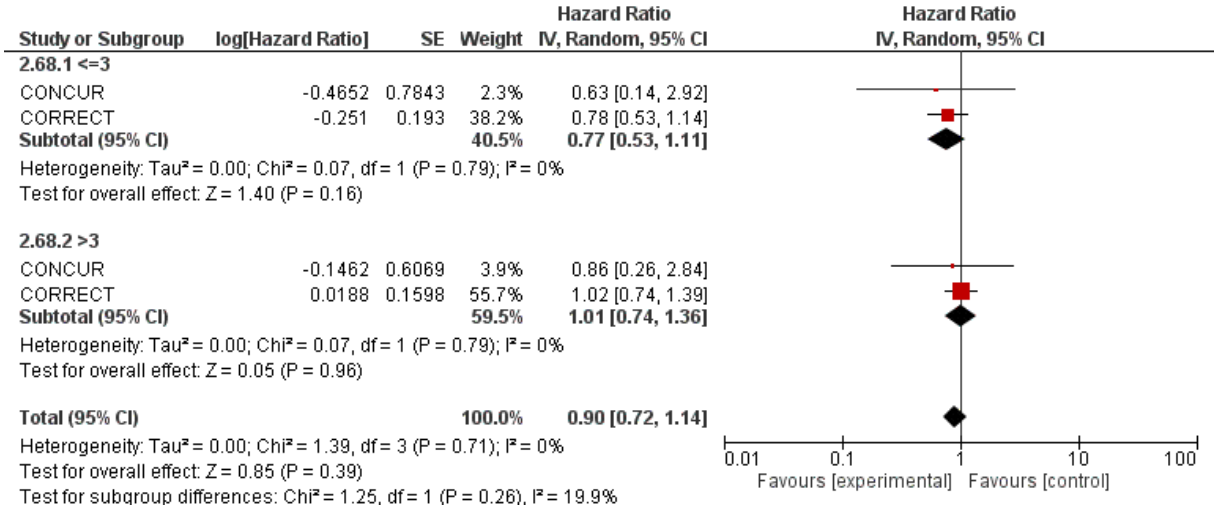


Abbildung 342: Meta-Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Für die Subgruppenanalyse nach Anzahl vorheriger Therapielinien zeigt sich kein Hinweis auf Interaktion mit dem Faktor Behandlung, so dass die Gesamtpopulation für die Herleitung des Zusatznutzens herangezogen werden kann.

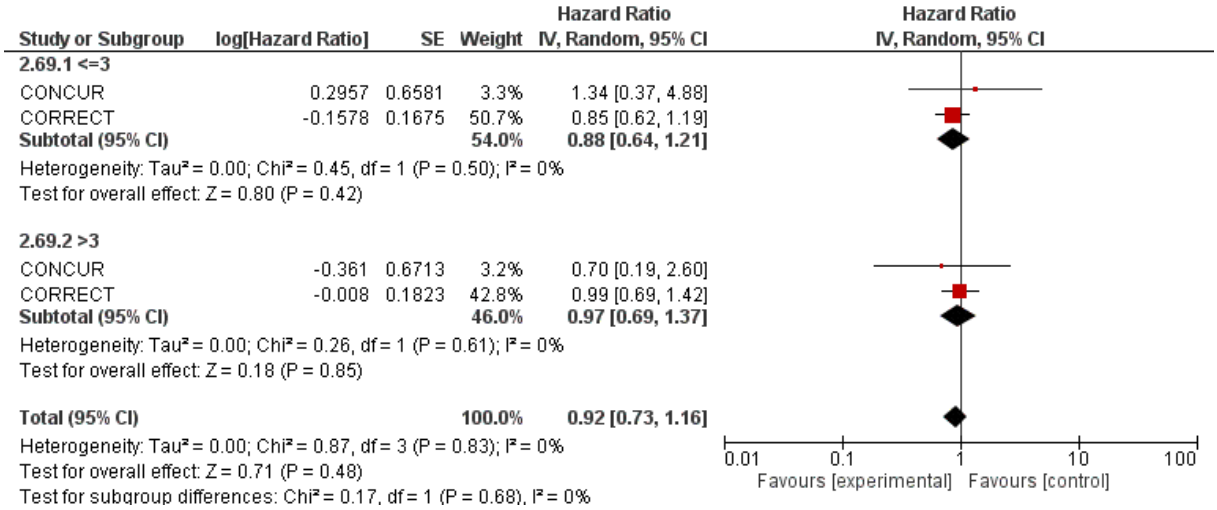


Abbildung 343: Meta-Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE nach Anzahl vorheriger Therapielinien bei Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Für die Subgruppenanalyse nach Anzahl vorheriger Therapielinien bei Diagnose der metastasierten Erkrankung zeigt sich kein Hinweis auf Interaktion mit dem Faktor Behandlung, so dass die Gesamtpopulation für die Herleitung des Zusatznutzens herangezogen werden kann.

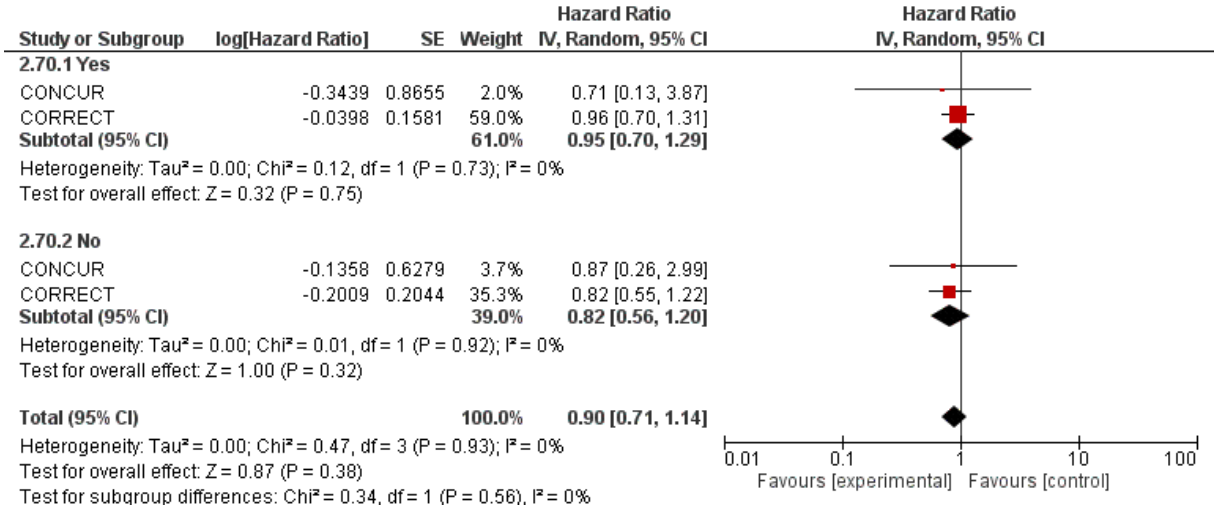


Abbildung 344: Meta-Analyse der Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE nach KRAS-Mutation aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Für die Subgruppenanalyse nach Status der KRAS-Mutation zeigt sich kein Hinweis auf Interaktion mit dem Faktor Behandlung, so dass die Gesamtpopulation für die Herleitung des Zusatznutzens herangezogen werden kann.

Meta-Analysen zu für UE Grad ≥ 4 sowie für UE, die zum dauerhaften Studienabbruch führten, konnten nicht durchgeführt werden, da in der Label-konformen Teilpopulation der CONCUR-Studie in der Placebo-Gruppe insgesamt nur zwei Patienten ein UE mit CTCAE Grad ≥ 4 berichteten und bei keinem ein UE, das zum Studienabbruch führte, auftrat. Eine weiterführende Subgruppenanalyse macht auf Basis dieser Ereignisrate keinen Sinn.

Meta-Analysen der Art der unerwünschten Ereignisse nach Subgruppen (ergänzende Analysen der Inzidenzeffektmaße)

Meta-Analysen für UE vom Grad 3 + 4 nach Subgruppen der RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation der RCT CONCUR

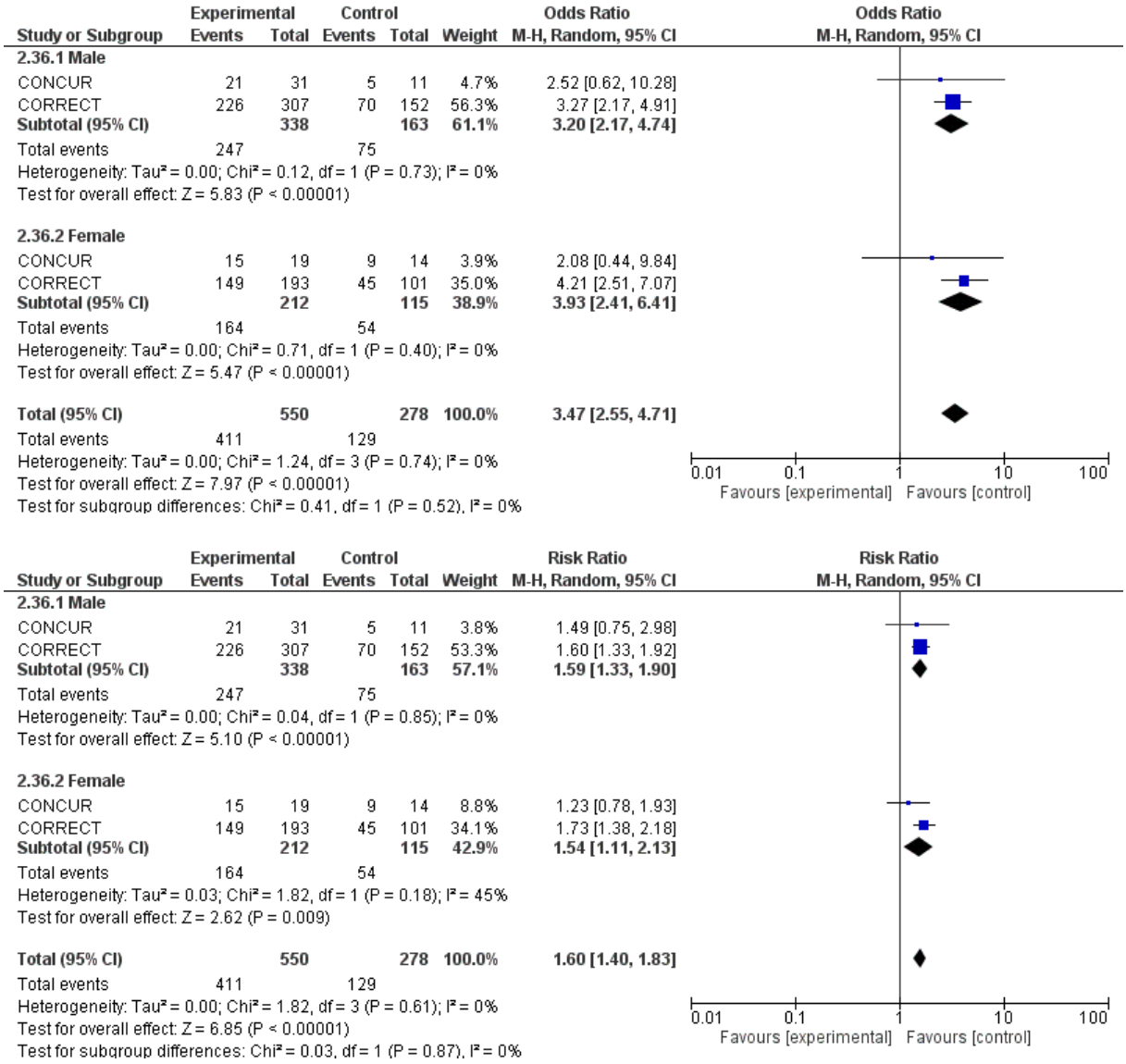


Abbildung 345: Meta-Analyse für UE von Grad 3 + 4 nach Geschlecht aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

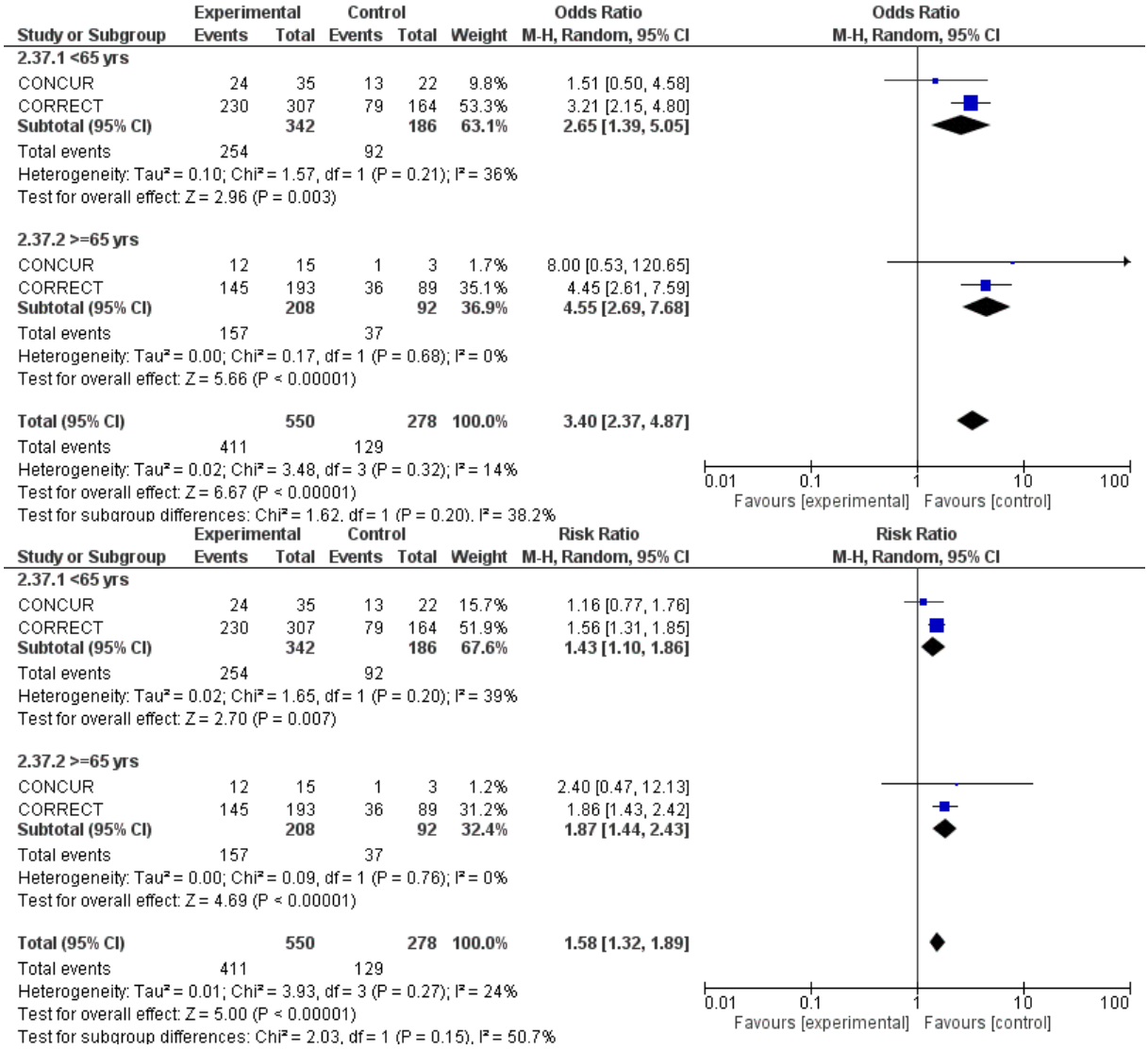


Abbildung 346: Meta-Analyse für UE von Grad 3 + 4 nach Alter aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

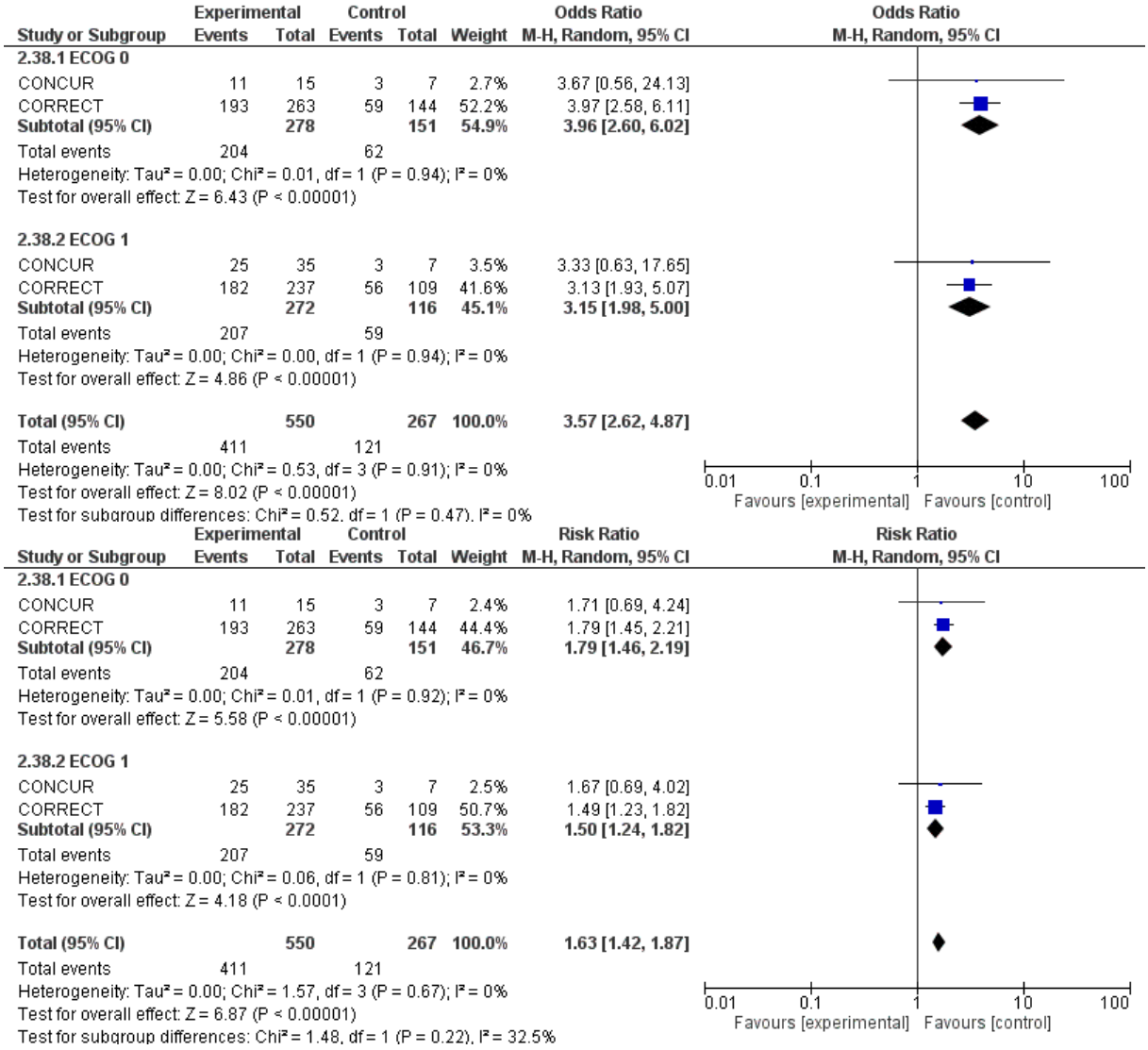


Abbildung 347: Meta-Analyse für UE von Grad 3 + 4 nach ECOG-Status aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

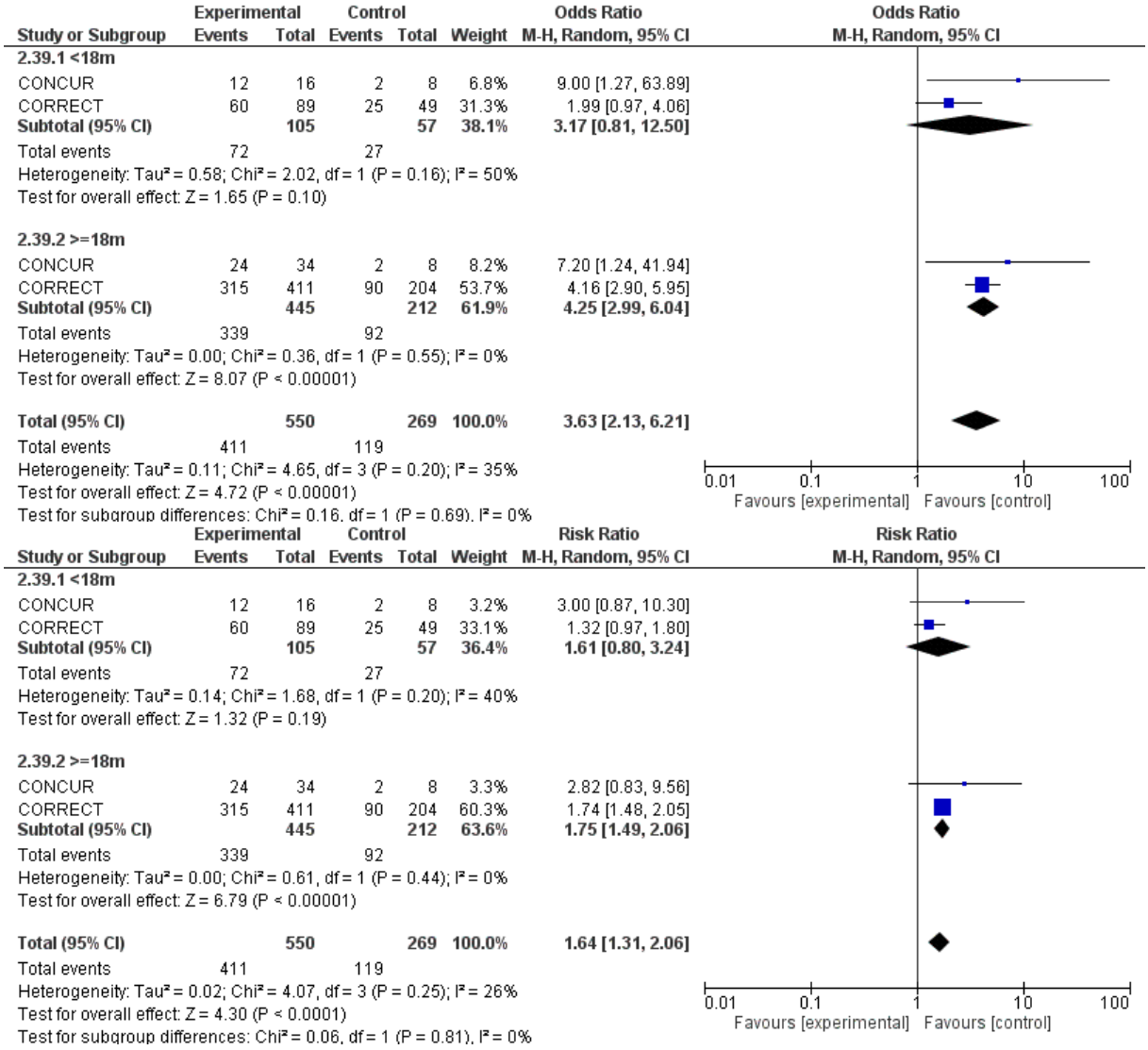


Abbildung 348: Meta-Analyse für UE von Grad 3 + 4 nach der Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

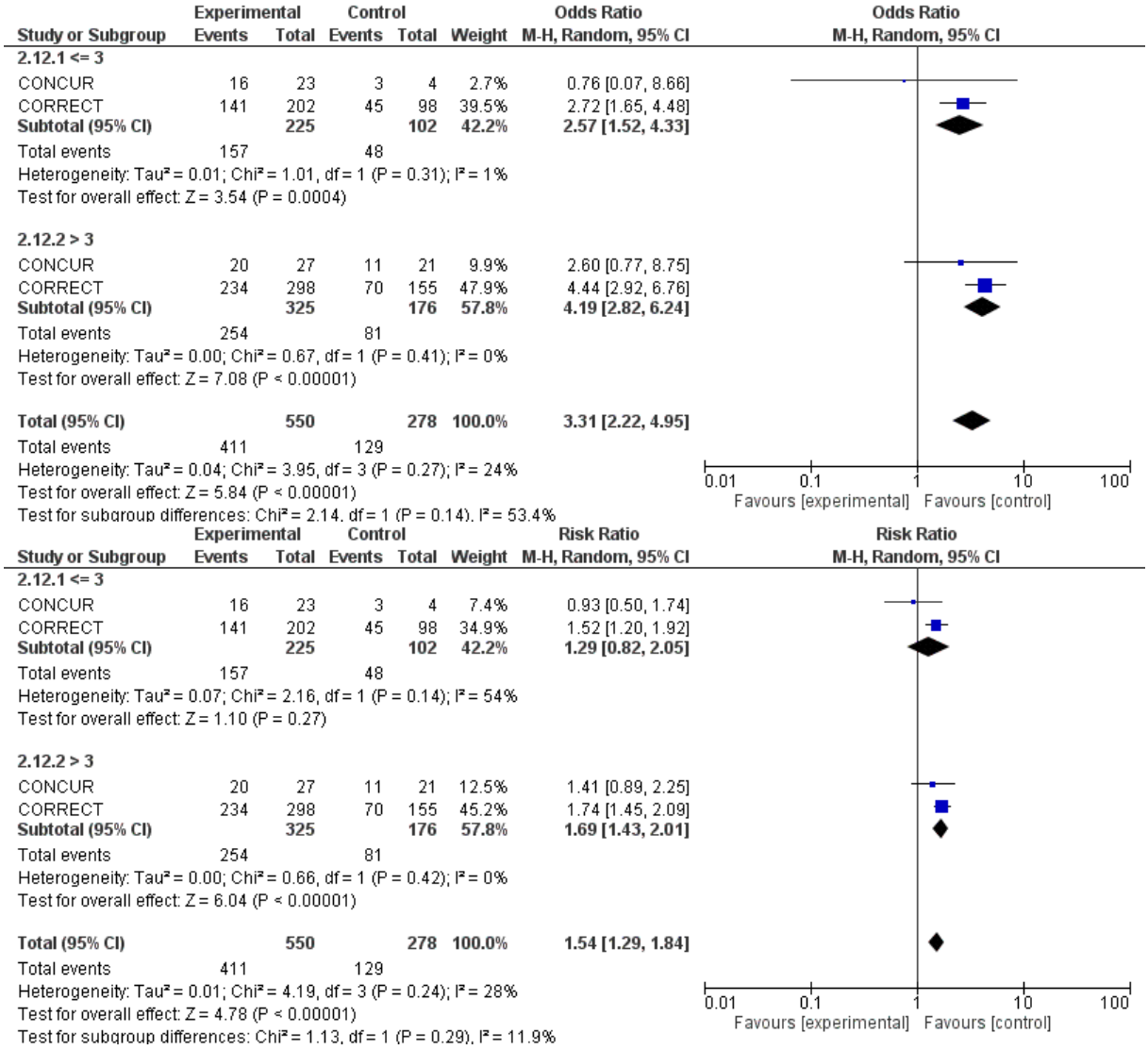


Abbildung 349: Meta-Analyse für UE von Grad 3 + 4 nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

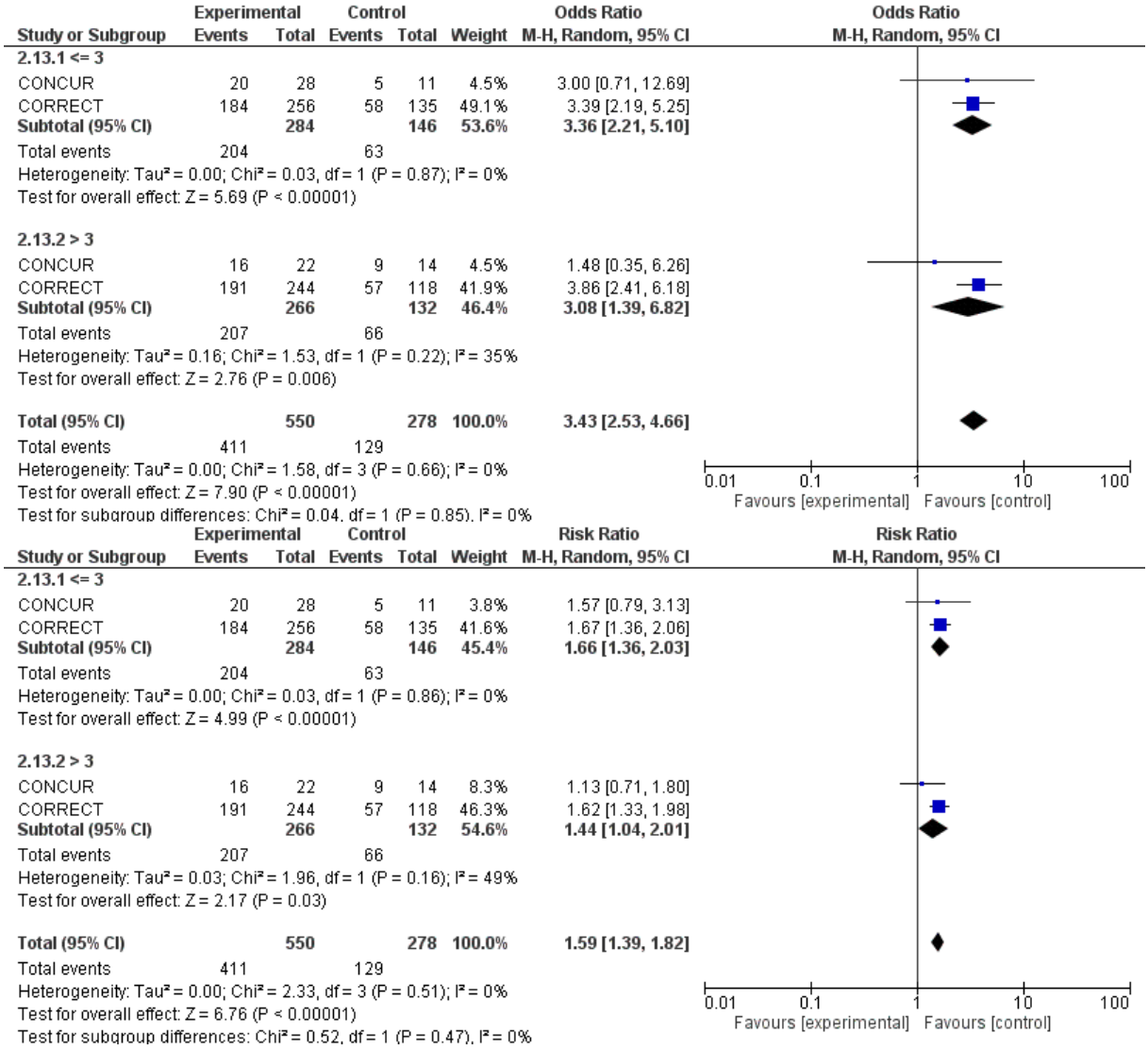


Abbildung 350: Meta-Analyse für UE von Grad 3 + 4 nach Anzahl vorheriger Therapielinien bei Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

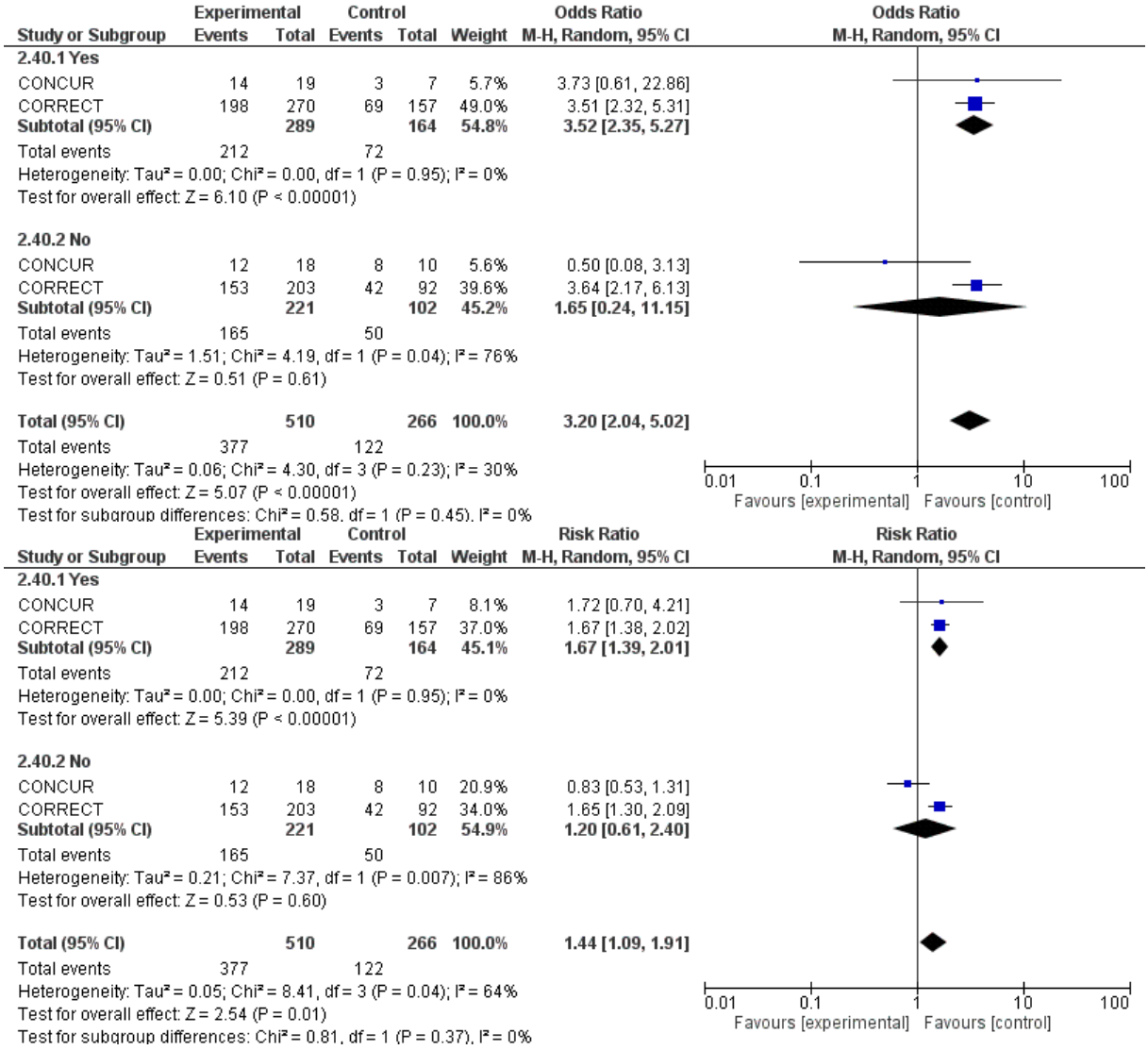


Abbildung 351: Meta-Analyse für UE von Grad 3 + 4 nach KRAS-Status aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Meta-Analysen der UE vom Grad ≥ 3 nach Subgruppen aus RCT CORRECT und der Label-konforme Teilpopulation aus RCT CONCUR

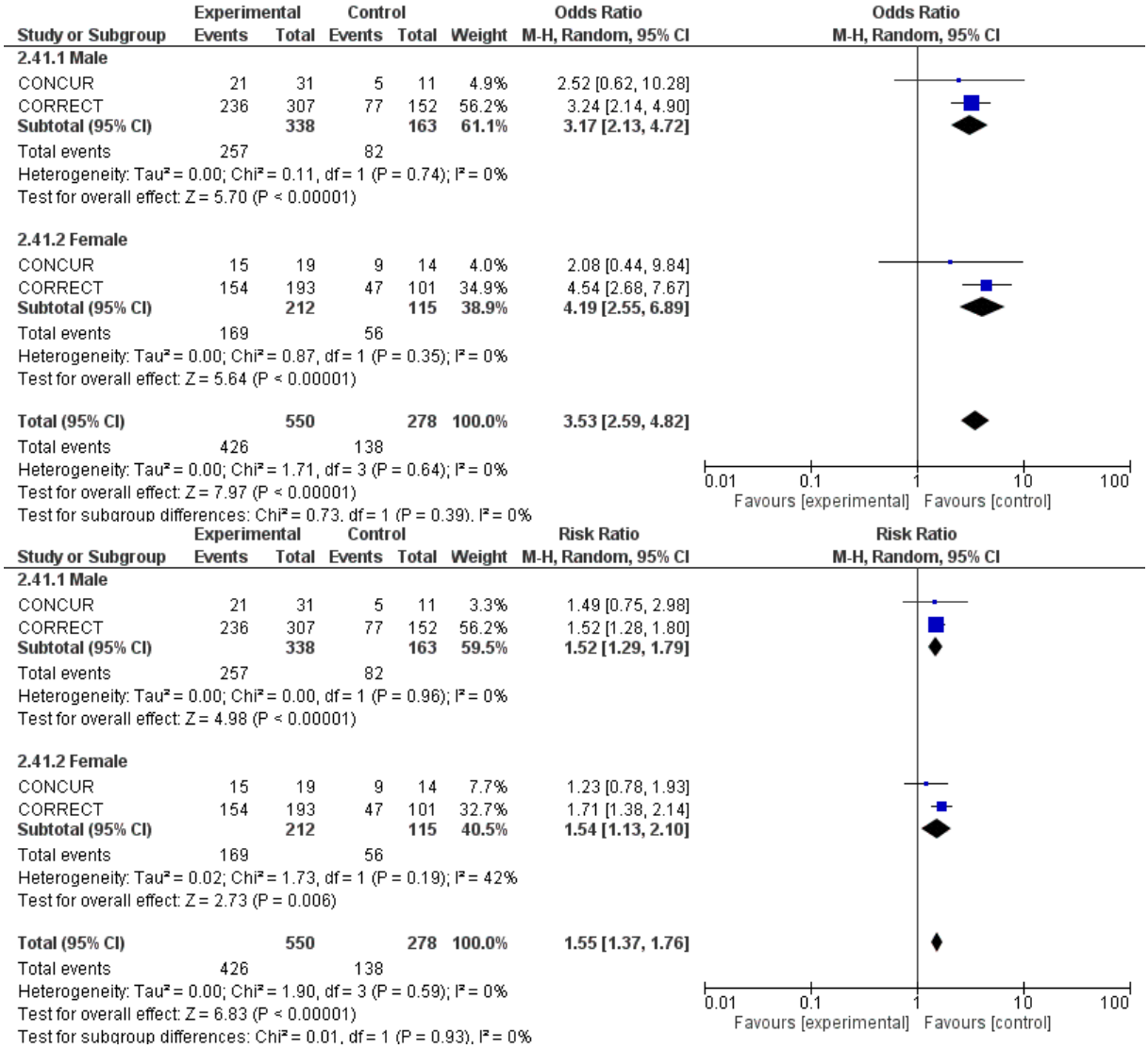


Abbildung 352: Meta-Analyse der UE vom Grad ≥ 3 nach Geschlecht aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

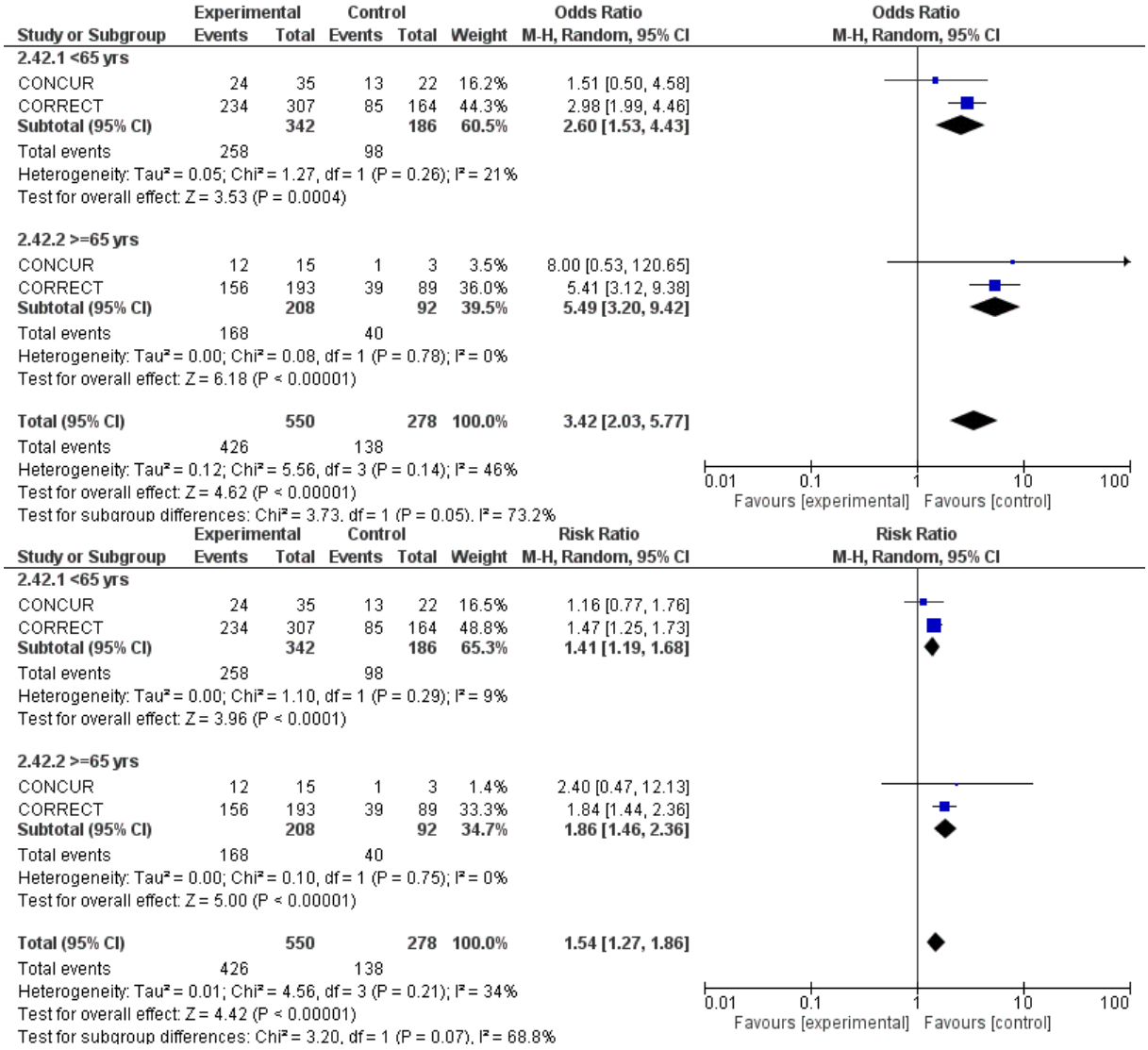


Abbildung 353: Meta-Analyse der UE vom Grad ≥ 3 nach Alter aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

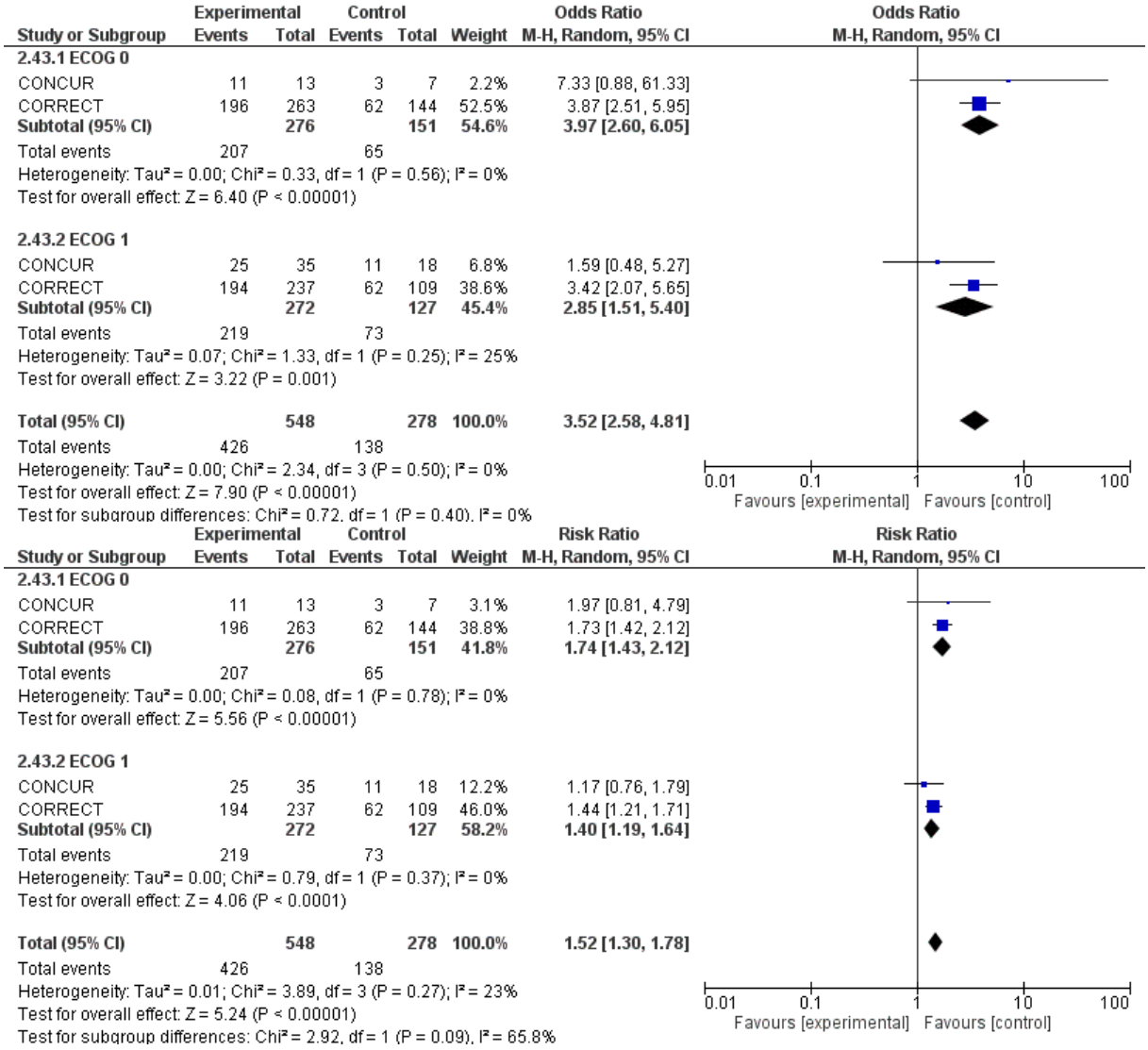


Abbildung 354: Meta-Analyse der UE vom Grad ≥ 3 nach ECOG-Status aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

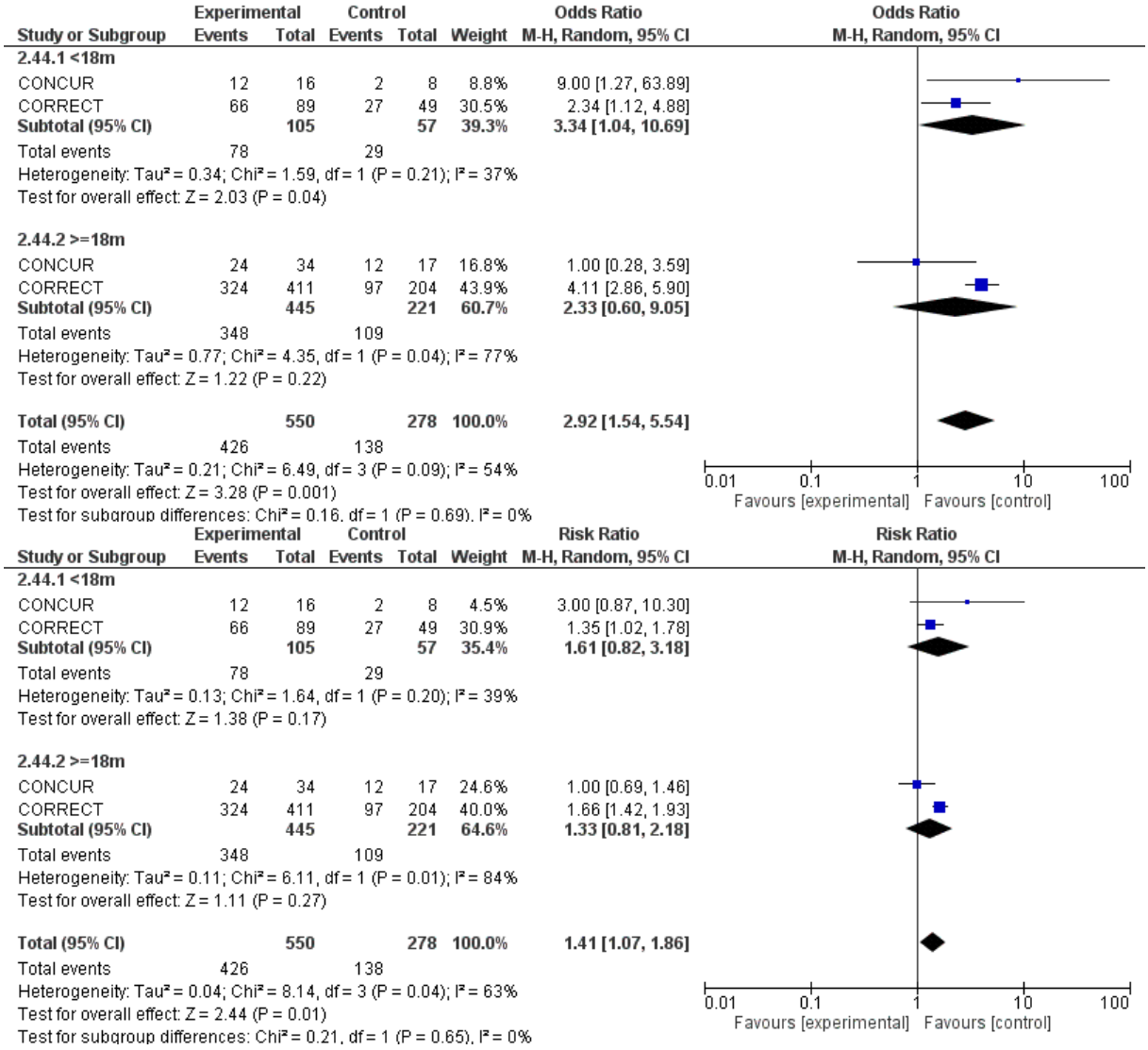


Abbildung 355: Meta-Analyse der UE vom Grad ≥ 3 nach der Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

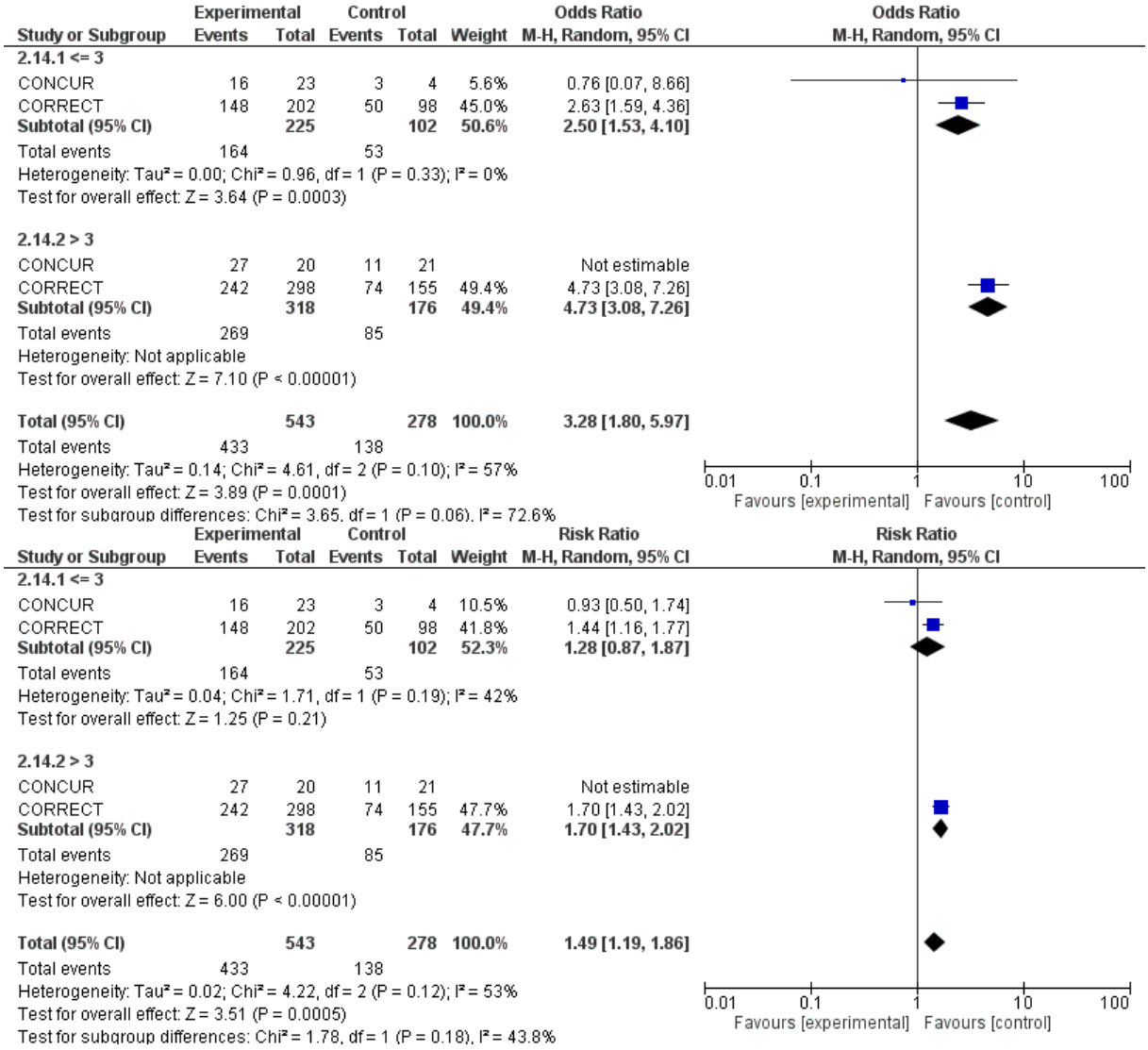


Abbildung 356: Meta-Analyse der UE vom Grad ≥ 3 nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

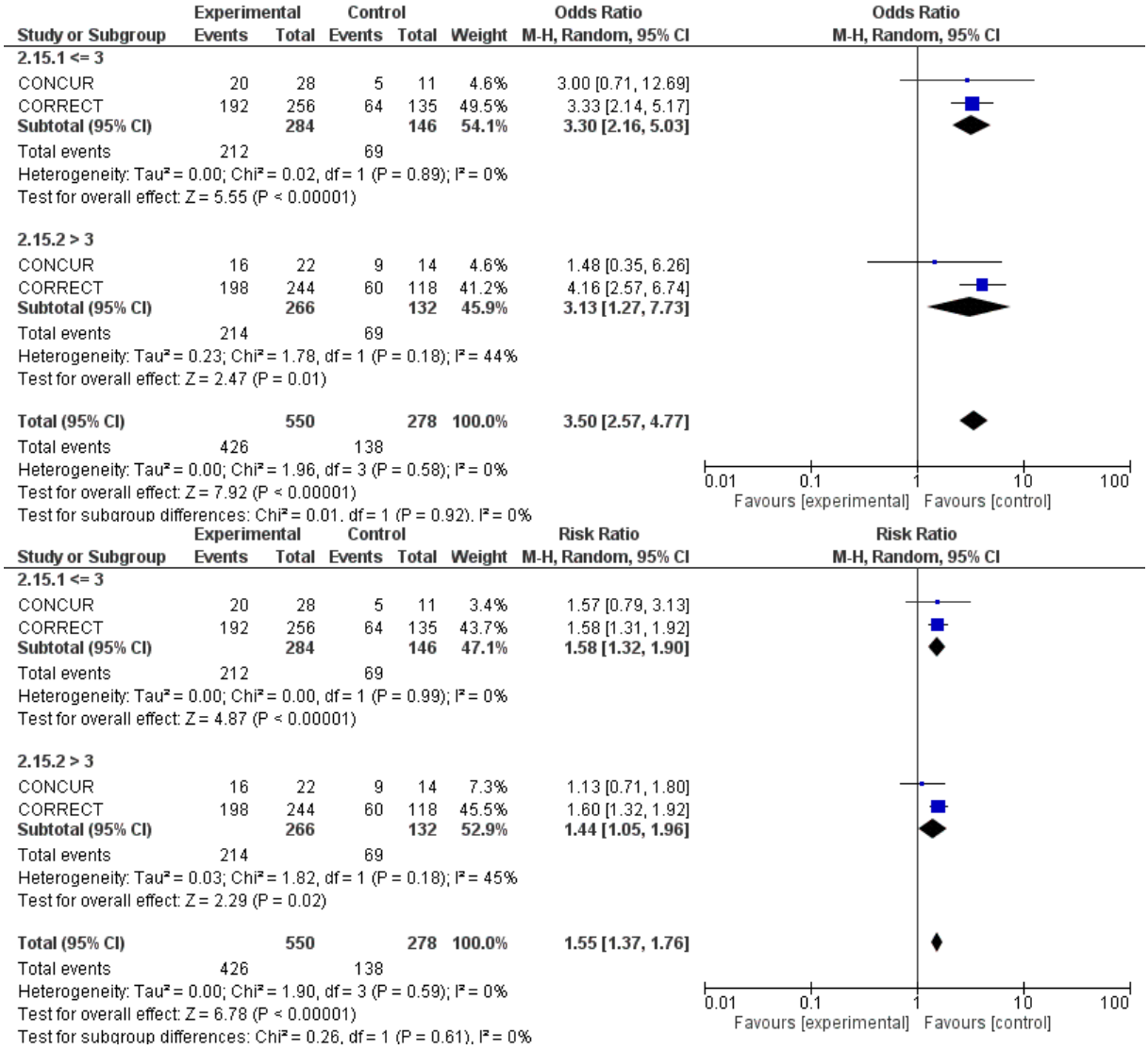


Abbildung 357: Meta-Analyse der UE vom Grad ≥ 3 nach Anzahl vorheriger Therapielinien bei Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

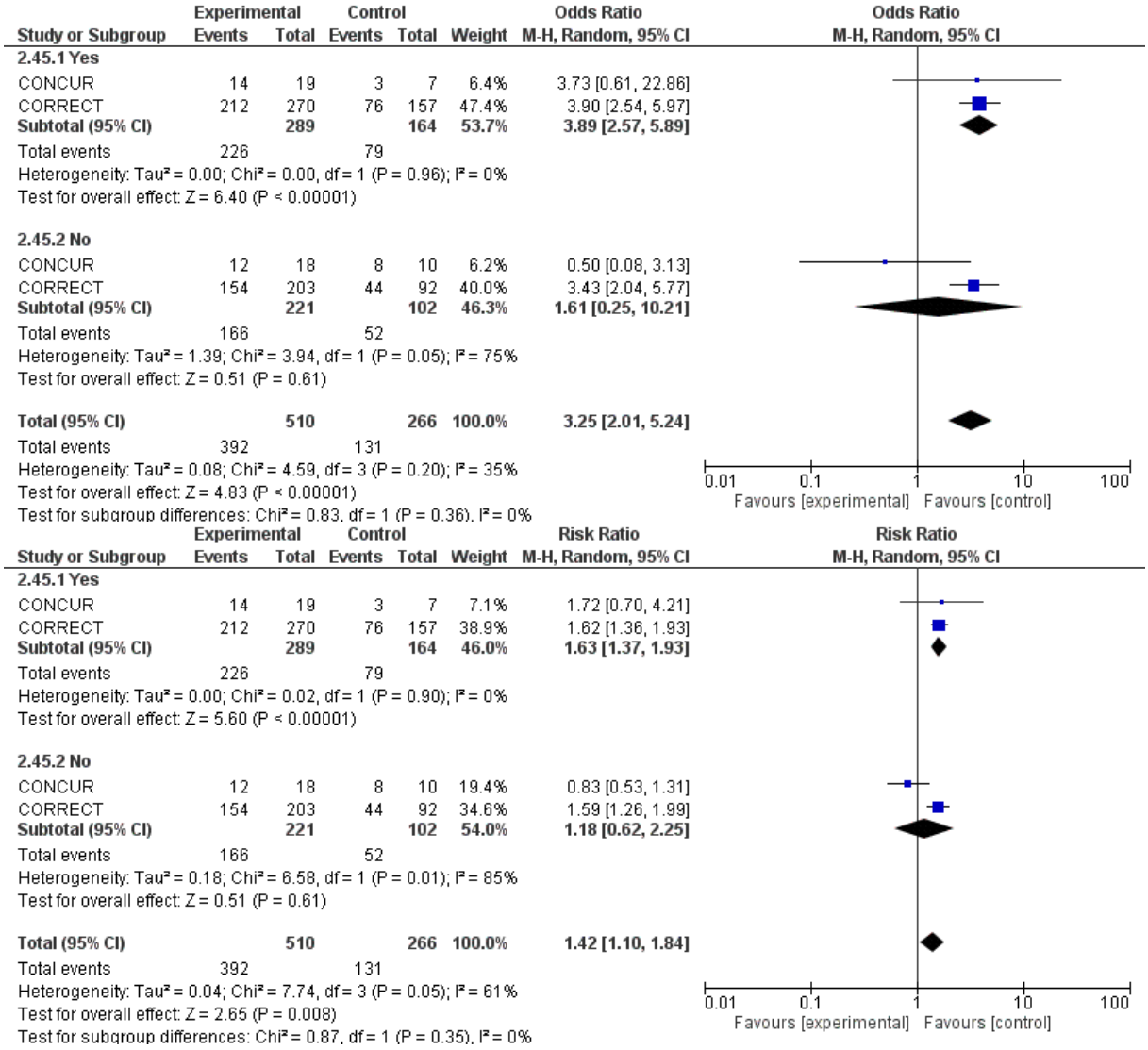


Abbildung 358: Meta-Analyse der UE vom Grad ≥ 3 nach KRAS-Status aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Meta-Analysen der UE vom Grad ≥ 4 nach Subgruppen aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation ausr RCT CONCUR

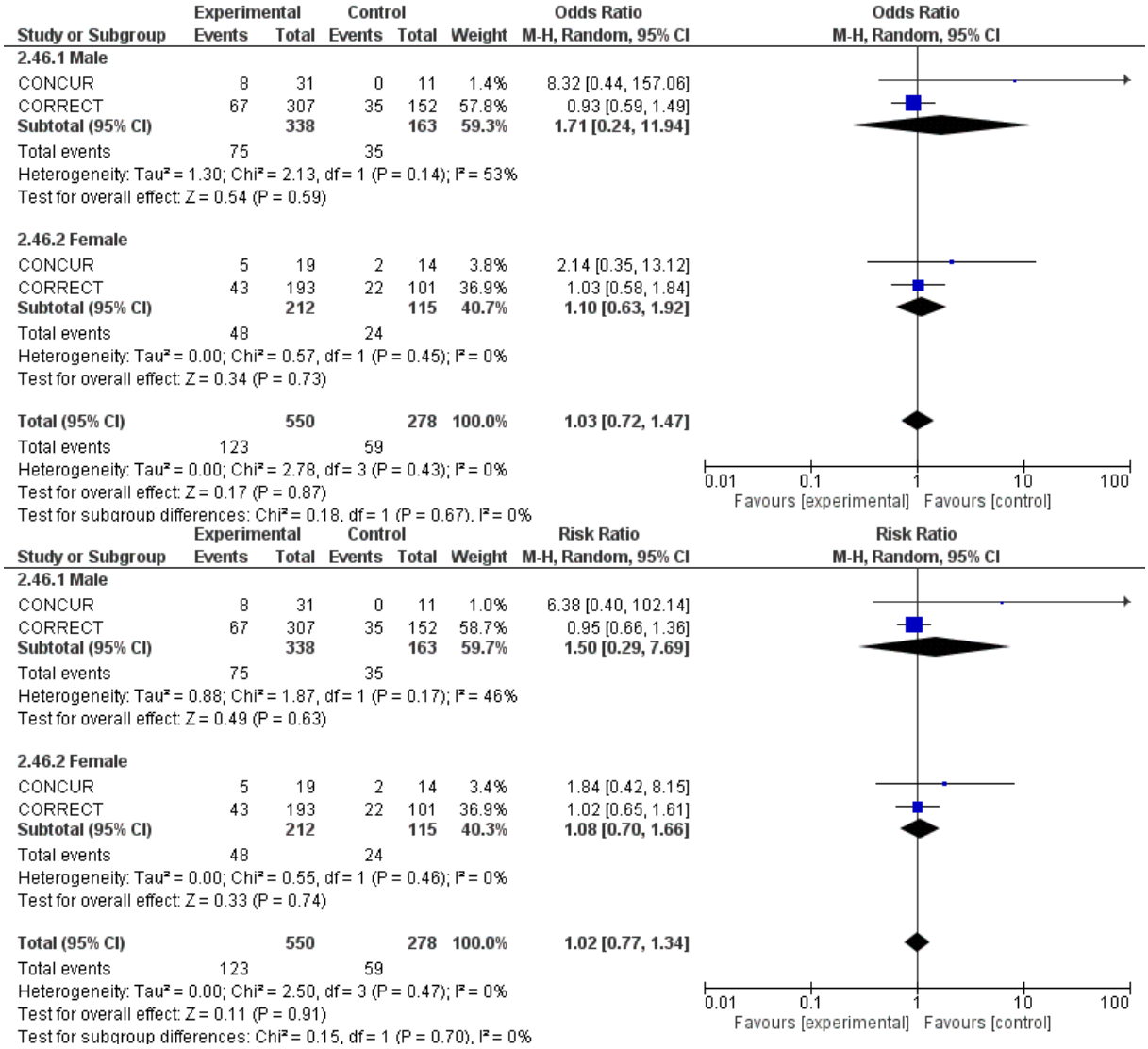


Abbildung 359: Meta-Analyse der UE vom Grad ≥ 4 nach Geschlecht aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

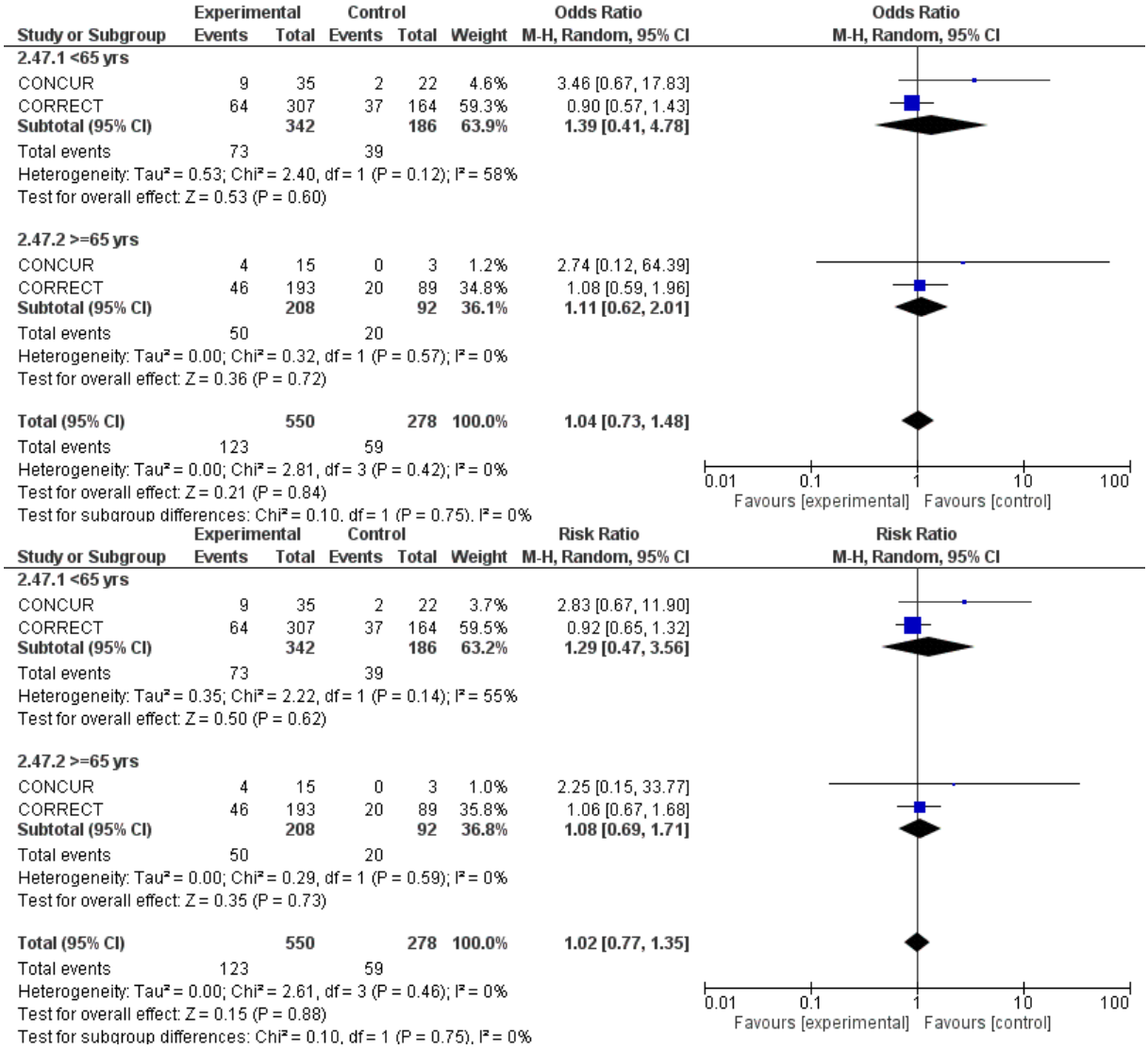


Abbildung 360: Meta-Analyse der UE vom Grad ≥ 4 nach Alter aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

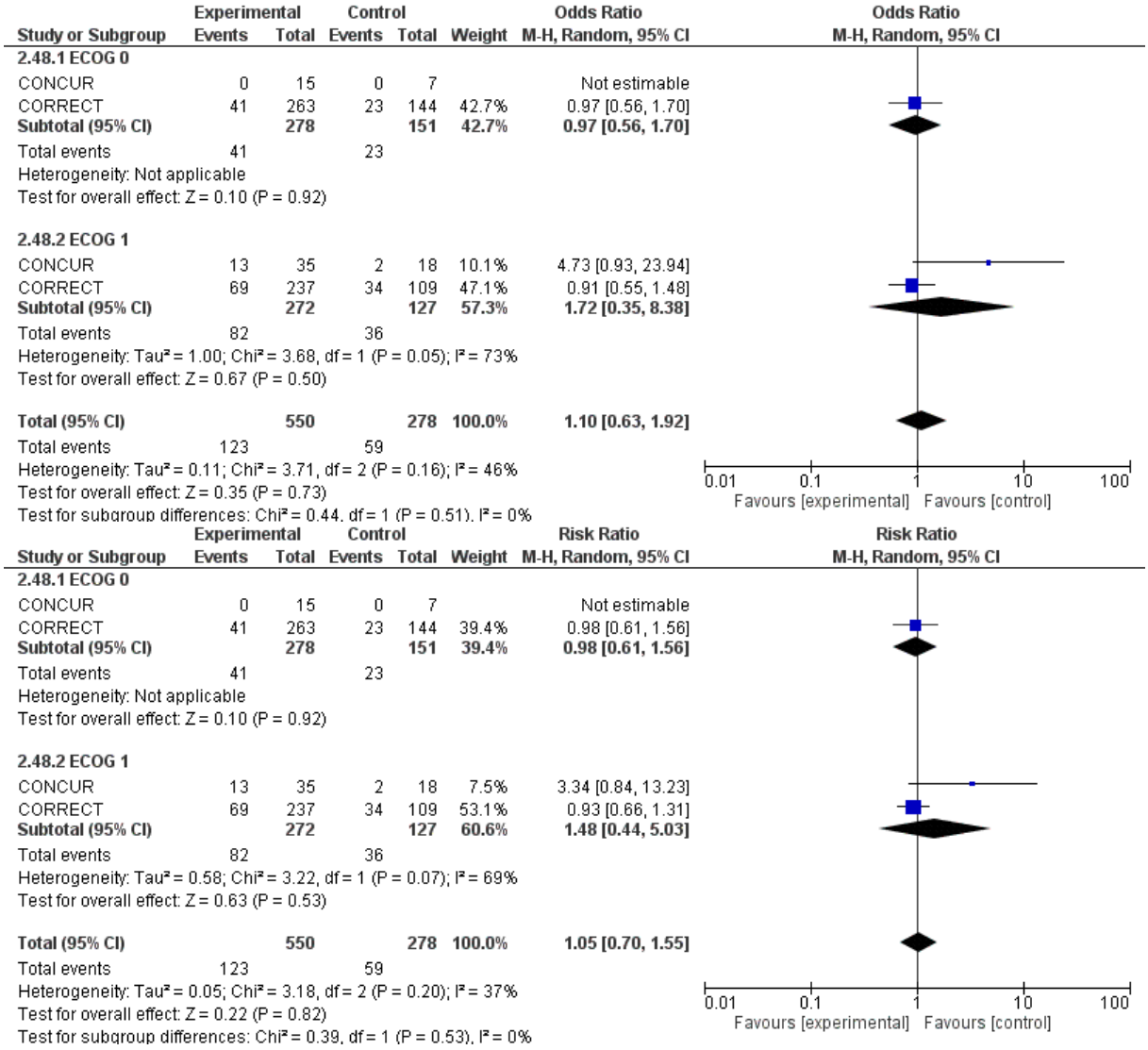


Abbildung 361: Meta-Analyse der UE vom Grad ≥ 4 nach ECOG-Status aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

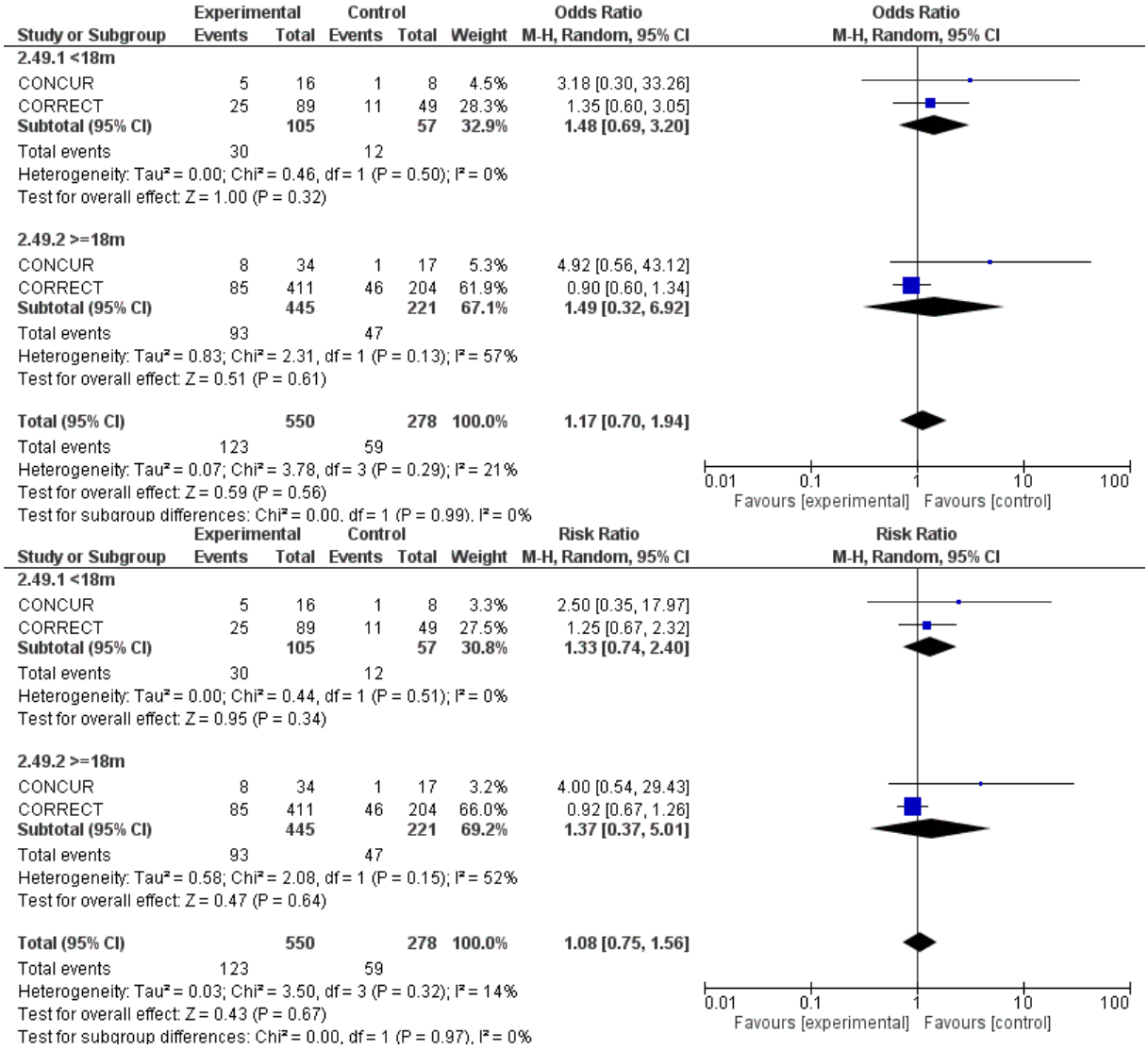


Abbildung 362: Meta-Analyse der UE vom Grad ≥ 4 nach der Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

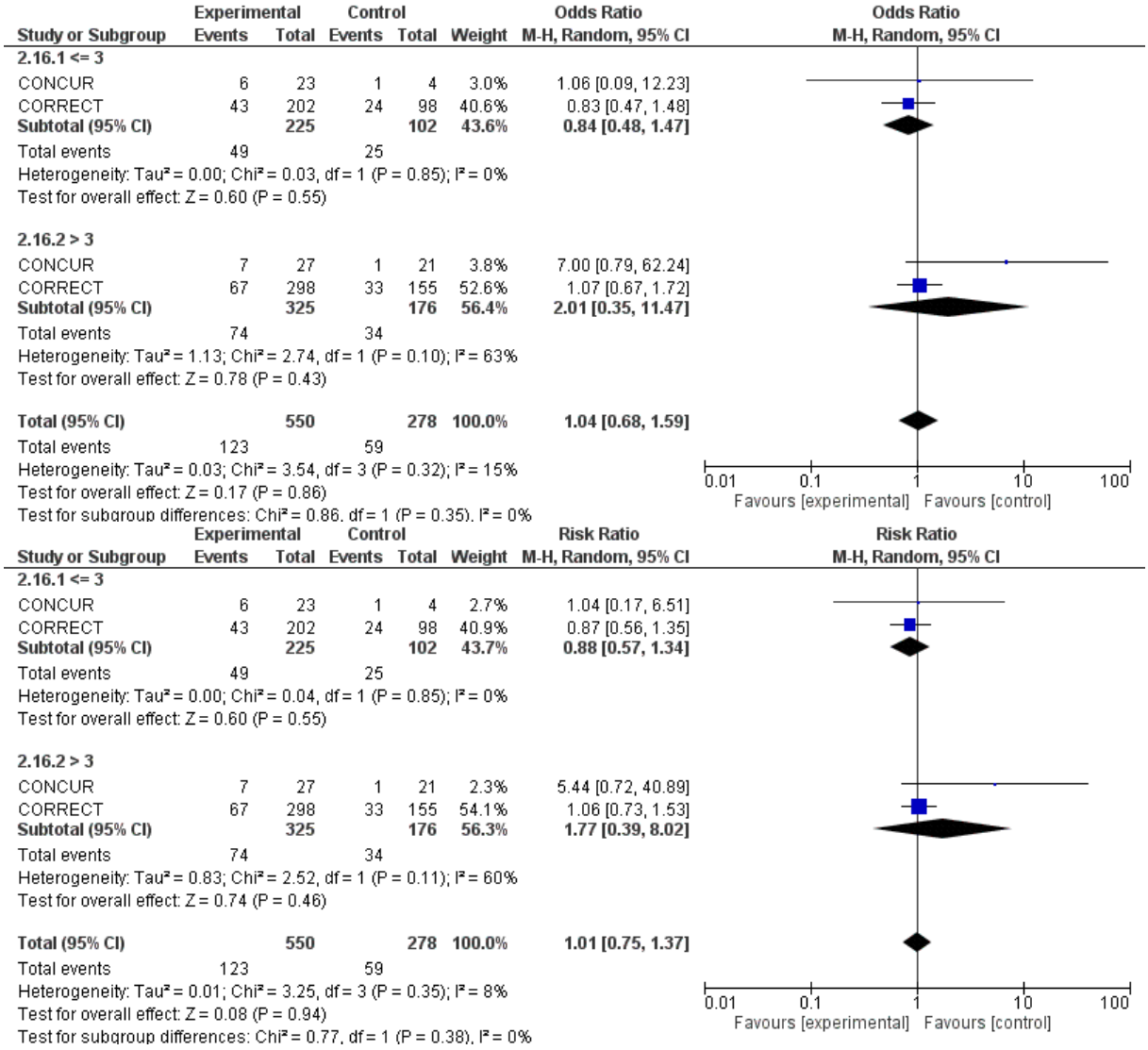


Abbildung 363: Meta-Analyse der UE vom Grad ≥ 4 nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

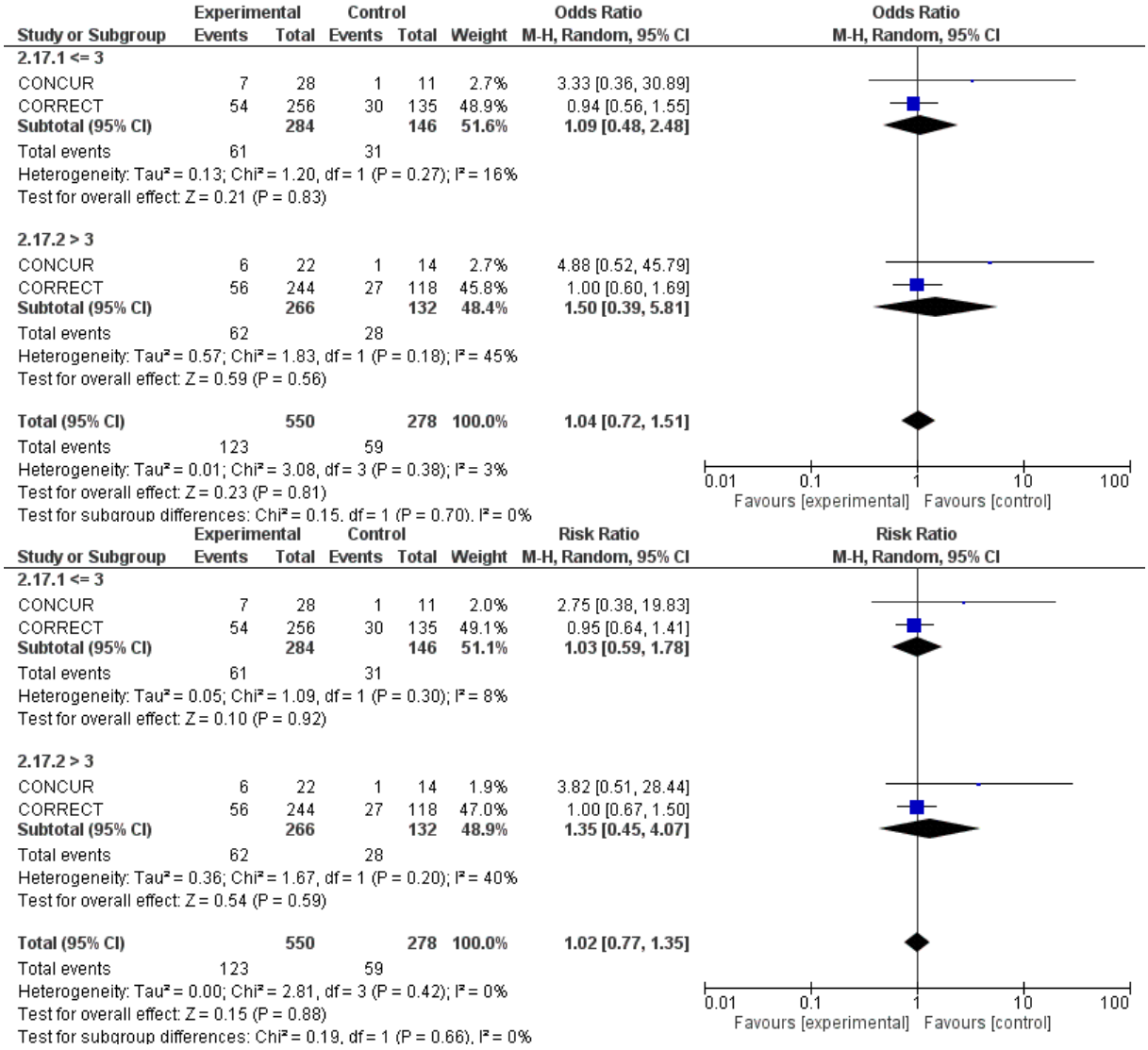


Abbildung 364: Meta-Analyse der UE vom Grad ≥ 4 nach der Anzahl vorheriger Therapielinien bei Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

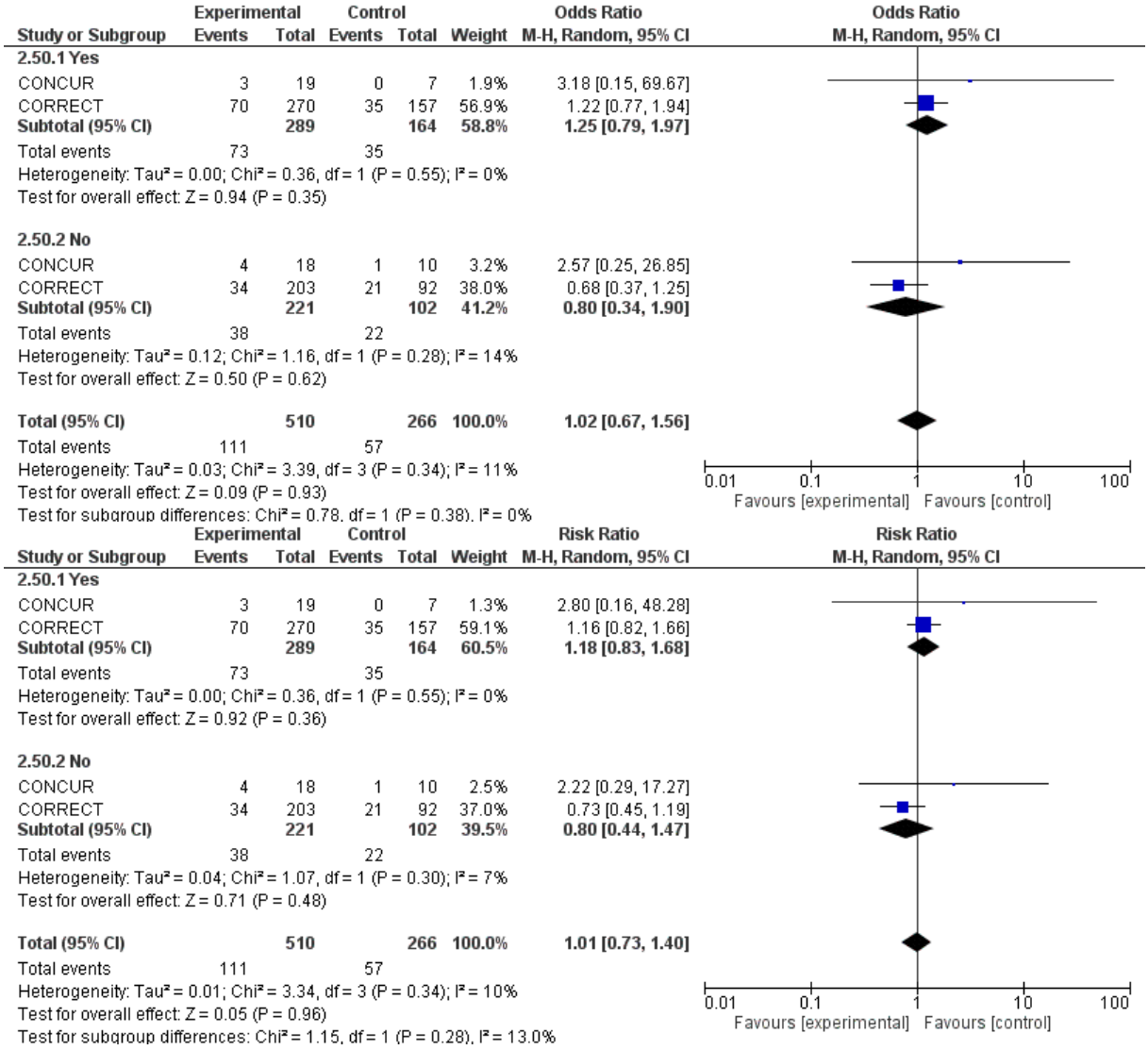


Abbildung 365: Meta-Analyse der UE vom Grad ≥ 4 nach KRAS-Status aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Meta-Analysen für SUE nach Subgruppen aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

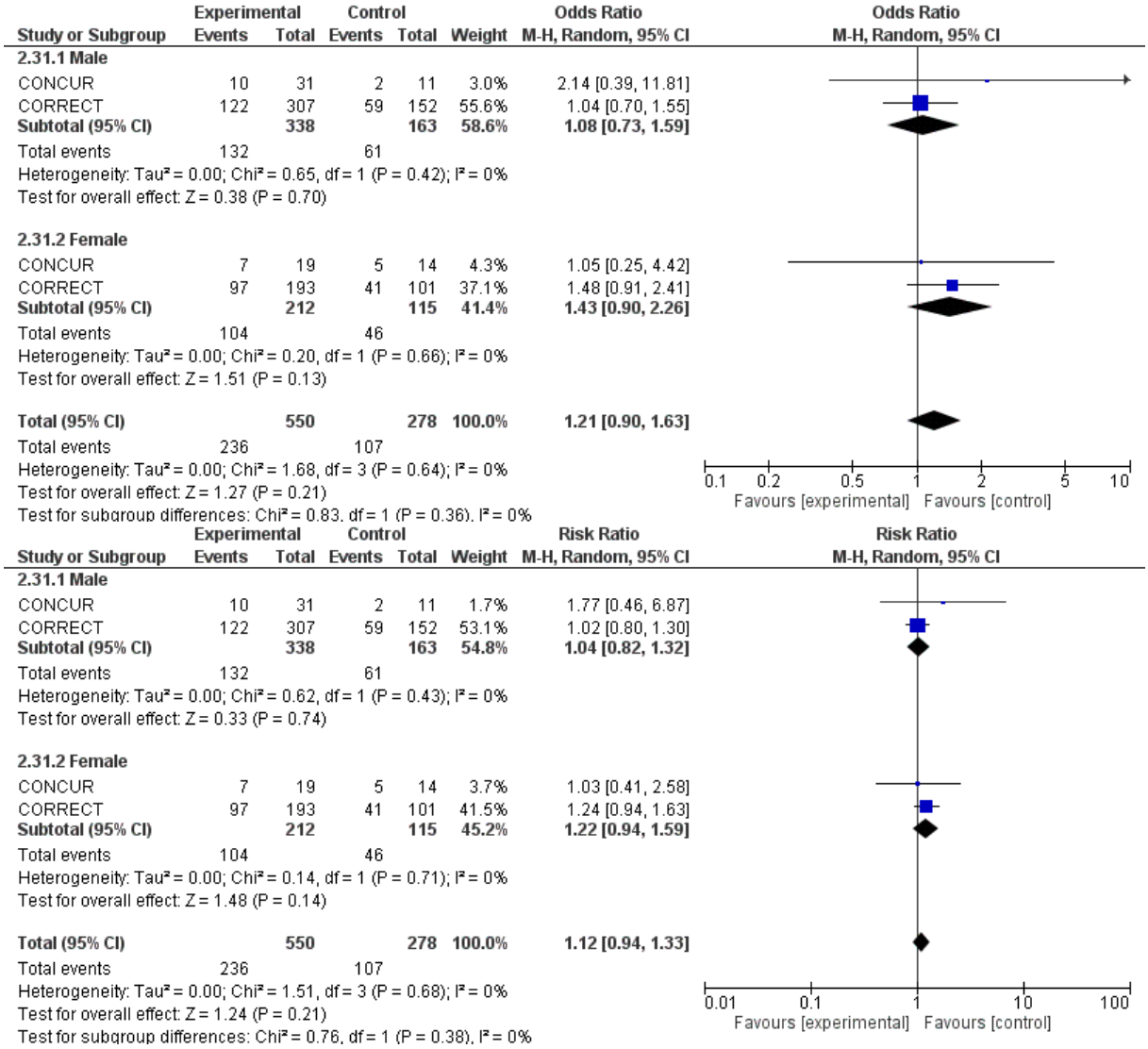


Abbildung 366: Meta-Analyse der SUE nach Geschlecht aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

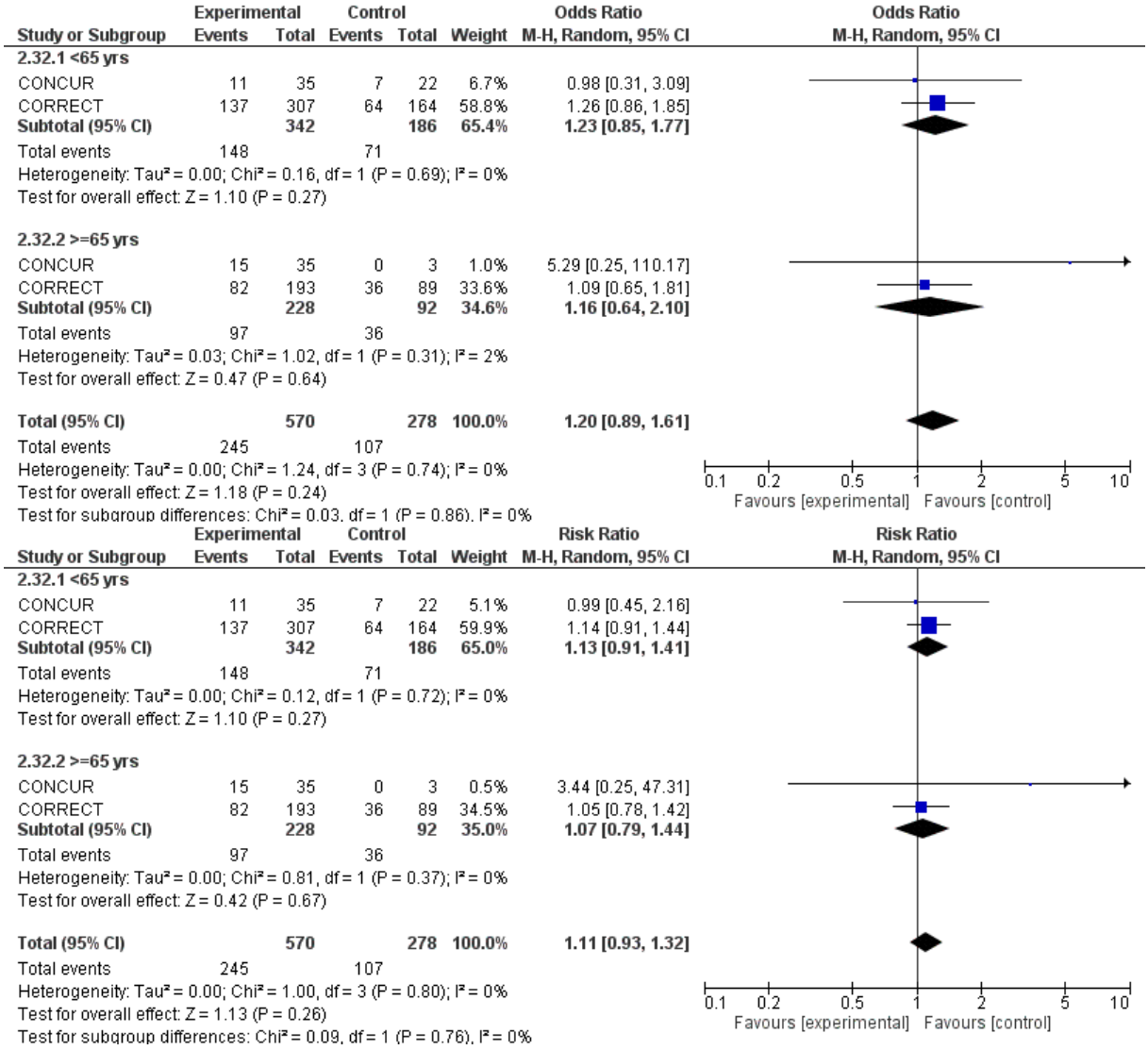


Abbildung 367: Meta-Analyse der SUE nach Alter aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

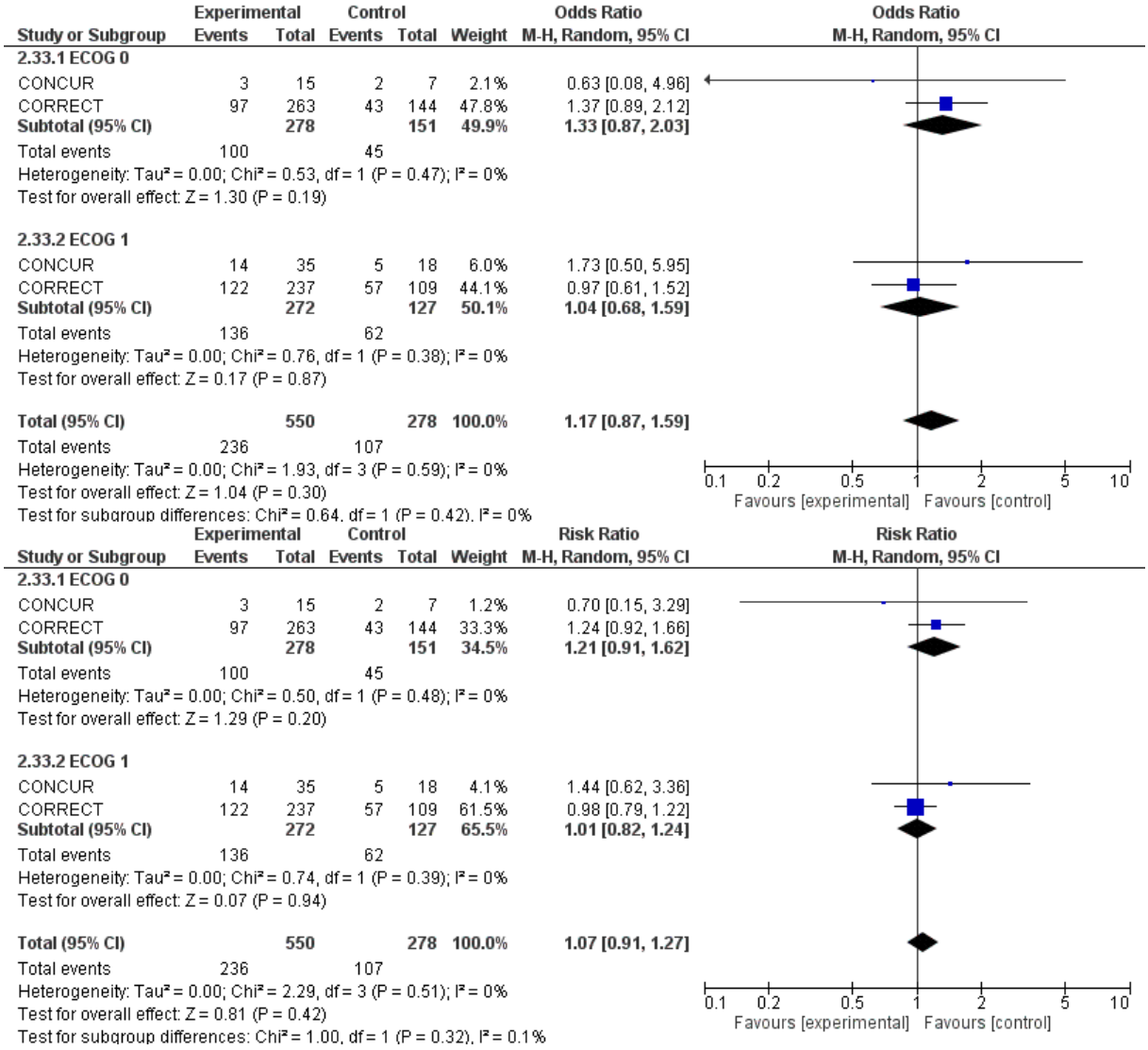


Abbildung 368: Meta-Analyse der SUE nach ECOG-Status aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

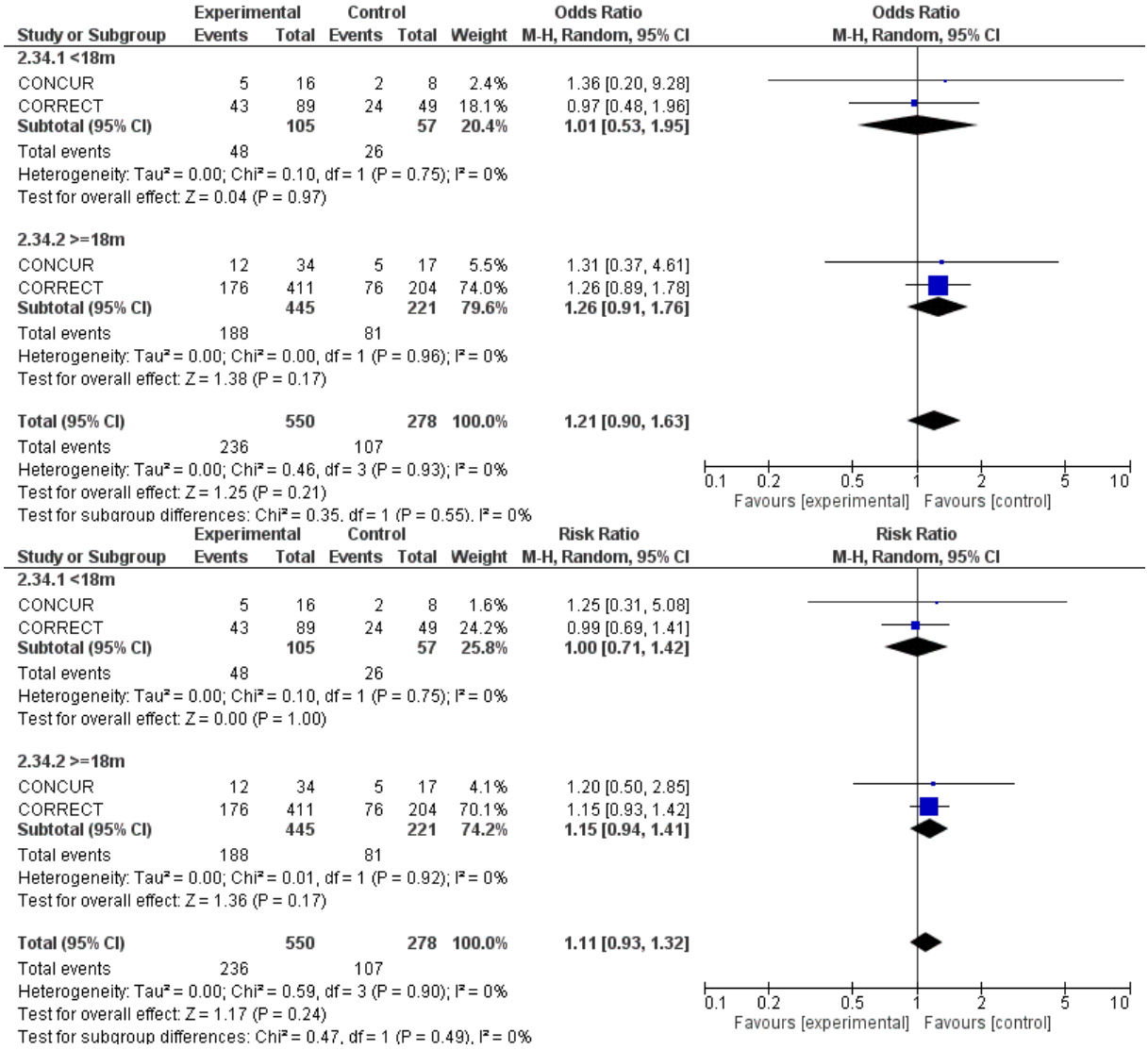


Abbildung 369: Meta-Analyse der SUE nach der Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

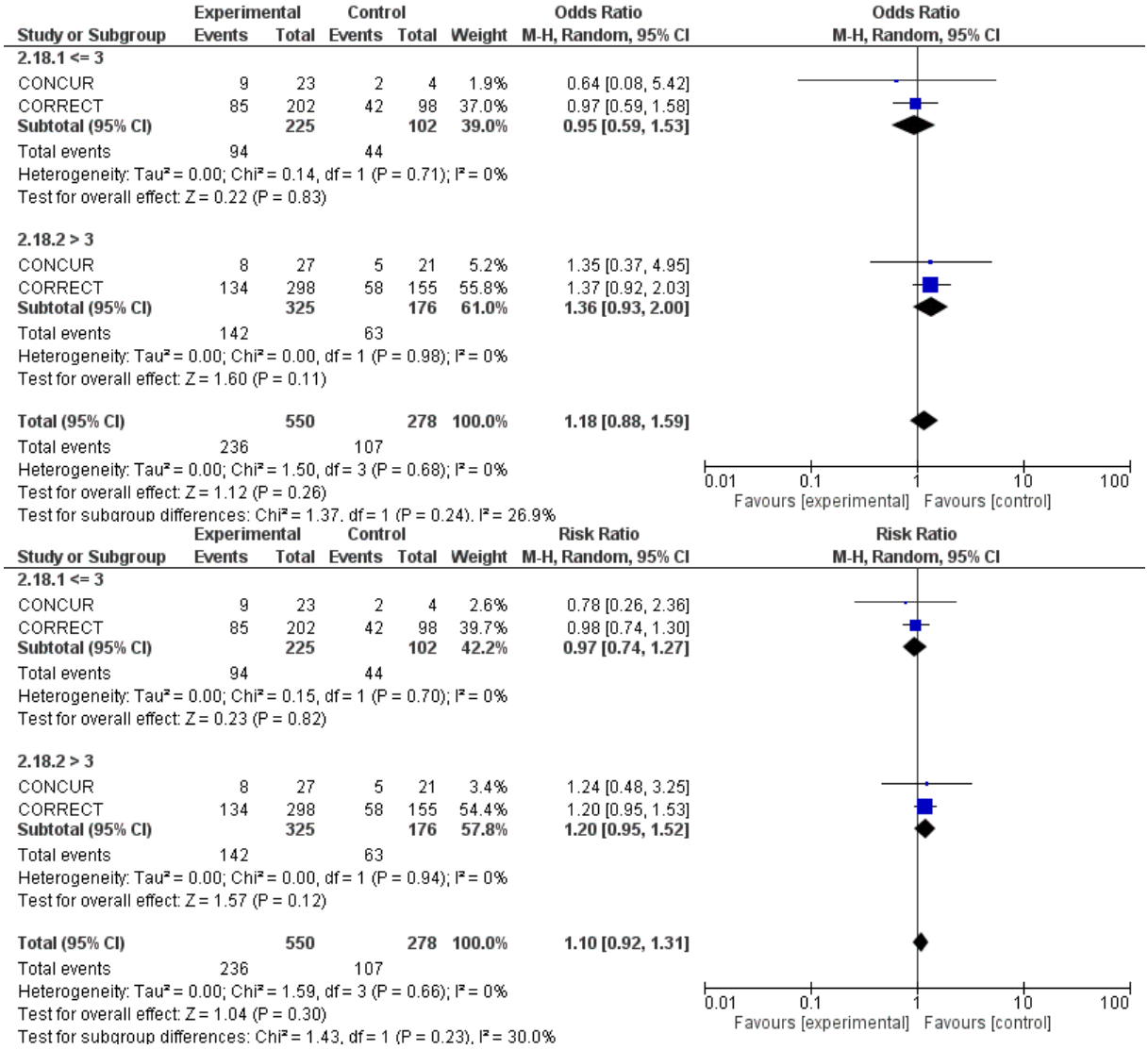


Abbildung 370: Meta-Analyse der SUE nach Anzahl vorheriger Therapielinien aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

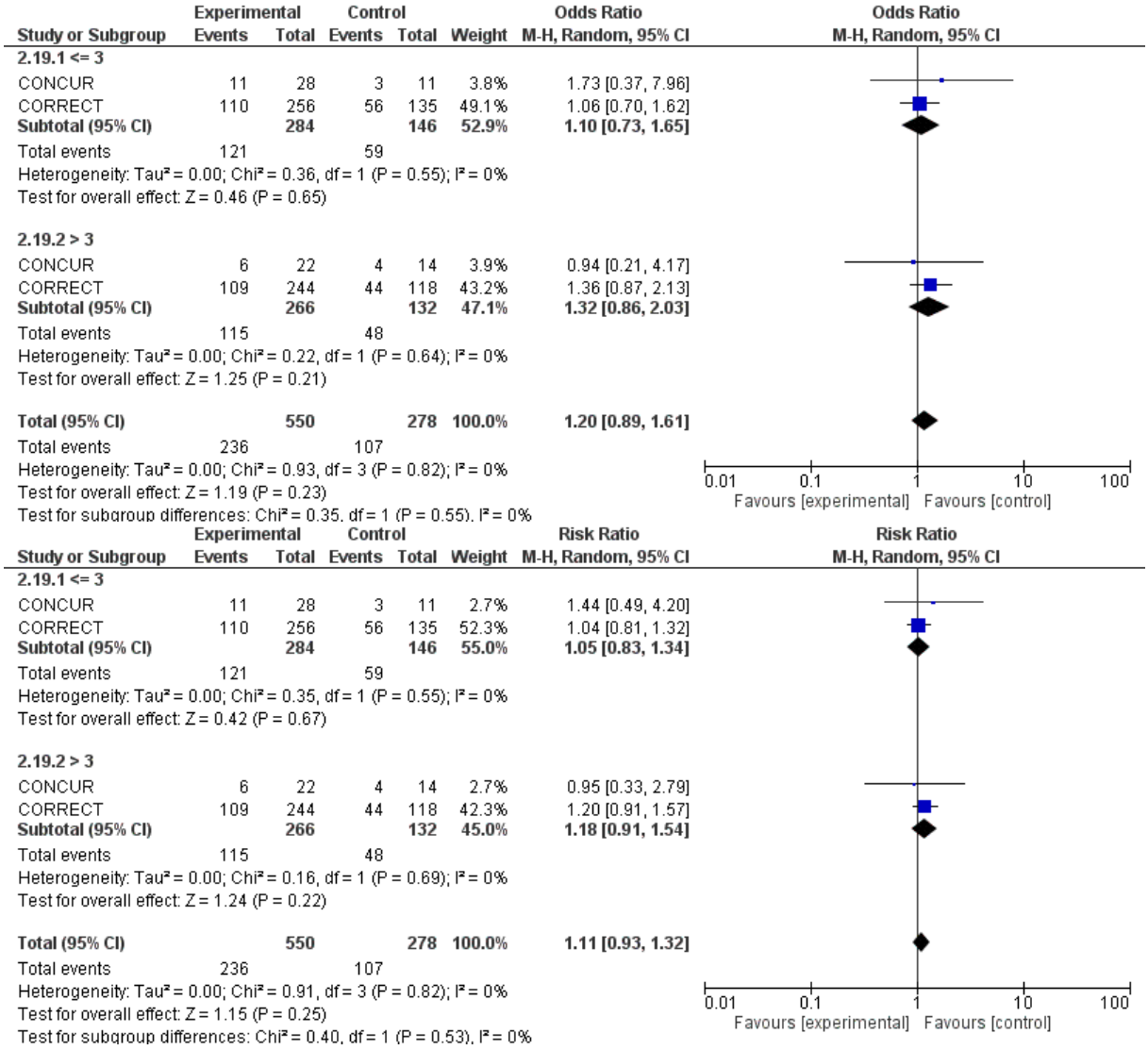


Abbildung 371: Meta-Analyse der SUE nach Anzahl vorheriger Therapielinien bei Diagnose der metastasierten Erkrankung aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

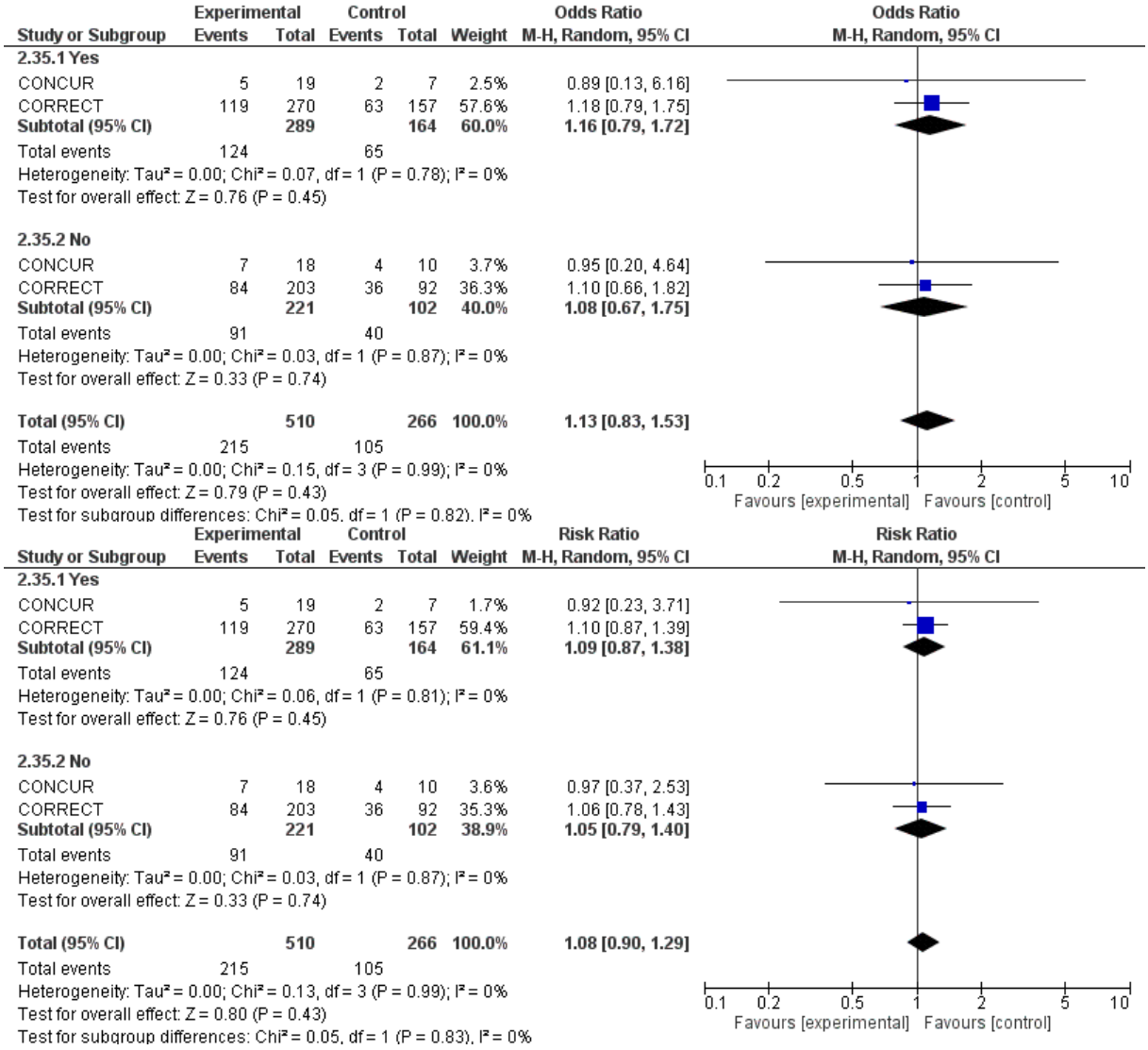


Abbildung 372: Meta-Analyse der SUE nach KRAS-Status aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation der RCT CONCUR

Meta-Analysen für UE, die zum Studienabbruch führten nach Subgruppen aus RCT CORRECT und der Label-konformen Teilpopulation aus RCT CONCUR

Eine Meta-Analyse für UE, die zum dauerhaften Studienabbruch führten, konnte nicht durchgeführt werden, da in der Label-konformen Teilpopulation der CONCUR-Studie keine diesbezügliche Ereignisse auftraten und eine sinnvolle Analyse somit nicht gestatteten.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Die Bayer Vital GmbH legt in diesem Dossier als Basis der Analyse zum medizinischen Zusatznutzen die Phase III-Zulassungsstudie CORRECT, sowie die der deutschen Indikation entsprechende Teilpopulation einer weiteren Phase III-Studie CONCUR vor. Die Ergebnisse der Studie CORRECT sowie die der Teilpopulation der Studie CONCUR werden in einer Meta-Analyse zusammengefasst. Das Anwendungsgebiet bzw. die Zielpopulation beinhaltet dabei „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).

Die Bewertung des Zusatznutzens von Regorafenib erfolgt im Vergleich zu BSC. Die Patienten in den beiden Studien wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert und mit Regorafenib + BSC oder Placebo + BSC behandelt. Für die Bewertung des Zusatznutzens wurde aus den Studien gemäß dem zugelassenen Anwendungsgebiet der Vergleich des Regorafenib + BSC-Armes mit dem Placebo + BSC-Arm herangezogen. Dieser Vergleich war in den beiden Studien prospektiv geplant. Die Studie CORRECT wurde nach einer geplanten zweiten Zwischenanalyse anhand der Daten von 432 Todesereignissen vorzeitig auf Empfehlung des *Data Monitoring Committee* (DMC) beendet, da eine signifikante Überlegenheit des Regorafenib + BSC-Armes gegenüber dem Placebo + BSC-Arm gezeigt werden konnte. Die Studie CONCUR wurde beendet, nachdem - der statistischen Planung zufolge - 154 Todesfälle aufgetreten waren.

Die Behandlungscompliance war in der CORRECT-Studie in beiden Behandlungsgruppen hoch. Patienten in der Regorafenib + BSC-Gruppe erhielten 78,9% der geplanten Dosis; Patienten in der Placebo + BSC-Gruppe 90,2%. Die durchschnittliche (± STD) tägliche Dosis betrug 147,2 (± 18,6) mg in der Regorafenib + BSC-Gruppe und 159,3 (± 4,9) mg in der Placebo + BSC-Gruppe. Auch in der CONCUR-Studie war die Behandlungscompliance in

beiden Behandlungsgruppen hoch. Die durchschnittliche (± STD) tägliche Dosis betrug 145,4 (± 18,1) mg in der Regorafenib + BSC-Gruppe und 160,0 (± 0,0) mg in der Placebo + BSC-Gruppe.

Für die patientenrelevanten Endpunkte zeigen sich folgende Ergebnisse:

Gesamtüberleben

Für den primären Endpunkt Gesamtüberleben (OS) beträgt die Hazard Ratio in der für die Nutzenbewertung relevanten Meta-Analyse der beiden darin eingegangenen Patientenpopulationen 0,76 (95%-KI [0,63; 0,92], p = 0,004).

Für die Einzelstudien zeigen sich folgende Ergebnisse:

Tabelle 4-192: Überblick zu den Ergebnissen aus den Einzelstudien zum primären Endpunkt „Gesamtüberleben“

Studie	Behandlungsarm	N	Gesamtüberleben (OS) in Tagen, Median (95%-KI)	Mortalität, n (%)	Hazard Ratio (95%-KI) p-Wert
CORRECT 14387	Regorafenib + BSC	505	196 (178; 222)	275 (54,5%)	0,774[a] (0,636; 0,942) 0,0052
	Placebo + BSC	255	151 (134; 177)	157 (61,6%)	
CONCUR 15808 – Label-konforme Teilpopulation	Regorafenib + BSC	50	183 (151; 403)	36 (72,0)	0,684 [b] (0,397; 1,182) 0,1859
	Placebo + BSC	25	203 (105; 266)	22 (88,0)	
CONCUR 15808 – Gesamtpopulation	Regorafenib + BSC	136	269 (221; 297)	95 (69,9)	0,55 [c] (0,395; 0,765) 0,000159
	Placebo + BSC	68	191 (147; 231)	60 (88,2)	

a: stratifiziert entsprechend den Angaben im CRF nach Vorbehandlung mit VEGF-Medikamenten (ja/nein), Zeit seit Diagnose der metastasierten Erkrankung (≥ 18 Monate, < 18 Monate) und geographischer Region (1 = Nordamerika, Westeuropa, Israel, Australien; 2 = Asien; 3 = Südamerika, Türkei, Osteuropa)

Quelle: CSR RCT CORRECT 14387: Tabelle 14.2/1 und 14.2/2 (36)

b: stratifiziert entsprechend den Angaben im CRF nach Vorhandensein von Organen mit Metastasen (solitär/multipel) und Zeit seit Diagnose der metastasierten Erkrankung (≥ 18 Monate, < 18 Monate);

Quelle: SCO:SSiS, 2015 (44)

c: stratifiziert entsprechend den Angaben im CRF nach Vorhandensein von Metastasen (solitär/multipel) und Zeit seit Diagnose der metastasierten Erkrankung (≥ 18 Monate, < 18 Monate)

Quelle: CSR RCT CONCUR 15808: Tabelle 9-2, 14.2/1 und 14.2/2 (38)

Die Wirksamkeit von Regorafenib + BSC auf das Gesamtüberleben ist weitgehend konsistent über die Subgruppen. Die Signifikanz des Behandlungseffektes auf das Gesamtüberleben ist nach der Adjustierung für die Stratifizierungsfaktoren in einer multivariaten Analyse robust: Die adjustierte HR beträgt in der CORRECT-Studie 0,773 (95%-KI [0,634; 0,942], p = 0,005255) und in der CONCUR-Studie 0,564 (95%-KI [0,406; 0,784], p = 0,000278).

Progressionsfreies Überleben

Die Analyse des PFS basiert auf der Beurteilung des Prüfarztes gemäß RECIST-Kriterien Version 1.1, wobei die erste Beurteilung ca. 56 Tage nach der Randomisierung stattfand. Für diesen Endpunkt zeigen sich folgende Ergebnisse:

Die Label-konforme Teilpopulation aus der CONCUR-Studie und die CORRECT-Studienpopulation zeigen eine bedeutsame Heterogenität (p = 0,16), so dass das Ergebnis der Meta-Analyse nicht für die Herleitung des Zusatznutzens verwendet werden kann. Zu beachten ist jedoch, dass die Punktschätzer in beiden Populationen ähnlich sind und nur quantitative Unterschiede zeigen. Auf Basis der Einzelstudien ergibt sich:

Tabelle 4-193: Überblick zu den Ergebnissen aus den Einzelstudien zur sekundären Wirksamkeitsvariablen „Progressionsfreies Überleben“

Studie	Behand-lungsarm	N	PFS in Tagen, Median (95%-KI)	PFS-Ereignis, n (%)	Hazard Ratio (95%-KI) p-Wert
CORRECT 14387	Regorafenib + BSC	505	59 (57; 65)	430 (85,1)	0,494[a] (0,419; 0,582) < 0,000001
	Placebo + BSC	255	52 (51; 53)	241 (94,5)	
CONCUR 15808 – Label-konforme Teilpopu-lation	Regorafenib + BSC	50	57 (56; 100)	46 (92,0)	0,322[b] (0,181; 0,572) < 0,0001
	Placebo + BSC	25	51,5 (44; 54)	24 (96,0)	
CONCUR 15808 Gesamtpop ulation	Regorafenib + BSC	136	98 (58; 112)	120 (88,0)	0,311[c] (0,222; 0,435) < 0,0001
	Placebo + BSC	68	51 (49; 54)	65 (96,0)	

a: stratifiziert entsprechend den Angaben im CRF nach Vorbehandlung mit VEGF-Medikamenten (ja/nein), Zeit seit Diagnose der metastasierten Erkrankung (≥ 18 Monate, < 18 Monate) und geographischer Region (1 = Nordamerika, Westeuropa, Israel, Australien; 2 = Asien; 3 = Südamerika, Türkei, Osteuropa)

Quelle: CSR RCT CORRECT 14387: Tabelle 14.2/7 und 14.2/8 (36)

b: stratifiziert entsprechend den Angaben im CRF nach Vorhandensein von Metastasen (solitär/multipel) und Zeit seit Diagnose der metastasierten Erkrankung (≥ 18 Monate, < 18 Monate)

Quelle: SCO:SSiS, 2015 (44)

c: stratifiziert entsprechend den Angaben im CRF nach Vorhandensein von Metastasen (solitär/multipel) und Zeit seit Diagnose der metastasierten Erkrankung (≥ 18 Monate, < 18 Monate);

Quelle: CSR RCT CONCUR 15808: Tabelle 14.2/7 und 14.2/8 (38)

Sensitivitätsanalysen in beiden Studien zeigen konsistente und unterstützende Ergebnisse für das Gesamtüberleben (stratifiziert nach Randomisierung auf der Grundlage von IVRS sowie unstratifiziert) sowie das progressionsfreie Überleben (stratifiziert nach Randomisierung auf der Grundlage von IVRS, unstratifiziert, sowie Analysen, die alle Tumorbeurteilungen in der Follow-up-Periode berücksichtigten, und Analysen, die das Datum der Initiierung einer neuen Behandlung in der Nachbeobachtungsperiode als Ereignisdatum benutzten).

Vorteile für Regorafenib + BSC gegenüber Placebo + BSC wurden auch in den jeweiligen **Subgruppenanalysen** für OS und PFS gezeigt (inklusive in den für die Therapie des kolorektalen Karzinoms als wichtig angesehenen Subgruppen nach dem KRAS-Status und nach verschiedenen Vortherapien).

Der beobachtete Vorteil im Gesamt- und progressionsfreien Überleben ist signifikant und klinisch bedeutsam in einer Patientenpopulation, bei der alle verfügbaren Therapien versagt haben.

Morbidität

Die Auswertung spezifischer Symptome, die sowohl in Zusammenhang mit der zugrundeliegenden Tumorerkrankung als auch mit einer durchgeführten Therapie stehen können, erfolgte anhand der symptomorientierten Fragen aus dem Instrument EORTC QLQ-C30. In allen untersuchten 25 Domains zeigt sich kein Behandlungseffekt bezüglich der Relevanzschwelle (-0,20; 0.20). Lediglich in der Frage 17 zum Symptom Diarrhoe ist ein relevanter Nachteil in der Behandlungsgruppe mit Regorafenib + BSC zu konstatieren. Da Diarrhoe auch unter dem Endpunkt Verträglichkeit abgebildet wird, wird dieser Endpunkt hier lediglich benannt jedoch nicht detailiert ausgewertet. Hierzu wird auf Abschnitt 4.3.1.3.1.5 verwiesen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die HrQoL nahm in beiden Studien und den darin betrachteten Studiengruppen während der Behandlungsphase jeweils nur wenig ab: Für die verschiedenen Dimensionen der Lebensqualität, die mit den Fragen 25-30 des Instruments EORTC QLQ-C30 sowie den fünf Domains des Instruments EQ-5D erfasst wurden, zeigt sich in der Meta-Analyse in den untersuchten Domains der beiden Instrumente kein Behandlungseffekt bezüglich der Relevanzschwelle (-0,20; 0.20).

Aufgrund der relativ geringen Rücklaufrate bezogen auf die jeweilige Studiengesamt-population wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft, sodass folglich nur ein Hinweis auf einen möglichen Zusatznutzen abgeleitet werden könnte. Die Rücklaufquoten waren in der CONCUR-Studie höher als in der CORRECT-Studie. Die Rücklaufquoten für die beiden

Lebensqualitätsinstrumente EORTC QLQ-C30 bzw. EQ-5D liegen jedoch im Bereich von 85-95% (12), wenn man davon ausgeht, dass das Ausfüllen eines Fragebogens nur von einem Patienten erwartet werden kann, der auch noch in der Studie behandelt und betreut wird. Aus Sicht von Bayer sollte die Rücklaufrate nicht anhand der zu Studienbeginn randomisierten Patienten, von denen bis zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt eine bestimmte Anzahl die Studie aus unterschiedlichen Gründen verlassen hat, berechnet werden. Diese Ansicht wird auch von Wissenschaftlern in der Lebensqualitätsforschung geteilt (13).

Verträglichkeit

Die Verträglichkeit wurde anhand von *Time to Event*-Analysen zu den relevanten Endpunkten UE vom CTCAE-Grad 3 + 4, UE vom CTCAE-Grad ≥ 3, UE vom CTCAE-Grad ≥ 4, SUE, sowie UE, die zum Studienabbruch führten, operationalisiert.

Bei den Meta-Analysen der beiden Kategorien UE vom CTCAE-Grad 3 + 4 und UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 ergibt sich eine HR von 1,67 (95%-KI [1,36; 2,03], p < 0,00001) bzw. eine HR von 1,61 (95%-KI [1,32; 1,95], p < 0,00001). Für beide UE zeigt sich somit ein signifikanter Nachteil für die Behandlungsgruppe Regorafenib + BSC gegenüber Placebo + BSC.

In der Meta-Analyse der beiden Studienpopulationen für die Endpunkte „Zeit bis zum Auftreten des ersten SUE“ sowie der „Zeit bis zum Auftreten des UE, das zum Studienabbruch führte“ beträgt die HR 0,92 (95%-KI [0,73; 1,17], p = 0,50) bzw. 1,42 (95%-KI [0,98; 2,07], p = 0,06). Es zeigen sich somit keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

In Bezug auf den Endpunkt Zeit bis zum Auftreten des ersten UE mit CTCAE Grad ≥ 4 zeigt sich eine bedeutsame Heterogenität zwischen den beiden Studienpopulationen, sodass diese Meta-Analyse nicht in die Herleitung des Zusatznutzens eingehen kann. Die Einzelstudien zeigen keine gleichgerichteten Punktschätzer, allerdings zeigt sich in beiden Studien auch kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Zusammenfassend zeigten sich in den Einzelstudien folgende Ergebnisse bei den unerwünschten Ereignissen:

Tabelle 4-194: Überblick zu den Ergebnissen aus den Einzelstudien für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit“

Endpunkt	N	Anzahl Ereignisse	HR (Regorafenib/Placebo)		Median (Tage)		p-Wert Log-Rank-Test
			Schätzung	95%-KI	Reg + BSC	Pla + BSC	
Studie CORRECT 14387							

UE CTCAE Grad 3 + 4	753	490	1,707	1,383; 2,106	55	100	< 0,0001
UE CTCAE Grad ≥ 3	753	514	1,637	1,336; 2,007	53	84	< 0,0001
UE CTCAE Grad ≥ 4	753	167	0,847	0,612; 1,171	302	NE	0,3139
SUE	753	319	0,914	0,718; 1,163	139	109	0,4646
UE, die zum Studienabbruch führten	753	120	1,211	0,804; 1,825	NE	NE	0,3597
Studie CONCUR 15808 – Label-konforme Teilpopulation							
UE CTCAE Grad 3 + 4	75	50	1,343	0,722; 2,500	28,5	44	0,3498
UE CTCAE Grad ≥ 3	75	50	1,343	0,722; 2,500	28,5	44	0,3498
UE CTCAE Grad ≥ 4	75	15	2,738	0,605; 12,395	429	NE	0,1729
SUE	75	24	1,058	0,431; 2,595	429	NE	0,9025
Studie CONCUR 15808 – Gesamtpopulation							
UE CTCAE Grad 3 + 4	204	124	1,923	1,249; 2,961	43	113	0,0025
UE CTCAE Grad ≥ 3	204	127	1,740	1,149; 2,634	43	113	0,0081
UE CTCAE Grad ≥ 4	204	33	1,148	0,505; 2,609	429	197	0,7422
SUE	204	61	0,828	0,466; 1,472	416	197	0,5196
UE, die zum Studienabbruch führten	204	23	1,815	0,603; 5,464	NE	197	0,2822

NE: Nicht erreicht
Quelle: SCO:SSiS, 2015 (44) und SCO:SSiS, 2015: Tabelle 6 (44)

Da Placebo + BSC *per se* nicht auf den Tumor wirkt und somit keine Nebenwirkungen einer antitumorösen Therapie auftreten, kann die höhere Inzidenzrate von UE, die durch die Studienmedikation bedingt ist, den Nutzen von Regorafenib nicht infrage stellen. 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 Vorteil im Gesamtüberleben und progressionsfreien Überleben nicht

ein. Dieses wird durch die Ergebnisse in der Lebensqualität bestätigt, die keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen aufweisen.

4.3.1.3.3.1 Zur Vergleichbarkeit der Ergebnisse der CONCUR-Studie mit denen der CORRECT-Studie unter besonderer Berücksichtigung ethnischer Zugehörigkeiten der Studienpopulationen

Die demographischen und anderen Charakteristika der Patienten bei Studieneinschluss in die beiden Studien wiesen keine besonderen Unterschiede zwischen den beiden Populationen auf, mit Ausnahme der ethnischen Zusammensetzung sowie des Anteils der Anwendung zielgerichteter Arzneimittel in der Vortherapie der Patienten.

Es wurden umfangreiche pharmakokinetische Untersuchungen in unterschiedlichen ethnischen Gruppen vorgenommen. Es gibt eine generelle Tendenz zu geringeren Expositionsraten gegenüber Regorafenib und seiner Metaboliten M-2 und M-5 bei asiatischen im Vergleich zu nicht-asiatischen Patienten. Diese marginal geringere Exposition wird jedoch als ohne klinische Relevanz in Bezug auf Wirksamkeit und Verträglichkeit eingeschätzt, zumal in beiden Studien eine hohe interindividuelle Variabilität beobachtet wurde (50). Es sind keine genetischen Polymorphismen der Enzyme, die in die Metabolisierung von Regorafenib involviert sind, bekannt, die inter-ethnische Unterschiede des Metabolismus bewirken würden. Aus mehreren populationspharmakokinetischen Analysen der CONCUR- und der CORRECT-Studie wird daher geschlussfolgert, dass es keine signifikanten Unterschiede zwischen asiatischen und kaukasischen Patienten in Bezug auf die pharmakokinetische und pharmakodynamische Wirkung der Substanz Regorafenib und seiner Hauptmetaboliten M2- und M-5 gibt (50-52).

Auch die Ergebnisse der Wirksamkeitsvariablen waren zwischen der CONCUR- und der CORRECT-Studie vergleichbar, wie auch die Subgruppen aus der CONCUR-Studie, die eine vorherige zielgerichtete Therapie bekamen mit der Gesamtpopulation der CORRECT-Studie, zeigen. Die Ähnlichkeit im Vorteil des Gesamt- sowie des progressionsfreien Überlebens besteht auch zwischen der Subgruppe der kaukasischen Patienten in der CORRECT-Studie und der Subgruppe der mit zielgerichteten Substanzen vorbehandelten asiatischen Patienten der CONCUR-Studie. Ebenso gab es keinen offensichtlichen Unterschied im Gesamt- und progressionsfreien Überleben zwischen den kaukasischen und asiatischen Patienten in der CORRECT-Studie (siehe Tabelle 4-68).

Auch ein Vergleich der Sicherheitsdaten zwischen der CONCUR- und CORRECT-Studie sowie eine Sicherheitsanalyse nach ethnischen Subgruppen (Asiaten vs. Nicht-Asiaten) aus einem Pool von drei Phase III-Studien (inclusive der Phase III-Studie bei Patienten mit gastrointestinalen Stromatumoren – GRID) ergab, dass das Sicherheitsprofil von Regorafenib bei Asiaten und Nicht-Asiaten ähnlich ist (siehe Tabelle 4-195 und Tabelle 4-196).

Tabelle 4-195: Überblick über Kategorien therapiebedingter unerwünschter Ereignisse (UE) – CORRECT + CONCUR + GRID (asiatische vs. nicht-asiatische Patienten, SAF)

	Asiaten		**Nicht-Asiaten**	
	Regorafenib N = 244 (100%)	**Placebo** N = 118 (100%)	**Regorafenib** N = 524 (100%)	**Placebo** N = 269 (100%)
Jegliches UE	244 (100,0)	105 (89,0)	522 (99,6)	261 (97,0)
Höchster Grad Grad 1	6 (2,5)	30 (25,4)	12 (2,3)	43 (16,0)
Grad 2	52 (21,3)	29 (24,6)	108 (20,6)	86 (32,0)
Grad 3	145 (59,4)	30 (25,4)	292 (55,7)	76 (28,3)
Grad 4	23 (9,4)	6 (5,1)	42 (8,0)	19 (7,1)
Grad 5 (Tod)	18 (7,4)	10 (8,5)	68 (13,0)	37 (13,8)
Grad 1 oder 2	58 (23,8)	59 (50,0)	120 (22,9)	129 (48,0)
Grad 3 oder 4	168 (68,9)	36 (30,5)	334 (63,7)	95 (35,3)
Grad 3, 4 oder 5	186 (76,2)	46 (39,0)	402 (76,7)	132 (49,1)
schwerwiegend	79 (32,4)	31 (26,3)	221 (42,2)	101 (37,5)
Führte zu Dosismodifikation [a]	186 (76,2)	22 (18,6)	336 (64,1)	57 (21,2)
Führte zu dauerhafter Beendigung der Studienmedikation	39 (16,0)	8 (6,8)	76 (14,5)	33 (12,3)
Jegliches **Arzneimittel-bedingtes** UE	239 (98,0)	62 (52,5)	488 (93,1)	168 (62,5)
Höchster Grad Grad 1	20 (8,2)	30 (25,4)	57 (10,9)	71 (26,4)
Grad 2	65 (26,6)	14 (11,9)	155 (29,6)	63 (23,4)
Grad 3	140 (57,4)	15 (12,7)	257 (49,0)	30 (11,2)
Grad 4	11 (4,5)	3 (2,5)	13 (2,5)	3 (1,1)
Grad 5 (Tod)	3 (1,2)	0	6 (1,1)	1 (0,4)
Grad 1 oder 2	85 (34,8)	44 (37,3)	212 (40,5)	134 (49,8)
Grad 3 oder 4	151 (61,9)	18 (15,3)	270 (51,5)	33 (12,3)
Grad 3, 4 oder 5	154 (63,1)	18 (15,3)	276 (52,7)	34 (12,6)
schwerwiegend	24 (9,8)	6 (5,1)	58 (11,1)	8 (3,0)
Führte zu Dosismodifikation [a]	176 (72,1)	12 (10,2)	274 (52,3)	22 (8,2)
Führte zu dauerhafter Beendigung der Studienmedikation	25 (10,2)	1 (0,8)	32 (6,1)	4 (1,5)

a: Dosismodifikationen umfassen verzögerte Einnahme, Unterbrechungen und Reduktionen.

Tabelle 4-196: Überblick über einzelne therapiebedingte unerwünschte Ereignisse (UE) - CORRECT + CONCUR + GRID (asiatische vs. nicht-asiatische Patienten, SAF)

		Asiaten		**Nicht-Asiaten**	
Bevorzugter Terminus	**CTCAE Grade**	**Regorafenib** N = 244 (100%)	**Placebo** N = 118 (100%)	**Regorafenib** N = 524 (100%)	**Placebo** N = 269 (100%)
Bauchschmerzen	Grad 3	3 (1,2)	2 (1,7)	25 (4,8)	7 (2,6)
	Grad 4	0	0	0	1 (0,4)
	Total	34 (13,9)	19 (16,1)	119 (22,7)	49 (18,2)
ALT	Grad 3	19 (7,8)	2 (1,7)	5 (1,0)	0
erhöht	Grad 4	0	0	2 (0,4)	0
	Total	63 (25,8)	15 (12,7)	18 (3,4)	3 (1,1)
Alopezie	Grad 3	0	0	2 (0,4)	0
	Grad 4	0	0	0	0
	Total	30 (12,3)	2 (1,7)	51 (9,7)	5 (1,9)
Anämie	Grad 3	9 (3,7)	3 (2,5)	22 (4,2)	5 (1,9)
	Grad 4	2 (0,8)	0	1 (0,2)	1 (0,4)
	Total	20 (8,2)	5 (4,2)	63 (12,0)	22 (8,2)
AST	Grad 3	23 (9,4)	2 (1,7)	3 (0,6)	1 (0,4)
erhöht	Grad 4	1 (0,4)	0	0	0
	Total	70 (28,7)	21 (17,8)	19 (3,6)	6 (2,2)
Asthenie	Grad 3	1 (0,4)	0	33 (6,3)	10 (3,7)
	Grad 4	0	0	0	2 (0,7)
	Total	5 (2,0)	0	151 (28,8)	53 (19,7)
Rückenschmerzen	Grad 3	1 (0,4)	1 (0,8)	7 (1,3)	3 (1,1)
	Grad 4	0	0	0	1 (0,4)
	Total	20 (8,2)	9 (7,6)	67 (12,8)	27 (10,0)
Alkalische Phosphatase	Grad 3	7 (2,9)	7 (5,9)	7 (1,3)	2 (0,7)
erhöht	Grad 4	0	0	0	0
	Total	26 (10,7)	15 (12,7)	21 (4,0)	4 (1,5)
Bilirubin erhöht	Grad 3	9 (3,7)	4 (3,4)	7 (1,3)	1 (0,4)
	Grad 4	5 (2,0)	0	2 (0,4)	0
	Total	77 (31,6)	19 (16,1)	26 (5,0)	2 (0,7)
Obstipation	Grad 3	0	0	2 (0,4)	0
	Grad 4	0	0	0	0
	Total	47 (19,3)	16 (13,6)	130 (24,8)	57 (21,2)

		Asiaten		Nicht-Asiaten	
Bevorzugter Terminus	**CTCAE Grade**	**Regorafenib** N = 244 (100%)	**Placebo** N = 118 (100%)	**Regorafenib** N = 524 (100%)	**Placebo** N = 269 (100%)
Husten	Grad 3	1 (0,4)	0	2 (0,4)	0
	Grad 4	0	0	0	0
	Total	25 (10,2)	9 (7,6)	57 (10,9)	29 (10,8)
Appetitsverlus	Grad 3	8 (3,3)	7 (5,9)	17 (3,2)	6 (2,2)
	Grad 4	0	0	0	0
	Total	72 (29,5)	23 (19,5)	220 (42,0)	69 (25,7)
Diarrhoe	Grad 3	8 (3,3)	1 (0,8)	46 (8,8)	5 (1,9)
	Grad 4	0	0	1 (0,2)	0
	Total	70 (28,7)	10 (8,5)	245 (46,8)	44 (16,4)
Dysphonie	Grad 3	1 (0,4)	0	0	0
	Grad 4	0	0	0	0
	Total	75 (30,7)	1 (0,8)	165 (31,5)	21 (7,8)
Dyspnoe	Grad 3	1 (0,4)	2 (1,7)	8 (1,5)	8 (3,0)
	Grad 4	1 (0,4)	0	3 (0,6)	0
	Total	17 (7,0)	11 (9,3)	86 (16,4)	30 (11,2)
Fatigue	Grad 3	11 (4,5)	6 (5,1)	42 (8,0)	9 (3,3)
	Grad 4	1 (0,4)	0	1 (0,2)	3 (1,1)
	Total	78 (32,0)	25 (21,2)	202 (38,5)	75 (27,9)
Kopfschmerzen	Grad 3	1 (0,4)	0	3 (0,6)	0
	Grad 4	0	0	0	0
	Total	21 (8,6)	5 (4,2)	60 (11,5)	19 (7,1)
Hyperbilirubinämia	Grad 3	4 (1,6)	2 (1,7)	20 (3,8)	7 (2,6)
	Grad 4	0	0	2 (0,4)	4 (1,5)
	Total	12 (4,9)	2 (1,7)	59 (11,3)	15 (5,6)
Hypertonie	Grad 3	30 (12,3)	3 (2,5)	59 (11,3)	5 (1,9)
	Grad 4	0	0	1 (0,2)	0
	Total	89 (36,5)	8 (6,8)	173 (33,0)	34 (12,6)
Hypoalbuminämie	Grad 3	7 (2,9)	1 (0,8)	1 (0,2)	0
	Grad 4	0	0	0	0
	Total	27 (11,1)	4 (3,4)	10 (1,9)	4 (1,5)
Hypophosphatämie	Grad 3	18 (7,4)	0	11 (2,1)	1 (0,4)
	Grad 4	0	0	1 (0,2)	0

		Asiaten		Nicht-Asiaten	
Bevorzugter Terminus	**CTCAE Grade**	**Regorafenib** N = 244 (100%)	**Placebo** N = 118 (100%)	**Regorafenib** N = 524 (100%)	**Placebo** N = 269 (100%)
	Total	26 (10,7)	1 (0,8)	16 (3,1)	1 (0,4)
Lipase erhöht	Grad 3	18 (7,4)	1 (0,8)	4 (0,8)	1 (0,4)
	Grad 4	3 (1,2)	1 (0,8)	5 (1,0)	0
	Total	34 (13,9)	6 (5,1)	11 (2,1)	1 (0,4)
Mucositis	Grad 3	1 (0,4)	0	12 (2,3)	0
	Grad 4	0	0	0	0
	Total	9 (3,7)	0	100 (19,1)	5 (1,9)
Nausea	Grad 3	1 (0,4)	2 (1,7)	5 (1,0)	2 (0,7)
	Grad 4	0	0	0	0
	Total	43 (17,6)	17 (14,4)	113 (21,6)	54 (20,1)
Schmerzen in Extremitäten	Grad 3	0	0	1 (0,2)	2 (0,7)
	Grad 4	0	0	0	0
	Total	7 (2,9)	3 (2,5)	54 (10,3)	14 (5,2)
Palmar-plantar	Grad 3	51 (20,9)	0	83 (15,8)	1 (0,4)
Erythrodysaesthesie-	Grad 4	0	0	0	0
Syndrom (HFHR)	Total	186 (76,2)	8 (6,8)	225 (42,9)	23 (8,6)
Thrombozytopenie	Grad 3	6 (2,5)	0	3 (0,6)	0
	Grad 4	1 (0,4)	0	0	0
	Total	30 (12,3)	3 (2,5)	13 (2,5)	1 (0,4)
Proteinurie	Grad 3	6 (2,5)	1 (0,8)	4 (0,8)	1 (0,4)
	Grad 4	0	0	0	0
	Total	49 (20,1)	6 (5,1)	11 (2,1)	3 (1,1)
Pyrexie	Grad 3	3 (1,2)	0	6 (1,1)	1 (0,4)
	Grad 4	0	0	1 (0,2)	0
	Total	60 (24,6)	10 (8,5)	133 (25,4)	38 (14,1)
Exantheme	Grad 3	7 (2,9)	0	27 (5,2)	1 (0,4)
	Grad 4	0	0	0	0
	Total	57 (23,4)	9 (7,6)	104 (19,8)	5 (1,9)
Stomatitis	Grad 3	1 (0,4)	0	11 (2,1)	1 (0,4)
	Grad 4	0	0	0	0
	Total	33 (13,5)	3 (2,5)	90 (17,2)	10 (3,7)
Erbrechen	Grad 3	2 (0,8)	0	5 (1,0)	2 (0,7)

		Asiaten		Nicht-Asiaten	
Bevorzugter Terminus	**CTCAE Grade**	**Regorafenib** N = 244 (100%)	**Placebo** N = 118 (100%)	**Regorafenib** N = 524 (100%)	**Placebo** N = 269 (100%)
	Grad 4	1 (0,4)	0	0	0
	Total	32 (13,1)	16 (13,6)	85 (16,2)	40 (14,9)
Gewichtsabnahme	Grad 3	0	0	2 (0,4)	0
	Grad 4	0	0	0	0
	Total	27 (11,1)	8 (6,8)	160 (30,5)	26 (9,7)

Inzidenzrate =# UE / # Patienten, wobei:

der UE =# der Patienten, bei denen das UE mit dem angegebenen Grad während der Behandlung oder innerhalb von 30 Tagen nach Therapieende auftrat oder sich.

Sortiert nach bevorzugtem Terminus in alphabetischer Reihenfolge (nach englischer Originalnomenklatur der MedDRA Version 16.1 bzw. CTCAE Version 4.0.

Bei Asiaten waren die häufigsten beobachteten UE in der Regorafenib-Gruppe das Palmar-plantare Erythrodysästhesie-Syndrom (76,2%; Placebo 6,8%), Hypertonie (36,5%; Placebo 6,8%), Fatigue (32%; Placebo 21,2%), Hyperbilirubinämie (31,6%; Placebo 16,1%), Dysphonie (30,7%; Placebo 0,8%), verminderter Appetit (29,5%; Placebo 19,5%), Diarrhoe und erhöhte AST (jeweils 28,7%; Placebo 8,5% bzw. 17,8%), sowie erhöhte ALT (25,8%; Placebo 12,7%).

Bei Nicht-Asiaten waren die häufigsten beobachteten UE in der Regorafenib-Gruppe Diarrhoe (46,8%; Placebo 16,4%), das Palmar-plantare Erythrodysästhesie-Syndrom (42,9%; Placebo 8,6%), verminderter Appetit (42%; Placebo 25,7%), Fatigue (38,5%; Placebo 27,9%), Hypertonie (33%; Placebo 12,6%), Dysphonie (31,5%; Placebo 7,8%), Gewichts-verlust (30,5%; Placebo 9,7%), und Asthenie (28,8%; Placebo 19,7%).

Unerwünschte Ereignisse, die unter Regorafenib bei Asiaten in einer höheren Inzidenz auftraten als bei Nicht-Asiaten waren Erhöhungen der ALT, der AST, des Bilirubins, und der Lipase, sowie das Palmar-plantare Erythrodysästhesie-Syndrom, Hypophosphatämie, Hypoalbuminämie, und Proteinurie. Bei den Laborwerterhöhungen war die Inzidenz in der Placebo-Gruppe ebenfalls höher bei Asiaten im Vergleich zu Nicht-Asiaten, wobei die Inzidenz von UE des Grades 4 ähnlich war.

Unerwünschte Ereignisse unter Regorafenib mit einer höheren Inzidenz bei Nicht-Asiaten als bei Asiaten waren Bauchschmerzen, verminderter Appetit, Diarrhoe, Dyspnoe, Hyperbilirubinämie, Schleimhautentzündungen und Gewichtsverlust.

Während der Behandlung und bis 30 Tage nach der dauerhaften Therapiebeendigung traten 26 Todesfälle bei Asiaten (17/244 unter Regorafenib; 9/118 unter Placebo) und 112 Todesfälle unter Nicht-Asiaten auf (71/524 unter Regorafenib; 41/269 unter Placebo). Die meisten (19 Asiaten, 95 Nicht-Asiaten) waren mit einer Krankheitsprogression assoziiert. Die

Inzidenz von Todesfällen war im Allgemeinen bei Asiaten etwas niedriger (7,0% unter Regorafenib; 7,6% unter Placebo) als bei Nicht-Asiaten (13,5% unter Regorafenib; 15,2% unter Placebo), hauptsächlich bedingt durch Tod in Verbindung mit einer Krankheitsprogression, die in beiden Behandlungsgruppen bei Asiaten niedriger war als bei Nicht-Asiaten.

Die Gesamtinzidenz an SUE sowohl in der Regorafenib- als auch in der Placebo-Gruppe war bei Asiaten geringer als bei Nicht-Asiaten; der Unterschied betrug ca. 10% (32,4% vs. 42,2% unter Regorafenib; 26,3% vs. 37,5% unter Placebo).

Bei Asiaten waren Fieber (2,5% unter Regorafenib und 0,8% unter Placebo) sowie Pneumonie und Bauchschmerzen (jeweils 1,6% unter Regorafenib; und 0% bzw. 0,8% unter Placebo) die am häufigsten berichteten SUE. Alle anderen SUE wurden bei 3 (1,2%) oder weniger Patienten berichtet.

Unter Nicht-Asiaten war das am häufigsten berichtete SUE in beiden Behandlungsgruppen eine allgemeine Verschlechterung des Gesundheitszustandes (6,9% unter Regorafenib und 8,2% unter Placebo). In der Regorafenib-Gruppe waren die am zweithäufigsten berichteten SUE Bauchschmerzen (2,9% unter Regorafenib; Placebo 1,9%), Fieber (Regorafenib 2,7%; Placebo 0,4%), und Dyspnoe (Regorafenib 2,1%; Placebo 1,1%). Alle anderen SUE hatten sowohl in der Regorafenib- als auch in der Placebo-Gruppe eine Inzidenz von < 2%.

Zusammenfassung

Zusammenfassend kann konstatiert werden, dass die Sicherheitsdaten im Allgemeinen sowohl zwischen der CONCUR- und CORRECT-Studie als auch in der gepoolten Analyse aus drei Phase III-Studien zwischen Asiaten und Nicht-Asiaten konsistent sind und das bekannte Sicherheitsprofil von Regorafenib wiederspiegeln. Unterschiede in den Inzidenzen an UE zwischen den beiden ethnischen Gruppen als zufallsbedingt und nicht auf die ethnische Zugehörigkeit zurückzuführend interpretiert.

Weiterhin ergab eine sorgfältige Analyse von intrinsischen (z. B. Geschlecht, Alter, ECOG PS, KRAS-Status, Vortherapie, Krankheitsfaktoren) und extrinsischen Faktoren (z. B. Rauchen, Alkoholkonsum, Ernährung, Stress, physische Aktivität, Sonnenlichtexposition in Verbindung mit den Vitamin D-Spiegeln), die das Therapieansprechen beeinflussen könnten, dass keiner der untersuchten Faktoren einen behandlungsrelevanten inter-ethnischen Unterschied zwischen den Studienpopulationen der CONCUR- und CORRECT-Studie darstellt.

Die Ähnlichkeit des Therapieeffektes (Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit) bei Patienten, die, unabhängig von der ethnischen Zugehörigkeit, eine ähnliche Vortherapie erhielten, unterstützt die ethnische Insensitivität von Regorafenib und somit neben der Extrapolation der Daten der Label-konformen Teilpopulation aus der CONCUR-Studie auch die Extrapolation der Subgruppe der CONCUR-Patienten, die keine oder nur eine zielgerichtete Vortherapie erhielten, auf eine kaukasische (mitteleuropäische) Bevölkerung.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-197: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**<Mortalität>**	**<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**	**<Endpunkt>**
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-198: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	**Studie**	**Intervention**	**<Vergleichs-therapie 1>**	**<Vergleichs-therapie 2>**	**<Vergleichs-therapie 3>**
1	<Studie 1>	●		●	●
2	<Studie 2>	●		●	
	<Studie 3>	●		●	
1	<Studie 4>		●	●	●
etc.	etc.	etc.	etc.		

Nicht zutreffend.

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-199: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	**Operationalisierung**
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-200: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Nicht zutreffend.

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-201: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)**
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.5 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*

- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-202: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-203: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-204: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

Zum Versorgungsanteil von Patienten mit einem ECOG PS ≥ 2

In Deutschland wird derzeit eine nicht-interventionelle Studie, die auch den Status einer *Post-Approval Safety Study* (PASS) hat, durchgeführt (**RECORA- Re**gorafenib in patients with metastatic **co**lo**r**ectal cancer **a**fter failure of standard therapy - NCT01959269) (53). In diese Studie werden 500 Patienten eingeschlossen, die aus dem Versorgungsalltag der teilnehmenden Zentren, vornehmlich niedergelassener Onkologen, stammen. Die primäre Zielvariable der Studie ist, das Gesamtüberleben unter derzeitigen Praxisbedingungen zu erheben.

Mit Stand 15.07.2015 wurden 330 der geplanten 500 Patienten in die RECORA-Studie eingeschlossen. In Bezug auf den Versorgungsanteil an Patienten mit einem ECOG PS ≥ 2 beträgt der Anteil zum Stichtag 19,3% (ECOG PS 2: 17,8%, ECOG PS 3: 1,5%).

Auch wurde ein ECOG PS ≥ 2 in der Zulassungsstudie CORRECT während des Behandlungszeitraums mit Regorafenib bei 11,4% der Patienten festgestellt. Die mediane Behandlungsdauer und Tagesdosis sowie Dosismodifikations- und Dosisreduktionsraten waren mit den Placebo-Patienten mit ECOG PS ≥ 2 vergleichbar (8,3%). Die Mehrheit der Patienten mit ECOG PS ≥ 2 beendete die Therapie aufgrund einer Krankheitsprogression (5).

Da der Anteil an Patienten mit einem ECOG PS ≥ 2 im Versorgungsalltag unter 20% liegt, werden die in diesem Nutzendossier vorgelegten Ergebnisse als repräsentativ für die Gesamtpopulation an Patienten mit einer entsprechenden Behandlungsindikation angesehen.

Auch könnte aus medizinischen und ethischen Gründen keine erneute klinische Studie im Vergleich zur zweckmässigen Vergleichstherapie Best Supportive Care bei Patienten mit einem ECOG PS von ≥ 2 durchgeführt werden, da Patienten eine leitliniengemäße Therapie, nämlich Regorafenib, vorenthalten werden würde. Diese Auffassung von BAYER wurde durch eine wissenschaftliche Beratung durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) bestätigt (4).

PFS-unterstützende Endpunkte Krankheitskontrollrate (DCR), objektive Tumoransprechrate (ORR) und Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG PS

Der Endpunkt PFS ist in der Indikation metastasiertes kolorektales Karzinom eng verknüpft mit der objektiven Tumoransprechrate (ORR), der Krankheitskontrollrate (DCR) sowie der Zeit bis zur ECOG PS-Verschlechterung. Die Ergebnisse zu diesen Endpunkten werden aufgrund der medizinischen Bedeutung im Rahmen des PFS als unterstützende Endpunkte im Folgenden separat dargestellt. Diese Endpunkte werden nicht zur Herleitung eines Zusatznutzens gemäß Verfahrensordnung des G-BA herangezogen.

Patientenrelevanz von PFS und Parametern der Tumorkontrolle (ORR, DCR, ECOG PS)

Sowohl Patienten als auch Ärzte sehen eine Tumorerkrankung als potentiell tödliche Erkrankung an (54-56). Daher beginnen sie, wenn eine Heilung nicht möglich erscheint, eine Therapie, die durch eine Reduktion der Tumorgröße eine Progression verhindern soll in der Hoffnung, dass dadurch das Leben des Patienten verlängert und das Leiden, das mit einer kontinuierlichen Tumorprogression einhergeht, vermindert wird.

Wenn ein Tumor fortschreitet, ist dies i. d. R., wenn auch nicht immer sofort, mit einer Verkürzung der Überlebenszeit, einer Verschlechterung der physischen Leistungsfähigkeit, und/oder einer Verschlechterung des körperlichen und seelischen Befindens sowie der Lebensqualität verbunden. Die Verlängerung des PFS, aber auch ein Ansprechen des Tumors bzw. eine Stabilisierung der Erkrankung haben dabei weniger fassbare Auswirkungen wie bei den oben genannten, da sie den emotionalen Stress, der mit der dauernden Angst vor einem Fortschreiten der Erkrankung assoziiert ist, vermindern. Der Wert dieser Parameter hängt natürlich sehr stark vom Ausmaß der Verzögerung der Progression bzw. des Ausmaßes und der Dauer des Tumoransprechens, der Verträglichkeit der angewandten Medikation sowie der Erwartung des Patienten ab.

Eine Therapie, die effektiv und über eine relevante Zeit eine Tumorprogression verhindert, ohne einen negativen Effekt auf das Überleben durch eine intrinsische Toxizität zu haben, mündet i. d. R. auch in einen Überlebensvorteil. Genauso sollte eine Verlängerung der Tumorkontrolle ohne zusätzliche Toxizität zu einer Verbesserung der krebsbedingten Symptome und der Lebensqualität führen (57, 58). Es ist daher nachzuvollziehen, dass eine

länger andauernde Kontrolle des Tumorwachstums zu positiven Effekten auf das physische und psychische Wohlbefinden des Patienten führt und auch im Interesse des Gesundheitswesens liegt. Dies wird bestätigt durch Studien, die belegen, dass der Status der Progressionsfreiheit einen Wert für die Patienten an sich darstellt, der mit einer höheren Lebensqualität und einem besseren Gesundheitszustand einhergeht (59-61). In der Studie von *Siena et al*. (60) wurde die Assoziation von PFS mit Symptomen, die durch Darmkrebs bedingt sind, mit der Lebensqualität und dem Gesamtüberleben untersucht. Das Fehlen einer Krankheitsprogression war mit einer signifikant und klinisch relevant niedrigeren Symptomschwere und einer höheren HrQoL assoziiert als bei Patienten mit einer Progression der Erkrankung. *Thong et al*. (61) verglichen die Lebensqualität von Patienten mit und ohne Krankheitsprogression anhand der validierten Fragebogen SF-36 und QOL-CS. Im Ergebnis wurde festgestellt, dass Patienten mit einer Progression sowohl einen schlechteren Gesundheitsstatus als auch eine schlechtere Lebensqualität aufweisen. In der Studie von *Hurvitz et al*. (59) wurde insbesondere die psychische Befindlichkeit untersucht. Frauen mit Brustkrebs wurden zu zwei hypothetischen medikamentösen Behandlungen befragt; die eine sei assoziiert mit einem durchschnittlichen PFS von zwölf Monaten, die andere mit einem von 16 Monaten. Das Nebenwirkungsprofil und das Gesamtüberleben wären bei beiden Therapien gleich. 88% der befragten Patientinnen bevorzugten die Therapie mit dem längeren PFS. Eine weitere Erhebung des psychischen Befindens in dieser Studie bei Patientinnen, deren Erkrankung progredient war versus denen ohne Progression ergab, dass erstere mehr in Apathie und Interessenlosigkeit fallen, fürchten, dass die Therapie nicht wirkt, und sich sorgen, dass sie ihren alltäglichen Aufgaben nicht nachkommen können.

In engem Zusammenhang mit dem progressionsfreien Überlebensstatus steht das **Tumoransprechen und die Tumorstabilisierung** bzw. das Nicht-Fortschreiten der Erkrankung, auf dem das Kriterium PFS zum Teil basiert.

Es ist mehrfach publiziert worden, dass Patienten, die schlechte Prognosefaktoren für ihre Tumorerkrankung aufweisen, eine schnellere Progression erleiden als Patienten mit guten Prognosefaktoren. Gemeinhin bestimmt die Geschwindigkeit der Tumorprogression, in welchem Ausmaß der Patient unter Krebs-bedingten Symptomen leidet und wie lange er noch zu leben hat. Das heißt, dass i. d. R. die Verkürzung der Lebenserwartung bei Patienten mit Krebs auf die Progression des Tumors zurückgeführt werden kann (62-64).

Viele Patienten und ihre Behandler beurteilen es als Vorteil, wenn eine schnelle und effektive Tumorkontrolle erfolgt und eine Progression des Tumors verzögert werden kann, und zwar unabhängig von einer etwaigen nachgewiesenen Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (58, 65, 66). Dies trifft insbesondere auf schnell fortschreitende Tumoren oder solche zu, die ein lebenswichtiges Organ bedrohen. In einer Meta-Analyse von 21 Studien in verschiedenen Tumorentitäten wurde die Korrelation von radiologischem Tumoransprechen und der HrQoL untersucht (67). Ein objektives Tumoransprechen ist demnach signifikant mit einem Symptomansprechen assoziiert. Auch Patienten, die kein objektives Tumoransprechen im Sinne einer kompletten oder partiellen Remission, sondern eine Stabilisierung der Erkrankung erfuhren, hatten ein Symptomansprechen. Die medikamentöse Tumortherapie hatte somit den

größten Effekt für die Steigerung der HrQoL bei Patienten, die eine komplette oder partielle Remission erfuhren, gefolgt von denen, die eine Stabilisierung ihrer Erkrankung als bestes Ansprechen aufwiesen.

Der Parameter **Progressionsfreies Überleben** misst direkt die Effekte der jeweiligen Behandlung auf das Tumorwachstum unter Benutzung einer objektiven und quantitativen Methodik. Dabei werden sowohl zytostatische (Tumorstabilisierung) als auch zytotoxische (Tumorrückgang) Effekte gemessen. Daher sollte im Kontext einer positiven Risiko-Nutzen-Abschätzung eine klinisch relevante Verbesserung des PFS sowie von Parametern der Tumorkontrolle (ORR, DCR, Dauer der Tumorstabilisierung) patientenrelevante Nutzenparameter mit einem eigenen Stellenwert darstellen.

Dass zumindest PFS einen wertvollen Endpunkt für klinische Studien mit antitumorös wirkenden Substanzen darstellen kann, haben auch die meisten Arzneimittel-Zulassungsbehörden anerkannt und entsprechende Richtlinien zu dessen Verwendung herausgegeben (68-70). Mehrere Arzneimittel sind auf der Basis von signifikanten Verbesserungen im PFS zugelassen worden. Beispiele sind die Zulassung von Sorafenib und Pazopanib beim metastasierten Nierenzellkarzinom, und Gemcitabin in Kombination mit Carboplatin zur Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms. Auch wenn die Erhebung von PFS mit einigen Nachteilen verbunden ist, haben insbesondere in Indikationen, in denen es sequentielle Therapien gibt, die dadurch erreichten stufenweisen Verbesserungen in der Tumorkontrolle dazu geführt, dass die Krebserkrankung über längere Zeit kontrollierbar wird.

Primärer Endpunkt der eingereichten Studien (CORRECT und CONCUR) war das Gesamtüberleben. Das OS ist aufgrund seiner eindeutigen Definition der Art und des Zeitpunktes des Ereignisses sowie des Fehlens von methodischen Unschärfen ein direktes und zuverlässiges Maß zur Darstellung eines Therapieeffektes. Sowohl die Sicherheit als auch die Wirksamkeit der zu untersuchenden Therapie fließt in diesen Endpunkt ein. Die Bedeutung des Gesamtüberlebens steht außer Frage, und es ist daher als valider Endpunkt anerkannt. Jedoch hat dieser Parameter in Bezug auf das zu untersuchende Arzneimittel auch Nachteile, indem er durch nachfolgende Therapien beeinflusst wird und auch Todesursachen mit berücksichtigt werden, die mit der eigentlich zu untersuchenden Erkrankung nicht in Verbindung stehen (sogenannte *confounding factors*).

Daher ist es sinnvoll, mit zusätzlichen Endpunkten die Verlängerung der Lebenszeit in einen biologischen Kontext zu bringen und patientenrelevante Therapieziele, wie die Reduktion der Morbidität bzw. der physischen und psychischen Belastung durch die Tumorerkrankung, sowie eine Stabilisierung des Patienten über einen relevanten Zeitraum durch Verhinderung des weiteren Tumorwachstums mit zu betrachten. Viele Patienten sind auch oder gerade bei einer infausten Erkrankung bereit, für einen kleinen Gewinn an Lebenszeit oder Lebensqualität eine antitumoröse Therapie mit den damit verbundenen Toxizitäten auf sich zu nehmen, und zwar für einen kleineren Unterschied, als Gesunde oder die sie betreuenden Personen annehmen würden (66).

Dem PFS kommt hierbei eine duale Rolle zu: Es ist ein direkter Parameter der Krankheitslast und ein Endpunkt, für den eine Korrelation mit dem OS bei bestimmten Tumorerkrankungen validiert wurde. So wurde beim fortgeschrittenen KRK die Validität von PFS als Surrogatendpunkt für das OS nachgewiesen (21-23, 71-73). Auch für die Tumoransprechrate wurde eine Korrelation mit dem OS beim KRK nachgewiesen (72, 74).

Johnson et al. (72) benutzten die Daten aus 146 randomisierten Studien in der Erstlinientherapie des KRK, um sie mittels linearer Regression zu analysieren. Sowohl das Tumoransprechen als auch die Zeit bis zur Progression korrelierten mit einer Verbesserung des OS beim KRK ($p < 0,0001$ für beide Parameter). Für die Endpunkte mediane Zeit bis zur Progression und Tumoransprechraten wurden Schwellenwerte für bestimmte Stichprobengrößen ermittelt, die für einen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben prädiktiv sein würden (siehe Tabelle 4-205).

Tabelle 4-205: Für das Gesamtüberleben prädiktive Schwellenwerte für Effektgrößen von Veränderungen in Wirksamkeitsparametern nach Stichprobengröße

	Stichprobengröße		
	250 Patienten	**500 Patienten**	**750 Patienten**
Unterschied im Tumoransprechen (%)	38	26	20
Unterschied in der Zeit bis zur Progression (Monate)	3,2	2,3	1,9
Quelle: (72)			

Buyse et al. (71) nahmen die Daten von zehn historischen klinischen Studien, die entweder 5-Fluorouracil (5-FU) in Kombination mit Leucovorin (LV) mit entweder 5-FU allein (N = 1.744) oder mit 5-FU in Kombination mit Raltitrexed (N = 1.345) verglichen. Als Validierungsstudien dienten drei Studien zum Vergleich von 5-FU + LV mit oder ohne Irinotecan oder Oxaliplatin (N = 1.263). Es wurden die Korrelationskoeffizienten sowohl zwischen den Endpunkten PFS und OS als auch zwischen den Behandlungseffekten auf diese Endpunkte in den historischen Kontrollen bestimmt. Die Behandlungseffekte auf das OS wurden für die Validierungsstudien vorausberechnet, und schließlich mit den beobachteten Effekten verglichen. Als Ergebnis der Korrelationsanalysen ergab sich, dass eine HR von 0,77 oder weniger für den Parameter PFS prädiktiv für einen Vorteil im Gesamtüberleben wäre (71).

Tang et al. (73) identifizierten 39 randomisierte Studien mit mindestens 100 Patienten pro Behandlungsarm, die bei Patienten zur Erstlinientherapie des mKRK durchgeführt wurden. Korrelationsanalysen für die Endpunkte PFS, Zeit bis zur Progression (TTP, engl. *Time To Progression*) und Ansprechrate mit dem OS wurden durchgeführt. Es fanden sich folgende, zum Teil sehr ausgeprägte Korrelationen zwischen den Wirksamkeitsendpunkten und dem OS (siehe Tabelle 4-206) (73).

Tabelle 4-206: Korrelation zwischen Gesamtüberleben und anderen Wirksamkeitsendpunkten

Surrogatendpunkt	Nicht-parametrischer Spearman Rank-Korrelationskoeffizient	95%-KI	p-Wert
PFS vs. OS	0,79	[0,65; 0,87]	< 0,000001
TTP vs. OS	0,24	[-0,13; 0,55]	0,21
ORR vs. OS	0,59	[0,42; 0,72]	< 0,000001
ΔPFS vs. ΔOS[a]	0,74	[0,47; 0,88]	0,00004
ΔTTP vs. ΔOS[a]	0,52	[0,004; 0,81]	0,05
ΔORR vs. ΔOS[a]	0,39	[0,08; 0,63]	0,015

a:Unterschied zwischen Behandlungsarmen innerhalb einer Studie

ORR: Objektive Tumoransprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; TTP: Zeit bis zur Progression

Quelle: (73)

Eine Korrelationsanalyse der HR von PFS und OS ergab, dass der Abfall der Regressionslinie 0,54 (± 0,10) betrug. Dies bedeutet, dass eine neue Therapie, die eine 10%ige Risikorminderung im PFS erreicht, eine Risikominderung um 5,4% (± 1%) im Gesamtüberleben bewirkt.

Wenn man die Ergebnisse der CORRECT-Studie (siehe Abschnitt 4.3.1.3) mit den Ergebnissen dieser drei Arbeiten in Bezug setzt, ergibt sich Folgendes:

Die von *Johnson et al*. gefundene Korrelation von ORR und OS bei einer Stichprobengröße von 750 Patienten von 20% wird in der CORRECT-Studie (n = 760) nicht erfüllt (Unterschied 0,6%). Das Tumoransprechen nach RECIST oder WHO-Kriterien steht für viele zielgerichtete Arzneimittel im Allgemeinen und für Multikinase-Inhibitoren im Besonderen nicht im Vordergrund ihrer biologischen Wirkung. Vielmehr geht es um eine Tumorstabilisierung und Veränderungen im Tumor, in der Tumorumgebung bzw. in den einen Tumor versorgenden Blutgefäßen, die günstige Wirkungen auf die Tumorprogression bewirken. Daher werden für diese Arzneimittel andere Methoden des Wirksamkeitsnachweises diskutiert und angewandt (75-78).

Der Parameter TTP ist in der CORRECT-Studie nicht mitgeführt worden; daher ist eine Einordnung nicht möglich. Der Parameter TTP hat in der Analyse von *Tang et* al. die schwächste Korrelation mit OS (Korrelationskoeffizient 0,24, p-Wert 0,21), nur die Differenz ΔTTP vs. ΔOS erreicht eine stärkere und signifikante Korrelation (Korrelationskoeffizient 0,52, p-Wert 0,05). Die Überlegenheit von PFS gegenüber TTP ist höchstwahrscheinlich durch die Überlappung von PFS und OS bedingt, da bei PFS im Gegensatz zu TTP zusätzlich zur Progression auch die Todesfälle jeglicher Ursache mit einbezogen werden.

Der von *Buyse et al*. (71) gefundene Schwellenwert von 0,77 in der HR von PFS wird in der CORRECT-Studie deutlich unterschritten (HR = 0,494).

Nach *Tang et al*. sollte eine 10%ige Risikominderung im PFS eine Risikominderung um 5,4% (± 1%) im OS zur Folge haben. In der CORRECT-Studie gibt es eine ca. 50%ige Minderung des Risikos für das PFS, was eine Risikominderung um ca. 27% (± 5%) im OS bewirken sollte. Tatsächlich beträgt die Risikominderung für das OS 22,6% (HR = 0,774) und liegt damit im kalkulierten Bereich.

Somit bestätigen die Ergebnisse der CORRECT-Studie zumindest die Korrelation zwischen PFS und OS, so wie sie von *Buyse et al*. (71) und *Tang et al*. (73) gefunden wurden.

Fazit:

1. Progressionsfreies Überleben ist beim fortgeschrittenen KRK, insbesondere in einer Dritt- und Viertliniensituation in einer Phase III-Studie nicht nur ein valider Surrogatparameter für das OS, sondern stellt einen patientenrelevanten Endpunkt aus eigenem Recht dar.
2. In dieser Indikation ist das PFS als kombinierter Mortalitäts- und Morbiditätsendpunkt ein klinisch-medizinischer, sozialmedizinischer und auch für den Patienten sehr relevanter Parameter, der einen beträchtlichen Nutzen hinsichtlich Morbidität und Lebensqualität an sich darstellt.
3. Das Tumoransprechen im Sinne von Remissionen und Tumorstabilisierungen ist ebenfalls ein patientenrelevanter Parameter für Patienten, indem es die physische und psychische Morbiditätslast senkt.

Ergebnisse zu DCR, ORR und Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG PS

Die Endpunkte DCR, ORR und Zeit bis zur ECOG PS-Verschlechterung wurden in den Studien CORRECT und CONCUR erhoben. Die Ergebnisse werden im Folgenden dargestellt.

Verzerrungspotential

Tabelle 4-207: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Objektive Tumoransprechrate (ORR) und Krankheitskontrollrate (DCR)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CORRECT 14387	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CONCUR 15808	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Tabelle 4-208: Bewertung des Verzerrungspotenzials für „Zeit bis zur ECOG PS-Verschlechterung“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
CORRECT 14387	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
CONCUR 15808	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Die sekundären Endpunkte ORR und DCR sowie der Parameter ECOG PS wurden in beiden Studien verblindet erhoben. Die Berechnungen erfolgten nach dem ITT-Prinzip.

Auf der Grundlage des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist auch das Verzerrungspotential der Endpunkte ORR und DCR als niedrig einzustufen. Verblindung und ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt. Es wurden nur Patienten in die Analyse einbezogen, in denen eine Tumorevaluierung stattfand und bei denen eine komplette Remission oder eine partielle Remission oder – im Falle der DCR - eine Stabilisierung der Erkrankung (SD, engl. *Stable Disease*) als bestes Ansprechen dokumentiert wurde. Eine SD wurde nur dann in die Berechnung der DCR einbezogen, wenn diese mindestens sechs Wochen nach der Randomisierung gemessen wurde. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Faktoren vor.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte ORR, DCR und Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG PS sind somit als niedrig einzustufen.

CORRECT-Studie 14387

Tabelle 4-209: Ergebnisse für „Objektive Tumoransprechrate (ORR) und Krankheitskontrollrate (DCR)“ aus RCT CORRECT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (ITT-Population)

CORRECT 14387	**Placebo N = 255 n (%) (95%-KI)**	**Regorafenib N = 505 n (%) (95%-KI)**	**Differenz (Placebo – Regorafenib) (95%-KI) p-Wert**
ORR[a]	1 (0,4) (0,0; 2,2)	5 (1,0) (0,3; 2,3)	-0,60 (-1,74; 0,53) 0,188432
DCR[b]	38 (14,9) (10,8; 19,9)	207 (41,0) (36,7; 45,4)	-25,94 (-32,06; -19,82) < 0,0001
			Hazard Ratio (95%-KI) p-Wert
Zeit bis zur ECOG PS-Verschlechterung, Median Tage (95%-KI)	60 (57,0; 69,0)	61 (57,0; 69,0)	0,946 (0,767; 1,166) 0,6444

a: Anteil an Patienten mit CR oder PR;

b: Anteil an Patienten mit CR, PR oder SD gemäß RECIST, Version 1.1. Patienten, die innerhalb von sechs Wochen nach Randomisierung eine Krankheitsstabilisierung aufwiesen, wurden nicht als Patienten mit SD gewertet. Patienten mit der Tumorbeurteilung non-CR/non-PR wurden in die DCR eingeschlossen und folgten denselben Kriterien wie für eine SD.

Quelle: CSR RCT CORRECT 14387: Tabelle 9-7, Tabelle 14.2/22 und 14.2/23 (36) und SCO:SSiS, 2015 (44)

Für die Objektive Tumoransprechrate (CR + PR) sowie die mediane Zeit bis zur ECOG PS-Verschlechterung war der Unterschied zwischen der Regorafenib + BSC-Gruppe und der Placebo + BSC-Gruppe statistisch nicht signifikant.

Die Krankheitskontrollrate (CR + PR + SD > 6 Wochen) in der ITT-Population war höher in der Regorafenib + BSC-Gruppe als in der Placebo + BSC-Gruppe. Die DCR betrug 41,0% in der Regorafenib + BSC-Gruppe und 14,9% in der Placebo + BSC-Gruppe. Der Unterschied von -25,94% (95%-KI [-32,06; -19,82%]) zwischen den beiden Gruppen war statistisch signifikant (einseitiges $p < 0,0001$; präspezifiziertes alpha 0,025). Der Unterschied war hauptsächlich durch die Rate an SD bedingt. Die Unterschiede in der DCR sowie den zugehörigen 95%-KI basieren auf dem Cochran-Mantel-Haenszel-Test adjustiert nach denselben Stratifizierungsfaktoren wie der primäre Endpunkt.

CONCUR-Studie 15808 – Label-konforme Teilpopulation

Tabelle 4-210: Ergebnisse für „Objektive Tumoransprechrate (ORR) und Krankheitskontrollrate (DCR)“ für die Label-konforme Teilpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CONCUR 15808 – Label-konforme Teilpopulation	**Placebo N = 25 n (%) (95%-KI)**	**Regorafenib N = 50 n (%) (95%-KI)**	**Differenz (Placebo – Regorafenib) (95%-KI) p-Wert**
ORR[a]	0	0	0
DCR[b]	0	20 (40,0)	-40 0,0002
			Hazard Ratio (95%-KI) p-Wert
Zeit bis zur ECOG PS-Verschlechterung, Median Tage (95%-KI)	75 (34,0; 75,0)	114 (58,0; NE)	0,574 (0,252; 1,310) 0,1759

a: Anteil an Patienten mit CR oder PR;

b: Anteil an Patienten mit CR, PR oder SD gemäß RECIST, Version 1.1. Patienten, die innerhalb von sechs Wochen nach Randomisierung eine Krankheitsstabilisierung aufwiesen, wurden nicht als Patienten mit SD gewertet. Patienten mit der Tumorbeurteilung non-CR/non-PR wurden in die DCR eingeschlossen und folgten denselben Kriterien wie für eine SD.

NE: Nicht erreicht

Quelle: SCO:SSiS, 2015 (44)

Für die Objektive Tumoransprechrate (CR + PR) sowie die mediane Zeit bis zur ECOG PS-Verschlechterung war der Unterschied zwischen der Regorafenib + BSC-Gruppe und der Placebo + BSC-Gruppe statistisch nicht signifikant.

Die Krankheitskontrollrate (CR + PR + SD) betrug 0% in der Placebo + BSC-Gruppe und 40% in der Regorafenib + BSC-Gruppe. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen betrug demnach 40% und war statistisch hoch-signifikant (p = 0,0002). Der Unterschied war somit durch die unterschiedliche Rate an Krankheitsstabilisierungen bedingt.

CONCUR-Studie 15808 – Gesamtpopulation

Tabelle 4-211: Ergebnisse für „Objektive Tumoransprechrate (ORR) und Krankheitskontrollrate (DCR)“ für die Gesamtpopulation aus RCT CONCUR mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CONCUR 15808 – Gesamtpopulation	**Placebo N = 68 n (%) (95%-KI)**	**Regorafenib N = 136 n (%) (95%-KI)**	**Differenz (Placebo – Regorafenib) (95%-KI) p-Wert**
ORR [a]	0 (0,0) (0,0; 4,3)	6 (4,4) (1,6; 9,4)	-4,22 (-7,58; -0,87) 0,045426
DCR [b]	5 (7,4) (2,4; 16,3)	70 (51,5) (42,8; 60,1)	-43,76 (-54,38; -33,15) < 0,000001
			Hazard Ratio (95%-KI) p-Wert
Zeit bis zur ECOG-Verschlechterung, Median Tage (95%-KI)	75 (58,0; NE)	202 (114,0, NE)	0,589 (0,357; 0,972) 0,0570

a: Anteil an Patienten mit CR oder PR

b: Anteil an Patienten mit CR, PR oder SD gemäß RECIST, Version 1.1. Patienten, die innerhalb von sechs Wochen nach Randomisierung eine Krankheitsstabilisierung aufwiesen, wurden nicht als Patienten mit SD gewertet. Patienten mit der Tumorbeurteilung non-CR/non-PR wurden in die DCR eingeschlossen und folgten denselben Kriterien wie für eine SD.

NE: Nicht erreicht

Quelle: CSR RCT CONCUR: Tabelle 9-7 (38) und SCO:SSiS, 2015 (44)

Die Ergebnisse der CONCUR Gesamtpopulation bestätigen die Ergebnisse der CONCUR Teilpopulation. Die Unterschiede bei der Krankheitskontrollrate (CR + PR + SD) zwischen den beiden Gruppen betragen in der CONCUR Gesamtpopulation 44,1% und sind statistisch hoch-signifikant ($p < 0,000001$). Der Unterschied ist hauptsächlich bedingt durch die Rate an Krankheitsstabilisierungen.

Zusammenfassung

Es wurden keine Meta-Analysen durchgeführt, da diese Endpunkte nur als den patientenrelevanten Endpunkt PFS unterstützend dargestellt werden.

Insgesamt bestätigen die Ergebnisse zum Tumoransprechen und zur Krankheitsstabilisierung den Wirkmechanismus der Substanz Regorafenib in Bezug auf eine die Krankheitsprogression hemmende Wirkung in diesem weit fortgeschrittenen Therapiesetting des metastasierten Darmkrebses. Die Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG PS wurde nur

in einer der drei untersuchten Studiernpopulationen verbessert, was die generelle Inertheit der Substanz auf die Lebensqualität in diesem Stadium der Therapie bestätigt.

Biomarkeranalysen

Studie CORRECT 14387

In der CORRECT-Studie wurden drei genetische (KRAS, PIK3CA und BRAF) und 15 nicht-genetische Biomarker (ANG-2, IL-6, IL-8, PlGF, VEGFR-1, TIE-1, VEGF-A, VEGF-C, VEGF-D, VEGFA- 121, BMP-7, VWF, M-CSF, SDF-1 und TIMP-2) analysiert. Da sowohl Ergebnisse präklinischer Studien als auch die von Phase I- und II-Studien keine starken Hinweise auf einen prädiktiven Biomarker in Bezug auf die Wirkung von Regorafenib lieferten, war die Zulassungsstudie CORRECT nicht spezifisch dafür gepowert, Biomarkerfragen zu adressieren. Die Biomarkeranalysen in dieser Studie wurden retrospektiv durchgeführt und werden als explorativ und Hypothesen-generierend angesehen. Somit wurden in den Analysen die p-Werte nicht in Bezug auf multipels Testen korrigiert, um nicht eine potentiell wichtige Korrelation zu übersehen. Daher werden p-Werte < 0,05 formal nicht als statistisch signifikant angesehen, sondern sollten als potentiell interessantes Signal betrachtet werden.

Genetische Biomarkeranalysen

In der CORRECT-Studie wurden viele Patienten vor dem Einschluss in die Studie anhand archivierten Tumormaterials auf das Vorliegen der KRAS-Mutation getestet. Diese präexistenten „historischen“ KRAS-Daten wurden für die Subgruppenanalysen, so wie im Studienbericht beschrieben, verwendet. Neue genetische Biomarkeranalysen, die durchgeführt wurden, waren die Bestimmung des Mutationsstatus von drei Protoonkogenen, die häufig mit einem kolorektalen Karzinom assoziiert sind: KRAS, PI3KCA und BRAF. Der Mutations-status jedes dieser drei Gene wurde mittels eines hochsensitiven Assays (BEAMing) in der DNA, isoliert sowohl aus einer Plasmaprobe bei Studieneinschluss als auch aus archiviertem Tumormaterial, bestimmt (79).

Wie im Studienbericht aufgeführt, waren vorhandene/historische Daten zum KRAS-Mutationsstatus von 96% aller randomisierten Patienten verfügbar, von denen 59% die KRAS-Mutation und 41% den KRAS-Wildtyp aufwiesen. Korrelationsanalysen zeigen einen starken Trend eines Überlebensvorteils von Regorafenib im Vergleich zu Placebo sowohl in der Subgruppe der KRAS-Wildtyp-Patienten (Regorafenib/Placebo HR: 0,653; 95%-KI [0,476; 0,895]) als auch in der Subgruppe der KRAS-mutierten Patienten (Regorafe-nib/Placebo HR 0,867; 95%-KI [0,670; 1,123]). Der Trend zu einem geringeren Überlebens-vorteil in der Subgruppe der KRAS-mutierten Patienten kann zumindest teilweise auf einen höheren Anteil nachfolgender antitumoröser Therapien in der KRAS-mutierten im Vergleich zur KRAS-Wildtyp-Subgruppe erklärt werden (33,1% vs. 24,9%). Auch ist hier zu beachten, dass diese Studie gepowert war, um einen Überlebensvorteil in der gesamten Studienpopulation zu entdecken, nicht in Subpopulationen mit bestenfalls der Hälfte der gesamten Studienpopulation. Der Interaktionstest zwischen beiden Gruppen in Bezug auf das Gesamtüberleben war ebenfalls nicht signifikant (p = 0,236344). In einer exploratorischen

Ad-hoc-Analyse des Gesamtüberlebens bei nur mit Placebo behandelten Patienten, war der KRAS-Status kein prognostischer Faktor für das Gesamtüberleben (79).

Ähnliche Subgruppenanalysen für PFS anhand des historischen KRAS-Status zeigten ebenfalls einen starken Trend zugunsten der mit Regorafenib behandelten Patienten sowohl mit KRAS-Wildtyp als auch mit KRAS-Mutation (KRAS-WT: HR 0,475, 95%-KI [0,362; 0,623], KRAS-Mutation: HR 0,525, 95%-KI [0,425; 0,649]). Der Interaktionstest zwischen beiden Gruppen in Bezug auf das PFS war ebenfalls nicht signifikant (p = 0,853983). In einer exploratorischen *Ad-hoc*-Analyse des progressionsfreien Überlebens bei nur mit Placebo behandelten Patienten, war der KRAS-Status ebenfalls kein prognostischer Faktor für PFS (79).

Zusätzlich zur Analyse der historischen KRAS-Daten wurde der KRAS-Mutationsstatus nochmals neu bestimmt mittels BEAMing-Technologie in DNA, die aus frisch gewonnenem Plasma zu Studieneinschluss isoliert wurde. Der Mutationsstatus aus DNA zu Beginn der Therapie könnte ein genaueres und „Real Time"-Abbild des KRAS-Mutationsstatus liefern als die Daten aus archiviertem Tumormaterial, das Monate bis Jahre vor Studienbeginn gewonnen wurde (79).

Der KRAS-Mutationsstatus aus Plasma-DNA, erhoben bei Studieneinschluss, konnte von 66% der randomisierten Patienten bestimmt werden, von denen 69% die KRAS-Mutation und 31% den KRAS-Wildtyp aufwiesen. Die höhere Frequenz der KRAS-Mutation in der DNA isoliert aus frisch gewonnenem Plasma (69%) im Vergleich zu archiviertem Tumormaterial (59%) kann zumindest teilweise damit erklärt werden, dass die Tumore einem Selektionsdruck durch die Exposition gegenüber Anti-EGFR-Antikörpern bei KRAS-Wildtyp-Patienten und der nachfolgenden Akquirierung der KRAS-Mutation ausgesetzt waren (79). Korrelationsanalysen zeigen einen Trend eines Überlebensvorteils von Regorafenib im Vergleich zu Placebo sowohl in der Subgruppe der KRAS-Wildtyp-Patienten (Regorafenib/Placebo HR 0,67, 95%-KI [0,41; 1,08]) als auch in der Subgruppe der KRAS-mutierten Patienten (Regorafenib/Placebo HR 0,81, 95%-KI [0,61; 1,09]). Während diese Ergebnisse ähnlich denen der historischen KRAS-Daten sind, war das Ergebnis des Interaktionstestes der *de novo* KRAS-Subgruppen mit einem p-Wert von 0,561 nicht signifikant, was darauf hindeutet, dass die klinische Wirksamkeit von Regorafenib (vs. Placebo) nicht vom KRAS-Mutationsstatus abhängig ist. Ebenso waren die p-Werte der Interaktionstests bezüglich des KRAS-Mutationsstatus, bestimmt mittels BEAMing-Technologie aus dem archivierten Tumormaterial, nicht signifikant.

Der PI3KCA-Mutationsstatus wurde ebenfalls in der DNA, die zu Studienbeginn aus einer Plasmaprobe isoliert wurde, bestimmt. Der PI3KCA-Mutationsstatus aus Plasma-DNA konnte von 66% der randomisierten Patienten bestimmt werden, von denen 17% die PI3KCA-Mutation und 83% den PI3KCA-Wildtyp aufwiesen. Korrelationsanalysen zeigen einen Trend eines Überlebensvorteils von Regorafenib im Vergleich zu Placebo sowohl in der Subgruppe der PI3KCA-Wildtyp-Patienten (Regorafenib/Placebo HR 0,75, 95%-KI [0,57; 0,99]) als auch in der Subgruppe der PI3KCA-mutierten Patienten (Regorafenib/Placebo HR 0,84, 95%-KI [0,47; 1,50]). Der p-Wert des Interaktionstestes zwischen diesen beiden Subgruppen

betrug 0,723, was darauf hinweist, dass es bei der klinischen Wirksamkeit von Regorafenib (vs. Placebo) keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf den PI3KCA-Mutationsstatus gibt. Ebenso waren die p-Werte der Interaktionstests bezüglich des PI3KCA-Mutationsstaus, bestimmt mittels BEAMing-Technologie aus dem archivierten Tumormaterial, nicht signifikant.

Da KRAS- und PI3KCA-Mutationen im selben Tumor koexistieren können, wurden Subgruppenanalysen auch basierend auf verschiedenen Kombinationen des KRAS- und PI3KCA-Mutationsstatus, bestimmt mittels BEAMing-Technologie von DNA aus frischem Plasma, durchgeführt. In der Subgruppe der KRAS- und PI3KCA-mutierten Patienten betrug die Regorafenib/Placebo HR 0,71 (95%-KI [0,37; 1,35]). In der KRAS-mutierten und PI3KCA-Wildtyp-Subgruppe betrug die Regorafenib/Placebo HR 0,84 (95%-KI [0,61; 1,16]). In der KRAS- und PI3KCA-Wildtyp-Subgruppe betrug die Regorafenib/Placebo-HR 0,57 (95%-KI [0,34; 0,96]). In der KRAS-Wildtyp und PI3KCA-Mutations-Subgruppe waren zu wenig Patienten, um eine aussagekräftige Korrelationsanalyse durchführen zu können.

Der BRAF-Mutationsstatus aus Plasma-DNA konnte von 66% der randomisierten Patienten bestimmt werden, von denen 3,4% eine BRAF-Mutation und 96,6% den BRAF-Wildtyp aufwiesen. Aufgrund der geringen Anzahl BRAF-mutierter Patienten wurden keine Korrelationsanalysen in Bezug auf den BRAF-Mutationsstatus durchgeführt.

Nicht-genetische Biomarkeranalysen

Die nicht-genetischen Biomarkeranalysen in der CORRECT-Studie umfassten die quantitative Bestimmung von 15 verschiedenen Plasmaproteinen zu Studienbeginn; viele von ihnen sind mit einer Angiogenese assoziiert (ANG-2, TIE-1, VEGF-A, VEGFA-121, VEGF-C, VEGF-D, PlGF, VEGFR1, IL-6, IL-8), aber auch solche, die eine bekannte oder hypothetische Rolle in der Pathogenese des kolorektalen Karzinoms spielen (SDF-1, BMP-7, M-CSF, TIMP-2 und von-Willebrand-Faktor [VWF]). Eine Reihe dieser Proteine werden entweder direkt von Regorafenib inhibiert oder interagieren mit Proteinen oder Signalübertragungswegen, die von Regorafenib gehemmt werden (VEGFR1, VEGF-A, VEGFA-121, VEGF-C, VEGF-D, PlGF, TIE-1) (79, 80).

Korrelationsanalysen des Gesamtüberlebens von Subgruppen mit hohen oder niedrigen medianen Plasmakonzentrationen der untersuchten Proteine ergaben, dass keines der untersuchten Proteine prädiktiv für die klinische Wirksamkeit von Regorafenib (vs. Placebo) war, d. h. keiner der p-Werte in Interaktionstests erreichte einen Wert von $p < 0,05$. Wenn jedoch die Gruppeneinteilung in „hoch“ und „niedrig“ anhand eines Cut-off-Wertes aus einem „Best-Fit-Modell“ neu definiert wurde, erschienen die Ausgangskonzentrationen von TIE-1 für die klinische Aktivität von Regorafenib prädiktiv zu sein, obwohl Regorafenib einen günstigen Trend sowohl in der Subgruppe mit einem hohen als auch einem niedrigen Ausgangswert zeigte. Hohe TIE-1-Konzentrationen korrelierten mit einem grösseren Regorafenib-Vorteil als niedrige Konzentrationen dieses Proteins (Regorafenib/Placebo HR für OS bei Patienten mit niedrigem TIE-1: 0,87; 95%-KI [0,64; 1,20]; Regorafenib/Placebo-HR für OS bei Patienten mit hohem TIE-1: 0,56; 95%-KI [0,41; 0,77]; Interaktionstest p-

Wert: 0,035). Zusätzlich erschienen eine Reihe von Proteinen prognostisch für das Überleben in der Placebogruppe zu sein (z. B. TIE-1, ANG-2, IL-6 und IL-8).

Korrelationsanalysen des PFS im Vergleich von Subgruppen mit hohen oder niedrigen Proteinkonzentrationen basierend auf den Medianwerten ergaben, dass die Konzentrationen von VWF prädiktiv für die klinische Aktivität von Regorafenib erschienen, obwohl Regorafenib einen positiven Trend sowohl in der Subgruppe mit hohen als auch niedrigen Konzentrationen dieses Proteins zeigte. Niedrige VWF-Konzentrationen korrelierten mit einem grösseren Regorafenibvorteil als hohe VWF-Konzentrationen (Regorafenib/Placebo-HR für PFS bei Patienten mit niedrigem VWF: 0,39; 95%-KI [0,30; 0,51]; bei Patienten mit hohem VWF: 0,60; 95%-KI [0,46; 0,78]; Interaktionstest p-Wert: 0,020).

Bemerkenswerterweise korrelierte bei der Analyse des PFS die TIE-1-Konzentration nicht mit dem Regorafenibvorteil, und umgekehrt korrelierte in der OS-Analyse die VWF-Konzentration nicht mit der Regorafenibaktivität. Die Ursache dieser Diskrepanz zwischen OS und PFS bleibt unklar, eröffnet jedoch die Erklärungsmöglichkeit, dass diese Ergebnisse zufällige Falsch-Positive sind und keine robusten Prädiktoren für eine Regorafenib-Wirkung. Zusätzlich wurden multiple Schwellenwerte für die Eingruppierung in „niedrig“ bzw. „hoch“ für jedes der untersuchten Proteine getestet, was die Wahrscheinlichkeit für falsch-positive Befunde weiter erhöht.

Zusammenfassung der Biomarkeranalysen

In *de novo* durchgeführten genetischen Analysen wurde der Mutationsstatus von KRAS, PI3KCA und BRAF analysiert. Korrelationsanalysen zeigten einen Trend zugunsten von Regorafenib (vs. Placebo) in allen Biomarker-Subgruppen anhand des KRAS- und PI3KCA-Mutationsstatus. Für eine aussagekräftige Subgruppenanalyse anhand des BRAF-Mutationsstatus waren zu wenig Patienten vorhanden. Während sowohl aus den *de novo* als auch aus den aus archiviertem Tumormaterial durchgeführten KRAS-Mutationsanalysen hervorging, dass KRAS-Wildtyp-Patienten einen grösseren Vorteil von der Regorafenibtherapie erfuhren als die KRAS-mutierten Patienten, ergaben Interaktionstests zwischen diesen Subgruppen keinen statistisch signifikanten Unterschied. Diese Daten deuten darauf hin, dass weder der KRAS- noch der PI3KCA-Mutationsstatus nützliche Biomarker wären, um wahrscheinlich von einer Regorafenib-Therapie profitierende Patienten zu selektieren.

Nicht-genetische Biomarkeranalysen haben Plasmaproteine identifiziert, die für einen Vorteil von Regorafenib in Bezug auf OS (TIE-1) oder PFS (VWF) prädiktiv sein könnten, obwohl Regorafenib einen positiven Trend sowohl bei niedrigen als auch bei hohen Konzentrationen dieser Proteine aufwies. Somit weisen diese Daten darauf hin, dass TIE-1 und VWF keine nützlichen Biomarker sein würden, um wahrscheinlich von einer Regorafenibtherapie profitierende Patienten zu selektieren.

In die Pathogenese und Krankheitsprogression des kolorektalen Karzinoms sind multiple Signalübertragungswege involviert. Diese umfassen z. B. die Ligand/Rezeptor-Signalwege EGF/EGFR, VEGF/VEGFR, PDGF/PDGFR, FGF/FGFR-Weg, sowie die intrazellulären Signalwege RAS-RAF-MEK-ERK und PI3K-PTEN-AKT-mTOR. Es wurde bspw. gezeigt,

dass mehrere kompensatorische Signalwege während einer Therapie mit Bevacizumab + FOLFIRI aktiviert werden. Aufgrund der Komplexität des spezifischen Therapiesettings in der CORRECT-Studie sowie des Multikinasehemmungsprofils von Regorafenib wurde nicht erwartet, dass ein einziger Biomarker für das Ansprechen auf Regorafenib prädiktiv sein würde. Vielmehr dürfte die positive Wirkung von Regorafenib gerade durch die Multikinasehemmung in dieser fortgeschrittenen Patientenpopulation bedingt sein. Nicht überraschend ist auch, dass für andere Multikinasehemmer (z. B. Sorafenib, Sunitinib) bisher ebenfalls kein prädiktiver Biomarker identifiziert werden konnte, der robust und reproduzierbar in der klinischen Praxis einsetzbar wäre (79).

Zusammenfassend kann konstatiert werden, dass - obwohl 18 Biomarker (drei genetische, 15 Plasmaproteine), die mechanistisch bei der Regorafenibwirkung und/oder einer Angiogenese und/oder der Tumorpathogenese eine Rolle spielen, priorisiert und in der CORRECT-Studie analysiert wurden - kein spezifischer Biomarker identifiziert werden konnte, der für die Patientenselektion nutzbar wäre, da ein positiver Trend für alle Biomarkersubgruppen in Bezug auf die Regorafenibwirkung gefunden wurde.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).*** *Benennen Sie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-212: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

In Bezug auf den Versorgungsanteil an Patienten mit einem ECOG PS ≥ 2 beträgt der Anteil zum Stichtag der nicht-interventionellen Studie RECORA 19,3% (ECOG PS 2: 17,8%, ECOG PS 3: 1,5%). Auch in der Zulassungsstudie CORRECT wurde ein ECOG-PS ≥ 2 während des Behandlungszeitraums mit Regorafenib bei 11,4% der Patienten festgestellt (5).

Da der Anteil an Patienten mit einem ECOG PS ≥ 2 im Versorgungsalltag unter 20% liegt, werden die in diesem Nutzendossier vorgelegten Ergebnisse als repräsentativ für die Gesamtpopulation an Patienten mit einer entsprechenden Behandlungsindikation angesehen.

In Bezug auf die das PFS-unterstützende Endpunkte zeigte Regorafenib in beiden untersuchten Studienpopulationen keine Verbesserung der ORR sowie der Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG PS, jedoch eine signifikante Verbesserung in der DCR.

Die DCR (komplette Remission [CR, engl. *Complete Response*] + partielle Remission [PR, engl. *Partial Response*] + stabile Erkrankung > 6 Wochen), als Ausdruck der tumorstabilisierenden Wirkung der Substanz, war in beiden Studien signifikant höher in der Regorafenib + BSC-Gruppe als in der Placebo + BSC-Gruppe. Die DCR betrug in der CORRECT-Studie 41,0% (95%-KI [36,7; 45,4%]) in der Regorafenib + BSC-Gruppe und 14,9% (95%-KI [10,8; 19,9%]) in der Placebo + BSC-Gruppe ($p < 0,000001$). In der Label-konformen Teilpopulation der CONCUR-Studie betrug die DCR 40% in der Regorafenib + BSC-Gruppe und 0% in der Placebo + BSC-Gruppe ($p = 0,0002$). In der CONCUR-Gesamtpopulation betrug die DCR 51,5% (95%-KI [42,8; 60,1%]) in der Regorafenib + BSC-Gruppe und 7,4% (95%-KI [2,4; 16,3%]) in der Placebo + BSC-Gruppe

($p < 0,000001$). Der Unterschied war in beiden Studien hauptsächlich durch die Rate an Krankheitsstabilisierungen bedingt.

In Bezug auf die Biomarkeranalysen kann zusammenfassend konstatiert werden, dass - obwohl 18 Biomarker (drei genetische, 15 Plasmaproteine), die mechanistisch bei der Regorafenibwirkung und/oder der Angiogenese und/oder der Tumorproliferation eine Rolle spielen, priorisiert und in der CORRECT-Studie analysiert wurden - kein spezifischer Biomarker identifiziert werden konnte, der für die Patientenselektion nutzbar wäre, da ein positiver Trend für alle Biomarkersubgruppen in Bezug auf die Regorafenibwirkung gefunden wurde.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Die Studien CORRECT und CONCUR entsprechen nach der in der VerfO-GBA dargestellten Evidenzhierarchie der Evidenzstufe Ib (7). Die Studienqualität ist in beiden Fällen als sehr gut anzusehen, da der primäre Endpunkt (Gesamtüberleben) subjektiven Einflüssen entzogen ist. Das Gesamtüberleben (*Overall Survival,* OS) ist zudem ein patientenrelevanter Endpunkt und i. d. R. ein herausragendes Therapieziel (20).

Da grundlegende Kriterien wie die Verblindung, adäquate Randomisierungsmethoden und eine Sicherstellung der verdeckten Zuteilung der Patienten zu den Studienarmen in den beiden Studien CORRECT und CONCUR erfüllt sind, wurde das Verzerrungspotential im Fall beider Studien mit niedrig bewertet. Das niedrige Verzerrungspotential gilt, wie auf Studienebene, auch auf der Ebene der Endpunkte mit Ausnahme derjenigen zur Lebensqualität.

Der primäre Endpunkt wurde vorab mit den Zulassungsbehörden anhand des zu erreichenden und als klinisch relevant anzusehenden Unterschieds in Bezug auf die Hazard Ratio definiert und in der Fallzahlplanung adäquat berücksichtigt. Die statistischen Methoden entsprechen den Methoden einer Überlebenszeitanalyse und werden mit den entsprechenden Effektschätzern dargestellt (Hazard Ratio, Kaplan-Meier-Kurve). Die Ergebnisdarstellung gibt keinen Anlass zur Vermutung, dass Ergebnisse selektiv berichtet werden. Für alle Ergebnisschätzer sind die zugehörigen Konfidenzintervalle dargestellt, auch für nicht signifikante Ergebnisse. Ferner wurden Sensitivitätsanalysen für die Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben durchgeführt (erweitertes Cox-Modell), um die Robustheit der Ergebnisse zu überprüfen. Alle Subgruppenanalysen wurden vorab definiert und gemäß den festgelegten Termini ausgewertet und umfassend dargestellt. Eine zusätzliche Analyse des Gesamtüberlebens in der CORRECT-Studie unmittelbar vor dem Beginn des Cross-overs wurde auf Anfrage der Zulassungsbehörden durchgeführt und ist

entsprechend gekennzeichnet und dargestellt. Zudem wurde in der CONCUR-Studie für die Herleitung des Zusatznutzens die Label-konforme Teilpopulation identifiziert und analysiert.

Die Überprüfung der genannten Kriterien bei den Operationalisierungen, Analysen und der Ergebnisdarstellung der untersuchten patientenrelevanten Endpunkte in Bezug auf die Mortalität (OS) und Morbidität / Mortalität (PFS) zeigen ebenfalls ein niedriges Verzerrungspotential.

Es liegen Ergebnisse zur Morbidität (EORTC-QLQ-C30) und gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und EQ-5D) vor, die für beide Studien ein hohes Verzerrungspotenzial aufweisen.

Der Endpunkt Verträglichkeit wurde vorab definiert und als sekundärer Endpunkt nicht in der Fallzahlplanung berücksichtigt. Dieser Endpunkt wurde deskriptiv ausgewertet. Die Ergebnisdarstellung gibt keinen Anlass zur Vermutung, dass Ergebnisse selektiv berichtet werden. Die Analysen wurden gemäß der Verfahrensordnung ergänzt um Effektschätzer und deren 95% Konfidenzintervalle. Für alle Ergebnisschätzer sind die zugehörigen Konfidenzintervalle dargestellt, auch für nicht signifikante Ergebnisse. Subgruppenanalysen wurden für den Endpunkt Verträglichkeit ebenfalls durchgeführt.

Da das Studiendesign beider Studien jeweils einer doppelblinden, randomisierten kontrollierten Studie entspricht, ein niedriges Verzerrungspotential besteht und mit dem Gesamtüberleben ein patientenrelevanter primärer Endpunkt abgebildet wird, kann von einer hohen Ergebnissicherheit ausgegangen werden. Mit einer umfassenden Recherche in Studienregistern als auch einer Sichtung der Studien des pharmazeutischen Unternehmers wurde gewährleistet, dass jedwede adäquate Evidenz in die Beurteilung eines Zusatznutzens einfließt und sichergestellt ist, dass keine abgebrochenen Studien vorliegen, die einen Einfluss auf die Evidenz haben könnten.

In den meisten Endpunkten zeigte sich kein Hinweis auf Heterogenität zwischen den Studien, so dass hier Meta-Analysen der Evidenzstufe Ia berechnet werden konnten.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Als Zusammenfassung der Ergebnisdarstellung aus Abschnitt 4.3.1 des vorliegenden Moduls wird der jeweilige Zusatznutzen für die einzelnen patientenrelevanten Endpunkte aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers in Tabelle 4-213 und Tabelle 4-214 dargestellt. Die Darstellung erfolgt - bis auf zwei Endpunkte, die eine zu große Heterogenität der Studienpopulationen bei der Analyse des entsprechenden Enpunktes aufwiesen - anhand der Meta-Analysen aus den Studienpopulationen der CORRECT-Studie und der Label-konformen Teilpopulation der CONCUR-Studie.

Tabelle 4-213: Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC - Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene auf der Basis von Meta-Analysen aus CORRECT- und Label-konformer Teilpopulation der CONCUR-Studie

Endpunktkategorie	**Endpunkt**	**Effektschätzer (95%-KI)** **Ereignisanteil Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC** **p-Wert (wenn vorhanden)** **Wahrscheinlichkeit**	**Ableitung des Ausmaßes**
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 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: Überlebenszeit Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich
	Gesamtmortalität (OS) (Zusätzliche Analyse	Meta-Analyse ITT (Zeitschnitt	Endpunktkategorie: Überlebenszeit

Endpunktkategorie	**Endpunkt**	**Effektschätzer (95%-KI)** **Ereignisanteil Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC** **p-Wert (wenn vorhanden)** **Wahrscheinlichkeit**	**Ableitung des Ausmaßes**
	[zum Cross-over-Zeitpunkt in der CORRECT-Studie])	CORRECT-Studie 13.11.2011) HR 0,78 (0,66; 0,92) p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Beleg	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 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: Überlebenszeit Zusatznutzen Ausmaß: erheblich
Morbidität	Symptomfragen aus dem Instrument EORTC QLQ-C30	Meta-Analyse In allen Domains zeigt sich kein Behandlungs-effekt 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 Lebens-qualität (HrQoL)	EORTC QLQ-C30 und EQ-5D	Meta-Analyse In allen Domains zeigt sich kein Behandlungs-effekt 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) Regorafenib vs. Placebo HR 1,67 (1,36; 2,03)	Größerer Schaden Ausmaß: erheblich

Endpunktkategorie	**Endpunkt**	**Effektschätzer (95%-KI)** **Ereignisanteil Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC** **p-Wert (wenn vorhanden)** **Wahrscheinlichkeit**	**Ableitung des Ausmaßes**
		p < 0,00001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	
	Zeit bis zum Auftreten des ersten UE vom Grad ≥ 3	Meta-Analyse SAF Regorafenib vs. Placebo 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 CONCUR Label-konforme Population ITT HR 2,74 (0,60; 12,39) p = 0,1729	Kein geringerer oder grösserer Schaden belegt
	Zeit bis zum Auftreten des ersten schwerwiegenden UE	Meta-Analyse SAF Regorafenib vs. Placebo 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 Regorafenib vs. Placebo 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			

Endpunktkategorie	**Endpunkt**	**Effektschätzer (95%-KI)** **Ereignisanteil Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC** **p-Wert (wenn vorhanden)** **Wahrscheinlichkeit**	**Ableitung des Ausmaßes**
Einzelstudien hergeleitet.			

Tabelle 4-214: Begleitende Resultate zur Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Zusatznutzen	**Größerer Schaden**
Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen • PFS	Beleg für einen erheblich größeren Schaden • Zeit bis zum Auftreten von UE Grad 3 + 4 und ≥ 3
Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen • OS	

Der Zusatznutzen leitet sich aus den Endpunkten Gesamtmortalität und PFS ab, die einen Beleg für einen beträchtlichen (OS) oder erheblichen (PFS) Zusatznutzen darstellen. Demgegenüber wurde für die Zeit bis zum Auftreten eines UE vom 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 wurde kein Zusatznutzen festgestellt. Die Einschränkungen durch die UE mit CTCAE Grad 3 + 4 bzw. Grad ≥ 3 werden als relevant angesehen, treten jedoch frühzeitig auf und sind gut behebbar, schränken somit den Zusatznutzen im Gesamtüberleben nicht ein. Sie sind im Hinblick auf den erheblichen Zusatznutzen im progressionsfreien Überleben sowie der guten prophylaktischen und therapeutischen Beeinflussbarkeit relevanter UE zu interpretieren.

In der Gesamtschau der Ergebnisse ergibt sich damit für Regorafenib zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom für die Gesamtpopulation ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem

Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-215: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	**Ausmaß des Zusatznutzens**
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 Wahrscheinlichkeit: Beleg

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Aufgrund der Befristung des im Jahr 2014 ergangenen Beschlusses zur Nutzenbewertung von Regorafenib (1) sowie den vom G-BA geforderten Daten zu Patienten mit einem ECOG PS von ≥ 2 (2) wurden die Versorgungsanteile an diesen Patienten aus einer derzeit noch in Deutschland laufenden nicht-interventionellen Studie (NIS) mit Regorafenib berichtet.

Die daraus vorgelegten Daten zu den Versorgungsanteilen an Patienten mit einem ECOG PS ≥ 2 werden als repräsentativ für die Gesamtpopulation an Patienten mit einer entsprechenden Behandlungsindikation angesehen.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[17], Molenberghs 2010[18]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[19]) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006[20]) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

[17] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[18] *Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.*
[19] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[20] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studienbezeichnung	Quelle
CORRECT 14387	A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of Regorafenib plus BSC versus Placebo plus BSC in patients with metastatic colorectal cancer (CRC) who have progressed after standard therapy. **Studienbericht der Studie** Bayer HealthCare AG, 2012 Clinical Study Report A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of Regorafenib plus BSC versus placebo plus BSC in patients with metastatic colorectal cancer (CRC) who have progressed after standard therapy (36) **Protokoll der Studie** Bayer HealthCare AG, 2011 Integrated Clinical Study Protocol A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of Regorafenib plus BSC versus placebo plus BSC in patients with metastatic colorectal cancer (CRC) who have progressed after standard therapy (41) **Dokumentation der statistischen Methoden** Bayer HealthCare AG, 2011 Statistical Analysis Plan Amendment 01 A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of regorafenib plus BSC versus placebo plus BSC in patients with metastatic colorectal cancer (CRC) who have progressed after standard therapy. Patients with metastatic colorectal cancer treated with regorafenib or placebo after failure of standard therapy (CORRECT) (81) Bayer HealthCare AG, 2012

Studienbezeichnung	Quelle
	Statistical Analysis Plan, Supplement 01 A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of regorafenib plus BSC versus placebo plus BSC in patients with metastatic colorectal cancer (CRC) who have progressed after standard therapy. Patients with metastatic colorectal cancer treated with regorafenib or placebo after failure of standard therapy (CORRECT) (82)
	Dokumentation zusätzlicher statistischer Analysen
	Bayer HealthCare AG, 2011 Germany Reimbursement Statistical Analysis 3 (83)
	Bayer HealthCare AG, 2011 OS update2 based on 13Nov2011 data cutoff (49)
	Bayer HealthCare AG, 2011 Ad-hoc Germany Reimbursement Statistical Analysis (48)
	Bayer HealthCare AG, 2011 Germany Reimbursement Statistical Analysis 2 (84)
	Bayer HealthCare AG, 2011 Descriptive OS update based on 13Nov2011 data cutoff (42)
	Bayer HealthCare AG, 2011 Odds ratios for safety endpoints (85)
	Studienregistereintrag
	Bayer, 2010 Patients with metastatic colorectal cancer treated with Regorafenib or placebo after failure of standard therapy (30)
	***Post-hoc*-Analysen**
	SCO:SSiS, 2015 Dokument mit Meta-Analysen (44)
CONCUR 15808	A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of regorafenib plus best supportive care (BSC) versus placebo

Studienbezeichnung	Quelle
	plus BSC in Asian subjects with metastatic colorectal cancer (CRC) who have progressed after standard therapy (CONCUR) **Studienbericht der Studie** Bayer HealthCare AG, 2014 Clinical Study Report A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of regorafenib plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC in Asian subjects with metastatic colorectal cancer (CRC) who have progressed after standard therapy (CONCUR) (38). Bayer HealthCare AG, 2014 Supplement to Pharmacokinetic Ethinic Sensitivity Evaluation for Regorafenib in Caucasian and Asian Population, Report-No. PH-38064 (51) **Protokoll der Studie** Integrated Clinical Study Protocol A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of regorafenib plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC in Asian subjects with metastatic colorectal cancer (CRC) who have progressed after standard therapy (CONCUR) (86). **Dokumentation der statistischen Methoden** Bayer HealthCare AG, 2014 Statistical Analysis Plan A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of regorafenib plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC in Asian subjects with metastatic colorectal cancer (CRC) who have progressed after standard therapy (CONCUR) (87). **Dokumentation zusätzlicher Analysen** Bayer HealthCare AG, 2014 IND 75,642 / BAY 73-4506 / Regorafenib - Pre-sNDA Meeting Information Package – beschreibt beide Studien übergreifend und stellt die Rationale der ethnischen

Studienbezeichnung	Quelle
	Insensitivität von Regorafenib dar (52).
	Studienregistereintrag
	Bayer, 2012
	Asian Subjects with metastatic colorectal cancer treated with regorafenib or placebo after failure of standard therapy (CONCUR) (31).
	***Post-hoc*-Analysen**
	SCO:SSiS, 2015
	Dokument mit Meta-Analysen (44)

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss [G-BA]. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Regorafenib vom 20. März 2014. Berlin 2014.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss [G-BA]. 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 vom 20. März 2014. Berlin 2014.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2014-B-040. Regorafenib zur Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms. 2014.
4. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Beratung zu Regorafenib - schriftliche Stellungnahme. 2015.
5. Bayer Pharma AG. Fachinformation Stivarga® 40mg Filmtabletten. Stand der Information: 05/2015. 2015.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss [G-BA]. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2012-B-026. Regorafenib zur Behandlung des kolorektalen Karzinoms. Datum des Gesprächs: 08.08.2012. Berlin 2012.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss [GBA]. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009, zuletzt geändert am 18. Dezember 2014, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 15.04.2015 B2, in Kraft getreten am 16. April 2015. 2015.
8. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ. 2010;340:c332.
9. Cheng L, Ren W, Xie L, Li M, Liu J, Hu J, et al. Anti-EGFR MoAb treatment in colorectal cancer: limitations, controversies, and contradictories. Cancer Chemother Pharmacol. 2014 Jul;74(1):1-13.
10. Hendifar A, Tan CR, Annamalai A, Tuli R. Biomarker-driven EGFR therapy improves outcomes in patients with metastatic colorectal cancer. Expert Rev Anticancer Ther. 2014 Sep;14(9):1051-61.
11. Perkins G, Pilati C, Blons H, Laurent-Puig P. Beyond KRAS status and response to anti-EGFR therapy in metastatic colorectal cancer. Pharmacogenomics. 2014 May;15(7):1043-52.
12. Bayer HealthCare AG. CORRECT-Studie 14387 Ad-hoc Completion rate of the quality of life questionnaires. 2014.

13. Osoba D, Zee B. Completion rates in health-related quality-of-life assessment: approach of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Stat Med. 1998 Mar 15-Apr 15;17(5-7):603-12.

14. Robinson KA, Dickersin K. Development of a highly sensitive search strategy for the retrieval of reports of controlled trials using PubMed. International journal of epidemiology. 2002 Feb;31(1):150-3.

15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen [IQWiG]. Allgemeine Methoden, Version 4.2 vom 22.04.2015. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG); 2015.

16. Bayer Vital GmbH. Suchstrategie für Regorafenib im Studienregister ClinicalTrials.gov (Screenshot vom 05.08.2015).2015.

17. Bayer Vital GmbH. Suchstrategie für Regorafenib im Studienregister EU Clinical Trials Register (Screenshot vom 05.08.2015).2015.

18. Bayer Vital GmbH. Suchstrategie für Regorafenib im Studienregister PharmNet.Bund (Screenshot vom 05.08.2015).2015.

19. Bayer Vital GmbH. Suchstrategie für Regorafenib im Studienregister ICTRP WHO (Screenshot vom 05.08.2015).2015.

20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen [IQWiG]. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. Auftrag: A10-05, Version: 1.1, Stand: 21.11.2011. 2011.

21. Chirila C, Odom D, Devercelli G, Khan S, Sherif BN, Kaye JA, et al. Meta-analysis of the association between progression-free survival and overall survival in metastatic colorectal cancer. Int J Colorectal Dis. 2012 May;27(5):623-34.

22. Giessen C, Laubender RP, Ankerst DP, Stintzing S, Modest DP, Mansmann U, et al. Progression-free survival as a surrogate endpoint for median overall survival in metastatic colorectal cancer: literature-based analysis from 50 randomized first-line trials. Clin Cancer Res. 2013 Jan 1;19(1):225-35.

23. Sidhu R, Rong A, Dahlberg S. Evaluation of progression-free survival as a surrogate endpoint for survival in chemotherapy and targeted agent metastatic colorectal cancer trials. Clin Cancer Res. 2013 Mar 1;19(5):969-76.

24. Gemeinsamer Bundesausschuss [G-BA]. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V. Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i..V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff Ruxolitinib. Datum der Veröffentlichung: 17. Dezember 2012. 2012.

25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen [IQWiG]. Critozinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A12-15, Version: 1.0, Stand: 13.02.2013. 2013.

26. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen [IQWiG]. Afantinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Auftrag: A13-41, Version: 1.0, Stand: 13.02.2014. 2014.

27. Bayer Vital GmbH. Suchstrategie für Regorafenib in der MEDLINE Library (Screenshot vom 05.08.2015).2015.

28. Bayer Vital GmbH. Suchstrategie für Regorafenib in der EMBASE Library (Screenshot vom 05.08.2015).2015.

29. Bayer Vital GmbH. Suchstrategie für Regorafenib in der Cochrane Library (Screenshot vom 05.08.2015).2015.

30. Bayer. CORRECT-Studie 14387 - NCT01103323: Patients With Metastatic Colorectal Cancer Treated With Regorafenib or Placebo After Failure of Standard Therapy. 2010 [10.07.2015]; Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01103323.

31. Bayer. CONCUR-Studie 15808 - NCT01584830: Asian Subjects With Metastatic Colorectal Cancer Treated With Regorafenib or Placebo After Failure of Standard Therapy (CONCUR). 2012 [10.07.2015]; Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01584830?term=NCT01584830&rank=1.

32. Bayer Vital GmbH. Ergebnisse der Suche nach RCT für Regorafenib im Studienregister ClinicalTrials.gov.2015.

33. Bayer Vital GmbH. Ergebnisse der Suche nach RCT für Regorafenib im Studienregister ICTRP WHO.2015.

34. Bayer Vital GmbH. Ergebnisse der Suche nach RCT für Regorafenib im Studienregister EU Clinical Trials Register.2015.

35. Bayer Vital GmbH. Ergebnisse der Suche nach RCT für Regorafenib im Studienregister PharmNet.Bund.2015.

36. Bayer HealthCare AG. CORRECT-Studie 14387 Clinical Study Report: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of regorafenib plus BSC versus placebo plus BSC in patients with metastatic colorectal cancer (CRC) who have progressed after standard therapy.2012.

37. 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.

38. Bayer HealthCare AG. CONCUR-Studie 15808 Clinical Study Report: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of regorafenib plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC in Asian subjects with metastatic colorectal cancer (CRC) who have progressed after standard therapy (CONCUR).2014.

39. 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. Lancet Oncol. 2015 May 13;16:619-29.

40. Bayer Vital GmbH. Details zur Selektion der Patienten Label-konforme Teilpopulation CONCUR (tabellarische Übersicht).2015 29.07.2015.

41. Bayer HealthCare AG. CORRECT-Studie 14387 Integrated Clinical Study Protocol: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of regorafenib plus BSC versus placebo plus BSC in patients with metastatic colorectal cancer (CRC) who have progressed after standard therapy.2011.

42. Bayer HealthCare AG. CORRECT-Studie 14387 Clinical Study Report - 14.2 Descriptive OS update based on 13Nov2011 data cutoff.2012.

43. van Cutsem E, et a. Phase 3 CORRECT trial of Regorafenib in metastatic colorectal cancer (mCRC): overall survival update. Ann Oncol. 2012;23(Suppl. 9):LBA 18.

44. SCO:SSiS. Regorafenib (Stivarga®) - Zusätzliche Analysen zu Modul 4A: Nutzenbewertung Regorafenib 2015.2015.

45. Osoba D, Aaronson N, Zee B, Sprangers M, te Velde A. Modification of the EORTC QLQ-C30 (version 2.0) based on content validity and reliability testing in large samples of patients with cancer. The Study Group on Quality of Life of the EORTC and the Symptom Control and Quality of Life Committees of the NCI of Canada Clinical Trials Group. Qual Life Res. 1997 Mar;6(2):103-8.

46. Bayer HealthCare AG. CORRECT-Studie 14387 Clinical Study Report, Tableset 14. 2012.

47. Fairclough DL. Study Design and Protocol Development. Design and Analysis of Quality of Life Studies in Clinical Trials. 2nd ed: Chapman & Hall/CRC: Boca Raton, FL; 2002. p. 29-52.

48. Bayer HealthCare AG. CORRECT-Studie 14387 Clinical Study Report - 16.1.9.2 Ad-hoc Germany Reimbursement Statistical Analysis.2011.

49. Bayer HealthCare AG. CORRECT-Studie 14387 Clinical Study Report - 16.1.9.2 OS update2 based on 13Nov2011 data cutoff.2011.

50. Cleton A, Sturm, I., Jirakova Trnkova, Z., Grevel, J. Fiala-Buskies,S., Lettieri, J.,. Pharmacokinetics of regorafenib in the phase 3 CONCUR and CORRECT trials in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC). Ann Oncol. 2015;26(Suppl. 4):P-261.

51. Bayer HealthCare AG. Ethnic report, No. PH-38064: Supplement to Pharmacokinetic ethnic sensitivity evaluation for Regorafenib in Caucasian and Asian populations. 2014 11 July 2014.

52. Bayer HealthCare AG. IND 75,642 / BAY 73-4506 / Regorafenib - Pre-sNDA Meeting Information Package. 2014.

53. Bayer. RECORA-Studie - NCT01959269: Investigating the Use of Regorafenib (Stivarga®) in Patients With Metastatic Colorectal Cancer (mCRC) After Failure of Standard Therapy (RECORA). ClinicalTrials.gov; 2015 [24.09.2015]; Available from: https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01959269?term=NCT01959269&rank=1.

54. Breitbart W, Rosenfeld B, Pessin H, Kaim M, Funesti-Esch J, Galietta M, et al. Depression, hopelessness, and desire for hastened death in terminally ill patients with cancer. JAMA. 2000 Dec 13;284(22):2907-11.

55. Catt S, Blanchard M, Addington-Hall J, Zis M, Blizard R, King M. Older adults' attitudes to death, palliative treatment and hospice care. Palliat Med. 2005 Jul;19(5):402-10.

56. Slevin ML, Stubbs L, Plant HJ, Wilson P, Gregory WM, Armes PJ, et al. Attitudes to chemotherapy: comparing views of patients with cancer with those of doctors, nurses, and general public. BMJ. 1990 Jun 2;300(6737):1458-60.

57. Piedbois P, Miller Croswell J. Surrogate endpoints for overall survival in advanced colorectal cancer: a clinician's perspective. Stat Methods Med Res. 2008 Oct;17(5):519-27.

58. Zhuang SH, Xiu L, Elsayed YA. Overall survival: a gold standard in search of a surrogate: the value of progression-free survival and time to progression as end points of drug efficacy. Cancer J. 2009 Sep-Oct;15(5):395-400.

59. Hurvitz S, Mathias S, Doan J, Crosby R. The value of progression-free survival from the patient perspective: An online survey of woemn with metastatic breast cancer in the United States. Cancer Research. 2011;71(24 (Suppl. 3)):P5-17-08.

60. Siena S, Peeters M, Van Cutsem E, Humblet Y, Conte P, Bajetta E, et al. Association of progression-free survival with patient-reported outcomes and survival: results from a randomised phase 3 trial of panitumumab. British journal of cancer. 2007 Dec 3;97(11):1469-74.

61. Thong MS, Mols F, Coebergh JW, Roukema JA, van de Poll-Franse LV. The impact of disease progression on perceived health status and quality of life of long-term cancer survivors. Journal of cancer survivorship : research and practice. 2009 Sep;3(3):164-73.

62. Institut für Angewandte Qualitätsförderung und Forschung im Gesundheitswesen GmbH [AQUA]. Kolorektales Karzinom - Abschlussbericht. 2011 [02.05.2012]; Available from: http://www.sqg.de/sqg/downloads/Entwicklung/Abschlussberichte/KRK/Abschlussbericht_Kolorektales_Karzinom.pdf

63. Lee P, Weerasuriya DK, Lavori PW, Quon A, Hara W, Maxim PG, et al. Metabolic tumor burden predicts for disease progression and death in lung cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007 Oct 1;69(2):328-33.

64. Schmoll HJ, Arnold D. Kolorektales Karzinom. In: Schmoll, Höffken, Possinger, editors. Kompendium Internistische Onkologie. 4 ed. Heidelberg: Springer-Verlag; 2006. p. 3787-937.

65. Fallowfield LJ, Fleissig A. The value of progression-free survival to patients with advanced-stage cancer. Nature reviews Clinical oncology. 2012 Jan;9(1):41-7.

66. Matsuyama R, Reddy S, Smith TJ. Why do patients choose chemotherapy near the end of life? A review of the perspective of those facing death from cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2006 Jul 20;24(21):3490-6.

67. Victorson D, Soni M, Cella D. Metaanalysis of the correlation between radiographic tumor response and patient-reported outcomes. Cancer. 2006 Feb 1;106(3):494-504.

68. European Medicines Agency [EMA]. Methodological Considerations for using Progression-Free Survival (PFS) as primary endpoint in confirmatory trials for Registration. In: EMA, editor. London 2008.

69. Food and Drug Administration [FDA]. Guidance for Industry: Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. In: FDA, editor. Rockville, MD 2007.

70. Health Canada. Issues Analysis Summary: The use of Progression-Free Survival as the Efficacy Endpoint for Approval of Targeted and Chemotherapeutic Agents for Advanced Cancer. In: Canada H, editor. Ottawa 2007.

71. Buyse M, Burzykowski T, Carroll K, Michiels S, Sargent DJ, Miller LL, et al. Progression-free survival is a surrogate for survival in advanced colorectal cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2007 Nov 20;25(33):5218-24.

72. Johnson KR, Ringland C, Stokes BJ, Anthony DM, Freemantle N, Irs A, et al. Response rate or time to progression as predictors of survival in trials of metastatic colorectal cancer or non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. Lancet Oncol. 2006 Sep;7(9):741-6.

73. Tang PA, Bentzen SM, Chen EX, Siu LL. Surrogate end points for median overall survival in metastatic colorectal cancer: literature-based analysis from 39 randomized controlled trials of first-line chemotherapy. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2007 Oct 10;25(29):4562-8.

74. Buyse M, Thirion P, Carlson RW, Burzykowski T, Molenberghs G, Piedbois P. Relation between tumour response to first-line chemotherapy and survival in advanced colorectal cancer: a meta-analysis. Meta-Analysis Group in Cancer. Lancet. 2000 Jul 29;356(9227):373-8.

75. Cousin S, Taieb S, Penel N. A paradigm shift in tumour response evaluation of targeted therapy: the assessment of novel drugs in exploratory clinical trials. Curr Opin Oncol. 2012 May;24(3):338-44.

76. Goodwin R, Giaccone G, Calvert H, Lobbezoo M, Eisenhauer EA. Targeted agents: how to select the winners in preclinical and early clinical studies? Eur J Cancer. 2012 Jan;48(2):170-8.

77. Nishino M, Jagannathan JP, Krajewski KM, O'Regan K, Hatabu H, Shapiro G, et al. Personalized tumor response assessment in the era of molecular medicine: cancer-specific and therapy-specific response criteria to complement pitfalls of RECIST. AJR Am J Roentgenol. 2012 Apr;198(4):737-45.

78. Tunariu N, Kaye SB, Desouza NM. Functional imaging: what evidence is there for its utility in clinical trials of targeted therapies? British journal of cancer. 2012 Feb 14;106(4):619-28.

79. Tabernero J, Lenz HJ, Siena S, Sobrero A, Falcone A, Ychou M, 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. 2015 Jul 13;16:937-48.

80. Lenz HJ. Analysis of plasma protein biomarkers from the CORRECT phase III study of regorafenib for metastatic colorectal cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2013;31(15 (Suppl.)).

81. Bayer HealthCare AG. CORRECT-Studie 14387 Statistical Analysis Plan Amendment 01. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of regorafenib plus BSC versus placebo plus BSC in patients with metastatic colorectal cancer (CRC) who have progressed after standard therapy. Patients with metastatic colorectal cancer treated with regorafenib or placebo after failure of standard therapy (CORRECT).2011 13 October 2011 Contract No.: Protocol No.: BAY 73-4506 / 14387.

82. Bayer HealthCare AG. CORRECT-Studie 14387 Statistical Analysis Plan, SAP Supplement 01/TLF Specification document. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of regorafenib plus BSC versus placebo plus BSC in patients with metastatic colorectal cancer (CRC) who have progressed after standard therapy. Patients with metastatic colorectal cancer treated with regorafenib or placebo after failure of standard therapy (CORRECT)2012 19 March 2012. Report No.: Protocol No.: BAY 73-4506 / 14387.

83. Bayer HealthCare AG. CORRECT-Studie 14387 Clinical Study Report - 16.1.9.2 Germany Reimbursement Statistical Analysis 3.2011.

84. Bayer HealthCare AG. CORRECT-Studie 14387 Clinical Study Report - 16.1.9.2 Germany Reimbursement Statistical Analysis 2.2011.

85. Bayer HealthCare AG. CORRECT-Studie 14387 - Odds ratios for safety endpoints.2011.

86. Bayer HealthCare AG. CONCUR-Studie 15808 Integrated Clinical Study Protocol; Version 2.0. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of regorafenib plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC in Asian subjects with metastatic colorectal cancer (CRC) who have progressed after standard therapy (CONCUR). 2012 [updated 28 DEC 2012]; 123].

87. Bayer HealthCare AG. CONCUR-Studie 15808 Statistical Analysis Plan: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of regorafenib plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC in Asian subjects with metastatic colorectal cancer (CRC) who have progressed after standard therapy (CONCUR).2014 09 JAN 2014 Contract No.: Protocol No.: BAY No. 73-4506/15808.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50") und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	08.12.2010
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[21]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

[21] Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)" sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-216: Bibliografische Literaturrecherche zu Regorafenib in MEDLINE®

Datenbankname	MEDLINE®	
Suchoberfläche	http://www.pubmed.gov	
Datum der Suche	05.08.2015	
Zeitsegment	komplette Datenbank	
Suchfilter	Die Identifizierung randomisierter klinischer Studien erfolgte nach dem **validierten Filter** von **Robinson & Dickersin 2002 (14).**	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
#1	((((((follow-up studies[mh]) OR (prospective studies[mh]) OR (crossover studies[mh]) OR (control*[tw]) OR (prospectiv*[tw]) OR (volunteer*[tw]))) OR ((((((singl*[tw]) OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw])) AND ((mask*[tw] OR blind*[tw]))) OR ("latin square"[tw]) OR (placebos[mh]) OR (placebo*[tw]) OR (random*[tw]) OR (research design[mh:noexp]) OR (comparative study[pt]) OR (evaluation studies[pt]))) OR (((randomized controlled trial[pt]) OR (controlled clinical trial[pt]) OR (randomized controlled trials[mh]) OR (random allocation[mh]) OR (double-blind method[mh]) OR (single-blind method[mh]) OR (clinical trial[pt]) OR (clinical trials[mh]) OR ("clinical trial"[tw])))))) NOT ((("Animals"[Mesh])) NOT ("Humans"[Mesh]))	5.478.373
#2	(((regorafenib* OR stivarga*) OR (BAY 73-4506) OR (BAY 734506) OR (BAY73 4506) OR (BAY 73 4506) OR (BAY73-4506) OR (BAY734506))) OR ("regorafenib"[Supplementary Concept])	244
#3	(((((((("Colorectal Neoplasms"[Mesh])) OR (colorectal*)) OR (colo rectal*)) OR (colo-rectal*)) OR (crc))) AND ((("Neoplasm Metastasis"[Mesh])) OR (metasta*)))) OR (mcrc)	41.179
#4	((#1) AND #2) AND #3	52

Tabelle 4-217: Bibliografische Literaturrecherche zu Regorafenib in EMBASE®

Datenbankname	EMBASE®
Suchoberfläche	DIMDI, http://www.dimdi.de
Datum der Suche	05.08.2015
Zeitsegment	1974 ff.
Suchfilter	Die Identifizierung randomisierter klinischer Studien erfolgte nach dem **validierten Filter** des **Scottish Intercollegiate Guidelines Network**:

	http://www.sign.ac.uk/methodology/filters.html#random, aufgerufen am 11.02.2014

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	EM74	26.452.790
2	CT D CLINICAL TRIAL	1.043.350
3	CT D RANDOMIZATION	68.537
4	CT D SINGLE BLIND PROCEDURE	20.869
5	CT D DOUBLE BLIND PROCEDURE	128.454
6	CT D CROSSOVER PROCEDURE	44.156
7	CT D PLACEBO	266.826
8	RANDOMI#ED CONTROLLED TRIAL?	498.419
9	RCT/(TI;AB)	17.711
10	RANDOM ALLOCATION	1.519
11	RANDOMLY ALLOCATED	22.869
12	ALLOCATED RANDOMLY	2.051
13	ALLOCATED # # RANDOM	884
14	RANDOM # # ALLOCATED	30
15	SINGLE BLIND?	29.554
16	DOUBLE BLIND?	199.941
17	(TREBLE OR TRIPLE) ?, BLIND?/(TI;AB)	1.620
18	PLACEBO?	353.016
19	CT D PROSPECTIVE STUDY	304.816
20	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18 OR 19	1.610.259
21	CT D CASE STUDY	32.347
22	CASE REPORT/(TI;AB)	286.626
23	CT D ABSTRACT REPORT	89.654
24	CT D LETTER	870.923
25	21 OR 22 OR 23 OR 24	1.273.017

26	20 NOT 25	1.565.853
27	EM74	26.452.790
28	CT=REGORAFENIB	866
29	REGORAFENIB? OR STIVARGA? OR BAY 73 4506 OR BAY73 4506 OR BAY 734506	907
30	28 OR 29	907
31	CT D COLORECTAL CARCINOMA	18.184
32	COLORECTAL? ?,METASTA?.	26.803
33	COLO RECTAL? ?,METASTA?.	198
34	CRC ?,METASTA?.	4.213
35	METASTA?	581.262
36	CT D METASTASIS	423.941
37	35 OR 36	584.127
38	31 AND 37	6.522
39	32 OR 33 OR 34 OR 38	31.099
40	MCRC	3.383
41	39 OR 40	31.317
42	30 AND 41	331
43	42 AND (DT=REVIEW OR DT=SHORT SURVEY)	119
44	42 NOT 43	212
45	26 AND 44	110

Tabelle 4-218: Bibliografische Literaturrecherche zu Regorafenib in Cochrane

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Clinical Trials (CENTRAL)	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	05.08.2015	
Zeitsegment	unbegrenzt	
Suchfilter	--	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**

#1	regorafenib*	37
#2	stivarga*	1
#3	"bay 73 4506"	1
#4	"bay 73-4506"	1
#5	"bay 734506"	0
#6	"bay-734506"	0
#7	"bay73 4506"	0
#8	"bay73-4506"	0
#9	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8	37
#10	MeSH descriptor: [Colorectal Neoplasms] explode all trees	5.612
#11	colorectal*	10.016
#12	colo next rectal*	107
#13	colo-rectal*	107
#14	crc	1.193
#15	#10 or #11 or #12 or #13 or #14	11.697
#16	metasta*	17.557
#17	MeSH descriptor: [Neoplasm Metastasis] explode all trees	3.916
#18	#16 or #17	17.642
#19	#15 and #18	2.790
#20	mcrc	438
#21	#19 or #20	2.811
#22	#9 and #21	21
	There are 19 results from 882680 records for your search on #22 - #9 and #21 in Trials for strategy: Regorafenib	

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht relevant.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht relevant.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht relevant.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-219: Suche im Studienregister Clinicaltrials.gov nach Regorafenib

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	05.08.2015
Suchstrategie	mcrc OR metastatic | colorectal OR "colo rectal" OR colo-rectal OR crc OR mcrc | regorafenib OR stivarga OR "BAY 73-4506" OR "BAY 73 4506" OR "BAY73 4506" OR "BAY 734506" OR BAY73-4506 OR BAY-734506
Treffer	34

Tabelle 4-220: Such im Studienregister EU-CTR nach Regorafenib

Studienregister	clinicaltrialsregister.eu
Internetadresse	http:// www.clinicaltrialsregister.eu
Datum der Suche	05.08.2015
Suchstrategie	(metastatic AND (colorectal OR "colo rectal" OR colo-rectal OR crc)) OR mcrc) AND (regorafenib OR stivarga OR "bay 73 4506" OR "bay 73-4506" OR "bay73 4506" OR bay73-4506 OR "bay 734506" OR bay-734506)
Treffer	15

Tabelle 4-221: Suche im Studienregister Klinische Prüfungen PharmNet.Bund nach Regorafenib– Suchtabellen 1-3

Suchtabelle 1:

Studienregister	PharmNet.Bund		
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm		
Datum der Suche	05.08.2015		
Suchstrategie	Suche nach	?stivarga?	in Product name/code
	ODER	?regorafenib?	in Acitve substance
	ODER	?bay 73-4506?	in Active substance
	ODER	?bay 73 4506?	in Active substance
	ODER	?bay 734506?	in Active substance
	ODER	?bay-734506?	in Active substance
	ODER	?bay73 4506?	in Active substance
	ODER	?bay73-4506?	in Active substance
	UND	colorectal?	in Medical condition
Treffer	4		

Suchtabelle 2:

Studienregister	PharmNet.Bund		
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm		
Datum der Suche	05.08.2015		
Suchstrategie	Suche nach	?stivarga?	in Product name/code
	ODER	?regorafenib?	in Acitve substance
	ODER	?bay 73-4506?	in Active substance
	ODER	?bay 73 4506?	in Active substance
	ODER	?bay 734506?	in Active substance
	ODER	?bay-734506?	in Active substance
	ODER	?bay73 4506?	in Active substance
	ODER	?bay73-4506?	in Active substance
	UND	crc	in Medical condition
Treffer	1		

Suchtabelle 3:

Studienregister	PharmNet.Bund		
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm		
Datum der Suche	05.08.2015		
Suchstrategie	Suche nach	?stivarga?	in Product name/code
	ODER	?regorafenib?	in Acitve substance
	ODER	?bay 73-4506?	in Active substance
	ODER	?bay 73 4506?	in Active substance
	ODER	?bay 734506?	in Active substance
	ODER	?bay-734506?	in Active substance
	ODER	?bay73 4506?	in Active substance
	ODER	?bay73-4506?	in Active substance
	UND	mcrc	in Medical condition
Treffer	0		

Tabelle 4-222: Suche im Studienregister der International Clinical Trial Registry Platform (WHO) nach Regorafenib – Suchtabellen 1-7

Suchtabelle 1:

Studienregister	ICTRP Search Portal (WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	05.08.2015
Suchstrategie	metastatic OR metastasis OR metastases in the Title AND colorectal OR colo rectal OR colo-rectal OR crc in the Condition AND regorafenib* OR stivarga* OR bay 73 4506 OR bay 73-4506 OR bay73 4506 OR bay73-4506 OR bay 734506 OR bay-734506 OR bay734506 in the Intervention
Treffer	26

Suchtabelle 2:

Studienregister	ICTRP Search Portal (WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	05.08.2015
Suchstrategie	(kein Suchbegriff) in the Title AND metastatic AND colorectal in the Condition AND regorafenib* OR stivarga* OR bay 73 4506 OR bay 73-4506 OR bay73 4506 OR bay73-4506 OR bay 734506 OR bay-734506 OR bay734506 in the Intervention
Treffer	20

Suchtabelle 3:

Studienregister	ICTRP Search Portal (WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	05.08.2015
Suchstrategie	(kein Suchbegriff) in the Title AND metastatic AND colo rectal in the Condition AND regorafenib* OR stivarga* OR bay 73 4506 OR bay 73-4506 OR bay73 4506 OR bay73-4506 OR bay 734506 OR bay-734506 OR bay734506 in the Intervention
Treffer	0

Suchtabelle 4:

Studienregister	ICTRP Search Portal (WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	05.08.2015
Suchstrategie	(kein Suchbegriff) in the Title AND metastatic AND colo-rectal in the Condition AND regorafenib* OR stivarga* OR bay 73 4506 OR bay 73-4506 OR bay73 4506 OR bay73-4506 OR bay 734506 OR bay-734506 OR bay734506 in the Intervention
Treffer	0

Suchtabelle 5:

Studienregister	ICTRP Search Portal (WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	05.08.2015
Suchstrategie	(kein Suchbegriff) in the Title AND metastatic AND crc in the Condition AND regorafenib* OR stivarga* OR bay 73 4506 OR bay 73-4506 OR bay73 4506 OR bay73-4506 OR bay 734506 OR bay-734506 OR bay734506 in the Intervention
Treffer	19

Suchtabelle 6:

Studienregister	ICTRP Search Portal (WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	05.08.2015
Suchstrategie	(kein Suchbegriff) in the Title AND mcrc in the Condition AND regorafenib* OR stivarga* OR bay 73 4506 OR bay 73-4506 OR bay73 4506 OR bay73-4506 OR bay 734506 OR bay-734506 OR bay734506 in the Intervention
Treffer	0

Suchtabelle 7:

Studienregister	ICTRP Search Portal (WHO)
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	05.08.2015
Suchstrategie	mcrc in the Title AND (kein Suchbegriff) in the Condition AND regorafenib* OR stivarga* OR bay 73 4506 OR bay 73-4506 OR bay73 4506 OR bay73-4506 OR bay 734506 OR bay-734506 OR bay734506 in the Intervention
Treffer	5

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht relevant.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht relevant.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht relevant.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Regorafenib nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien wurde im Volltextscreening keine Publikation aus der Bewertung ausgeschlossen (siehe auch Abschnitt 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche).

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht relevant.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht relevant.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht relevant.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Tabelle 4-223: Aus der Bewertung ausgeschlossene Studien aus der Studienregisterrecherche mit Ausschlussgrund gemäß der Regorafenib-Suchstrategie

#	**Suchportal Registernummer**	**Sponsor, Titel, Quelle Studienregister**	**Ausschlussgrund**
1	clinicaltrials.gov NCT01875380 EudraCT Number EUCTR2013-000236-94-ES ICTRP Search Portal EUCTR2013-000236-94-ES	Grupo de Tratamiento de los Tumores Digestivos (TTD). Phase II study of Regorafenib as a single agent for first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (MCRC) who are fragile and/or not candidates for polychemotherapy. 2013. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01875380 (aufgerufen am 07.08.2015) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2013-000236-94+ (aufgerufen am 07.08.2015) http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-000236-94-ES (aufgerufen am 07.08.2015)	A1: unpassende Studienpopulation, A5: unpassendes Studiendesign
2	clinicaltrials.gov NCT00934882 ICTRP Search Portal NCT00934882	Bayer. Phase I, Open-label, Non-placebo Controlled Study to Determine the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of BAY73-4506 in Combination With mFOLFOX6 or FOLFIRI as First or Second Line Therapy in Patients With Metastatic Colorectal. 2009. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00934882 (aufgerufen am 07.08.2015) http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00934882 (aufgerufen am 07.08.2015)	A2: unpassende Intervention, A3: kein adäquater Komparator, A5: unpassendes Studiendesign
3	clinicaltrials.gov NCT01189903	National University Hospital, Singapore. Clinical Evaluation - A Phase IIA Proof of Concept Study of Regorafenib (Bayer 73-4506) in Biopsy-amenable Asian Colorectal Cancer Patients. 2010. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01189903 (aufgerufen am 07.08.2015)	A5: unpassendes Studiendesign
4	clinicaltrials.gov NCT01289821	Bayer Health Care AG. An Uncontrolled, Open-label, Phase II Study in Subjects With Metastatic Adenocarcinoma of the Colon or Rectum Who	A2: unpassende Intervention,

#	**Suchportal Registernummer**	**Sponsor, Titel, Quelle Studienregister**	**Ausschlussgrund**
	EudraCT Number 2010-020121-41 PharmNet.Bund 2010-020121-41 ICTRP EUCTR2010-020121-41-GB	Are Receiving First Line Chemotherapy With mFOLFOX6 (Oxaliplatin/ Folinic Acid/5-fluorouracil [5-FU]) in Combination With Regorafenib. 2011. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01289821 (aufgerufen am 07.08.2015) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020121-41 (aufgerufen am 07.08.2015) http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020121-41-GB (aufgerufen am 07.08.2015)	A5: unpassendes Studiendesign
5	clinicaltrials.gov NCT01298570 EudraCT Number 2012-000709-59 ICTRP Search Portal NCT01298570	The Irish Clinical Oncology Research Group. Multi-Center, Randomized, Placebo-Controlled Phase II Study of Regorafenib in Combination With FOLFIRI Versus Placebo With FOLFIRI as Second-Line Therapy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. 2011. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01298570 (aufgerufen am 07.08.2015) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000709-59 (aufgerufen am 07.08.2015) http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01298570 (aufgerufen am 07.08.2015)	A2: unpassende Intervention, A3: kein adäquater Komparator
6	clinicaltrials.gov NCT01538680 EudraCT Number 2011-005836-25 PharmNet.Bund 2011-005836-25 ICTRP Search Portal EUCTR2011-005836-25-BE	Bayer Health Care AG. An Open-label Phase IIIb Study of Regorafenib in Patients With Metastatic Colorectal Cancer (CRC) Who Have Progressed After Standard Therapy. 2012. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01538680 (aufgerufen am 07.08.2015) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005836-25 (aufgerufen am 07.08.2015) http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2011-005836-25-BE (aufgerufen am 07.08.2015)	A5: unpassendes Studiendesign
7	clinicaltrials.gov NCT01786538 ICTRP Search Portal NCT01786538	Asan Medical Center. Randomized Phase III Study of Oxaliplatin, Fluorouracil and Leucovorin (FOLFOX) With or Without Regorafenib in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Progressed After First-line Irinotecan Plus Fluoropyrimidins. 2013. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01786538 (aufgerufen am 07.08.2015) http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01786538 (aufgerufen am 07.08.2015)	A1: unpassende Studienpopulation, A2: Regorafenib in Kombination mit weiteren Therapien

#	**Suchportal Registernummer**	**Sponsor, Titel, Quelle Studienregister**	**Ausschlussgrund**
8	clinicaltrials.gov NCT01843400	Bayer. Drug Use Investigation of Regorafenib/ STIVARGA for Unresectable, Metastatic or Recurrent Colorectal Cancer. 2013. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01843400 (aufgerufen am 07.08.2015)	A5: unpassendes Studiendesign
9	clinicaltrials.gov NCT01853319 ICTRP Search Portal NCT01853319	Bayer. An Open-label Phase III Study of Regorafenib in Patients With Metastatic Colorectal Cancer (mCRC) Who Have Progressed After Standard Therapy. 2013. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01853319 (aufgerufen am 07.08.2015) http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01853319 (aufgerufen am 07.08.2015)	A5: unpassendes Studiendesign
10	clinicaltrials.gov NCT01896856 EudraCT Number 2013-003184-62 ICTRP Search Portal EUCTR2013-003184-62-NL	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins. Phase I Study of SGI-110 Combined With Irinotecan Followed by a Randomized Phase II Study of SGI-110 Combined With Irinotecan Versus Regorafenib in Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer Patients. 2013. Verfügbar unter: http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01896856 (aufgerufen am 07.08.2015) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003184-62 (aufgerufen am 07.08.2015) http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-003184-62-NL (aufgerufen am 07.08.2015)	A5: unpassendes Studiendesign
11	clinicaltrials.gov NCT02175654 EudraCT Number 2014-000703-26 ICTRP Search Portal EUCTR2014-000703-26-ES	Grupo de Tratamiento de los Tumores Digestivos (TTD). Regorafenib as Single Agent in Patients With Metastatic Colorectal Cancer (mCRC) With Any RAS or BRAF Mutation Previously Treated With FOLFOXIRI Plus Bevacizumab. 2014. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02175654?term=NCT02175654&rank=1 (aufgerufen am 07.08.2015) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000703-26 (aufgerufen am 07.08.2015) http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000703-26-ES (aufgerufen am 07.08.2015)	A5: unpassendes Studiendesign
12	clinicaltrials.gov NCT01959269 ICTRP Search Portal NCT01959269	Bayer. Investigating the Use of Regorafenib (Stivarga®) in Patients With Metastatic Colorectal Cancer (mCRC) After Failure of Standard Therapy (RECORA). 2013.	A5: unpassendes Studiendesign

#	**Suchportal Registernummer**	**Sponsor, Titel, Quelle Studienregister**	**Ausschlussgrund**
		Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01959269?term=NCT01959269&rank=1 (aufgerufen am 07.08.2015) http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01959269 (aufgerufen am 07.08.2015)	
13	clinicaltrials.gov NCT02310477 ICTRP Search Portal NCT02310477	Centre Oscar Lambret. Regorafenib in Metastatic Colorectal Cancer: a Cohort Study in the Real-life Setting (REBECCA). 2014. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02310477?term=NCT02310477&rank=1 (aufgerufen am 07.08.2015) http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02310477 (aufgerufen am 07.08.2015)	A5: unpassendes Studiendesign
14	clinicaltrials.gov NCT02466009	University of Rochester. Regorafenib in Metastatic Colorectal Cancer. 2015. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02466009?term=NCT02466009&rank=1 (aufgerufen am 07.08.2015)	A1: unpassende Studienpopulation, A5: unpassendes Studiendesign
15	clinicaltrials.gov NCT02347852 ICTRP Search Portal NCT02347852	Bayer. Assessment of Physical Activity During Therapy With Regorafenib for Metastatic Colorectal Cancer (REGO-ACT). 2014. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02347852?term=NCT02347852&rank=1 (aufgerufen am 07.08.2015) http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02347852 (aufgerufen am 07.08.2015)	A5: unpassendes Studiendesign
16	clinicaltrials.gov NCT01949194 ICTRP Search Portal NCT01949194	Gerald Batist, Jewish General Hospital. Study to Determine the Efficacy of Regorafenib in Metastatic Colorectal Cancer Patients and to Discover Biomarkers. 2013. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01949194?term=NCT01949194&rank=1 (aufgerufen am 07.08.2015) http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01949194 (aufgerufen am 07.08.2015)	A5: unpassendes Studiendesign
17	clinicaltrials.gov NCT02023333 ICTRP Search Portal NCT02023333	Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Regorafenib in Good Performance Status Patients With Newly Diagnosed Metastatic Colorectal Adenocarcinoma. 2013. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02023333?term=NCT02023333&rank=1 (aufgerufen am 07.08.2015) http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02023333 (aufgerufen am XX.0X.2015)	A1: unpassende Studienpopulation, A5: unpassendes Studiendesign

#	**Suchportal Registernummer**	**Sponsor, Titel, Quelle Studienregister**	**Ausschlussgrund**
18	clinicaltrials.gov NCT02119676 EudraCT Number 2013-004714-18 ICTRP Search Portal EUCTR2013-004714-18-GB	Incyte Corporation. Study of Ruxolitinib in Colorectal Cancer Patients. 2014. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02119676?term=NCT02119676&rank=1 (aufgerufen am 07.08.2015) https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004714-18 (aufgerufen am 07.08.2015) http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-004714-18-GB (aufgerufen am 07.08.2015)	A2: unpassende Intervention, A3: kein adäquater Komparator
19	clinicaltrials.gov NCT02368886	Academic and Community Cancer Research United. Lower or Standard Dose Regorafenib in Treating Patients With Refractory Metastatic Colorectal Cancer. 2015. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02368886?term=NCT02368886&rank=1 (aufgerufen am 07.08.2015)	A2: unpassende Intervention, A3: kein adäquater Komparator
20	clinicaltrials.gov NCT02316340	The University of Texas Health Science Center at San Antonio. Vorinostat Plus Hydroxychloroquine Versus Regorafenib in Colorectal Cancer. 2014. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02316340?term=NCT02316340&rank=1 (aufgerufen am 07.08.2015)	A3: kein adäquater Komparator
21	clinicaltrials.gov NCT02195011 ICTRP Search Portal NCT02195011	SCRI Development Innovations, LLC. Safety Study of Regorafenib and SIR-Spheres® Microspheres Radioembolization in Patients With Refractory Metastatic Colorectal Cancer With Liver Metastases. 2014. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02195011?term=NCT02195011&rank=1 (aufgerufen am 07.08.2015) http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02195011 (aufgerufen am 07.08.2015)	A3: kein adäquater Komparator, A5: unpassendes Studiendesign
22	clinicaltrials.gov NCT01996969 ICTRP Search Portal NCT01996969	Seoul National University Hospital. Identification of Predictive Biomarker of Regorafenib in Refractory Colorectal Cancer. 2013. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01996969?term=NCT01996969&rank=1 (aufgerufen am 07.08.2015) http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01996969 (aufgerufen am 07.08.2015)	A5: unpassendes Studiendesign
23	clinicaltrials.gov	EpicentRx, Inc.. A Phase 2 Randomized, Open-Label Study of RRx-001 vs Regorafenib in	A3: kein adäquater Komparator

#	**Suchportal Registernummer**	**Sponsor, Titel, Quelle Studienregister**	**Ausschlussgrund**
	NCT02096354 ICTRP Search Portal NCT02096354	Subjects With Metastatic Colorectal Cancer. 2014. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02096354?term=NCT02096354&rank=1 (aufgerufen am 07.08.2015) http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02096354 (aufgerufen am 07.08.2015)	
24	clinicaltrials.gov NCT02402036	Georgetown University. A Biomarker Study in Patients Getting Regorafenib for Metastatic Colorectal Cancer. 2015. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02402036?term=NCT02402036&rank=1 (aufgerufen am 07.08.2015)	A5: unpassendes Studiendesign
25	clincaltrials.gov NCT02175095	Asan Medical Center. [18F]FLT-PET as a Predictive Imaging Biomaker of Treatment Responses to Regorafenib. 2014. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02175095?term=NCT02175095&rank=1 (aufgerufen am 07.08.2015)	A5: unpassendes Studiendesign
26	clincaltrials.gov NCT02287025	Bayer. A Phase 4 Study of Regorafenib in Metastatic Colorectal Cancer - Does Educating Physicians Change Patient Out Comes? (SMART). 2014. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02287025?term=NCT02287025&rank=1 (aufgerufen am 07.08.2015)	A5: unpassendes Studiendesign
27	clinicaltrials.gov NCT02116894	Herbert Hurwitz, MD, Duke University Medical Center. Safety Study of Regorafenib With PF-03446962 to Treat Colorectal Cancer. 2014. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02116894?term=NCT02116894&rank=1 (aufgerufen am 07.08.2015)	A5: unpassendes Studiendesign
28	clinicaltrials.gov NCT02288078 ICTRP Search Portal JPRN-UMIN000015131	Clinical Research Support Center Kyush. Oral Steroids for Regorafenib-induced Fatigue/Malaise in Unresectable mCRC (KSCC1402/HGCSG1402). 2014. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02288078?term=NCT02288078&rank=1 (aufgerufen am 07.08.2015) http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015131 (aufgerufen am 07.08.2015)	A5: unpassendes Studiendesign
29	clincaltrials.gov NCT02199223	University of Utah. Regorafenib + Panitumumab for Colorectal Cancers. 2014.	A2: unpassende Intervention, A5: unpassendes

#	**Suchportal Registernummer**	**Sponsor, Titel, Quelle Studienregister**	**Ausschlussgrund**
		Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02199223?term=NCT02199223&rank=1 (aufgerufen am 07.08.2015)	Studiendesign
30	clincaltrials.gov NCT02106858	Bayer. Stivarga Regulatory Post-Marketing Surveillance Study in Korea. 2014. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02106858?term=NCT02106858&rank=1 (aufgerufen am 07.08.2015)	A5: unpassendes Studiendesign
31	clincaltrials.gov NCT02042144	Bayer. Safety and Effectiveness of Regorafenib. 2014. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02042144?term=NCT02042144&rank=1 (aufgerufen am 07.08.2015)	A5: unpassendes Studiendesign
32	clincaltrials.gov NCT02465502	Bayer. An Uncontrolled, Open-label Phase IIb Trial of Regorafenib in Subjects With Antiangiogenic-naive and Chemotherapy-refractory Advanced Colorectal Cancer. 2015. Verfügbar unter: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02465502?term=NCT02465502&rank=1 (aufgerufen am 07.08.2015)	A5: unpassendes Studiendesign
33	EudraCT Number 2012-004369-42 PharmNet.Bund 2012-004369-42 ICTRP Search Portal EUCTR2012-004369-42-BE	Bayer HealthCare AG. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase III Study of Adjuvant Regorafenib Versus Placebo for Patients with Stage IV Colorectal Cancer After Curative Treatment of Liver Metastases. 2013. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004369-42 (aufgerufen am 07.08.2015) http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-004369-42-BE (aufgerufen am 07.08.2015)	A!: unpassende Studienpopulation A3: kein adäquater Komparator
34	EudraCT Number 2012-005655-16 ICTRP Search Portal EUCTR2012-005655-16-BE	Institut Jules Bordet. Regorafenib Assessment in Refractory advanced Colorectal cancer. 2013. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005655-16 (aufgerufen am 07.08.2015) http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-005655-16-BE (aufgerufen am 07.08.2015)	A5: unpassendes Studiendesign
35	EudraCT Number 2013-005428-41 PharmNet.Bund 2013-005428-41 ICTRP Search Portal	Department of experimental and clincial medicine "F. Magrassi". Phase III study of Regorafenib versus placebo as maintenance therapy in RAS wild type metastatic colorectal cancer. 2014. Verfügbar unter:	A1: unpassende Studienpopulation A3: kein adäquater Komparator

#	**Suchportal Registernummer**	**Sponsor, Titel, Quelle Studienregister**	**Ausschlussgrund**
	EUCTR2013-005428-41-DE	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005428-41 (aufgerufen am 07.08.2015) http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2013-005428-41-DE (aufgerufen am 07.08.2015)	
36	EudraCT Number 2012-000095-42	Boehringer Ingelheim GmbH & Co.KG. A double-blind, randomised, placebo controlled Phase III study of nintedanib plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC in patients with colorectal cancer refractory to standard therapy. 2014. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000095-42 (aufgerufen am 07.08.2015)	A2: unpassende Intervention
37	EudraCT Number 2014-002460-33	FONDAZIONE DEL PIEMONTE PER L'ONCOLOGIA – IRCCS. Anti MEK Therapy With Refametinib To Prevent Resistance To EGFR-Targeted Treatment In Metastatic Colorectal Cancers. 2014. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002460-33 (aufgerufen am 07.08.2015)	A2: unpassende Intervention A5: unpassendes Studiendesign
38	EudraCT Number 2013-002023-41	VU University Medical Center. Image guided treatment optimalization with cetuximab for patients with metastatic colorectal cancer: IMPACT – CRC. 2013. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002023-41 (aufgerufen am 07.08.2015)	A2: unpassende Intervention, A5: unpassendes Studiendesign
39	EudraCT Number 2013-000493-30	AB Science. A prospective, multicentre, open-label, randomized, active-controlled, 3 parallel groups, phase II study to compare the efficacy and safety of masitinib in combination with FOLFIRI (irinotecan, 5-fluorouracil and folinic acid), versus masitinib alone, versus Best Supportive Care, in third or fourth line treatment of patients with metastatic colorectal cancer. 2015. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000493-30 (aufgerufen am 07.08.2015)	A2: unpassende Intervention
40	ICTRP Search Portal JPRN-UMIN000010888	Shizuoka General Hospital. Multidisciplinary team approach in management of Regorafenib toxicities for patients with metastatic colorectal cancer: Multi-institutional joint research in Shizuoka. 2013. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialI	A5: unpassendes Studiendesign

#	**Suchportal Registernummer**	**Sponsor, Titel, Quelle Studienregister**	**Ausschlussgrund**
		D=JPRN-UMIN000010888 (aufgerufen am 07.08.2015)	
41	ICTRP Search Portal JPRN-UMIN000015563	Nonprofit Organization Japan Clinical Cancer Research Organization. Phase II study to examine efficacy prediction of Regorafenib with FDG-PET/CT in patients with treatment-refractory metastatic colorectal cancer. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000015563 (aufgerufen am 07.08.2015)	A5: unpassendes Studiendesign
42	ICTRP Search Portal JPRN-UMIN000011294	REVERCE study group. Randomized Phase II Study of Regorafenib followed by Cetuximab versus Reverse SequenCe for Wild-Type KRAS Metastatic Colorectal Cancer Previously Treated with Fluoropyrimidin, Oxaliplatin, and Irinotecan (REVERECE). 2013. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000011294 (aufgerufen am 07.08.2015)	A5: unpassendes Studiendesign
43	ICTRP Search Portal JPRN-UMIN000014661	Kyoto-Katsura Hospital. Phase II study of dose-escalation of Regorafenib for patients with previously treated metastatic colorectal cancer. 2014. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000014661 (aufgerufen am 07.08.2015)	A2: unpassende Intervention A5: unpassendes Studiendesign
44	ICTRP Search Portal NCT02466009	University of Rochester. Regorafenib in Adults 70 Years or Older With Metastatic Colorectal Cancer: A Phase II Study. 2015 Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02466009 (aufgerufen am 28.08.2015)	A5: unpassendes Studiendesign

Ausschlussgründe bei der Regorafenib-Suchstrategie

A1	Unpassende Studienpopulation
A2	Unpassende Intervention
A3	Kein adäquater Komparator
A4	Kein patientenrelevante Endpunkt
A5	Unpassendes Studiendesign

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht relevant.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht relevant.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht relevant.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-224 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-224 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-224 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CORRECT (14387)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
-	**Studienziel**	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Regorafenib bei Patienten mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom nach Progression von Standard-Vortherapien, die entweder mit Regorafenib plus Best-Supportive-Care (BSC) oder Placebo plus BSC behandelt wurden. Nachzuweisen ist, ob ein Vergleich zwischen der Interventionsgruppe Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC einen Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens zugunsten der Regorafenib + BSC Gruppe zeigt.
-	**Methoden**	
3	Studiendesign	Prospektive, randomisierte, zweiarmige, doppelblinde, kontrollierte, multizentrische Phase III Studie.
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Phase III doppelblinde, 2:1 randomisierte, multizentrische Studie mit zwei parallelen Gruppen (Regorafenib + BSC, Placebo + BSC)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Während des Studienverlaufs gab es drei Protokolländerungen. Keine hatte relevante Änderungen der Methodik der Studie zum Inhalt.
4	Probanden / Patienten	Patienten mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom (Stadium IV), die alle zugelassenen Standardtherapien erhalten hatten und unter diesen eine Progression erlitten oder die darunter eine intolerable Toxizität entwickelten, konnten in die CORRECT-Studie aufgenommen werden. Zur gleichmäßigen Verteilung von Faktoren, die das Ergebnis möglicherweise beeinflussen können, wurden die Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, auf der Basis vorangegangener Anti-VEGF-Therapie (ja/nein), der Zeit seit der Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung (≥ 18 Monate vs. < 18 Monate), sowie nach der geographischen Region (Region 1: Nordamerika, Westeuropa, Israel, Australien vs. Region 2: Asien vs. Region 3: Südamerika, Türkei, Osteuropa) stratifiziert.
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> 1. Unterschriebene Einverständniserklärung vor der ersten studien-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		spezifischen Maßnahme. Patienten müssen die Einverständniserklärung verstehen können und diese unterzeichnen wollen. 2. Männer oder Frauen ≥ 18 Jahre. 3. Histologische oder zytologische Dokumentation eines Adenokarzinoms des Kolons oder Rektums. Alle anderen histologischen Typen sind ausgeschlossen. 4. Patienten mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom (Stadium IV). 5. Progression während oder binnen drei Monaten nach der letzten Gabe einer zugelassenen Standardtherapie, die Fluoropyrimidin, Oxaliplatin, Irinotecan, Bevacizumab und Cetuximab oder Panitumumab (wenn KRAS WT vorliegt) umfassen muss. Patienten, die mit Oxaliplatin in einem adjuvanten Setting behandelt wurden, sollten während der Behandlung oder binnen sechs Monaten nach Beendigung der Behandlung eine Progression erlitten haben. Patienten, die nach sechs Monaten nach Beendigung einer adjuvanten Oxaliplatin-haltigen Therapie progredient waren, müssen erneut mit einer Oxaliplatin-basierten Therapie behandelt worden sein, um eingeschlossen werden zu können. Patienten, die eine Standardtherapie wegen intolerabler Toxizität vor einer Progression beendeten und bei denen eine erneute Therapie mit der gleichen Substanz nicht indiziert war, konnten ebenfalls in die Studie aufgenommen werden. Patienten mit einem unbekannten KRAS-Status zum Screening mussten eine vorangegangene Anti-EGFR-Therapie gehabt haben. 6. Patienten mit einem mCRC mit messbaren oder nicht-messbaren Tumorläsionen, entsprechend RECIST-Kriterien, Version 1.1 7. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status ≤ 1 8. Lebenserwartung von mindestens drei Monaten 9. Frauen in gebärfähigem Zustand und Männer müssen zustimmen, eine adäquate Verhütungsmaßnahme zu verwenden von der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis mindestens drei Monate nach dem Ende der Einnahme der Studienmedikation. 10. Adäquate Knochenmarks-, Leber- und Nierenfunktion, bestimmt anhand der folgenden Laborparameter innerhalb von sieben Tagen vor Beginn der Studienbehandlung: a. Gesamtbilirubin ≤ 1,5fache des oberen Normwertes (ONW) b. Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST) ≤ 2,5 fache des ONW c. Amylase und Lipase ≤ 1,5fache des ONW d. Serumkreatinin ≤ 1,5fache des ONW e. Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) ≥ 30ml/min/1,73m^2 entsprechend der verkürzten MDRD-Formel f. International Normalized Ratio (INR) / Partielle Thromboplastinzeit (PTT) ≤ 1,5fache des ONW. g. Thrombozytenzahl ≥ 100.000/mm^3, Hämoglobin ≥ 9g/dl, Absolute Neutrophilenzahl ≥ 1.500/mm^3.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Transfusionen, um die genannten Werte zu erreichen, waren nicht erlaubt. h. Alkalische Phosphatase (ALP) ≤ 2,5fache des ONW (≤ 5fache des ONW bei Patienten mit Lebermetastasen). <u>Ausschlusskriterien</u> 1. Vorangegangene Therapie mit Regorafenib 2. Vorherige Behandlung innerhalb dieser Studie. 3. Vorangegangene oder gleichzeitig bestehende andere Tumorerkrankung innerhalb von fünf Jahren vor der Randomisierung außer kurativ behandeltes carcinoma-in-situ der Zervix, nicht-melanomartige Hauttumoren und oberflächliches Harnblasenkarzinom 4. Extended-Field Radiotherapie innerhalb von vier Wochen oder Limited-Field Radiotherapie innerhalb von zwei Wochen vor der Randomisierung. Patienten müssen sich von allen therapiebedingten Nebenwirkungen erholt haben. Die bestrahlte Läsion muss eine Progression aufweisen, wenn sie die einzige Tumorläsion war. 5. Große chirurgische Eingriffe, offene Biopsien, oder signifikante Traumata innerhalb von 28 Tagen vor Beginn der Studienbehandlung. 6. Schwangere oder stillende Frauen. Frauen mit gebärfähigem Potential müssen einen negativen Schwangerschaftstest innerhalb von sieben Tagen aufweisen. 7. Chronische Herzinsuffizienz ≥ NYHA-Klasse II 8. Instabile Angina pectoris, neu aufgetretene Angina oder Myokardinfarkt innerhalb von sechs Monaten vor Beginn der Studienbehandlung 9. Herzrhythmusstörungen, die einer antiarrhythmischen Therapie bedürfen (Betablocker und Digoxin sind erlaubt) 10. Unkontrollierte Hypertonie (systolischer Blutdruck > 150 mmHg oder diastolischer Blutdruck > 90 mmHg trotz optimaler Behandlung) 11. Patienten mit Phäochromozytom 12. Pleuraerguß oder Aszites die zur Atembehinderung führen (CTCAE-Grad ≥ 2 in Dyspnoe) 13. Arterielle oder venöse Thrombosen oder Embolien, wie z. B. ischämischer Hirninfarkt (inkl. einer transitorisch-ischämischen Attacke), tiefe Beinvenenthrombosen oder Lungenembolien innerhalb von sechs Monaten vor Beginn der Studienbehandlung 14. Bestehende Infektion > Grad 2 CTCAE Version 3.0 15. Bekannte HIV-Infektion 16. Aktive Hepatitis B oder C, oder chronische Hepatitis B oder C, die einer Behandlung mit antiviralen Substanzen bedarf 17. Patienten mit Epilepsie, die medikamentös behandlungs-bedürftig sind 18. Anamnese von oder bestehende Hirnmetastasen 19. Z. n. Organtransplantation 20. Patienten mit Anamnese oder bestehender Blutungsdiathese

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		21. Blutungen Grad ≥ 3 CTCAE innerhalb von vier Wochen vor Beginn der Studienbehandlung 22. Nicht-heilende Wunden, Ulcera oder Knochenfrakturen 23. Nierenversagen mit Erfordernis einer Hämo- oder Peritonealdialyse 24. Dehydratation Grad ≥ 1 CTCAE Version 3.0 25. Substanzabusus, medizinische, psychologische oder soziale Umstände, die mit der Studienteilnahme oder der Interpretation der Ergebnisse interferieren würden 26. Bekannte Hypersensitivität gegenüber der Studienmedikation, der Klasse der Studienmedikation oder den Hilfsstoffen 27. Jedwede Erkrankung oder medizinischer Begleitumstand, der instabil ist und die Sicherheit des Patienten oder seine Compliance innerhalb der Studie gefährden könnte 28. Interstitielle Lungenerkrankung mit bestehenden Symptomen zur Zeit der Unterzeichnung der Einverständniserklärung 29. Persistierende Proteinurie von CTCAE-Grad 3 oder höher (> 3,5 g/24 Stunden, gemessen anhand der Protein//Kreatinin-Ratio in einer beliebigen Urinprobe) 30. Patienten, die orale Medikation nicht schlucken können 31. Jedwedes Malabsorptionssyndrom 32. Enge Beziehungen zum Prüfzentrum, z. B. naher Verwandter des Prüfarztes, abhängige Person (z. B. Angestellter oder Student des Prüfzentrums, der Zugang zu den Studienunterlagen und zum CRF hätte) 33. Bestehende Toxizität grösser als CTCAE-Grad 1, die einer vorangegangenen Therapie zugeordnet wird, ausgenommen Alopezie und Oxaliplatin-induzierte Neurotoxizität Grad ≤ 2 34. Systemische antitumoröse Therapie einschließlich zytotoxischer Therapie, Signaltransduktionshemmer, Immuntherapie und Hormontherapie innerhalb dieser Studie oder von 4 Wochen (bzw. sechs Wochen für Mitomycin C) vor Beginn der Studienbehandlung
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch Aktive Zentren in folgenden Ländern (Anzahl der Zentren): China (1), Japan (19), Australien (5), Belgien (6), Kanada (5), Frankreich (9), Deutschland (15), Israel (5), Italien (9), Niederlande (2), Spanien (8), Schweiz (1), USA (17), Tschechien (2), Ungarn (1).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Interventionsgruppe:</u> BSC + Regorafenib 160 mg (4 x 40 mg-Tabletten) einmal täglich für drei Wochen, gefolgt von einer Woche Pause (= vier-wöchiger Zyklus) <u>Kontrollgruppe:</u> BSC + Placebo vier identische Tabletten einmal täglich für drei Wochen, gefolgt von einer Woche Pause (= vier-wöchiger Zyklus)
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der	<u>Primäres Zielkriterium:</u> Vergleich des Gesamtüberlebens von Patienten, die mit BSC + Regorafenib und BSC + Placebo behandelt wurden.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Zeitrahmen: Ab der Randomisierung bis zum Sterbezeitpunkt unabhängig von der Todesursache. Eine Zensierung fand zum letzten Zeitpunkt statt, an dem sicher war, dass der Patient lebt. Wenn ein Patient für die Beobachtung verloren ging und kein Kontakt nach der Randomisierung stattfand, wurde er zum Tag 1 zensiert. Sekundäre Zielkriterien: a) Progressionsfreies Überleben (PFS), definiert als Zeit (in Tagen) von der Randomisierung bis zur ersten beobachteten Krankheitsprogression (radiologisch oder klinisch) oder dem Tod jedweder Ursache, wenn der Tod vor der Progression dokumentiert wurde. b) Objektive Tumoransprechrate (ORR), definiert als prozentualer Anteil der Patienten, die als bestes Gesamtansprechen eine komplette (CR) oder partielle Remission (PR) aufwiesen. Ein bestes Gesamtansprechen wurde für alle Patienten mittels der RECIST-Kriterien, Version 1.1 definiert. Patienten, deren bestes Gesamtansprechen keine CR oder PR war, und Patienten, die keine Post-Baseline Tumorbeurteilung hatten, wurden für diese Analyse als Nonresponder gewertet. Radiologische Tumorbeurteilungen fanden zur Baseline-Erhebung sowie alle acht Wochen während der Behandlungsphase, sowie ggf. zum Ende der Behandlung, statt. In Fällen, in denen keine radiologische Beurteilung möglich war, wurde die Progression klinisch diagnostiziert. Eine klinische Progression basierte auf der Beurteilung des Prüfarztes. c) Krankheitskontrollrate (DCR), definiert als Prozentzahl an Patienten, deren bestes Ansprechen nicht PD (d. h. CR, PR, oder stabile Erkrankung) war. <u>Tertiäre Zielkriterien:</u> a) Dauer des Ansprechens, definiert als Zeit (in Tagen) vom ersten dokumentierten Ansprechen mit einer PR oder CR, was immer auch früher auftrat, bis zur Krankheitsprogression oder dem Tod (wenn der Tod vor der Progression eintrat). b) Dauer der stabilen Erkrankung, definiert als Zeit (in Tagen) von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder dem Tod (wenn der Tod vor der Progression eintrat). Dieses Kriterium wurde nur für die Patienten ausgewertet, die keine CR oder PR als bestes Gesamtansprechen aufwiesen. c) Patientenberichtete Endpunkte (PRO): Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EQ-5D gemessen. d) Pharmakokinetik von Regorafenib, um die Konzentrationen von Regorafenib und seiner Metaboliten M-2 (BAY 75-7495), M-4 (BAY 75-1098) und M-5 (BAY 81-8752) zu bestimmen. e) Biomarker: Genetische und Proteinbiomarker, analysiert in Plasma und Vollblutproben sowie aus archivierten diagnostischen Tumorproben (mit separater Einwilligungserklärung für genetische Untersuchungen). <u>Verträglichkeitskriterien:</u> Die Sicherheit wurde anhand von körperlichen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Untersuchungen, Untersuchung aller Organsysteme bzw. relevanter Organsysteme, Vitalzeichen (Herzfrequenz, Blutdruck, Körpertemperatur), Gewicht und Körpergröße, EKG, Echokardiographie oder MUGA, Laboruntersuchungen sowie der Registrierung von unerwünschten Ereignissen bis 30 Tagen nach Beendigung der Studienmedikation analysiert. Die National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 3.0 wurde für die Beurteilung der Toxizität und bei Berichten zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen verwendet. Ein unabhängiges Data Monitoring Committee (DMC) wurde für diese Studie gegründet, um Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten während der Studie zu evaluieren.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahlberechnung basiert auf dem primären Zielkriterium Gesamtüberleben. Die Studie ist konzipiert, um mit 90% Power einen 33,3%igen Anstieg im medianen Gesamtüberleben (d. h. eine Hazard Ratio von 0,75 von Regorafenib gegenüber Placebo) zu zeigen. Unter der Annahme eines einseitigen Gesamt-Alphas von 0,025, einer Power von 90%, einer Randomisierung im Verhältnis 2:1 zwischen Regorafenib und Placebo und zwei formalen Zwischenanalysen für OS während der Studie unter Verwendung des Verbrauchs des alpha-Fehlers nach O'Brien-Fleming werden insgesamt 582 Todesfälle für die Endanalyse benötigt. Wenn die Grenzen zur Beendigung der Studie in Bezug auf OS bei den Zwischenanalysen nicht überschritten werden, werden die OS-Daten als reif angesehen, wenn mindestens 582 Todesfälle aufgetreten sind. Es wurde projiziert, dass 582 Todesfälle nach ungefähr 32 Monaten auftreten, unter der Annahme, dass 690 Patienten mit einer Rekrutierungsgeschwindigkeit von 30 Patienten pro Monat nach einer anfänglichen vier-monatigen Ramp-up Periode, einer Drop-out-Rate von 3%, einer exponentiellen Verteilung der OS-Zeiten und 4,5 bzw. 6,0 Monaten OS in der Placebo- bzw. Regorafenib-Gruppe, rekrutiert werden. Ca. 690 Patienten sollten randomisiert werden (460 Patienten im Regorafenibarm, und 230 Patienten im Placeboarm der Studie). Die Fallzahl wurde mittels der Software East Version 5 berechnet.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Zwei formale Zwischenanalysen waren während der Studie geplant, und zwar wenn ca. 30% und 70% der geplanten Gesamtanzahl an benötigten Todesfällen eingetreten waren. Die erste Zwischenanalyse (bei ca. 30% der geplanten Gesamtereigniszahl) diente lediglich als Analyse auf Vergeblichkeit (Futility). Die zweite Zwischenanalyse (bei ca. 70% der geplanten Gesamtereigniszahl) wurde zur Analyse auf Wirksamkeit und Futility durchgeführt. Grenzen zur Beendigung der Studie wurden für die Zwischenanalysen auf der Basis der bis zum Data- cut-off tatsächlich eingetretenen Ereigniszahlen berechnet. Eine Lan-Demets Alpha-Verbrauchsfunktion bestimmte den Grenzwert zur vorzeitigen Beendigung wegen Wirksamkeit, so dass die Gesamtrate für einen falsch positiven Ausgang, alpha,

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		≤ 0,025 (einseitig) war. Ähnlich den Grenzwerten zur Beendigung wegen Wirksamkeit waren separat Grenzwerte für die Zwischenanalysen zur Beendigung wegen Futility berechnet worden. Die Grenzwerte für Futility basierten auf der Ablehnung einer wahren Hazard Ratio (HR) von 0,7502 oder weniger (korrespondierend zu einer beabsichtigten 33,3%igen oder mehr Erhöhung im medianen Gesamtüberleben gegenüber Placebo). Da die Grenzwerte für Wirksamkeit und Futility voneinander unabhängig waren, würde eine Nicht-Adhärenz der Futility-Grenzwerte nicht die Gesamt-Falschpositivenrate, alpha, auf über 0,025 (einseitig) erhöhen. Die Empfehlung zur Fortsetzung der Studie war sowohl von den Grenzwerten für die formalen Zwischenanalysen als auch von den Analysen zur Sicherheit anhand der Analysen aller Sicherheitsdaten entsprechend der DMC Charter abhängig.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Am Ende der Screeningperiode wurden geeignete Patienten zufällig im Verhältnis 2:1 in einer verblindeten Art und Weise dem Arm Regorafenib + BSC oder dem Arm Placebo+ BSC zugeteilt. Um dies zu gewährleisten, wurde eine vom Bayer Randomisierungsmanager durch ein Computerprogramm erstellte Randomisierungsliste erzeugt, und zwar mit einem unizentrischen Randomisierungsschema. Die Randomisierungsnummer für jeden einzelnen Patienten erfährt der Prüfarzt durch ein Interaktives Voice Response System (IVRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde stratifiziert nach: - Vorangegangener Anti-VEGF-Therapie (ja/nein), - Zeit seit der Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung (≥ 18 Monate vs. < 18 Monate) - Geographische Region 1 (Nordamerika, Westeuropa, Israel, und Australien) vs. Region 2 (Asien) vs. Region 3 (Südamerika, Türkei und Osteuropa). Um eine ausgewogene Repräsentation der drei Regionen zu gewährleisten, sollten in der Region 2 (Asien) nicht mehr als 250 Patienten randomisiert werden. Die Stratifizierung erfolgte ebenfalls über das IVRS-System und dem darin hinterlegten Randomisierungs- und Stratifizierungs-schema.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Geheimhaltung der Gruppenzugehörigkeit war durch das zentralisierte Randomisierungsverfahren und durch die zentrale Vergabe der Patientennummern über Computer (IVRS) gewährleistet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung	Der Prüfarzt oder sein Beauftragter ruft das IVRS nachdem die Erfüllung aller Ein- und Ausschlusskriterien bestätigt wurden, an. Das IVRS vergibt eine Randomisierungsnummer für den Patienten, die dazu benutzt wurde, den Patienten einem Behandlungsarm

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	zuzuordnen. Patienten müssen innerhalb von sieben Tagen nach der Randomisierung mit der Studienbehandlung beginnen. Wenn dies nicht der Fall ist, muss der Sponsor unter Angabe des Grundes warum die Behandlung nicht begonnen wurde, benachrichtigt werden.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Patienten wurden randomisiert, um Regorafenib oder ein identisch aussehendes Placebo in einer doppelblinden Art und Weise zu erhalten, d. h. weder der Prüfarzt, Sponsor, noch der Patient wissen, welcher Behandlungsmethode der Patient zugeteilt wurde. Regorafenib und Placebo waren identisch im Aussehen, um die Verblindung zu gewährleisten. Patienten nahmen vier 40 mg-Tabletten einmal pro Tag oral ein. Um hier die Verblindung zu sichern, wurde die Studienmedikation (Regorafenib oder Placebo) mit einer nur einmal vorkommenden Packungsnummer versehen, die auf jede Flasche aufgedruckt wurde und durch das IVRS dem jeweiligen Patienten zugeordnet war.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Interventionen waren identisch.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	ITT-Population: alle Patienten, die randomisiert und den Behandlungsgruppen zugeteilt wurden. Safety Population: alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Gesamtüberleben: Der Vergleich des Gesamtüberlebens zwischen den beiden Behandlungsgruppen wurde mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests durchgeführt, wobei die Stratifizierung wie bei der Randomisation nach erfolgter Vortherapie mit VEGF-basierten Medikamenten (ja/nein), der Zeit seit der Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung (≥ 18 Monate vs. < 18 Monate) und der geographischen Region 1 (Nordamerika, Westeuropa, Israel, Australien) vs. Region 2 (Asien) vs. Region 3 (Südamerika, Türkei, Osteuropa) erfolgte. Um eine balancierte Repräsentation der drei Regionen zu gewährleisten, sollte die Region 2 nicht mehr als 250 Patienten randomisieren. Zusätzlich wurde die HR (Regorafenib + BSC / Placebo + BSC) für das Gesamtüberleben und ihr 95%iges Konfidenzintervall mit einem Cox-Modell berechnet, stratifiziert nach den o. g. Faktoren. Kaplan-Meier (KM)-Schätzungen für das Gesamtüberleben und KM-Überlebenskurven wurden für jede der Behandlungsgruppen dargestellt. Die KM-Schätzungen zu den Zeitpunkten drei Monate, sechs Monate, usw. zusammen mit ihren 95%-KI sowie die Differenzen dieser Schätzungen zwischen der Regorafenib + BSC und der Placebo + BSC-Gruppe wurden ebenfalls berechnet. Progressionsfreies Überleben: Das progressionsfreie Überleben (PFS) wurde definiert als Zeit (Tage) von der Randomisierung bis zum Datum der ersten beobachteten Progression (radiologisch oder klinisch) oder dem Tod

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		jedweder Ursache, wenn der Tod vor der Progression eintrat. Das Datum der radiologischen Tumorbeurteilung wurde für diese Berechnung benutzt. Wenn die Tumorbeurteilung länger als einen Tag benötigte (z. B. Thorax- und Abdomen-CT wurden an unterschiedlichen Tagen im selben Beobachtungszyklus durchgeführt), wurde das frühere Datum für die Berechnung des PFS benutzt. Für Patienten ohne eine dokumentierte klinische oder radiologische Progression oder Tod zum Zeitpunkt der Analyse wurde das PFS am Tag der letzten Tumorevaluierung zensiert. Das PFS für Patienten, die nach der Baseline keine Tumorevaluierung hatten aber noch am Leben waren, wurde am Tag 1 zensiert. Wenn eine Progression nach zwei aufeinander folgenden nicht durchgeführten oder nicht-auswertbaren Tumorevaluierungen erfolgte (d. h. Progression später als das Datum der letzten auswertbaren Tumorevaluierung + 16 Wochen + 1 Woche), wurde das PFS am Tag der letzten auswertbaren Tumorevaluierung vor den beiden nicht durchgeführten Evaluierungen zensiert. Tod ohne Progression wurde als PFS-Ereignis nur dann gewertet, wenn er innerhalb der 16+1 Woche nach letzter auswertbarer Tumorevaluierung auftrat. Wenn er später auftrat, wurde das PFS zum Tag der letzten auswertbaren Tumorevaluierung zensiert. Für Patienten, die die Studie ohne Progression beendeten, wurde das PFS am Tag der letzten auswertbaren Tumorevaluierung zensiert, es sei denn, der Patient verstarb innerhalb von 16 + 1 Woche nach der letzten auswertbaren Tumorevaluierung. In diesem Fall wurde der Tod als PFS-Ereignis gewertet. Für Patienten, die die Antitumorbehandlung auf etwas anderes als die Studienmedikation vor dem Beobachten einer Progression wechselten, wurde das PFS am Tag der letzten Tumorevaluierung vor dem Therapiewechsel zensiert, bzw. am Tag der letzten Tumorevaluierung unter Studienbehandlung, wenn der Patient in der Nachbeobachtungsperiode die Therapie wechselte. Fehlende oder nicht-auswertbare Tumorevaluierungen wurden bei der Berechnung des PFS nicht berücksichtigt. Jegliche Anstrengung wurde unternommen, um die radiologische Beurteilung für eine Tumorprogression zu erhalten. In Fällen, in denen Patienten aufgrund der Verschlechterung ihres Zustandes keine radiologische Tumorbeurteilung unterlaufen konnten, wurde das Datum der klinischen Progression für die Bestimmung des Zeitpunkts der Progression herangezogen. Für die Analyse des PFS wurden die beiden Gruppen mittels eines Log-Rank-Tests, stratifiziert nach denselben Faktoren wie bei der Analyse des primären Endpunkts, verglichen. Die HR (Regorafenib + BSC / Placebo + BSC) und das zugehörige 95%-KI wurden berechnet. Kaplan-Meier (KM)-Schätzungen und KM-Kurven wurden für jede Behandlungsgruppe erstellt. Die KM-Schätzungen zu den Zeitpunkten zwei Monate, vier Monate usw. wurden zusammen mit ihren zugehörigen 95%-KI sowie den Differenzen dieser Schätzungen zwischen den beiden Gruppen Regorafenib + BSC und Placebo + BSC berechnet. <u>Objektive Tumoransprechrate:</u> Die Objektive Tumoransprechrate war definiert als die Prozentzahl der Patienten mit CR oder PR. Ein bestes Gesamtansprechen wurde

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		für alle Patienten anhand der RECIST-Kriterien, Version 1.1 definiert. Patienten ohne CR oder PR, sowie Patienten, die ohne eine Tumorevaluierung die Studie beendeten, wurden für diese als Non-Responder gewertet. <u>Krankheitskontrollrate:</u> Die Krankheitskontrollrate (DCR) war definiert als Prozentzahl der Patienten, deren bestes Ansprechen nicht PD war (d. h. also CR, PR oder SD). Tumorevaluierungen mit SD als Ansprechen, die vor sechs Wochen nach Randomisierung erfolgten, wurden nicht mit einbezogen. Die Objektive Tumoransprechrate und die DCR wurden zwischen den Behandlungsgruppen mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test verglichen, der für dieselben Stratifizierungsfaktoren wie für den primären Endpunkt adjustiert war. Schätzungen mit ihren 95%-KI wurden für jede Behandlungsgruppe berechnet. Die Unterschiede in den objektiven Ansprechraten zwischen der Regorafenib – und Placebogruppe mit ihren zugehörigen 95%-KI wurden ebenfalls berechnet. Zusammenfassende Statistiken für alle Kategorien des besten Ansprechens wurden zusätzlich dargestellt: CR, PR, SD, PD nach radiologischer Beurteilung, PD nach klinischer Beurteilung. Häufigkeiten und Prozentzahlen mit exakten 95%-KI wurden angegeben. Wenn ein Patient keine Tumorevaluierung nach der Baseline aufwies, d. h. das beste Ansprechen fehlte, wurde der Patient als nicht auswertbar erachtet und nicht in den Numerator einbezogen, der Patient wurde jedoch in den Denominator für die Berechnung der objektiven Tumoransprechrate , der Krankheitskontrollrate sowie der besten Ansprechrate (CR, PR, SD, PD) einbezogen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<u>Tertiäre Zielvariablen:</u> Dauer des Ansprechens: Die Dauer des Ansprechens (für PR und CR) wurde definiert als Zeit (Tage) von der ersten dokumentierten CR oder PR, welches auch immer zuerst auftrat, bis zur Krankheitsprogression oder dem Tod (wenn der Tod vor der Progression eintrat). Die Dauer des Ansprechens wurde nur für Responder, d. h. Patienten mit CR oder PR, definiert. Die Daten der eigentlichen Tumorevaluierungen wurden für diese Berechnung benutzt. Die Dauer des Ansprechens wurde für Patienten, die keine Progression hatten oder nicht verstorben sind, zum Zeitpunkt ihrer letzten Tumorevaluierung zensiert. Da die Responder keine randomisierte Gruppe darstellen, wurden keine statistischen Tests durchgeführt. Die Analyse der Dauer des Ansprechens war deskriptiv. KM-Schätzungen und Verteilungskurven wurden für jede Gruppe dargestellt. Dauer der Tumorstabilisierung: Die Dauer der Tumorstabilisierung war definiert als Zeit (Tage) von der Randomisierung bis zur Progression oder dem Tod (wenn der Tod vor der Progression eintrat). Diese Variable wurde nur für Patienten berechnet, die keine PR oder CR als bestes Ansprechen aufwiesen. Auch wurden Patienten, die nach der Baseline keine Tumorevaluierung aufwiesen, ausgeschlossen. Die Daten der eigentlichen Tumorevaluierung wurden für diese Analyse

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		herangezogen. Die Dauer der Tumorstabilisierung wurde für Patienten, die keine Progression hatten oder nicht verstorben sind, zum Zeitpunkt ihrer letzten Tumorevaluierung zensiert. Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels EORTC QLQ-C30 sowie EQ-5D erhoben. Der EORTC QLQ-C30 beinhaltet fünf funktionale Skalen (körperliche, Rollen-, emotionale, soziale und kognitive Funktion), drei Symptomskalen (Fatigue, Schmerz, Übelkeit/Erbrechen), eine Skala zum Gesundheitsstatus, eine Anzahl einzelner Items, die zusätzliche Symptome erfassen (Dyspnoe, Schlafstörungen, Obstipation, Diarrhoe), sowie den finanziellen Einfluss. Der EQ-5D misst fünf Gesundheitsdimensionen: Mobilität, Selbstversorgung, gewöhnliche Tätigkeiten, Schmerz und Angst/Depression. Der Fragebogen enthält auch eine EQ-VAS, die den selbst-empfundenen Gesundheitszustand der Befragten anhand einer vertikalen graduierten visuellen Analogskala misst. Die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30 und EQ-5D wurden analysiert, um die Unterschiede zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Gesundheitsverlaufswerte zwischen den Behandlungsarmen anhand der Zeit-adjustierten Fläche unter der Kurve (AUC) mit allen erhältlichen Daten zu erfassen. Deskriptive zusammenfassende Statistiken werden für jeden der Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu jedem Zeitpunkt ihrer Erhebung und ihrer Änderung vom Baseline per Behandlungsgruppe präsentiert. Die Häufigkeit und Gründe für fehlende Messungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden per Behandlungsgruppe zusammengefasst. Primäre Analyse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Ein Kovarianz-Analysemodell (ANCOVA) wurde verwendet, um die Zeit-adjustierte AUC zwischen den Behandlungsgruppen unter Verwendung des Baseline- Scores und Stratifizierungsfaktoren zu vergleichen. Schätzungen der Mittelwerte, Standardfehler und 95%-KI wurden für jede Behandlungsgruppe und für die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen berechnet. Die Annahmen des ANCOVA-Modells wurden überprüft. Die Behandlung nach Kovariatinteraktionen wurde in den ANCOVA-Modellen geprüft und die Konsistenz der Behandlungseffekte auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität über verschiedene Subgruppen hinweg, die über die Kovariate des Modells definiert wurden, wurde ermittelt. Im Fall, dass die Annahmen des ANCOVA-Modells nicht erfüllt wurden (z. B. Normalität und homogene Varianz der Irrtumstermini, Gleichheit für verschiedene Behandlungsregressionslinien), konnte eine Rank-Analyse der Kovarianz benutzt werden. Sekundäre Analyse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Sensitivitätsanalysen mit verschiedenen Anrechnungsmethoden für fehlende Beurteilungen konnten durchgeführt werden. Zusätzliche explorative Analysen konnten bei Bedarf mit linearen gemischten Effektmodellen durchgeführt werden, um die Effekte der Behandlung, der Zeit oder anderer Kovariate auf die Endpunkte unter der Annahme, dass die fehlenden Daten zufällig verteilt waren, zu explorieren. <u>Sensitivitätsanalysen:</u>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

		Sensitivitätsanalysen wurden wie folgt durchgeführt:
		- OS und PFS wurden mittels eines unstratifizierten Log-Rank-Tests getestet.
		- Patienten, die die Studie nicht aufgrund einer PD oder des Todes beendeten, begannen eine Nachbeobachtungsperiode und Tumorevaluierungen wurden solange gesammelt (wenn erhältlich), bis die Patienten eine PD aufwiesen. Bei der Sensitivitätsanalyse des PFS wurden alle erhältlichen Tumorevaluierungen, auch aus der Nachbeobachtungs-periode, einbezogen.
		<u>Subgruppenanalysen:</u>
		Deskriptive Statistiken und HR-Schätzungen mit 95%-KI für OS und PFS wurden in folgenden Kategorien für folgende Variablen gebildet, vorausgesetzt, es gab eine genügend große Anzahl von Ereignissen innerhalb der Subgruppe über die behandlungsarme hinweg:
		- Demographische Kriterien wie Ethnische Gruppe, Geschlecht, Altersgruppe (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)
		- Region: Region 1 (Nordamerika, Westeuropa, Israel, Australien), Region 2 (Asien), Region 3 (Südamerika, Türkei, Osteuropa)
		- Zeit seit der Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung (≥ 18 Monate und < 18 Monate)
		- Vorangegangene systemische Antitumortherapie:
		  - Vorangegangene Anti-VEGF-Therapie (ja/nein)
		  - Vorangegangene Antitumortherapie nach folgenden Kategorien: Fluoropyrimidin, Oxaliplatin, Irinotacen, Bevacizumab (FOIB); Fluoropyrimidin, Oxaliplatin, Irinotacen, Bevacizumab, Anti-EGFR-Antikörper (FOIBE)
		  - Anzahl der Therapielinien (≤ 3, > 3)
		  - Anzahl der Therapielinien bei oder nach Diagnose der metastasierten Erkrankung (≤ 3, > 3)
		- Historischer KRAS-Status (anhand der Information des Prüfarztes im CRF)
		- Andere wichtige Baseline-Charakteristika der Tumorerkrankung (z. B. ECOG Performance Status: 0 und 1)
		Wenn wichtige Effekte in Subgruppen gefunden wurden, konnten Interaktionsanalysen zwischen der Behandlung und den Subgruppen für wichtige Effekte in Subgruppen durchgeführt werden.
		Verträglichkeit:
		Verträglichkeitsvariablen waren folgende: Ausmaß der Exposition, unerwünschte Ereignisse, Laborwertveränderungen (Hämatologie, klinische Chemie und Urinanalyse), Veränderungen in den Vitalparametern (Blutdruck, Herzfrequenz, Atemfrequenz, Temperatur) und im EKG.

-	**Resultate**	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Regorafenib + BSC: N=505 Placebo + BSC: N=255 Entspricht der ITT-Population b) Regorafenib + BSC: N=500 Placebo + BSC: N=253 Entspricht der Safety-Population c) wie a)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Regorafenib + BSC: fünf Patienten erhielten nach der Randomisierung keine Studienmedikation: - Patient 140010006: Einwilligung vom Patienten zurückgezogen - Patient 200070005: UE durch klinische PD - Patient 200090002: UE durch klinische PD - Patient 220070006: UE nicht durch klinische PD - Patient 280050010: ECOG Performance Status> 1 nach Randomisierung Placebo + BSC: zwei Patienten erhielten nach der Randomisierung keine Studienmedikation: - Patient 200080002: UE durch klinische PD - Patient 240040006: UE durch klinische PD
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Randomisierung der Patienten erfolgte vom 19.Mai 2010 bis zum 22.März 2011. Abschluss der Datenerhebung: 21.Juli 2011 (Cut-off Stichtag für zweite Zwischenanalyse) 13. November 2011: Beginn der Möglichkeit für Placebo-Patienten, auf Regorafenib zu wechseln (Cross-over) – Stichtag für eine weitere Analyse zum Gesamtüberleben
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde beendet, nachdem der primäre Endpunkt erreicht und analysiert wurde und alle Patienten die Behandlung innerhalb der Studie beendet haben.
a: nach CONSORT 2010 (8)		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

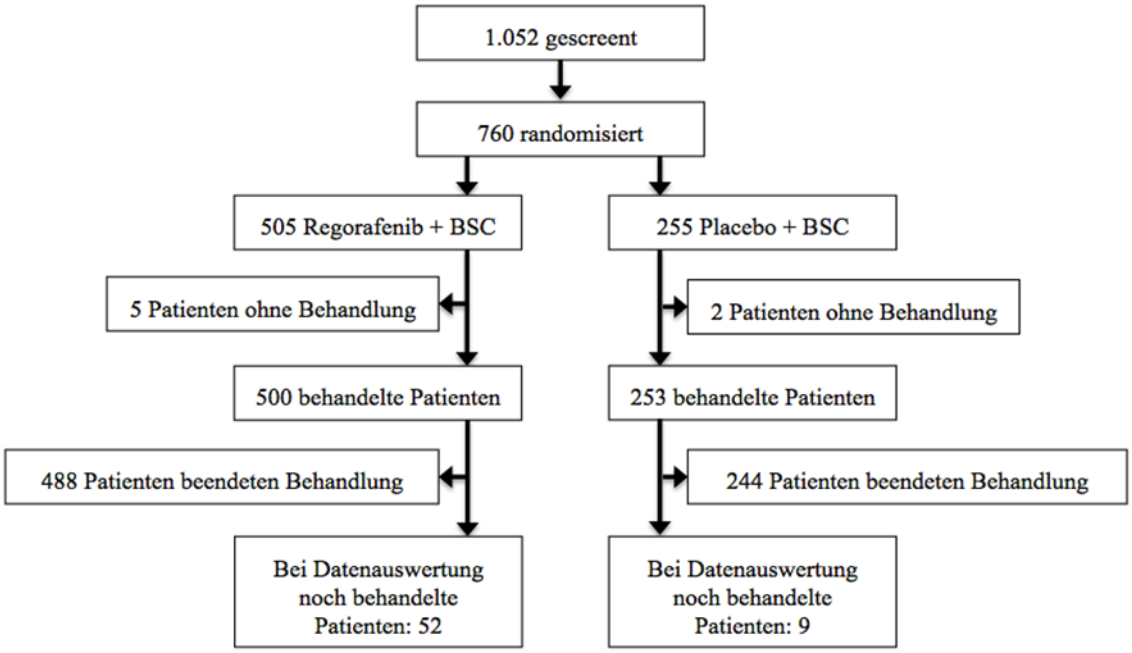


Abbildung 373: Flow-Chart zum Patientenfluss der CORRECT-Studie (primärer Datenauswertungspunkt 21. Juli 2011)

Tabelle 4-225 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie CONCUR (15808)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
-	**Studienziel**	
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Regorafenib bei Patienten mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom nach Progression von Standard-Vortherapien, die entweder mit Regorafenib plus Best-Supportive-Care (BSC) oder Placebo plus BSC behandelt wurden. Nachzuweisen ist, ob ein Vergleich zwischen der Interventionsgruppe Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC einen Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens zugunsten der Regorafenib + BSC Gruppe zeigt.
-	**Methoden**	
3	Studiendesign	Prospektive, randomisierte, zweiarmige, doppelblinde, kontrollierte, multizentrische Phase III Studie.
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Phase III doppelblinde, 2:1 randomisierte, multizentrische Studie mit zwei parallelen Gruppen (Regorafenib + BSC, Placebo + BSC)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Während des Studienverlaufs gab es eine Protokolländerung. Dieses hatte keine relevanten Änderungen der Methodik der Studie zum Inhalt.
4	Probanden / Patienten	Patienten mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom (Stadium IV), die zugelassenen Standardtherapien erhalten hatten und unter diesen eine Progression erlitten oder die darunter eine intolerable Toxizität entwickelten, konnten in die CONCUR-Studie aufgenommen werden. Zur gleichmäßigen Verteilung von Faktoren, die das Ergebnis möglicherweise beeinflussen können, wurden die Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, auf der Basis ihres Metastasierungstyps (Metastasen in einem Organ vs. Metastasen in mehreren Organen) sowie nach der Zeit seit der Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung (≥ 18 Monate vs. < 18 Monate) stratifiziert.
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> 1. Unterschriebene Einverständniserklärung vor der ersten studienspezifischen Maßnahme. Patienten müssen die Einverständniserklärung verstehen können und diese unterzeichnen wollen. 2. Asiatische Männer oder Frauen ≥ 18 Jahre. 3. Histologische oder zytologische Dokumentation eines Adenokarzinoms des Kolons oder Rektums. Alle anderen histologischen Typen sind ausgeschlossen. 4. Patienten mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom (Stadium IV). 5. Progression während oder binnen drei Monaten nach der letzten Gabe einer zugelassenen Standardtherapie, die Fluoropyrimidin, Oxaliplatin und Irinotecan umfassen muss. Patienten, die mit Oxaliplatin in einem adjuvanten

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Setting behandelt wurden, sollten während der Behandlung oder binnen sechs Monaten nach Beendigung der Behandlung eine Progression erlitten haben. Patienten, die nach sechs Monaten nach Beendigung einer adjuvanten Oxaliplatin-haltigen Therapie progredient waren, müssen erneut mit einer Oxaliplatin-basierten Therapie behandelt worden sein, um eingeschlossen werden zu können. Patienten, die eine Standardtherapie wegen intolerabler Toxizität vor einer Progression beendeten und bei denen eine erneute Therapie mit der gleichen Substanz nicht indiziert war, konnten ebenfalls in die Studie aufgenommen werden. 6. Patienten mit einem mCRC mit messbaren oder nicht-messbaren Tumorläsionen, entsprechend RECIST-Kriterien, Version 1.1 7. Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status ≤ 1 8. Lebenserwartung von mindestens drei Monaten 9. Frauen in gebärfähigem Zustand und Männer müssen zustimmen, eine adäquate Verhütungsmaßnahme zu verwenden von der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis mindestens drei Monate nach dem Ende der Einnahme der Studienmedikation. 10. Adäquate Knochenmarks-, Leber- und Nierenfunktion, bestimmt anhand der folgenden Laborparameter innerhalb von sieben Tagen vor Beginn der Studienbehandlung: a. Gesamtbilirubin ≤ 1,5fache des oberen Norm-wertes (ONW) b. Alanin-Aminotransferase (ALT) und Aspartat-Aminotransferase (AST) ≤ 2,5 fache des ONW (≤ 5 fache des ONW bei Leberbeteiligung) c. Amylase und Lipase ≤ 1,5fache des ONW d. Serumkreatinin ≤ 1,5fache des ONW e. Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) ≥ 30ml/min/1,73m^2 entsprechend der verkürzten MDRD-Formel f. International Normalized Ratio (INR) / Partielle Thromboplastinzeit (PTT) ≤ 1,5fache des ONW. g. Thrombozytenzahl ≥ 100.000/mm^3, Hämoglobin ≥ 9g/dl, Absolute Neutrophilenzahl ≥ 1.500/mm^3. Transfusionen, um die genannten Werte zu erreichen, waren nicht erlaubt. h. Alkalische Phosphatase (ALP) ≤ 2,5fache des ONW (≤ 5fache des ONW bei Patienten mit Lebermetastasen). <u>Ausschlusskriterien</u> 1. Vorangegangene Therapie mit Regorafenib 2. Vorherige Behandlung innerhalb dieser Studie. 3. Vorangegangene oder gleichzeitig bestehende andere Tumorerkrankung innerhalb von fünf Jahren vor der Randomisierung außer kurativ behandeltes carcinoma-in-situ der Zervix, nicht-melanomartige Hauttumoren und

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		oberflächliches Harnblasenkarzinom 4. Extended-Field Radiotherapie innerhalb von vier Wochen oder Limited-Field Radiotherapie innerhalb von zwei Wochen vor der Randomisierung. Patienten müssen sich von allen therapiebedingten Nebenwirkungen erholt haben. Die bestrahlte Läsion muss eine Progression aufweisen, wenn sie die einzige Tumorläsion war. 5. Große chirurgische Eingriffe, offene Biopsien, oder signifikante Traumata innerhalb von 28 Tagen vor Beginn der Studienbehandlung. 6. Schwangere oder stillende Frauen. Frauen mit gebärfähigem Potential müssen einen negativen Schwangerschaftstest innerhalb von sieben Tagen aufweisen. 7. Chronische Herzinsuffizienz ≥ NYHA-Klasse II 8. Instabile Angina pectoris, neu aufgetretene Angina oder innerhalb von drei Monaten, innerhalb von sechs Monaten vor Beginn der Studienbehandlung 9. Herzrhythmusstörungen, die einer antiarrhythmischen Therapie bedürfen (Betablocker und Digoxin waren erlaubt) 10. Unkontrollierte Hypertonie (systolischer Blutdruck > 150 mmHg oder diastolischer Blutdruck > 90 mmHg trotz optimaler Behandlung) 11. Patienten mit Phäochromozytom 12. Pleuraerguß oder Aszites die zur Atembehinderung führen (≥ CTCAE-Grad 2 in Dyspnoe) 13. Arterielle oder venöse Thrombosen oder Embolien, wie z. B. ischämischer Hirninfarkt (inkl. einer transitorisch-ischämischen Attacke), tiefe Beinvenenthrombosen oder Lungenembolien innerhalb von sechs Monaten vor Beginn der Studienbehandlung 14. Bestehende Infektion Grad > 2 CTCAE Version 3.0 15. Bekannte HIV-Infektion 16. Aktive Hepatitis B oder C, oder chronische Hepatitis B oder C, die einer Behandlung mit antiviralen Substanzen bedarf 17. Patienten mit Epilepsie, die medikamentös behandlungsbedürftig sind 18. Anamnese von oder bestehende Hirnmetastasen 19. Z. n. Organtransplantation 20. Patienten mit Anamnese oder bestehender Blutungsdiathese 21. Blutungen Grad ≥ 3 CTCAE innerhalb von vier Wochen vor Beginn der Studienbehandlung 22. Nicht-heilende Wunden, Ulcera oder Knochenfrakturen 23. Nierenversagen mit Erfordernis einer Hämo- oder Peritonealdialyse 24. Dehydratation Grad ≥ 1 CTCAE Version 3.0 25. Substanzabusus, medizinische, psychologische oder soziale Umstände, die mit der Studienteilnahme oder der Interpretation der Ergebnisse interferieren würden 26. Bekannte Hypersensitivität gegenüber der Studienmedikation, der Klasse der Studienmedikation oder

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		den Hilfsstoffen 27. Jedwede Erkrankung oder medizinischer Begleitumstand, der instabil ist und die Sicherheit des Patienten oder seine Compliance innerhalb der Studie gefährden könnte 28. Interstitielle Lungenerkrankung mit bestehenden Symptomen zur Zeit der Unterzeichnung der Einverständniserklärung 29. Persistierende Proteinurie von CTCAE-Grad 3 oder höher (> 3,5 g/24 Stunden, gemessen anhand der Protein//Kreatinin-Ratio in einer beliebigen Urinprobe) 30. Patienten, die orale Medikation nicht schlucken können 31. Jedwedes Malabsorptionssyndrom 32. Enge Beziehungen zum Prüfzentrum, z. B. naher Verwandter des Prüfarztes, abhängige Person (z. B. Angestellter oder Student des Prüfzentrums, der Zugang zu den Studienunterlagen und zum CRF hätte) 33. Bestehende Toxizität grösser als CTCAE-Grad 1, die einer vorangegangenen Therapie zugeordnet wird, ausgenommen Alopezie und Oxaliplatin-induzierte Neurotoxizität Grad ≤ 2 34. Systemische antitumoröse Therapie einschließlich zytotoxischer Therapie, Signaltransduktionshemmer, Immuntherapie und Hormontherapie innerhalb dieser Studie oder von 4 Wochen (bzw. sechs Wochen für Mitomycin C) vor Beginn der Studienbehandlung 35. Gleichzeitige Behandlung in einer anderen klinischen Studie oder bis 30 Tage nach Beendigung einer solchen
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch Aktive Zentren in folgenden Ländern (Anzahl der Zentren): China (16), Hong Kong (2), Südkorea (1), Taiwan (3), Vietnam (3)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<u>Interventionsgruppe:</u> BSC + Regorafenib 160 mg (4 x 40 mg-Tabletten) einmal täglich für drei Wochen, gefolgt von einer Woche Pause (= vier-wöchiger Zyklus) <u>Kontrollgruppe:</u> BSC + Placebo vier identische Tabletten einmal täglich für drei Wochen, gefolgt von einer Woche Pause (= vier-wöchiger Zyklus)
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<u>Primäres Zielkriterium:</u> Vergleich des Gesamtüberlebens von Patienten, die mit BSC + Regorafenib und BSC + Placebo behandelt wurden. Zeitrahmen: Ab der Randomisierung bis zum Sterbezeitpunkt unabhängig von der Todesursache. Eine Zensierung fand zum letzten Zeitpunkt statt, an dem sicher war, dass der Patient lebt. Wenn ein Patient für die Beobachtung verloren ging und kein Kontakt nach der Randomisierung stattfand, wurde er zum Tag 1 zensiert. <u>Sekundäre Zielkriterien:</u> d) Progressionsfreies Überleben (PFS), definiert als Zeit (in Tagen) von der Randomisierung bis zur ersten beobachteten Krankheitsprogression (radiologisch oder klinisch) oder

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		dem Tod jedweder Ursache, wenn der Tod vor der Progression dokumentiert wurde. e) Objektive Tumoransprechrate (ORR), definiert als prozentualer Anteil der Patienten, die als bestes Gesamtansprechen eine komplette (CR) oder partielle Remission (PR) aufwiesen. Ein bestes Gesamtansprechen wurde für alle Patienten mittels der RECIST-Kriterien, Version 1.1 definiert. Patienten, deren bestes Gesamtansprechen keine CR oder PR war, und Patienten, die keine Post-Baseline Tumorbeurteilung hatten, wurden für diese Analyse als Nonresponder gewertet. Radiologische Tumorbeurteilungen fanden zur Baseline-Erhebung sowie alle acht Wochen während der Behandlungsphase, sowie ggf. zum Ende der Behandlung, statt. In Fällen, in denen keine radiologische Beurteilung möglich war, wurde die Progression klinisch diagnostiziert. Eine klinische Progression basierte auf der Beurteilung des Prüfarztes. f) Krankheitskontrollrate (DCR), definiert als Prozentzahl an Patienten, deren bestes Ansprechen nicht PD (d. h. CR, PR, oder stabile Erkrankung) war. <u>Tertiäre Zielkriterien:</u> f) Dauer des Ansprechens, definiert als Zeit (in Tagen) vom ersten dokumentierten Ansprechen mit einer PR oder CR, was immer auch früher auftrat, bis zur Krankheitsprogression oder dem Tod (wenn der Tod vor der Progression eintrat). g) Dauer der stabilen Erkrankung, definiert als Zeit (in Tagen) von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression oder dem Tod (wenn der Tod vor der Progression eintrat). Dieses Kriterium wurde nur für die Patienten ausgewertet, die keine CR oder PR als bestes Gesamtansprechen aufwiesen. h) Patientenberichtete Endpunkte (PRO): Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EQ-5D gemessen. i) Pharmakokinetik von Regorafenib, um die Konzentrationen von Regorafenib und seiner Metaboliten M-2 (BAY 75-7495), M-4 (BAY 75-1098) und M-5 (BAY 81-8752) zu bestimmen. j) Biomarker: Genetische und Proteinbiomarker, analysiert in Plasma und Vollblutproben sowie aus archivierten diagnostischen Tumorproben (mit separater Einwilligungserklärung für genetische Untersuchungen). <u>Verträglichkeitskriterien:</u> Die Sicherheit wurde anhand von körperlichen Untersuchungen, Untersuchung aller Organsysteme bzw. relevanter Organsysteme, Vitalzeichen (Herzfrequenz, Blutdruck, Körpertemperatur), Gewicht und Körpergröße, EKG, Echokardiographie oder MUGA, Laboruntersuchungen sowie der Registrierung von unerwünschten Ereignissen bis 30 Tagen nach Beendigung der Studienmedikation analysiert. Die National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 3.0 wurde

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		für die Beurteilung der Toxizität und bei Berichten zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen verwendet. Ein unabhängiges Data Monitoring Committee (DMC) wurde für diese Studie gegründet, um Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten während der Studie zu evaluieren.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahlberechnung basiert auf dem primären Zielkriterium Gesamtüberleben. Die Studie ist konzipiert, um mit 80% Power einen 33,3%igen Anstieg im medianen Gesamtüberleben (d. h. eine Hazard Ratio von 0,75 von Regorafenib gegenüber Placebo) zu zeigen. Unter der Annahme eines einseitigen Gesamt-Alphas von 0,2, einer Power von 80%, einer Randomisierung im Verhältnis 2:1 zwischen Regorafenib und Placebo werden insgesamt 154 Todesfälle für die Endanalyse benötigt. Es wurde projiziert, dass 154 Todesfälle nach ungefähr 19 Monaten auftreten, unter der Annahme, dass 200 Patienten mit einer Rekrutierungsgeschwindigkeit von 33 Patienten pro Monat nach einer anfänglichen sechsmonatigen Ramp-up Periode, einer Drop-out-Rate von 3%, einer exponentiellen Verteilung der OS-Zeiten und 4,5 bzw. 6,0 Monaten OS in der Placebo- bzw. Regorafenib-Gruppe, rekrutiert werden. Ca. 200 Patienten sollten randomisiert werden (133 Patienten im Regorafenibarm, und 67 Patienten im Placeboarm der Studie). Die Fallzahl wurde mittels einer Software berechnet, die für eine ungleiche Randomisierung geeignet war.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht zutreffend
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Am Ende der Screeningperiode wurden geeignete Patienten zufällig im Verhältnis 2:1 in einer verblindeten Art und Weise dem Arm Regorafenib + BSC oder dem Arm Placebo+ BSC zugeteilt. Um dies zu gewährleisten, wurde eine vom Bayer Randomisierungsmanager durch ein Computerprogramm erstellte Randomisierungsliste erzeugt, und zwar mit einem unizentrischen Randomisierungsschema. Die Randomisierungsnummer für jeden einzelnen Patienten erfährt der Prüfarzt durch ein Interaktives Voice Response System (IVRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde stratifiziert nach: - Art der Metastasierung (Metastasen in einem Organ/Metastasen in mehreren Organen), - Zeit seit der Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung (≥ 18 Monate vs. < 18 Monate) Die Stratifizierung erfolgte ebenfalls über das IVRS-System und dem darin hinterlegten Randomisierungs- und Stratifizierungsschema.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Geheimhaltung der Gruppenzugehörigkeit war durch das zentralisierte Randomisierungsverfahren und durch die zentrale Vergabe der Patientennummern über Computer (IVRS) gewährleistet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer führte die Zuteilung durch, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Der Prüfarzt oder sein Beauftragter ruft das IVRS nachdem die Erfüllung aller Ein- und Ausschlusskriterien bestätigt wurden, an. Das IVRS vergibt eine Randomisierungsnummer für den Patienten, die dazu benutzt wurde, den Patienten einem Behandlungsarm zuzuordnen. Patienten müssen innerhalb von sieben Tagen nach der Randomisierung mit der Studienbehandlung beginnen. Wenn dies nicht der Fall ist, muss der Sponsor unter Angabe des Grundes warum die Behandlung nicht begonnen wurde, benachrichtigt werden.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Patienten wurden randomisiert, um Regorafenib oder ein identisch aussehendes Placebo in einer doppelblinden Art und Weise zu erhalten, d. h. weder der Prüfarzt, Sponsor, noch der Patient wissen, welcher Behandlungsmethode der Patient zugeteilt wurde. Regorafenib und Placebo waren identisch im Aussehen, um die Verblindung zu gewährleisten. Patienten nahmen vier 40 mg-Tabletten einmal pro Tag oral ein. Um hier die Verblindung zu sichern, wurde die Studienmedikation (Regorafenib oder Placebo) mit einer nur einmal vorkommenden Packungsnummer versehen, die auf jede Flasche aufgedruckt wurde und durch das IVRS dem jeweiligen Patienten zugeordnet war.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Interventionen waren identisch.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	ITT-Population: alle Patienten, die randomisiert und den Behandlungsgruppen zugeteilt wurden. Safety Population: alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Gesamtüberleben: Der Vergleich des Gesamtüberlebens zwischen den beiden Behandlungsgruppen wurde mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests durchgeführt, wobei die Stratifizierung wie bei der Randomisation nach Art der Metastasierung (Metastasen in einem Organ/Metastasen in mehreren Organen) und der Zeit seit der Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung (≥ 18 Monate vs. < 18 Monate) erfolgte. Zusätzlich wurde die HR (Regorafenib + BSC / Placebo + BSC) für das Gesamtüberleben und ihr 95%iges Konfidenzintervall mit einem Cox-Modell berechnet, stratifiziert nach den o. g. Faktoren. Kaplan-Meier (KM)-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Schätzungen für das Gesamtüberleben und KM-Überlebenskurven wurden für jede der Behandlungsgruppen dargestellt. Die KM-Schätzungen zu den Zeitpunkten drei Monate, sechs Monate, usw. zusammen mit ihren 95%-KI sowie die Differenzen dieser Schätzungen zwischen der Regorafenib + BSC und der Placebo + BSC-Gruppe wurden ebenfalls berechnet. <u>Progressionsfreies Überleben:</u> Das progressionsfreie Überleben (PFS) wurde definiert als Zeit (Tage) von der Randomisierung bis zum Datum der ersten beobachteten Progression (radiologisch oder klinisch) oder dem Tod jedweder Ursache, wenn der Tod vor der Progression eintrat. Das Datum der radiologischen Tumorbeurteilung wurde für diese Berechnung benutzt. Wenn die Tumorbeurteilung länger als einen Tag benötigte (z. B. Thorax- und Abdomen-CT wurden an unterschiedlichen Tagen im selben Beobachtungszyklus durchgeführt), wurde das frühere Datum für die Berechnung des PFS benutzt. Für Patienten ohne eine dokumentierte klinische oder radiologische Progression oder Tod zum Zeitpunkt der Analyse wurde das PFS am Tag der letzten Tumorevaluierung zensiert. Das PFS für Patienten, die nach der Baseline keine Tumorevaluierung hatten aber noch am Leben waren, wurde am Tag 1 zensiert. Wenn eine Progression nach zwei aufeinander folgenden nicht durchgeführten oder nicht-auswertbaren Tumorevaluierungen erfolgte (d. h. Progression später als das Datum der letzten auswertbaren Tumorevaluierung + 16 Wochen + 1 Woche), wurde das PFS am Tag der letzten auswertbaren Tumorevaluierung vor den beiden nicht durchgeführten Evaluierungen zensiert. Tod ohne Progression wurde als PFS-Ereignis nur dann gewertet, wenn er innerhalb der 16+1 Woche nach letzter auswertbarer Tumorevaluierung auftrat. Wenn er später auftrat, wurde das PFS zum Tag der letzten auswertbaren Tumorevaluierung zensiert. Für Patienten, die die Studie ohne Progression beendeten, wurde das PFS am Tag der letzten auswertbaren Tumorevaluierung zensiert, es sei denn, der Patient verstarb innerhalb von 16 + 1 Woche nach der letzten auswertbaren Tumorevaluierung. In diesem Fall wurde der Tod als PFS-Ereignis gewertet. Für Patienten, die die Antitumorbehandlung auf etwas anderes als die Studienmedikation vor dem Beobachten einer Progression wechselten, wurde das PFS am Tag der letzten Tumorevaluierung vor dem Therapiewechsel zensiert, bzw. am Tag der letzten Tumorevaluierung unter Studienbehandlung, wenn der Patient in der Nachbeobachtungsperiode die Therapie wechselte. Fehlende oder nicht-auswertbare Tumorevaluierungen wurden bei der Berechnung des PFS nicht berücksichtigt. Jegliche Anstrengung wurde unternommen, um die radiologische Beurteilung für eine Tumorprogression zu erhalten. In Fällen, in denen Patienten aufgrund der Verschlechterung ihres Zustandes keine radiologische Tumorbeurteilung unterlaufen konnten, wurde das Datum der klinischen Progression für die Bestimmung des Zeitpunkts der Progression herangezogen. Für die Analyse des PFS wurden die beiden Gruppen mittels eines Log-Rank-Tests, stratifiziert nach denselben Faktoren wie bei der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Analyse des primären Endpunkts, verglichen. Die HR (Regorafenib + BSC / Placebo + BSC) und das zugehörige 95%-KI wurden berechnet. Kaplan-Meier (KM)-Schätzungen und KM-Kurven wurden für jede Behandlungsgruppe erstellt. Die KM-Schätzungen zu den Zeitpunkten zwei Monate, vier Monate usw. wurden zusammen mit ihren zugehörigen 95%-KI sowie den Differenzen dieser Schätzungen zwischen den beiden Gruppen Regorafenib + BSC und Placebo + BSC berechnet. <u>Objektive Tumoransprechrate:</u> Die Objektive Tumoransprechrate war definiert als die Prozentzahl der Patienten mit CR oder PR. Ein bestes Gesamtansprechen wurde für alle Patienten anhand der RECIST-Kriterien, Version 1.1 definiert. Patienten ohne CR oder PR, sowie Patienten, die ohne eine Tumorevaluierung die Studie beendeten, wurden für diese als Non-Responder gewertet. <u>Krankheitskontrollrate:</u> Die Krankheitskontrollrate (DCR) war definiert als Prozentzahl der Patienten, deren bestes Ansprechen nicht PD war (d. h. also CR, PR oder SD). Tumorevaluierungen mit SD als Ansprechen, die vor sechs Wochen nach Randomisierung erfolgten, wurden nicht mit einbezogen. Die Objektive Tumoransprechrate und die DCR wurden zwischen den Behandlungsgruppen mittels Cochran-Mantel-Haenszel-Test verglichen, der für dieselben Stratifizierungsfaktoren wie für den primären Endpunkt adjustiert war. Schätzungen mit ihren 95%-KI wurden für jede Behandlungsgruppe berechnet. Die Unterschiede in den objektiven Ansprechraten zwischen der Regorafenib – und Placebogruppe mit ihren zugehörigen 95%-KI wurden ebenfalls berechnet. Zusammenfassende Statistiken für alle Kategorien des besten Ansprechens wurden zusätzlich dargestellt: CR, PR, SD, PD nach radiologischer Beurteilung, PD nach klinischer Beurteilung. Häufigkeiten und Prozentzahlen mit exakten 95%-KI wurden angegeben. Wenn ein Patient keine Tumorevaluierung nach der Baseline aufwies, d. h. das beste Ansprechen fehlte, wurde der Patient als nicht auswertbar erachtet und nicht in den Numerator einbezogen, der Patient wurde jedoch in den Denominator für die Berechnung der objektiven Tumoransprechrate , der Krankheitskontrollrate sowie der besten Ansprechrate (CR, PR, SD, PD) einbezogen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<u>Tertiäre Zielvariablen:</u> Dauer des Ansprechens: Die Dauer des Ansprechens (für PR und CR) wurde definiert als Zeit (Tage) von der ersten dokumentierten CR oder PR, welches auch immer zuerst auftrat, bis zur Krankheitsprogression oder dem Tod (wenn der Tod vor der Progression eintrat). Die Dauer des Ansprechens wurde nur für Responder, d. h. Patienten mit CR oder PR, definiert. Die Daten der eigentlichen Tumorevaluierungen wurden für diese Berechnung benutzt. Die Dauer des Ansprechens wurde für Patienten, die keine Progression hatten oder nicht verstorben sind, zum Zeitpunkt ihrer letzten Tumorevaluierung zensiert. Da die Responder keine randomisierte Gruppe darstellen, wurden

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		keine statistischen Tests durchgeführt. Die Analyse der Dauer des Ansprechens war deskriptiv. KM-Schätzungen und Verteilungskurven wurden für jede Gruppe dargestellt. Dauer der Tumorstabilisierung: Die Dauer der Tumorstabilisierung war definiert als Zeit (Tage) von der Randomisierung bis zur Progression oder dem Tod (wenn der Tod vor der Progression eintrat). Diese Variable wurde nur für Patienten berechnet, die keine PR oder CR als bestes Ansprechen aufwiesen. Auch wurden Patienten, die nach der Baseline keine Tumorevaluierung aufwiesen, ausgeschlossen. Die Daten der eigentlichen Tumorevaluierung wurden für diese Analyse herangezogen. Die Dauer der Tumorstabilisierung wurde für Patienten, die keine Progression hatten oder nicht verstorben sind, zum Zeitpunkt ihrer letzten Tumorevaluierung zensiert. Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels EORTC QLQ-C30 sowie EQ-5D erhoben. Der EORTC QLQ-C30 beinhaltet fünf funktionale Skalen (körperliche, Rollen-, emotionale, soziale und kognitive Funktion), drei Symptomskalen (Fatigue, Schmerz, Übelkeit/Erbrechen), eine Skala zum Gesundheitsstatus, eine Anzahl einzelner Items, die zusätzliche Symptome erfassen (Dyspnoe, Schlafstörungen, Obstipation, Diarrhoe), sowie den finanziellen Einfluss. Der EQ-5D misst fünf Gesundheitsdimensionen: Mobilität, Selbstversorgung, gewöhnliche Tätigkeiten, Schmerz und Angst/Depression. Der Fragebogen enthält auch eine EQ-VAS, die den selbst-empfundenen Gesundheitszustand der Befragten anhand einer vertikalen graduierten visuellen Analogskala misst. Die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30 und EQ-5D wurden analysiert, um die Unterschiede zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Gesundheitsverlaufswerte zwischen den Behandlungsarmen anhand der Zeit-adjustierten Fläche unter der Kurve (AUC) mit allen erhältlichen Daten zu erfassen. Deskriptive zusammenfassende Statistiken werden für jeden der Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu jedem Zeitpunkt ihrer Erhebung und ihrer Änderung vom Baseline per Behandlungsgruppe präsentiert. Die Häufigkeit und Gründe für fehlende Messungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden per Behandlungsgruppe zusammengefasst. Primäre Analyse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Ein Kovarianz-Analysemodell (ANCOVA) wurde verwendet, um die Zeit-adjustierte AUC zwischen den Behandlungsgruppen unter Verwendung des Baseline- Scores und Stratifizierungsfaktoren zu vergleichen. Schätzungen der Mittelwerte, Standardfehler und 95%-KI wurden für jede Behandlungsgruppe und für die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen berechnet. Die Annahmen des ANCOVA-Modells wurden überprüft. Die Behandlung nach Kovariatinteraktionen wurde in den ANCOVA-Modellen geprüft und die Konsistenz der Behandlungseffekte auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität über verschiedene Subgruppen hinweg, die über die Kovariate des Modells definiert wurden, wurde ermittelt. Im Fall, dass die Annahmen des ANCOVA-Modells nicht erfüllt wurden (z. B. Normalität und homogene Varianz der Irrtumstermini, Gleichheit für verschiedene

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation

		Behandlungsregressionslinien), konnte eine Rank-Analyse der Kovarianz benutzt werden.
		Sekundäre Analyse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Sensitivitätsanalysen mit verschiedenen Anrechnungsmethoden für fehlende Beurteilungen konnten durchgeführt werden. Zusätzliche explorative Analysen konnten bei Bedarf mit linearen gemischten Effektmodellen durchgeführt werden, um die Effekte der Behandlung, der Zeit oder anderer Kovariate auf die Endpunkte unter der Annahme, dass die fehlenden Daten zufällig verteilt waren, zu explorieren.
		<u>Sensitivitätsanalysen:</u>
		Sensitivitätsanalysen wurden wie folgt durchgeführt:
		- OS und PFS wurden mittels eines unstratifizierten Log-Rank-Tests getestet.
		- Patienten, die die Studie nicht aufgrund einer PD oder des Todes beendeten, begannen eine Nachbeobachtungsperiode und Tumorevaluierungen wurden solange gesammelt (wenn erhältlich), bis die Patienten eine PD aufwiesen. Bei der Sensitivitätsanalyse des PFS wurden alle erhältlichen Tumorevaluierungen, auch aus der Nachbeobachtungs-periode, einbezogen.
		<u>Subgruppenanalysen:</u>
		Deskriptive Statistiken und HR-Schätzungen mit 95%-KI für OS und PFS wurden in folgenden Kategorien für folgende Variablen gebildet, vorausgesetzt, es gab eine genügend große Anzahl von Ereignissen innerhalb der Subgruppe über die behandlungsarme hinweg:
		- Demographische Kriterien wie Ethnische Gruppe, Geschlecht, Altersgruppe (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)
		- Region: Region 1 (China, Hong Kong, Taiwan), Region 2 (ausserhalb China)
		- Zeit seit der Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung (≥ 18 Monate und < 18 Monate)
		- Vorangegangene systemische Antitumortherapie:
		  - Keine vorangegangene zielgereichtete Therapie (weder Anti-VEGF- noch Anti-EGFR-Therapie)
		  - Vorangegangene Anti-VEGF, aber keine Anti-EGFR-Therapie
		  - Vorangegangene Anti-EGFR-, aber keine Anti-VEGF-Therapie
		  - Vorangegangene Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Therapie
		  - Anzahl der Therapielinien (≤ 3, > 3)
		  - Anzahl der Therapielinien bei oder nach Diagnose der metastasierten Erkrankung (≤ 3, > 3)
		- Historischer KRAS-Status (anhand der Information des Prüfarztes im CRF)
		- Historischer BRAF-Status (anhand der Information des Prüfarztes im CRF)
		- Andere wichtige Baseline-Charakteristika der Tumorerkrankung (z. B. ECOG Performance Status: 0 und

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		1) Wenn wichtige Effekte in Subgruppen gefunden wurden, konnten Interaktionsanalysen zwischen der Behandlung und den Subgruppen für wichtige Effekte in Subgruppen durchgeführt werden. Verträglichkeit: Verträglichkeitsvariablen waren folgende: Ausmaß der Exposition, unerwünschte Ereignisse, Laborwertveränderungen (Hämatologie, klinische Chemie und Urinanalyse), Veränderungen in den Vitalparametern (Blutdruck, Herzfrequenz, Atemfrequenz, Temperatur) und im EKG.
-	**Resultate**	
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Regorafenib + BSC: N=136 Placebo + BSC: N=68 Entspricht der ITT-Population b) Regorafenib + BSC: N=136 Placebo + BSC: N=68 Entspricht der Safety-Population c) wie a)
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Nicht zutreffend
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Randomisierung der Patienten erfolgte vom 30. April 2012 bis zum 14. November 2013. Abschluss der Datenerhebung: 29. November 2013 (Cut-off Stichtag für die primäre Auswertung)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde beendet, nachdem die erforderliche Anzahl von Todesfällen für die Analyse des primären Endpunkts erreicht wurde und alle Patienten die Behandlung innerhalb der Studie beendet hatten.
a: nach CONSORT 2010 (8)		

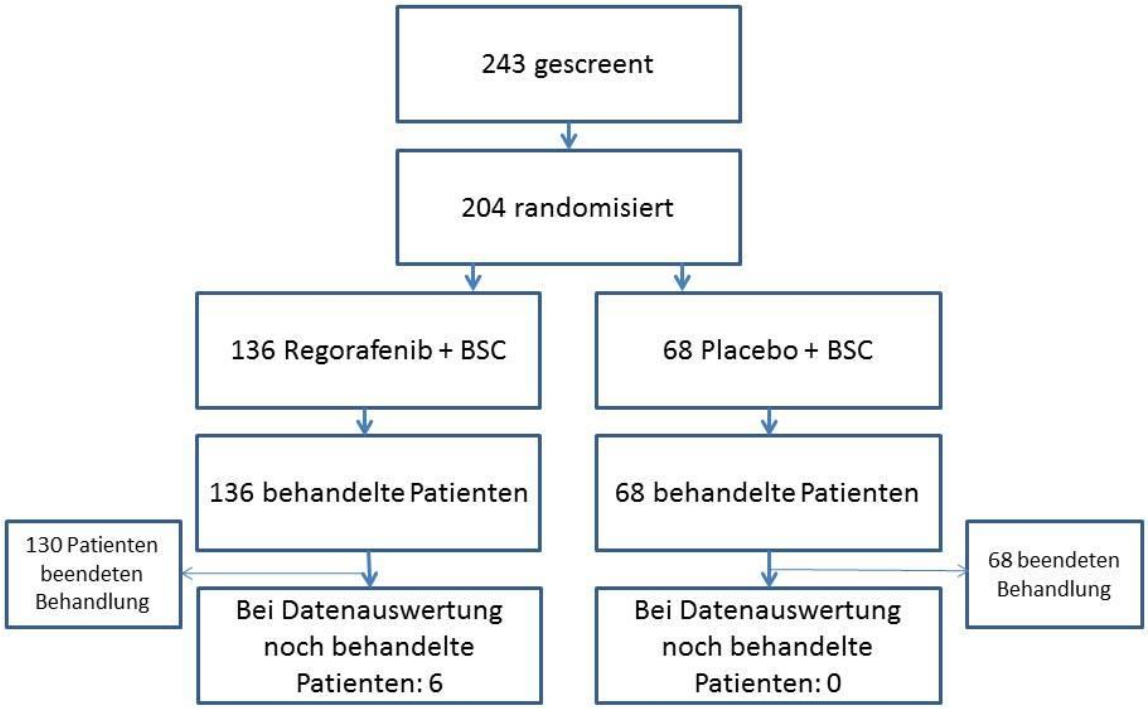


Abbildung 374: Flow-Chart zum Patientenfluss der CONCUR-Studie

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.

- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C …) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-226 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CORRECT (14387)

Studie: CORRECT 14387

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Klinischer Studienbericht der Studie **Clinical Study Report** A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of Regorafenib plus BSC versus placebo plus BSC in patients with metastatic colorectal cancer (CRC) who have progressed after standard therapy Patients with metastatic **co**l**o**r**r**ectal cancer treated with **re**gorafenib or pla**c**ebo after failure of standard **t**herapy (CORRECT) (36)	A
Protokoll der Studie Integrated Clinical Study Protocol A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of Regorafenib plus BSC versus placebo plus BSC in patients with metastatic colorectal cancer (CRC) who have progressed after standard therapy (41)	B
Dokumentation der statistischen Methoden Statistical Analysis Plan Amendment 01 (81) Statistical Analysis Plan, Supplement 01 (82) A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of regorafenib plus BSC versus placebo plus BSC in patients with metastatic colorectal cancer (CRC) who have progressed after standard therapy. Patients with metastatic **co**l**o**r**r**ectal cancer treated with **re**gorafenib or pla**c**ebo after failure of standard **t**herapy (CORRECT)	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Prospektive multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, zweiarmige, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie. (A, B, C)

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Mit Hilfe des IVRS wurde eine computergenerierte Randomisierungssequenz erstellt. (A)

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment")

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte mittels IVRS. (A)

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die Patienten waren gegenüber der Behandlung verblindet. Regorafenib und Placebo waren identisch im Aussehen, um die Verblindung zu gewährleisten. Patienten nahmen vier 40 mg-Tabletten einmal pro Tag oral ein. Um hier die Verblindung zu sichern, wurde die Studienmedikation (Regorafenib oder Placebo) mit einer nur einmal vorkommenden Packungsnummer versehen, die auf jede Flasche aufgedruckt wurde und durch das IVRS dem jeweiligen Patienten zugeordnet war. (A)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die behandelnden Personen waren gegenüber der Behandlung verblindet. Regorafenib und Placebo waren identisch im Aussehen, um die Verblindung zu gewährleisten. Patienten nahmen vier 40 mg-Tabletten einmal pro Tag oral ein. Um hier die Verblindung zu sichern, wurde die Studienmedikation (Regorafenib oder Placebo) mit einer nur einmal vorkommenden Packungsnummer versehen, die auf jede Flasche aufgedruckt wurde und durch das IVRS dem jeweiligen Patienten zugeordnet war. (A)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind. (A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, zweiarmige, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie, in der sowohl die Patienten als auch die behandelnde bzw. die weiterbehandelnde Person verblindet waren. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. Ferner finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, daher wird das Verzerrungspotential auf Studienebene insgesamt mit niedrig bewertet. (A, B, C)

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelt verblindete Studie. Weder der Prüfarzt, Sponsor, noch der Patient wussten, welcher Behandlungsmethode der Patient zugeteilt wurde. Regorafenib und Placebo waren identisch im Aussehen, um die Verblindung zu gewährleisten. Eine verblindete Erhebung der Daten und Analyse der Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ war im gesamten Studienverlauf gegeben. (A, B, C)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Gemäß der Studienunterlagen wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise, wie z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabellen, welche dies bezweifeln lassen, gibt es nicht. Protokollverletzer und *Lost-to-follow-up*-Patienten wurden in geeigneter Weise bzgl. Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe genau beschrieben, fehlende Daten wurden zensiert. Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und *Lost-to-follow-up*-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) wurde sinnvoll angelegt (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung). (A, B, C)

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren vor. (A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf der Grundlage des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist auch das Verzerrungspotential des Endpunkts „Gesamtüberleben“ als niedrig einzustufen. Verblindung und ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt, fehlende Daten wurden zensiert. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

Endpunkt: Morbidität / Mortalität: Progressionsfreies Überleben (PFS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelt verblindete Studie. Weder der Prüfarzt, Sponsor noch der Patient wussten, welcher Behandlungsmethode der Patient zugeteilt wurde. Regorafenib und Placebo waren identisch im Aussehen, um die Verblindung zu gewährleisten. Eine verblindete Erhebung der Daten und Analyse der Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidität / Mortalität: Progressionsfreies Überleben (PFS)“ war im gesamten Studienverlauf gegeben. (A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Berechnungen erfolgten nach dem ITT-Prinzip.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren vor. (A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf der Grundlage des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist auch das Verzerrungspotential des Endpunktes PFS als niedrig einzustufen. Verblindung und ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt, fehlende Daten wurden zensiert. Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. Daher wird das Verzerrungspotential auf Endpunktebene für den Endpunkt „Morbidität / Mortalität: Progressionsfreies Überleben (PFS)“ als niedrig eingestuft.

PFS unterstützende Morbiditäts-Endpunkte: Objektive Tumoransprechrate (ORR), Tumorkontrollrate (DCR), Zeit bis zur ECOG PS-Verschlechterung

Endpunkt: Objektive Tumoransprechrate (ORR) und Krankheitskontrolle (DCR)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelt verblindete Studie. Weder der Prüfarzt, Sponsor noch der Patient wussten, welcher Behandlungsmethode der Patient zugeteilt wurde. Regorafenib und Placebo waren identisch im Aussehen, um die Verblindung zu gewährleisten. (A, B, C)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Berechnungen erfolgten nach dem ITT-Prinzip.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren vor. (A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf der Grundlage des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist auch das Verzerrungspotential der Endpunkte ORR und DCR als niedrig einzustufen. Verblindung und ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt, ferner liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor. Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte „Objektive Tumoransprechrate (ORR) und Krankheitskontrolle (DCR)“ wird daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Zeit bis zur ECOG PS-Verschlechterung

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelt verblindete Studie. Weder der Prüfarzt, Sponsor noch der Patient wussten, welcher Behandlungsmethode der Patient zugeteilt wurde. Regorafenib und Placebo waren identisch im Aussehen, um die Verblindung zu gewährleisten. (A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Berechnungen erfolgten nach dem ITT-Prinzip.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren vor. (A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf der Grundlage des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist auch das Verzerrungspotential des Endpunktes als niedrig einzustufen. Verblindung und ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt, ferner liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Zeit bis zur ECOG PS-Verschlechterung“ wird daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Morbidität anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelt verblindete Studie. Weder der Prüfarzt, Sponsor noch der Patient wussten, welcher Behandlungsmethode der Patient zugeteilt wurde. Regorafenib und Placebo waren identisch im Aussehen, um die Verblindung zu gewährleisten. (A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Von den in der CORRECT-Studie 760 randomisierten Patienten hatten 697 (92 %) analysierbare Daten anhand des EORTC QLQ-C30 zur Baseline-Visite; 565 (74 %) hatten analysierbare Daten zum Zyklus 2, 256 (34 %) zum Zyklus 3, 206 (27 %) zum Zyklus 4, und 412 (54 %) zum jeweiligen Ende der Therapie. Somit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung bei > 5%. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Sowohl der Patient als auch der Prüfarzt und die behandelnden Studienmitarbeiter waren verblindet gegenüber der Behandlung des Patienten, die Auswertung fand innerhalb der Sicherheitspopulation statt und alle Ergebnisse wurden adäquat berichtet. Jedoch liegt der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung bei > 5%, sodass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Morbidität anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30“ mit hoch bewertet wird.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)
Endpunkt: Beurteilung der HrQoL anhand des EORTC QLQ-C30

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelt verblindete Studie. Weder der Prüfarzt, Sponsor noch der Patient wussten, welcher Behandlungsmethode der Patient zugeteilt wurde. Regorafenib und Placebo waren identisch im Aussehen, um die Verblindung zu gewährleisten. (A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Von den in der CORRECT-Studie 760 randomisierten Patienten hatten 697 (92 %) analysierbare Daten anhand des EORTC QLQ-C30 zur Baseline-Visite; 565 (74 %) hatten analysierbare Daten zum Zyklus 2, 256 (34 %) zum Zyklus 3, 206 (27 %) zum Zyklus 4, und 412 (54 %) zum jeweiligen Ende der Therapie. Somit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung bei > 5%. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Sowohl der Patient als auch der Prüfarzt und die behandelnden Studienmitarbeiter waren verblindet gegenüber der Behandlung des Patienten, die Auswertung fand innerhalb der Sicherheitspopulation statt und alle Ergebnisse wurden adäquat berichtet. Jedoch liegt der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung bei > 5%, sodass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Beurteilung der HrQoL anhand des EORTC QLQ-C30“ mit hoch bewertet wird.

Endpunkt: Beurteilung der HrQoL anhand des EQ-5D

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelt verblindete Studie. Weder der Prüfarzt, Sponsor noch der Patient wussten, welcher Behandlungsmethode der Patient zugeteilt wurde. Regorafenib und Placebo waren identisch im Aussehen, um die Verblindung zu gewährleisten. (A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung liegt bei > 5%. (A)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Sowohl der Patient als auch der Prüfarzt und die behandelnden Studienmitarbeiter waren verblindet gegenüber der Behandlung des Patienten, die Auswertung fand innerhalb der Sicherheitspopulation statt und alle Ergebnisse wurden adäquat berichtet. Jedoch liegt der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung bei > 5%, sodass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Beurteilung der HrQoL anhand des EQ-5D“ mit hoch bewertet wird.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelt verblindete Studie. Weder der Prüfarzt, Sponsor noch der Patient wussten, welcher Behandlungsmethode der Patient zugeteilt wurde. Regorafenib und Placebo waren identisch im Aussehen, um die Verblindung zu gewährleisten. (A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Verträglichkeit - operationalisiert als UE CTCAE Grad 3 + 4, UE CTCAE Grad ≥ 3, UE CTCAE Grad ≥ 4, SUE, und UE, das zum Studienabbruch führte - wird für auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Untersucher und Erheber der Endpunkte waren der Behandlung der Patienten gegenüber verblindet, die Auswertung wurde auf Basis der Sicherheitspopulation durchgeführt. Alle Ergebnisse wurden so berichtet, wie sie im jeweiligen SAP und Prüfplan zur Studie vordefiniert waren oder nach Verfahrensordnung verlangt werden. Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. Daher wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit“ als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit: UE CTCAE Grad 3 + 4

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelt verblindete Studie. Weder der Prüfarzt, Sponsor noch der Patient wussten, welcher Behandlungsmethode der Patient zugeteilt wurde. Regorafenib und Placebo waren identisch im Aussehen, um die Verblindung zu gewährleisten. (A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Verträglichkeit - operationalisiert als UE CTCAE Grad 3 + 4, UE CTCAE Grad ≥ 3, UE CTCAE Grad ≥ 4, SUE, und UE, das zum Studienabbruch führte - wird für auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Untersucher und Endpunkterheber waren der Behandlung der Patienten gegenüber verblindet, die Auswertung wurde auf Basis der Sicherheitspopulation durchgeführt. Alle Ergebnisse wurden so berichtet, wie sie im jeweiligen SAP und Prüfplan zur Studie vordefiniert waren oder nach Verfahrensordnung verlangt werden. Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. Daher wird das Verzerrungs-potential für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit: UE CTCAE Grad 3 + 4“ als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit: UE CTCAE Grad ≥ 3

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelt verblindete Studie. Weder der Prüfarzt, Sponsor noch der Patient wussten, welcher Behandlungsmethode der Patient zugeteilt wurde. Regorafenib und Placebo waren identisch im Aussehen, um die Verblindung zu gewährleisten. (A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Verträglichkeit - operationalisiert als UE CTCAE Grad 3 + 4, UE CTCAE Grad ≥ 3, UE CTCAE Grad ≥ 4, SUE, und UE, das zum Studienabbruch führte - wird für auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Untersucher und Endpunkterheber waren der Behandlung der Patienten gegenüber verblindet, die Auswertung wurde auf Basis der Sicherheitspopulation durchgeführt. Alle Ergebnisse wurden so berichtet, wie sie im jeweiligen SAP und Prüfplan zur Studie vordefiniert waren oder nach Verfahrensordnung verlangt werden. Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. Daher wird das Verzerrungs-potential für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit: UE CTCAE Grad ≥ 3“ als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit: UE CTCAE Grad ≥ 4

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelt verblindete Studie. Weder der Prüfarzt, Sponsor noch der Patient wussten, welcher Behandlungsmethode der Patient zugeteilt wurde. Regorafenib und Placebo waren identisch im Aussehen, um die Verblindung zu gewährleisten. (A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Verträglichkeit - operationalisiert als UE CTCAE Grad 3 + 4, UE CTCAE Grad ≥ 3, UE CTCAE Grad ≥ 4, SUE, und UE, das zum Studienabbruch führte - wird für auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Untersucher und Endpunkterheber waren der Behandlung der Patienten gegenüber verblindet, die Auswertung wurde auf Basis der Sicherheitspopulation durchgeführt. Alle Ergebnisse wurden so berichtet, wie sie im jeweiligen SAP und Prüfplan zur Studie vordefiniert waren oder nach Verfahrensordnung verlangt werden. Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. Daher wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit: UE CTCAE Grad ≥ 4“ als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit: SUE

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelt verblindete Studie. Weder der Prüfarzt, Sponsor noch der Patient wussten, welcher Behandlungsmethode der Patient zugeteilt wurde. Regorafenib und Placebo waren identisch im Aussehen, um die Verblindung zu gewährleisten. (A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Verträglichkeit - operationalisiert als UE CTCAE Grad 3 + 4, UE CTCAE Grad ≥ 3, UE CTCAE Grad ≥ 4, SUE, und UE, das zum Studienabbruch führte - wird für auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Untersucher und Endpunkterheber waren der Behandlung der Patienten gegenüber verblindet, die Auswertung wurde auf Basis der Sicherheitspopulation durchgeführt. Alle Ergebnisse wurden so berichtet, wie sie im jeweiligen SAP und Prüfplan zur Studie vordefiniert waren oder nach Verfahrensordnung verlangt werden. Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. Daher wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit: SUE“ als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit: UE, das zum Studienabbruch führte

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelt verblindete Studie. Weder der Prüfarzt, Sponsor noch der Patient wussten, welcher Behandlungsmethode der Patient zugeteilt wurde. Regorafenib und Placebo waren identisch im Aussehen, um die Verblindung zu gewährleisten. (A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Verträglichkeit - operationalisiert als UE CTCAE Grad 3 + 4, UE CTCAE Grad ≥ 3, UE CTCAE Grad ≥ 4, SUE, und UE, das zum Studienabbruch führte - wird für auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Untersucher und Endpunkterheber waren der Behandlung der Patienten gegenüber verblindet, die Auswertung wurde auf Basis der Sicherheitspopulation durchgeführt. Alle Ergebnisse wurden so berichtet, wie sie im jeweiligen SAP und Prüfplan zur Studie vordefiniert waren oder nach Verfahrensordnung verlangt werden. Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. Daher wird das Verzerrungs-potential für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit: UE, das zum Studienabbruch führte“ als niedrig eingestuft.

Tabelle 4-227 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie CONCUR (15808)

Studie: CONCUR 15808

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Klinischer Studienbericht der Studie **Clinical Study Report** A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of regorafenib plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC in Asian subjects with metastatic colorectal cancer (CRC) who have progressed after standard therapy (CONCUR) (38)	A
Protokoll der Studie **Integrated Clinical Study Protocol** A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of regorafenib plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC in Asian subjects with metastatic colorectal cancer (CRC) who have progressed after standard therapy (CONCUR) (86)	B
Dokumentation der statistischen Methoden Statistical Analysis Plan A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of regorafenib plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC in Asian subjects with metastatic colorectal cancer (CRC) who have progressed after standard therapy (CONCUR) (87)	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Prospektive multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, zweiarmige, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie. (A, B, C)

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Mit Hilfe des IVRS wurde eine computergenerierte Randomisierungssequenz erstellt. (A)

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte mittels IVRS. (A)

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Patienten waren gegenüber der Behandlung verblindet. Regorafenib und Placebo waren identisch im Aussehen, um die Verblindung zu gewährleisten. Patienten nahmen vier 40 mg-Tabletten einmal pro Tag oral ein. Um hier die Verblindung zu sichern, wurde die Studienmedikation (Regorafenib oder Placebo) mit einer nur einmal vorkommenden Packungsnummer versehen, die auf jede Flasche aufgedruckt wurde und durch das IVRS dem jeweiligen Patienten zugeordnet war. (A)

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die behandelnden Personen waren gegenüber der Behandlung verblindet. Regorafenib und Placebo waren identisch im Aussehen, um die Verblindung zu gewährleisten. Patienten nahmen vier 40 mg-Tabletten einmal pro Tag oral ein. Um hier die Verblindung zu sichern, wurde die Studienmedikation (Regorafenib oder Placebo) mit einer nur einmal vorkommenden Packungsnummer versehen, die auf jede Flasche aufgedruckt wurde und durch das IVRS dem jeweiligen Patienten zugeordnet war. (A)

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen. Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch endpunktübergreifende Aspekte relevant verzerrt sind. (A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine multinationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, zweiarmige, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie, welche jedoch nur in Asien in 25 Zentren in 5 Ländern durchgeführt wurde. Sowohl die Patienten als auch die behandelnde bzw. die weiterbehandelnde Person waren verblindet. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. Ferner finden sich keine Hinweise auf sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, daher wird das Verzerrungspotential auf Studienebene insgesamt mit niedrig bewertet. (A, B, C)

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Gesamtüberleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelt verblindete Studie. Weder der Prüfarzt, Sponsor noch der Patient wussten, welcher Behandlungsmethode der Patient zugeteilt wurde. Regorafenib und Placebo waren identisch im Aussehen, um die Verblindung zu gewährleisten. Eine verblindete Erhebung der Daten und Analyse der Ergebnisse für den Endpunkt „Gesamtüberleben" war im gesamten Studienverlauf gegeben. (A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Gemäß der Studienunterlagen wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt. Hinweise, wie z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabellen, welche dies bezweifeln lassen, gibt es nicht. Protokollverletzer und *Lost-to-follow-up*-Patienten wurden in geeigneter Weise bzgl. Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe genau beschrieben, fehlende Daten wurden zensiert. Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und *Lost-to-follow-up*-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) wurde sinnvoll angelegt (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung). (A, B, C)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren vor. (A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf der Grundlage des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist auch das Verzerrungspotential des Endpunkts „Gesamtüberleben" als niedrig einzustufen. Verblindung und ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt, fehlende Daten wurden zensiert. Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren vor.

Endpunkt: Morbidität / Mortalität: Progressionsfreies Überleben (PFS)

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelt verblindete Studie. Weder der Prüfarzt, Sponsor noch der Patient wussten, welcher Behandlungsmethode der Patient zugeteilt wurde. Regorafenib und Placebo waren identisch im Aussehen, um die Verblindung zu gewährleisten. Eine verblindete Erhebung der Daten und Analyse der Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidität / Mortalität: Progressionsfreies Überleben (PFS)“ war im gesamten Studienverlauf gegeben. (A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Berechnungen erfolgten nach dem ITT-Prinzip.

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren vor. (A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf der Grundlage des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist auch das Verzerrungspotential des Endpunktes PFS als niedrig einzustufen. Verblindung und ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt, fehlende Daten wurden zensiert. Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. Daher wird das Verzerrungspotential auf Endpunktebene für den Endpunkt „Morbidität / Mortalität: Progressionsfreies Überleben (PFS)“ als niedrig eingestuft.

PFS unterstützende Morbiditäts-Endpunkte: Objektive Tumoransprechrate (ORR), Tumorkontrollrate (DCR), Zeit bis zur ECOG PS-Verschlechterung

Endpunkt: Objektive Tumoransprechrate (ORR) und Krankheitskontrolle (DCR)

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelt verblindete Studie. Weder der Prüfarzt, Sponsor noch der Patient wussten, welcher Behandlungsmethode der Patient zugeteilt wurde. Regorafenib und Placebo waren identisch im Aussehen, um die Verblindung zu gewährleisten. (A, B, C)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Berechnungen erfolgten nach dem ITT-Prinzip.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren vor. (A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf der Grundlage des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist auch das Verzerrungspotential der Endpunkte ORR und DCR als niedrig einzustufen. Verblindung und ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt, ferner liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor. Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte „Objektive Tumoransprechrate (ORR) und Krankheitskontrolle (DCR)“ wird daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Zeit bis zur ECOG PS-Verschlechterung

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelt verblindete Studie. Weder der Prüfarzt, Sponsor noch der Patient wussten, welcher Behandlungsmethode der Patient zugeteilt wurde. Regorafenib und Placebo waren identisch im Aussehen, um die Verblindung zu gewährleisten. (A, B, C)

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Berechnungen erfolgten nach dem ITT-Prinzip.

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotential beeinflussende Faktoren vor. (A, B, C)

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Auf der Grundlage des niedrigen Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist auch das Verzerrungspotential des Endpunktes als niedrig einzustufen. Verblindung und ITT-Prinzip wurden adäquat umgesetzt, ferner liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte vor. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Zeit bis zur ECOG PS-Verschlechterung“ wird daher als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Morbidität anhand von Symptomfragen aus dem EORTC QLQ-C30

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelt verblindete Studie. Weder der Prüfarzt, Sponsor noch der Patient wussten, welcher Behandlungsmethode der Patient zugeteilt wurde. Regorafenib und Placebo waren identisch im Aussehen, um die Verblindung zu gewährleisten. (A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Von den in der CONCUR-Studie 204 randomisierten Patienten hatten 204 (100 %) analysierbare Daten anhand des EORTC QLQ-C30 zur Baseline-Visite; 177 (87 %) hatten analysierbare Daten zum Zyklus 2, 75 (37 %) zum Zyklus 3, 69 (34 %) zum Zyklus 4, und 153 (75 %) zum jeweiligen Ende der Therapie. Somit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung bei > 5%. (CSR 15808)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Sowohl der Patient als auch der Prüfarzt und die behandelnden Studienmitarbeiter waren verblindet gegenüber der Behandlung des Patienten, die Auswertung fand innerhalb der Sicherheitspopulation statt und alle Ergebnisse wurden adäquat berichtet. Jedoch liegt der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung bei > 5%, sodass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Beurteilung der HrQoL anhand des EORTC QLQ-C30“ mit hoch bewertet wird.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HrQoL)
Endpunkt: Beurteilung der HrQoL anhand des EORTC QLQ-C30

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelt verblindete Studie. Weder der Prüfarzt, Sponsor noch der Patient wussten, welcher Behandlungsmethode der Patient zugeteilt wurde. Regorafenib und Placebo waren identisch im Aussehen, um die Verblindung zu gewährleisten. (A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Von den in der CONCUR-Studie 204 randomisierten Patienten hatten 204 (100 %) analysierbare Daten anhand des EORTC QLQ-C30 zur Baseline-Visite; 177 (87 %) hatten analysierbare Daten zum Zyklus 2, 75 (37 %) zum Zyklus 3, 69 (34 %) zum Zyklus 4, und 153 (75 %) zum jeweiligen Ende der Therapie. Somit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung bei > 5%. (CSR 15808)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Sowohl der Patient als auch der Prüfarzt und die behandelnden Studienmitarbeiter waren verblindet gegenüber der Behandlung des Patienten, die Auswertung fand innerhalb der Sicherheitspopulation statt und alle Ergebnisse wurden adäquat berichtet. Jedoch liegt der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung bei > 5%, sodass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Beurteilung der HrQoL anhand des EORTC QLQ-C30“ mit hoch bewertet wird.

Endpunkt: Beurteilung der HrQoL anhand des EQ-5D

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelt verblindete Studie. Weder der Prüfarzt, Sponsor noch der Patient wussten, welcher Behandlungsmethode der Patient zugeteilt wurde. Regorafenib und Placebo waren identisch im Aussehen, um die Verblindung zu gewährleisten. (A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Von den in der CONCUR-Studie 204 randomisierten Patienten hatten 204 (100 %) analysierbare Daten anhand des EORTC QLQ-C30 zur Baseline-Visite; 177 (87 %) hatten analysierbare Daten zum Zyklus 2, 75 (37 %) zum Zyklus 3, 67 (33 %) zum Zyklus 4, und 153 (75 %) zum jeweiligen Ende der Therapie. Somit liegt der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung bei > 5%. (CSR 15808)

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Sowohl der Patient als auch der Prüfarzt und die behandelnden Studienmitarbeiter waren verblindet gegenüber der Behandlung des Patienten, die Auswertung fand innerhalb der Sicherheitspopulation statt und alle Ergebnisse wurden adäquat berichtet. Jedoch liegt der Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung bei > 5%, sodass das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt „Beurteilung der HrQoL anhand des EQ-5D“ mit hoch bewertet wird.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelt verblindete Studie. Weder der Prüfarzt, Sponsor noch der Patient wussten, welcher Behandlungsmethode der Patient zugeteilt wurde. Regorafenib und Placebo waren identisch im Aussehen, um die Verblindung zu gewährleisten. (A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Verträglichkeit - operationalisiert als UE CTCAE Grad 3 + 4, UE CTCAE Grad ≥ 3, UE CTCAE Grad ≥ 4, SUE, und UE, das zum Studienabbruch führte - wird für auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Untersucher und Endpunkterheber waren der Behandlung der Patienten gegenüber verblindet, die Auswertung wurde auf Basis der Sicherheitspopulation durchgeführt. Alle Ergebnisse wurden so berichtet, wie sie im jeweiligen SAP und Prüfplan zur Studie vordefiniert waren oder nach Verfahrensordnung verlangt werden. Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. Daher wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit“ als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit: UE CTCAE Grad 3 + 4

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelt verblindete Studie. Weder der Prüfarzt, Sponsor noch der Patient wussten, welcher Behandlungsmethode der Patient zugeteilt wurde. Regorafenib und Placebo waren identisch im Aussehen, um die Verblindung zu gewährleisten. (A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Verträglichkeit - operationalisiert als UE CTCAE Grad 3 + 4, UE CTCAE Grad ≥ 3, UE CTCAE Grad ≥ 4, SUE, und UE, das zum Studienabbruch führte - wird für auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Untersucher und Endpunkterheber waren der Behandlung der Patienten gegenüber verblindet, die Auswertung wurde auf Basis der Sicherheitspopulation durchgeführt. Alle Ergebnisse wurden so berichtet, wie sie im jeweiligen SAP und Prüfplan zur Studie vordefiniert waren oder nach Verfahrensordnung verlangt werden. Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. Daher wird das Verzerrungs-potential für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit: UE CTCAE Grad 3 + 4“ als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit: UE CTCAE Grad ≥ 3

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelt verblindete Studie. Weder der Prüfarzt, Sponsor noch der Patient wussten, welcher Behandlungsmethode der Patient zugeteilt wurde. Regorafenib und Placebo waren identisch im Aussehen, um die Verblindung zu gewährleisten. (A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Verträglichkeit - operationalisiert als UE CTCAE Grad 3 + 4, UE CTCAE Grad ≥ 3, UE CTCAE Grad ≥ 4, SUE, und UE, das zum Studienabbruch führte - wird für auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Untersucher und Endpunkterheber waren der Behandlung der Patienten gegenüber verblindet, die Auswertung wurde auf Basis der Sicherheitspopulation durchgeführt. Alle Ergebnisse wurden so berichtet, wie sie im jeweiligen SAP und Prüfplan zur Studie vordefiniert waren oder nach Verfahrensordnung verlangt werden. Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. Daher wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit: UE CTCAE Grad ≥ 3“ als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit: UE CTCAE Grad ≥ 4

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelt verblindete Studie. Weder der Prüfarzt, Sponsor noch der Patient wussten, welcher Behandlungsmethode der Patient zugeteilt wurde. Regorafenib und Placebo waren identisch im Aussehen, um die Verblindung zu gewährleisten. (A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Verträglichkeit - operationalisiert als UE CTCAE Grad 3 + 4, UE CTCAE Grad ≥ 3, UE CTCAE Grad ≥ 4, SUE, und UE, das zum Studienabbruch führte - wird für auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Untersucher und Endpunkterheber waren der Behandlung der Patienten gegenüber verblindet, die Auswertung wurde auf Basis der Sicherheitspopulation durchgeführt. Alle Ergebnisse wurden so berichtet, wie sie im jeweiligen SAP und Prüfplan zur Studie vordefiniert waren oder nach Verfahrensordnung verlangt werden. Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. Daher wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit: UE CTCAE Grad ≥ 4“ als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit: SUE

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelt verblindete Studie. Weder der Prüfarzt, Sponsor noch der Patient wussten, welcher Behandlungsmethode der Patient zugeteilt wurde. Regorafenib und Placebo waren identisch im Aussehen, um die Verblindung zu gewährleisten. (A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Verträglichkeit - operationalisiert als UE CTCAE Grad 3 + 4, UE CTCAE Grad ≥ 3, UE CTCAE Grad ≥ 4, SUE, und UE, das zum Studienabbruch führte - wird für auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Untersucher und Endpunkterheber waren der Behandlung der Patienten gegenüber verblindet, die Auswertung wurde auf Basis der Sicherheitspopulation durchgeführt. Alle Ergebnisse wurden so berichtet, wie sie im jeweiligen SAP und Prüfplan zur Studie vordefiniert waren oder nach Verfahrensordnung verlangt werden. Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. Daher wird das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit: SUE“ als niedrig eingestuft.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit: UE, das zum Studienabbruch führte

1. Verblindung der Endpunkterheber

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelt verblindete Studie. Weder der Prüfarzt, Sponsor noch der Patient wussten, welcher Behandlungsmethode der Patient zugeteilt wurde. Regorafenib und Placebo waren identisch im Aussehen, um die Verblindung zu gewährleisten. (A, B, C)

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Für die Auswertung der Ergebnisse in der statistischen Analyse war eine Verblindung gegenüber den Studienprodukten gewährleistet. (A, B, C)

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Das Verzerrungspotenzial des Endpunktes Verträglichkeit - operationalisiert als UE CTCAE Grad 3 + 4, UE CTCAE Grad ≥ 3, UE CTCAE Grad ≥ 4, SUE, und UE, das zum Studienabbruch führte - wird für auf Studienebene als niedrig eingestuft. Die Untersucher und Endpunkterheber waren der Behandlung der Patienten gegenüber verblindet, die Auswertung wurde auf Basis der Sicherheitspopulation durchgeführt. Alle Ergebnisse wurden so berichtet, wie sie im jeweiligen SAP und Prüfplan zur Studie vordefiniert waren oder nach Verfahrensordnung verlangt werden. Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind. Daher wird das Verzerrungs-potential für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse / Verträglichkeit: UE, das zum Studienabbruch führte“ als niedrig eingestuft.