

IQWiG-Berichte – Nr. 352

Regorafenib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A15-43
Version: 1.0
Stand: 23.12.2015

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Regorafenib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

01.10.2015

Interne Auftragsnummer:

A15-43

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Henning Schulze-Bergkamen, Klinik für Innere Medizin II, Marien-Hospital gGmbH, Wesel

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Stefan Kobza
- Katharina Biester
- Gertrud Egger
- Raphaela Gorris
- Charlotte Guddat
- Gloria Hanke
- Thomas Kaiser
- Marco Knelangen
- Corinna ten Thoren

Schlagwörter: Regorafenib, Kolorektale Tumoren, Nutzenbewertung

Keywords: Regorafenib, Colorectal Neoplasms, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis.....	ix
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts.....	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung.....	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung.....	4
2.2 Fragestellung	9
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	9
2.3.1 Eingeschlossene Studien	9
2.3.2 Studiencharakteristika	10
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	19
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	19
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	20
2.4.3 Ergebnisse	22
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	29
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	29
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	29
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	32
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien.....	34
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	36
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	36
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)	36
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	36
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	36
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	38
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	38
2.7.2.3.2 Studienpool	39

2.7.2.4	Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	39
2.7.2.4.1	Studiendesign und Population.....	39
2.7.2.4.2	Verzerrungspotenzial	41
2.7.2.4.3	Ergebnisse	43
2.7.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	46
2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	46
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	46
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	47
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	47
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	48
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	48
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	48
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	48
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	49
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	49
3	Kosten der Therapie	50
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....	50
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	50
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	50
3.1.3	GKV-Patienten in der Zielpopulation	50
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	52
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	52
3.2.1	Behandlungsdauer	53
3.2.2	Verbrauch	53
3.2.3	Kosten.....	53
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	53
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	53

3.2.6	Versorgungsanteile	53
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	54
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	55
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	55
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	55
4.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	56
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	56
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	56
5	Literatur	59
Anhang A – Abbildungen der Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben und der Meta-Analysen zu den spezifischen UE Diarrhö und Fatigue		62
Anhang B – Weitere Daten zur Vor- und Nachbehandlung		65
Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)		67

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Regorafenib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	8
Tabelle 3: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC..	10
Tabelle 4: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC	11
Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC	13
Tabelle 6: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC	15
Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demografie) – RCT, direkter Vergleich: Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC	16
Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen (Krankheitscharakteristika) – RCT, direkter Vergleich: Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC	17
Tabelle 9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC	18
Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC	20
Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC	21
Tabelle 12: Ergebnisse (Zeit bis zum Ereignis: Mortalität) – RCT, direkter Vergleich: Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC	23
Tabelle 13: Ergebnisse (stetige Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC	24
Tabelle 14: Ergebnisse (Zeit bis zum Ereignis: Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC	25
Tabelle 15: Ergebnisse (dichotome Endpunkte), Patienten mit Ereignis – RCT, direkter Vergleich: Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC	26
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC	30
Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Regorafenib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC	32
Tabelle 18: Regorafenib: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	33
Tabelle 19: Regorafenib: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	55
Tabelle 20: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	56
Tabelle 21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	56
Tabelle 22: Systemische Anti-Tumor-Therapie vor Beginn der Studienbehandlung in der Studie CONCUR (ergänzende Darstellung: Gesamtpopulation) – RCT, direkter Vergleich: Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC	65

Tabelle 23: Systemische Anti-Tumor-Therapie vor Beginn der Studienbehandlung in der Studie CORRECT – RCT, direkter Vergleich: Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC	65
Tabelle 24: Systemische Anti-Tumor-Therapie nach Beendigung der Studienbehandlung in der Studie CONCUR (ergänzende Darstellung: Gesamtpopulation) – RCT, direkter Vergleich: Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC	66
Tabelle 25: Systemische Anti-Tumor-Therapie nach Beendigung der Studienbehandlung in der Studie CORRECT – RCT, direkter Vergleich: Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC	66

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben aus der Studie CONCUR (relevante Teilpopulation) – Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC	62
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben aus der Studie CORRECT – Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC	63
Abbildung 3: Meta-Analyse, Diarrhö (CTCAE-Grad 3), Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC	63
Abbildung 4: Meta-Analyse, Fatigue (CTCAE-Grad 3), Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC	63
Abbildung 5: Meta-Analyse, Exanthem (CTCAE-Grad 3), Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC	64
Abbildung 6: Meta-Analyse, Hand-Fuß-Syndrom (CTCAE-Grad 3), Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC	64

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BSC	best supportive care
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DCR	disease control rate (Krankheitskontrollrate)
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EGFR	epidermal growth factor receptor
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KRAS	Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog
mKRK	metastasiertes Kolorektalkarzinom
MMRM	Mixed Models for Repeated Measurements (gemischte Modelle mit wiederholten Messungen)
NCI	National Cancer Institute
ORR	objective response rate (objektive Tumoransprechrate)
PFS	progression free survival (progressionsfreies Überleben)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RKI	Robert Koch-Institut
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
UICC	Union for International Cancer Control
VAS	visuelle Analogskala
VEGF	vascular endothelial growth factor
VerfO	Verfahrensordnung

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Regorafenib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.10.2015 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 01.10.2013 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 20.03.2014 eine Befristung des Beschlusses bis zum 01.10.2015 aus. Gemäß § 3 Nr. 7 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 6 Verfahrensordnung (VerfO) beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Regorafenib erneut, wenn diese Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pU spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Regorafenib im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV i. V. m. 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte

sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 A (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Regorafenib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.10.2015 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 01.10.2013 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 20.03.2014 eine Befristung des Beschlusses bis zum 01.10.2015 aus.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Regorafenib im Vergleich zu best supportive care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom (mKRK), die zuvor mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind (umfasste Therapien: Fluoropyrimidin-basierte Chemotherapie, Anti-vascular endothelial growth factor(VEGF)-Therapie, Anti-epidermal growth factor receptor(EGFR)-Therapie).

Der G-BA hat BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Darunter ist die Therapie zu verstehen, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Der pU schließt sich der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie an.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. In die Auswertung sind ausschließlich direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studien (RCT) eingegangen.

Ergebnisse

Studienpool

Für die Nutzenbewertung geeignete Daten lagen für die eingeschlossenen Studien CONCUR und CORRECT vor. Aus der Studie CORRECT lagen bereits im Dossier zum 01.10.2013 für die erste Nutzenbewertung von Regorafenib (Dossierbewertung A13-37) Ergebnisse vor, die der pU in seinem Dossier zum 01.10.2015 um neue Auswertungen zu Symptomen, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu unerwünschten Ereignissen (UE) ergänzt.

Studiencharakteristika

Für die Beschreibung der Studien- und Interventionscharakteristika der bereits bekannten Studie CORRECT siehe Dossierbewertung A13-37.

Die Studie CONCUR ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie der Phase III. Die Studie wurde ausschließlich in Asien durchgeführt. Eingeschlossen wurden

erwachsene Patienten mit einem mKRC (Stadium IV), deren Erkrankung während oder innerhalb von 3 Monaten nach der letzten Gabe einer zugelassenen Standardtherapie fortgeschritten war. Standardtherapien mussten Fluoropyrimidin, Oxaliplatin und Irinotecan umfassen.

Eine Vorbehandlung mit einer Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Therapie war für den Einschluss der Patienten in die Studie nicht obligatorisch, was laut Zulassung von Regorafenib aber vorgesehen ist. Eine Anti-EGFR-Therapie betrifft allerdings nur Patienten mit einem Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog(KRAS)-Wildtyp (negativer KRAS-Mutationsstatus). Die relevante Teilpopulation setzt sich daher aus Patienten, die mit Fluoropyrimidin, Oxaliplatin, Irinotecan, Bevacizumab und bei einem KRAS-Wildtyp mit Cetuximab oder Panitumumab (= Anti-EGFR-Therapie) vorbehandelt waren, zusammen. Sie umfasste 50 Patienten im Interventionsarm und 25 Patienten im Kontrollarm.

Zusätzlich zu Regorafenib (160 mg einmal täglich) oder Placebo erhielten alle Patienten eine unterstützende Begleitbehandlung (BSC). Ausgeschlossen von BSC waren andere experimentelle oder zugelassene medikamentöse Anti-Tumor-Therapien. Die Behandlung erfolgte bis zur Krankheitsprogression, zum Tod oder zum Abbruch der Studienmedikation durch den Patienten oder den Arzt.

Die Patienten mussten zu Studienbeginn einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 aufweisen. Patienten mit einem ECOG-PS von 2 oder höher wurden, wie auch bei der Studie CORRECT, nicht eingeschlossen.

Angaben zur medianen Behandlungsdauer lagen für die relevante Teilpopulation nicht vor. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben. Darüber hinaus wurden patientenrelevante Endpunkte zu Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Nach Beenden der Studienmedikation erhielten bezogen auf die Gesamtpopulation 31 % der Patienten im Regorafenib + BSC-Arm und 43 % der Patienten im Placebo + BSC-Arm in der Nachbeobachtungsphase weitere systemische Anti-Tumor-Therapien. Für die relevante Teilpopulation liegen solche Daten nicht vor.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für beide Studien als niedrig eingestuft. Für die Studie CONCUR wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Gesamtüberleben, schwere unerwünschte Ereignisse (SUE) und Abbruch wegen UE als niedrig und für den Endpunkt Gesundheitszustand (European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions visuelle Analogskala [EQ-5D VAS]) als hoch eingestuft. Für die jeweils spezifischen UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events[CTCAE]-Grad 3) Exanthem und Hand-Fuß-Syndrom wird das Verzerrungspotenzial ebenfalls als hoch eingestuft.

Für die Studie CORRECT wird das Verzerrungspotenzial für die neu vorgelegten Daten zum Endpunkt Gesundheitszustand als hoch und für alle weiteren relevanten Endpunkte mit neuen Auswertungen mit verwertbaren Daten als niedrig eingestuft.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Die in der Dossierbewertung A13-37 bereits beschriebene reduzierte Aussagekraft der Ergebnisse der Studie CORRECT trifft aus den gleichen Gründen auch auf die Studie CONCUR zu. Maßgeblicher Grund für die Unsicherheit ist, dass auch für die Studie CONCUR unklar bleibt, ob die im Rahmen der BSC ausgeschlossenen Anti-Tumor-Therapien gegebenenfalls zur Linderung von Symptomen Bestandteil von BSC hätten sein können. Zudem schloss die Studie ausschließlich Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 ein. Insgesamt können daher maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Ergebnisse

Mortalität

Während sich für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie CONCUR auf Basis des Medians ein numerischer Unterschied zuungunsten von Regorafenib zeigt, liegt auf Basis des Hazard Ratios in dieser Studie ein numerischer Unterschied zugunsten von Regorafenib vor. Die Meta-Analyse der Studien CONCUR und CORRECT zeigt ein statistisch signifikantes Ergebnis, das nur unwesentlich von dem der Studie CORRECT allein abweicht. Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Regorafenib + BSC im Vergleich mit Placebo + BSC.

Morbidität

Für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels der Symptomskalen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30 [EORTC QLQ-C30]) hat der pU keine verwertbaren Daten vorgelegt. Das Vorgehen des pU entspricht nicht den im Manual des Fragebogens beschriebenen Anweisungen, während er für das ursprüngliche Dossier die Angaben im Manual umgesetzt hatte. Es ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Regorafenib + BSC im Vergleich mit Placebo + BSC; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Die Meta-Analyse der Ergebnisse zum Endpunkt Gesundheitszustand (gemessen mittels EQ-5D VAS) zeigt zwischen den Behandlungsgruppen keinen statistisch signifikanten Unterschied. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Regorafenib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der pU legt im Dossier keine verwertbaren Daten für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels der Funktionsskalen und des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30) vor. Auch hierbei entspricht das Vorgehen des pU nicht den im Manual des Fragebogens beschriebenen Anweisungen, während er für das ursprüngliche Dossier die

Angaben im Manual umgesetzt hatte. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Regorafenib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Die Meta-Analyse der Ergebnisse zum Endpunkt SUE sowie zum Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt zwischen den Behandlungsgruppen jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Regorafenib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC; ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Für die Einzelereignisse Diarrhö und Fatigue (jeweils schwere UE mit CTCAE-Grad 3) waren die Ergebnisse der Studie CONCUR nicht verwertbar. Daher waren auch für die Gesamtrate der schweren UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 nur die Daten der Studie CORRECT verwertbar. Für den Endpunkt schwere UE ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Regorafenib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC. Für die Einzelereignisse Exanthem und Hand-Fuß-Syndrom (jeweils schwere UE mit CTCAE-Grad 3) zeigt sich auf Basis der entsprechenden Meta-Analysen und für die Einzelereignisse Diarrhö und Fatigue auf Basis der Studie CORRECT jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Regorafenib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Regorafenib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die vom pU vorgelegten Daten führen zu keiner qualitativen Änderung der Datenlage gegenüber der Erstbewertung von Regorafenib (siehe Dossierbewertung A13-37). Daher ändert sich auch die Bewertung des Zusatznutzens nicht. Diese lautete:

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Regorafenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet „metastasiertes Kolorektalkarzinom“ wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau ergeben sich positive und negative Effekte gleicher Ergebnissicherheit (Anhaltspunkt).

Auf der Seite der positiven Effekte liegt in der Kategorie Mortalität ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß beträchtlich vor. Auf der Seite der negativen Effekte wird in der Kategorie schwere / schwerwiegende Nebenwirkungen ein größerer Schaden mit dem Ausmaß erheblich (schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 , darunter mit CTCAE-Grad 3 Diarrhö, Exanthem und Hand-Fuß-Syndrom mit dem Ausmaß erheblich sowie Fatigue mit dem Ausmaß beträchtlich) erreicht. Auch wenn das Ausmaß für schwere / schwerwiegende Nebenwirkungen erheblich ist, wird dadurch der Mortalitätsvorteil von Regorafenib nicht gänzlich infrage gestellt.

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit mKRK einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Regorafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

Tabelle 2 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Regorafenib.

Tabelle 2: Regorafenib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Behandlung von erwachsenen Patienten mit mKRK, 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	BSC	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. BSC: best supportive care; EGFR: epidermal growth factor receptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; mKRK: metastasiertes Kolorektalkarzinom; VEGF: vascular endothelial growth factor		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Ergänzende Informationen zur Umsetzung der Befristungsaufgaben

Der pU ist den vom G-BA im ersten Beschluss zu Regorafenib formulierten Befristungsaufgaben im vorliegenden Dossier nicht nachgekommen. Zur krankheitsspezifischen Morbidität (Symptomatik) sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität legt der pU inadäquate Auswertungen unter Missachtung des Manuals des verwendeten Fragebogens (EORTC QLQ-C30) vor, obwohl er für die Auswertungen im ersten Dossier die Manual-Anforderungen noch beachtet hatte. Darüber hinaus legt er keine Studien vor, die Patienten mit einem ECOG-PS von 2 oder höher eingeschlossen haben.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Regorafenib im Vergleich zu best supportive care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom (mKRK), die zuvor mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind. Diese Therapien umfassen Fluoropyrimidin-basierte Chemotherapie, eine Anti-vascular endothelial growth factor(VEGF)-Therapie und eine Anti-epidermal growth factor receptor(EGFR)-Therapie.

Der G-BA hat BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Darunter ist die Therapie zu verstehen, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Der pU schließt sich der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie an.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. In die Auswertung sind ausschließlich direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studien (RCT) eingegangen.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Regorafenib (Stand zum 05.08.2015)
- bibliografische Recherche zu Regorafenib (letzte Suche am 05.08.2015)
- Suche in Studienregistern zu Regorafenib (letzte Suche am 05.08.2015)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Regorafenib (letzte Suche am 16.10.2015)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wurden die in der folgenden Tabelle aufgelisteten Studien CONCUR und CORRECT eingeschlossen.

Tabelle 3: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
CONCUR	ja	ja	nein
CORRECT	ja	ja	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.			
BSC: best supportive care; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			

Die Studie CORRECT wurde bereits im Dossier zum 01.10.2013 für die erste Nutzenbewertung von Regorafenib im Anwendungsgebiet „metastasiertes Kolorektalkarzinom“ vorgelegt (siehe Dossierbewertung A13-37 [3]). Für die Studie CORRECT hat der pU mit dem neuen Dossier neue Auswertungen zu Symptomen, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu unerwünschten Ereignissen (UE) ergänzt.

Für die vorliegende Nutzenbewertung stellt der pU zusätzlich zur Studie CORRECT die Studie CONCUR dar.

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 4 und Tabelle 5 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 4: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
CONCUR	RCT, doppelblind, placebokontrolliert, parallel	Erwachsene Patienten mit mKRK (Adenokarzinom, Stadium IV) und einem ECOG PS $\leq$ 1, deren Krankheit unter Behandlung mit zugelassenen Standardtherapien ^b fortgeschritten ist	Regorafenib + BSC (N = 136) ^c Placebo + BSC (N = 68) ^c Davon relevante Teilpopulation ^d : Regorafenib + BSC (n = 50) Placebo + BSC (n = 25)	Behandlungsdauer: bis Krankheitsprogression, Tod oder Abbruch der Studienmedikation durch den Patienten oder Prüfarzt (mediane Behandlungsdauer für die relevante Teilpopulation: keine Angaben)	25 Zentren in Asien (China, Hong Kong, Südkorea, Taiwan, Vietnam) 04/2012 bis 05/2014 Datenschnitt für die geplante formale Analyse des Gesamtüberlebens nach 154 Todesfällen: 29.11.2013	primär: Gesamtüberleben sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen
CORRECT	RCT, doppelblind, placebokontrolliert, parallel	Erwachsene Patienten mit mKRK (Adenokarzinom, Stadium IV) und einem ECOG PS $\leq$ 1, deren Krankheit unter Behandlung mit zugelassenen Standardtherapien ^e fortgeschritten ist	Regorafenib + BSC (N = 505) Placebo + BSC (N = 255)	Behandlungsdauer: bis Krankheitsprogression, Tod oder Abbruch der Studienmedikation durch den Patienten oder Prüfarzt (mediane Behandlungsdauer Regorafenib + BSC: 7,3 Wochen; Placebo + BSC: 7,0 Wochen)	105 Zentren in Asien, Australien, Nordamerika, Osteuropa und Westeuropa 04/2010 bis 01/2014 1. Datenschnitt nach 175 Todesfällen zur Futility-Analyse ^f 2. Datenschnitt 07/2011 (408 Todesfälle), Futility-Analyse, Analyse der Wirksamkeit und Sicherheit 3. Datenschnitt 11/2011, im Rahmen des Zulassungsverfahrens, Analyse zum Gesamtüberleben vor Beginn des Cross-over	primär: Gesamtüberleben sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen

(Fortsetzung)

Tabelle 4: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC

(Fortsetzung)

a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung

b: Standardtherapien umfassten Fluoropyrimidin, Oxaliplatin und Irinotecan. Eine Vorbehandlung mit Bevacizumab und – beim KRAS-Wildtyp – Cetuximab oder Panitumumab war nicht obligatorisch.

c: Die Gesamtpopulation ist für die Bewertung nicht relevant und wird, falls nicht anders angegeben, in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.

d: Patienten, die neben Fluoropyrimidin, Oxaliplatin und Irinotecan Bevacizumab und – beim KRAS-Wildtyp – Cetuximab oder Panitumumab in der Vortherapie erhalten haben (zulassungskonform behandelte Teilpopulation)

e: Standardtherapien umfassten Fluoropyrimidin, Oxaliplatin, Irinotecan, Bevacizumab und – beim KRAS-Wildtyp – Cetuximab oder Panitumumab.

f: vom pU als „Überprüfung auf Vergeblichkeit“ bezeichnet; mit einer Futility-Analyse wird überprüft, ob statistisch signifikante Effekte bezüglich der Studienziele unwahrscheinlich sind, um gegebenenfalls über einen vorzeitigen Abbruch der Studie zu entscheiden.

BSC: best supportive care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; KRAS: Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog; mKRK: metastasiertes Kolorektalkarzinom; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: relevante Teilpopulation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Intervention	Vergleich	Vorbehandlung
CONCUR	- Regorafenib 160 mg (4 Tabletten à 40 mg) einmal täglich für 3 Wochen gefolgt von einer Woche Pause - BSC	- Placebo 4 Tabletten einmal täglich für 3 Wochen gefolgt von einer Woche Pause - BSC	Fluoropyrimidin, Oxaliplatin, Irinotecan, Bevacizumab und – beim KRAS-Wildtyp – Cetuximab oder Panitumumab
CORRECT	- Regorafenib 160 mg (4 Tabletten à 40 mg) einmal täglich für 3 Wochen gefolgt von einer Woche Pause - BSC	- Placebo 4 Tabletten einmal täglich für 3 Wochen gefolgt von einer Woche Pause - BSC	Fluoropyrimidin, Oxaliplatin, Irinotecan, Bevacizumab und – beim KRAS-Wildtyp – Cetuximab oder Panitumumab
Definition BSC: - jegliche Begleitmedikation oder Begleitbehandlung: Antibiotika, Analgetika, Strahlentherapie zur Schmerzbehandlung (beschränkt auf Knochenmetastasen), Kortikosteroide, Transfusionen, Psychotherapie, Wachstumsfaktoren, palliative chirurgische Eingriffe oder jede andere symptomatische Therapie, die notwendig ist zur bestmöglichen supportiven Behandlung (best supportive care) - ausgeschlossen: andere experimentelle oder zugelassene medikamentöse Anti-Tumor-Therapien wie Zytostatika, Signaltransduktionsinhibitoren, Immuntherapien, Hormontherapien und andere Tyrosinkinaseinhibitoren			
BSC: best supportive care; KRAS: Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus			

Für die Beschreibung der Studien- und Interventionscharakteristika der bereits bekannten Studie CORRECT siehe Dossierbewertung A13-37.

Die Studie CONCUR ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie der Phase III. Die Studie wurde ausschließlich in Asien durchgeführt. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit einem mKRK (Stadium IV), deren Erkrankung während oder innerhalb von 3 Monaten nach der letzten Gabe einer zugelassenen Standardtherapie fortgeschritten war. Standardtherapien mussten Fluoropyrimidin, Oxaliplatin und Irinotecan umfassen. Bei Patienten, die in einer adjuvanten Situation mit Oxaliplatin vorbehandelt worden waren, musste die Erkrankung während oder innerhalb von 6 Monaten nach einer Oxaliplatin-basierten Therapie fortgeschritten sein. Patienten, deren Erkrankung mehr als 6 Monate nach Beendigung einer adjuvanten Oxaliplatin-basierten Therapie fortgeschritten war, mussten dann erneut mit einer Oxaliplatin-basierten Therapie behandelt worden sein, um in die Studie eingeschlossen werden zu können. Ebenfalls konnten Patienten in die Studie eingeschlossen werden, die eine Standardtherapie wegen intolerabler Toxizität vor einem Progress abgebrochen hatten und die für eine erneute Therapie mit der gleichen Substanz nicht geeignet waren. Eine Vorbehandlung mit einer Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Therapie war für den Einschluss der Patienten in die Studie nicht obligatorisch, was laut Zulassung von Regorafenib [4] aber vorgesehen ist. Eine Anti-EGFR-Therapie betrifft allerdings nur Patienten mit einem Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog(KRAS)-Wildtyp (negativer KRAS-Mutationsstatus). Die relevante Teilpopulation setzt sich daher aus Patienten, die mit

Fluoropyrimidin, Oxaliplatin, Irinotecan, Bevacizumab und bei einem KRAS-Wildtyp mit Cetuximab oder Panitumumab (= Anti-EGFR-Therapie) vorbehandelt waren, zusammen.

Die Patienten mussten zu Studienbeginn einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 aufweisen. Patienten mit einem ECOG-PS von 2 oder höher wurden, wie auch bei der Studie CORRECT, nicht eingeschlossen.

Insgesamt wurden 204 Patienten randomisiert und im Verhältnis von 2:1 einer Behandlung mit Regorafenib + BSC (136 Patienten) oder Placebo + BSC (68 Patienten) zugeteilt. Die relevante Teilpopulation umfasste 50 Patienten im Regorafenib + BSC-Arm und 25 Patienten im Placebo + BSC-Arm. Die Stratifizierung der Patienten erfolgte bezüglich ihres Metastasierungstyps (Metastasen in einem Organ oder Metastasen in mehreren Organen) sowie bezüglich der Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung (≥ 18 Monate oder < 18 Monate).

Der Wirkstoff Regorafenib wurde in der Studie CONCUR zulassungsgemäß eingesetzt (160 mg [4 Tabletten à 40 mg] einmal täglich). Patienten im Placebo + BSC-Arm bekamen einmal täglich 4 identisch aussehende Tabletten. Regorafenib und Placebo wurden jeweils über einen Zeitraum von 3 Wochen verabreicht, gefolgt von einer Woche Behandlungspause, was zusammen einem Zyklus entspricht. Zusätzlich erhielten alle Patienten eine unterstützende Begleitbehandlung (BSC). Ausgeschlossen von BSC waren andere experimentelle oder zugelassene medikamentöse Anti-Tumor-Therapien. Die Behandlung erfolgte bis zur Krankheitsprogression, zum Tod oder zum Abbruch der Studienmedikation durch den Patienten oder den Arzt.

Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben. Darüber hinaus wurden patientenrelevante Endpunkte zu Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Nach Beenden der Studienmedikation erhielten in der Studie CONCUR bezogen auf die Gesamtpopulation 31 % der Patienten im Regorafenib + BSC-Arm und 43 % der Patienten im Placebo + BSC-Arm in der Nachbeobachtungsphase weitere systemische Anti-Tumor-Therapien (siehe Anhang B). Für die relevante Teilpopulation liegen solche Daten nicht vor. Wie auch in der Studie CORRECT wurden damit Anti-Tumor-Therapien ausgeschlossen, die möglicherweise zur Linderung von Symptomen Bestandteil von BSC hätten sein können.

Tabelle 6 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 6: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
CONCUR	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod
Morbidität	
EORTC QLQ-C30 (Symptomatik)	bis zum Ende der Studienbehandlung
EQ-5D VAS	bis zum Ende der Studienbehandlung
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC QLQ-C30 (Funktionen)	bis zum Ende der Studienbehandlung
Nebenwirkungen	
alle UE-Endpunkte	bis 30 Tage nach der letzten Studienbehandlung
CORRECT	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod
Morbidität	
EORTC QLQ-C30 (Symptomatik)	bis zum Ende der Studienbehandlung
EQ-5D VAS	bis zum Ende der Studienbehandlung
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC QLQ-C30 (Funktionen)	bis zum Ende der Studienbehandlung
Nebenwirkungen	
alle UE-Endpunkte	bis 30 Tage nach der letzten Studienbehandlung
BSC: best supportive care; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus	

Die geplante Nachbeobachtung der Patienten beider Studien für den Endpunkt Gesamtüberleben erfolgte bis zum Tod. Für die Studie CONCUR war die finale Analyse des Gesamtüberlebens nach 154 Todesfällen geplant; der entsprechende Datenschnitt erfolgte am 29.11.2013. Für die anderen eingeschlossenen Endpunkte war geplant, die Patienten bis zum Ende der Studienbehandlung zu beobachten – bis auf UE, für die die Patienten bis 30 Tage nach der letzten Studienbehandlung beobachtet werden sollten.

Tabelle 7 und Tabelle 8 zeigen die Charakteristika der Patienten in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulationen (Demografie) – RCT, direkter Vergleich: Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Gruppe	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Region Nordamerika, Westeuropa, Israel, Australien / Asien / Südamerika, Türkei, Osteuropa %	Ethnizität Kaukasier / Schwarze, Afroamerikaner / Asiaten / Amerikanische Indianer, Ureinwohner Alaskas / nicht berichtet / multiple %	Therapie- abbruch n (%)	Studien- abbruch n (%)
CONCUR							
Regorafenib + BSC	50	57 (k. A.)	38 / 62	0 / 100 / 0	0 / 0 / 100 / 0 / 0 / 0	k. A.	k. A.
Placebo + BSC	25	54 (k. A.)	56 / 44	0 / 100 / 0	0 / 0 / 100 / 0 / 0 / 0	k. A.	k. A.
CORRECT							
Regorafenib + BSC	505	61 (10)	38 / 62	83,2 / 13,7 / 3,2 ^a	77,6 / 1,2 / 15,0 / 0,2 / 5,7 / 0,2	448 ^{b, c} (88,7)	k. A.
Placebo + BSC	255	60 (10)	40 / 60	83,1 / 13,7 / 3,1 ^a	78,8 / 3,1 / 13,7 / 0,4 / 3,9 / 0	244 ^{b, d} (95,7)	k. A.
a: In den Zentren in Südamerika und der Türkei wurden keine Patienten randomisiert. b: Davon brachen 336 (75,0 %) der Patienten im Regorafenib + BSC-Arm und 205 (84,0 %) der Patienten im Placebo + BSC-Arm die Studie aufgrund von Krankheitsprogression ab (eigene Berechnung; Anzahl der Ereignisse ergibt sich als Summe der Patienten, bei denen der Grund für den Therapieabbruch „Krankheitsprogression“, „Krankheitsprogression – Radiologische Progression“ oder „Krankheitsprogression – klinische Progression“ war). c: Darin enthalten sind 7 (1,4 %) Todesfälle. d: Darin enthalten sind 4 (1,6 %) Todesfälle. BSC: best supportive care; k. A.: keine Angaben; MW: Mittelwert; m: männlich; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich; vs.: versus							

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen (Krankheitscharakteristika) – RCT, direkter Vergleich: Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Gruppe	N	Zeit zwischen Erstdiagnose der metastasierten Erkrankung und Randomisierung [Wochen] MW (SD)	ECOG-PS 0 / 1 n (%)	Lokalisation des Primärtumors Kolon / Rektum / Kolon und Rektum / nicht angegeben n (%)	KRAS-Mutation ja / nein / unbekannt n (%)
CONCUR					
Regorafenib + BSC	50	101,7 [26,6; 250,9] ^a	15 (30,0) / 35 (70,0)	27 (54) / 22 (44) / 1 (2) / 0 (0)	19 (38,0) / 18 (36,0) / 13 (26,0)
Placebo + BSC	25	101,6 [13,0; 211,0] ^a	7 (28,0) / 18 (72,0)	15 (60) / 9 (36) / 1 (4) / 0 (0)	7 (28,0) / 10 (40,0) / 8 (32,0)
CORRECT					
Regorafenib + BSC	505	151,7 (93,7)	265 (52,5) / 240 (47,5)	323 (64,0) / 151 (29,9) / 30 (5,9) / 1 (0,2)	273 (54,1) / 205 (40,6) / 27 (5,3)
Placebo + BSC	255	150,3 (89,2)	146 (57,3) / 109 (42,7)	172 (67,5) / 69 (27,1) / 14 (5,5) / 0 (0)	157 (61,6) / 94 (36,9) / 4 (1,6)
a: Angaben als MW [Min; Max] BSC: best supportive care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; KRAS: Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; m: männlich; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich; vs.: versus					

Die Charakterisierungsmerkmale waren zwischen den Behandlungsarmen der Studie CONCUR in der relevanten Teilpopulation ausgewogen. Die Patienten waren im Mittel 54 (Regorafenib + BSC-Arm) und 57 (Placebo + BSC-Arm) Jahre alt und damit im Mittel noch jünger als die der Studie CORRECT, die bereits vergleichsweise junge Patienten eingeschlossen hatte. Die Studie wurde ausschließlich in Asien durchgeführt. Es liegen keine Angaben zur Beobachtungsdauer sowie zu Therapie- und Studienabbrüchen für die relevante Teilpopulation der Studie CONCUR vor.

Die metastasierte Erkrankung war im Mittel seit etwa 2 Jahren diagnostiziert und bei mehr als der Hälfte der Patienten im Kolon lokalisiert. Zu Studienbeginn hatten 70 % (Regorafenib + BSC-Arm) und 72 % (Placebo + BSC-Arm) der Patienten einen ECOG-PS von 1; der KRAS-Mutationsstatus war bei 26 % und 32 % der Patienten unbekannt.

Obwohl die Behandlung mit Regorafenib gemäß Zulassung grundsätzlich für alle Tumortypen des Kolorektalkarzinoms infrage kommt, wurden in die Studie CONCUR nur Patienten mit Adenokarzinomen eingeschlossen. Dieser Tumortyp macht mit über 95 % den überwiegenden Anteil der Kolorektalkarzinome aus [5,6].

Tabelle 9 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
CONCUR	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
CORRECT	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
BSC: best supportive care; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus							

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für beide Studien als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Die in der Dossierbewertung A13-37 bereits beschriebene reduzierte Aussagekraft der Ergebnisse der Studie CORRECT trifft aus den gleichen Gründen auch auf die Studie CONCUR zu (siehe Abschnitt 2.7.2.4.1). Maßgeblicher Grund für die Unsicherheit ist, dass auch für die Studie CONCUR unklar bleibt, ob die im Rahmen der BSC ausgeschlossenen Anti-Tumor-Therapien gegebenenfalls zur Linderung von Symptomen Bestandteil von BSC

hätten sein können. Zudem schloss die Studie ausschließlich Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 ein. Insgesamt können daher maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der Belege ableitet.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3):

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik, gemessen über die Symptomskalen des European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30 (EORTC QLQ-C30)
 - Gesundheitszustand, gemessen über die European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions visuelle Analogskala (EQ-5D VAS)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - gemessen über die Funktionsskalen und den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende UE (SUE)
 - Abbruch wegen UE
 - schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UE

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte herangezogen hat (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). So hat der pU neben dem Surrogatendpunkt progressionsfreies Überleben (PFS) auch für die gesundheitsbezogene Lebensqualität die Dimensionen des EQ-5D eingeschlossen sowie weitere Operationalisierungen für schwere UE betrachtet statt nur CTCAE-Grad ≥ 3 . Spezifische UE hat der pU nicht explizit in seine Nutzenbewertung eingeschlossen. Darüber hinaus ordnete der pU die EQ-5D VAS der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu.

Für die Endpunkte Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität sind die vom pU vorgelegten Daten basierend auf Skalen des EORTC QLQ-C30 nicht verwertbar. Der pU hat, im Gegensatz zum Vorgehen in seinem ursprünglichen Dossier, keine Auswertungen herangezogen, die den Vorgaben des Manuals entsprechen.

Tabelle 10 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung standen.

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Endpunkte										
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30) ^a	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) ^b	SUE	Abbruch wegen UE	schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	Diarrhö (NCI CTCAE-Begriff, Grad 3)	Fatigue (NCI CTCAE-Begriff, Grad 3)	Exanthem (NCI CTCAE-Begriff, Grad 3)	Hand-Fuß-Syndrom (NCI CTCAE-Begriff, Grad 3)
CONCUR	ja	nein ^c	ja	nein ^c	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
CORRECT	ja	nein ^c	ja	nein ^c	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
a: gemessen über die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens Version 3.0 b: gemessen über die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens Version 3.0 c: keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3 BSC: best supportive care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; NCI: National Cancer Institute; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus											

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 11 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 11: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Studien-ebene	Endpunkte										
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30) ^a	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) ^b	SUE	Abbruch wegen UE	schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	Diarrhö (CTCAE-Grad 3)	Fatigue (CTCAE-Grad 3)	Exanthem (CTCAE-Grad 3)	Hand-Fuß-Syndrom (CTCAE-Grad 3)
CONCUR	N	N	- ^c	H ^d	- ^c	N	N	- ^e	- ^e	- ^e	H ^f	H ^f
CORRECT	N	N	- ^c	H ^g	- ^c	N	N	N	N	N	N	N

a: gemessen über die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens Version 3.0
b: gemessen über die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens Version 3.0
c: keine verwertbaren Daten vorhanden
d: aufgrund des unklaren Anteils fehlender Werte zu den Visiten nach Studienbeginn in der relevanten Teilpopulation; in der Gesamtpopulation fehlten zum Ende der Therapie die Werte für 25 % der randomisierten Patienten.
e: Aufgrund der Heterogenität werden Ergebnisse zu diesen Endpunkten nur aus der Studie CORRECT herangezogen; siehe Abschnitt 2.4.3.
f: aufgrund unbekannter Behandlungs- und damit Beobachtungsdauern; in der Gesamtpopulation war die mediane Behandlungsdauer mit 10,6 Wochen im Regorafenib + BSC-Arm 1,5-mal so lang wie die im Placebo + BSC-Arm mit nur 7 Wochen.
g: aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte (zum Ende der Therapie 48 % der randomisierten Patienten)
BSC: best supportive care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; H: hoch; N: niedrig; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

Für die Studie CONCUR wurde das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Gesamtüberleben, SUE und Abbruch wegen UE als niedrig und für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) als hoch eingestuft. Dies entspricht den Einschätzungen des pU. Für die jeweils spezifischen UE (CTCAE-Grad 3) Exanthem und Hand-Fuß-Syndrom wurde das Verzerrungspotenzial ebenfalls als hoch eingestuft. Diese Einschätzungen weichen von denen des pU ab, der die spezifischen UE nicht für die Nutzenbewertung herangezogen hat.

Für die Studie CORRECT wurde das Verzerrungspotenzial für die neu vorgelegten Daten zum Endpunkt Gesundheitszustand als hoch und für alle weiteren relevanten Endpunkte mit neuen Auswertungen mit verwertbaren Daten als niedrig eingestuft. Dies entspricht den Einschätzungen des pU.

Da für die Endpunkte Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität insgesamt und für die Studie CONCUR für die Endpunkte schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 sowie für die spezifischen UE Diarrhö und Fatigue keine verwertbaren Daten vorliegen, entfällt eine endpunktspezifische Einschätzung des Verzerrungspotenzials. Dies weicht vom pU ab, der für die von ihm eingeschlossenen Daten zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität jeweils ein hohes und zu schweren UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 ein niedriges Verzerrungspotenzial sah.

Die Begründung zur Einschätzung des Verzerrungspotenzials befindet sich in Abschnitt 2.7.2.4.2.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 12 bis Tabelle 15 fassen die Ergebnisse zum Vergleich von Regorafenib + BSC mit Placebo + BSC bei Patienten mit mKRK zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 12 zeigt die Ergebnisse zum Gesamtüberleben. Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven befinden sich in Anhang A. In Tabelle 13 sind die Ergebnisse zu stetigen Endpunkten dargestellt; Tabelle 14 und Tabelle 15 enthalten Ergebnisse zu UE.

Tabelle 12: Ergebnisse (Zeit bis zum Ereignis: Mortalität) – RCT, direkter Vergleich:
Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC

Endpunktkategorie	Regorafenib + BSC		Placebo + BSC		Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC	
Endpunkt	N	Mediane	N	Mediane	HR [95 %-KI]	p-Wert
Studie Datenschnitt		Überlebenszeit in Tagen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)		Überlebenszeit in Tagen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)		
Mortalität						
Gesamtüberleben						
CONCUR	50	183 [151; 403] 36 (72)	25	203 [105; 266] 22 (88)	0,68 [0,40; 1,18] ^a	0,186 ^b
CORRECT						
21.07.2011	505	196 [178; 222] 275 (54,5)	255	151 [134; 177] 157 (61,6)	0,77 [0,64; 0,94] ^c	0,011 ^d
13.11.2011	505	194 [177; 214] 369 (73,1)	255	152 [134; 178] 197 (77,3)	0,79 [0,66; 0,94] ^c	0,008 ^d
Gesamt ^e					0,78 [0,66; 0,92]	0,003
a: adjustiert bezüglich Vorhandensein von Organen mit Metastasen (solitär / multipel) und Zeit seit Diagnose der metastasierten Erkrankung (≥ 18 Monate, < 18 Monate) b: Log-Rank-Test c: adjustiert bezüglich Vorbehandlung mit Anti-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) d: eigene Berechnung; Wald-Test e: Meta-Analyse der Ergebnisse der Studie CONCUR und des Datenschnitts vom 13.11.2011 der Studie CORRECT BSC: best supportive care; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VEGF: vascular endothelial growth factor; vs.: versus						

Tabelle 13: Ergebnisse (stetige Endpunkte) – RCT, direkter Vergleich: Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC

Endpunktkategorie	Regorafenib + BSC			Placebo + BSC			Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC
Endpunkt	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende LS-MW ^b (SD)	N ^a	Werte Studienbeginn MW (SD)	Änderung Studienende LS-MW ^b (SD)	LS-MD [95 %-KI]; p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
Morbidität							
Symptome (EORTC QLQ-C30)	keine verwertbaren Daten ^c						
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)							
CONCUR	50	71,5 (17,4)	-2,52 (k. A.)	25	70,0 (18,5)	-4,38 (k. A.)	1,87 [-4,17; 7,90]; 0,543
CORRECT	472	67,3 (47,2)	-4,94 (k. A.)	235	65,8 (20,5)	-2,19 (k. A.)	0,14 [-0,34; 0,62]
Gesamt							-2,75 [-5,61; 0,11]; 0,060
							-0,06 [-0,21; 0,10]
							k. A.
							-0,04 [-0,19; 0,11]; p-Wert: 0,62 ^d
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	keine verwertbaren Daten ^c						
a: Anzahl Patienten mit einem Wert zu Studienbeginn und mindestens einem späteren Zeitpunkt							
b: MMRM-Auswertung							
c: aufgrund inadäquater Auswertung des Fragebogens EORTC QLQ-C30							
d: Gesamteffekt, KI und p-Wert berechnet aus Meta-Analyse							
BSC: best supportive care; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; LS-MD: Least Square-Mittelwertdifferenz; LS-MW: Least Square-Mittelwert; MMRM: Mixed Models for Repeated Measurements; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus							

Tabelle 14: Ergebnisse (Zeit bis zum Ereignis: Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC

Endpunktkategorie	Regorafenib + BSC		Placebo + BSC		Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC	
Endpunkt	N	Mediane Zeit in Tagen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit in Tagen [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]	p-Wert
Studie						
Nebenwirkungen						
SUE						
CONCUR	50	429 [120; n. e.] 17 (34)	25	n. e. [37; n. e.] 7 (28)	1,06 [0,43; 2,60]	0,903 ^{a, b}
CORRECT	500	139 [127; 169] 219 (43,8)	253	109 [90; n. e.] 100 (39,5)	0,91 [0,72; 1,16]	0,465 ^{a, b}
Gesamt					0,92 [0,73; 1,17] ^c	0,50 ^{b, c}
a: Log-Rank-Test b: Analyse auf Basis der Raten zeigt keinen qualitativen Unterschied; Relatives Risiko, KI und p-Wert (CMH-Test): Studie CONCUR: 1,21 [0,58; 2,54]; 0,602; Studie CORRECT: 1,11 [0,92; 1,33]; 0,263; Gesamt: 1,11 [0,93; 1,33]; 0,231 (eigene Berechnung aus Meta-Analyse) c: berechnet aus Meta-Analyse BSC: best supportive care; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus						

Tabelle 15: Ergebnisse (dichotome Endpunkte), Patienten mit Ereignis – RCT, direkter Vergleich: Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC

Endpunktkategorie	Regorafenib + BSC		Placebo + BSC		Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC
Endpunkt Studie	N	Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert
Nebenwirkungen					
UE (ergänzend dargestellt)					
CONCUR	50	50 (100)	25	22 (88)	–
CORRECT	500	498 (99,6)	253	245 (96,8)	–
Abbruch wegen UE					
CONCUR	50	5 ^a (10 ^b)	25	0 (0)	5,61 [0,32; 97,56]; 0,114 ^c
CORRECT	500	88 (17,6)	253	32 (12,7)	1,39 [0,96; 2,03]; 0,081 ^d
Gesamt					1,42 [0,98; 2,07]; 0,06 ^e
schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3					
CONCUR				keine verwertbaren Daten ^f	
CORRECT	500	390 (78,0)	253	124 (49,0)	1,59 [1,39; 1,82]; < 0,001 ^g
Diarrhö mit CTCAE-Grad 3					
CONCUR				keine verwertbaren Daten ^f	
CORRECT	500	41 (8,2)	253	5 (2,0)	4,15 [1,66; 10,37]; < 0,001 ^g
Fatigue mit CTCAE-Grad 3					
CONCUR				keine verwertbaren Daten ^f	
CORRECT	500	75 (15,0)	253	21 (8,3)	1,81 [1,14; 2,86]; 0,009 ^g
Exanthem mit CTCAE-Grad 3					
CONCUR	50	3 (6)	25	0 (0)	3,57 [0,19; 66,52]; 0,256 ^g
CORRECT	500	29 (5,8)	253	1 (0,4)	14,67 [2,01; 107,10]; < 0,001 ^g
Gesamt					9,39 [1,81; 48,60]; 0,008 ^h
Hand-Fuß-Syndrom mit CTCAE-Grad 3					
CONCUR	50	7 (14)	25	0 (0)	7,65 [0,45; 128,74]; 0,053 ^g
CORRECT	500	83 (16,6)	253	1 (0,4)	42,00 [5,88; 299,93]; < 0,001 ^g
Gesamt					23,91 [4,64; 123,15]; < 0,001 ^h
a: Diskrepante Angaben im Dossier; an anderer Stelle werden 7 Patienten mit Ereignis und die entsprechenden Berechnungen zu RR, KI und p-Wert (CMH-Test) angegeben: 7,65 [0,45; 128,74]; 0,051. Eine eigene Berechnung der entsprechenden Meta-Analyse zeigte keinen qualitativen Unterschied: 1,82 [0,53; 6,28]; 0,341.					
b: eigene Berechnung					
c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [7])					
d: CMH-Test					
e: berechnet aus Meta-Analyse					
f: Aufgrund der Heterogenität werden Ergebnisse zu diesen Endpunkten nur aus der Studie CORRECT herangezogen; siehe Abschnitt 2.4.3.					
g: eigene Berechnung von RR, KI (bei fehlenden Ereignissen in einem Behandlungsarm mit Stetigkeitskorrektur von 0,5 in beiden Behandlungsarmen) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [7])					
h: eigene Berechnung aus Meta-Analyse					
BSC: best supportive care; CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Mortalität***Gesamtüberleben***

Während sich für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie CONCUR auf Basis des Medians ein numerischer Unterschied zuungunsten von Regorafenib zeigt, liegt auf Basis des Hazard Ratios in dieser Studie ein numerischer Unterschied zugunsten von Regorafenib vor. Die Meta-Analyse der Studien CONCUR und CORRECT zeigt ein statistisch signifikantes Ergebnis, das nur unwesentlich von dem der Studie CORRECT allein abweicht. Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Regorafenib + BSC im Vergleich mit Placebo + BSC. Dies weicht von der Bewertung des pU ab, der einen Beleg für einen Zusatznutzen beansprucht.

Morbidität***Symptomatik***

Für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30) hat der pU keine verwertbaren Daten vorgelegt. Es ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Regorafenib + BSC im Vergleich mit Placebo + BSC; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Dies weicht insofern vom pU ab, als er die Daten zur Symptomatik in seine Bewertung einbezieht, auf deren Basis er dann aber keinen Zusatznutzen ableitet.

Gesundheitszustand

Die Meta-Analyse der Ergebnisse zum Endpunkt Gesundheitszustand (gemessen mittels EQ-5D VAS) zeigt zwischen den Behandlungsgruppen keinen statistisch signifikanten Unterschied. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Regorafenib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Dies entspricht der Einschätzung des pU, der diesen Endpunkt allerdings der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zuordnet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der pU legt im Dossier keine verwertbaren Daten für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels der Funktionsskalen und des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30) vor. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Regorafenib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Dies weicht insofern vom pU ab, als er die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität in seine Bewertung einbezieht, auf deren Basis er dann aber keinen Zusatznutzen ableitet.

Nebenwirkungen***SUE und Abbruch wegen UE***

Die Meta-Analyse der Ergebnisse zum Endpunkt SUE sowie zum Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt zwischen den Behandlungsgruppen jeweils keinen statistisch signifikanten Unter-

schied. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Regorafenib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC; ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 und spezifische UE (Diarrhö, Fatigue, Exanthem, Hand-Fuß-Syndrom [jeweils CTCAE-Grad 3])

Für den Endpunkt schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 liegen sowohl aus der Studie CORRECT als auch aus der Studie CONCUR Daten vor.

Für den Endpunkt schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 zeigt die Studie CORRECT ein statistisch signifikantes Ergebnis zuungunsten von Regorafenib + BSC im Vergleich mit Placebo + BSC. Wie in der Dossierbewertung A13-37 beschrieben, ist dieser Unterschied maßgeblich bedingt durch die patientenrelevanten schweren unerwünschten Einzelereignisse Diarrhö, Fatigue, Exanthem und Hand-Fuß-Syndrom. Im Gegensatz dazu traten in der Studie CONCUR keine als schwer klassifizierte Diarrhö- oder Fatigue-Ereignisse unter Regorafenib + BSC auf (siehe Anhang A). Für Diarrhö und Fatigue sind die Ergebnisse beider Studien dementsprechend jeweils heterogen; der Heterogenitätstest liefert jeweils einen p-Wert unter 0,2 (siehe Anhang A). Eine Zusammenfassung beider Studien ist daher für die Ereignisse Diarrhö und Fatigue nicht sinnvoll. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der Studie CORRECT, die im Gegensatz zur CONCUR-Studie teilweise in Europa durchgeführt wurde, herangezogen.

Da die Ergebnisse zu den Ereignissen Diarrhö und Fatigue in die Gesamtrate der schweren UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 wesentlich einfließen, wird für diesen Endpunkt ebenfalls nur das Ergebnis der Studie CORRECT betrachtet. Da sowohl für die Gesamtrate der schweren UE als auch für die Einzelereignisse Diarrhö und Fatigue ausschließlich die Daten aus der Studie CORRECT herangezogen werden, werden für die vorliegende Nutzenbewertung die bereits in der Erstbewertung herangezogenen Auswertungen mittels relativem Risiko (RR) betrachtet.

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Regorafenib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis der metaanalytischen Zusammenfassung der Ergebnisse beider Studien einen Beleg für einen höheren Schaden ableitet.

Für die spezifischen UE Exanthem und Hand-Fuß-Syndrom zeigt sich auf Basis der entsprechenden Meta-Analysen und für die spezifischen UE Diarrhö und Fatigue (jeweils CTCAE-Grad 3) auf Basis der Studie CORRECT jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Regorafenib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Regorafenib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC. Die Einschätzungen zu den 4 spezifischen UE Diarrhö, Fatigue, Exanthem und Hand-Fuß-Syndrom (jeweils CTCAE-Grad 3) weichen vom Vorgehen des pU ab, der diese Endpunkte nicht für seine Nutzenbewertung heranzieht.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Subgruppenanalysen zur Studie CONCUR wurden nicht herangezogen (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Subgruppenergebnisse zur Studie CORRECT sind in der Dossierbewertung A13-37 [3] dargestellt. Aus diesen ergab sich jeweils keine Konsequenz für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [8].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.4 präsentierte Datenlage ergibt für den Endpunkt Gesamtüberleben einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Regorafenib. Für den Endpunkt UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 und die darin eingehenden Endpunkte Diarrhö, Fatigue, Exanthem und Hand-Fuß-Syndrom (jeweils CTCAE-Grad 3) zeigt sich einen Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Regorafenib. Für die Endpunkte Symptome und gesundheitsbezogene Lebensqualität legte der pU keine verwertbaren Daten vor, obwohl ihm dies möglich gewesen wäre.

Ausgehend von diesen Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC

Endpunktkategorie Endpunkt	Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC Median der Zeit bis zum Ereignis bzw. Anteil Patienten mit Ereignis bzw. mittlere Veränderung Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtüberleben	Median: 183 bis 194 vs. 152 bis 203 Tage ^c HR: 0,78 [0,66; 0,92] p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: Mortalität $0,85 \leq KI_o < 0,95$ Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Morbidität		
Symptomatik (Symptomskalen des EORTC QLQ-C30)	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	LS-MW: -4,94 bis -2,52 vs. -4,38 bis -2,19 ^c Hedges' g: -0,04 [-0,19; 0,11] p = 0,62	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Funktionsskalen und globaler Gesund- heitsstatus des EORTC QLQ-C30	keine verwertbaren Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUE	Median: 139 bis 429 ^c vs. 109 Tage und n. e. ^d HR: 0,92 [0,73; 1,17] p = 0,50	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UE	Anteil: 10 % bis 17,6 % vs. 0 % bis 12,7 % ^c RR: 1,42 [0,98; 2,07] p = 0,06	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC (Fortsetzung)

Endpunktkategorie Endpunkt	Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC Median der Zeit bis zum Ereignis bzw. Anteil Patienten mit Ereignis bzw. mittlere Veränderung Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
schwere UE CTCAE-Grad $\geq 3^e$	Anteil: 78,0 % vs. 49,0 % RR: 1,59 [1,39; 1,82] RR ^f : 0,63 [0,55; 0,72] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Diarrhö CTCAE-Grad 3 ^e	Anteil: 8,2 % vs. 2,0 % RR: 4,15 [1,66; 10,37] RR ^f : 0,24 [0,10; 0,60] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Fatigue CTCAE-Grad 3 ^e	Anteil: 15,0 % vs. 8,3 % RR: 1,81 [1,14; 2,86] RR ^f : 0,55 [0,35; 0,88] p-Wert = 0,009 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 $\leq$ KI ₀ < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Exanthem CTCAE-Grad 3	Anteil: 5,8 % bis 6 % vs. 0 % bis 0,4 % ^c RR: 9,39 [1,81; 48,60] RR ^f : 0,11 [0,02; 0,55] p = 0,008 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Hand-Fuß- Syndrom CTCAE-Grad 3	Anteil: 14 % bis 16,6 % vs. 0 % bis 0,4 % ^c RR: 23,91 [4,64; 123,15] RR ^f : 0,04 [0,01; 0,22] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,75, Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich

a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen

b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI₀).

c: minimale und maximale Zeit bis zum Ereignis bzw. Anteile Patienten mit Ereignis bzw. mittlere Änderungen pro Behandlungsarm in den eingeschlossenen Studien

d: Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in der Studie CONCUR nicht erreicht.

e: Daten der Studie CONCUR wurden für die Ableitung des Zusatznutzens nicht herangezogen

f: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens

BSC: best supportive care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall, KI₀: obere Grenze Konfidenzintervall; LS-MW: Least Square-Mittelwert; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire Core-30; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 17 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Regorafenib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC

Positive Effekte	Negative Effekte
Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich (Mortalität: Gesamtüberleben)	Anhaltspunkt für einen größeren Schaden – Ausmaß: erheblich (schwere / schwerwiegende Nebenwirkungen: schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3; darunter Diarrhö, Exanthem, Hand-Fuß-Syndrom, jeweils mit CTCAE-Grad 3 – Ausmaß: erheblich; Fatigue mit CTCAE-Grad 3 – Ausmaß: beträchtlich)
BSC: best supportive care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; UE: unerwünschtes Ereignis	

Die vom pU vorgelegten Daten führen zu keiner qualitativen Änderung der Datenlage gegenüber der Erstbewertung von Regorafenib (siehe Dossierbewertung A13-37). Daher ändert sich auch die Bewertung des Zusatznutzens nicht. Diese lautete:

In der Gesamtschau ergeben sich positive und negative Effekte gleicher Ergebnissicherheit (Anhaltspunkt).

Auf der Seite der positiven Effekte liegt in der Kategorie Mortalität ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß beträchtlich vor. Auf der Seite der negativen Effekte wird in der Kategorie schwere / schwerwiegende Nebenwirkungen ein größerer Schaden mit dem Ausmaß erheblich (schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 , darunter mit CTCAE-Grad 3 Diarrhö, Exanthem und Hand-Fuß-Syndrom mit dem Ausmaß erheblich sowie Fatigue mit dem Ausmaß beträchtlich) erreicht. Auch wenn das Ausmaß für schwere / schwerwiegende Nebenwirkungen erheblich ist, wird dadurch der Mortalitätsvorteil von Regorafenib nicht gänzlich infrage gestellt.

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit mKRK einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Regorafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

Tabelle 18 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Regorafenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 18: Regorafenib: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Behandlung von erwachsenen Patienten mit mKRK, 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	BSC	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. BSC: best supportive care; EGFR: epidermal growth factor receptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; mKRK: metastasiertes Kolorektalkarzinom; VEGF: vascular endothelial growth factor		

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Ergänzende Informationen zur Umsetzung der Befristungsaufgaben

Der G-BA hat in den tragenden Gründen zum ersten Beschluss zu Regorafenib unter anderem Folgendes ausgeführt [9]:

„Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen Daten vorgelegt werden, die in einer klinischen Studie anhand patientenrelevanter Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität sowie zu Nebenwirkungen erhoben wurden und, bezüglich der bisherigen Nachweise zum Zusatznutzen von Regorafenib, neben der Mortalität und den Nebenwirkungen auch Aussagen zur krankheitsspezifischen Morbidität und 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.“

Diesen Anforderungen ist der pU im vorliegenden Dossier nicht nachgekommen. Zur krankheitsspezifischen Morbidität (Symptomatik) sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität legt der pU inadäquate Auswertungen unter Missachtung des Manuals des verwendeten Fragebogens (EORTC QLQ-C30) vor, obwohl er für die Auswertungen im ersten Dossier die Manual-Anforderungen noch beachtet hatte. Darüber hinaus legt er keine Studien vor, die Patienten mit einem ECOG-PS von 2 oder höher eingeschlossen haben.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

CONCUR

Bayer. Asian subjects with metastatic colorectal cancer treated with regorafenib or placebo after failure of standard therapy (CONCUR): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 28.05.2015 [Zugriff: 10.07.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01584830>.

Bayer HealthCare. IND 75,642 / BAY 73-4506 / regorafenib: pre-sNDA meeting information package [unveröffentlicht]. 2014.

Bayer HealthCare. 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): study 15808; integrated clinical study protocol; version 2.0 [unveröffentlicht]. 2012.

Bayer HealthCare. 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): study 15808; clinical study report [unveröffentlicht]. 2014.

Bayer HealthCare. 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): study 15808; statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2014. (Band Protocol No.: BAY No. 73-4506/15808).

Schwenke Consulting: Strategies and Solutions in Statistics. Regorafenib (Stivarga): Analysen zu Modul 4A [unveröffentlicht]. 2015.

CORRECT

Bayer. Patients with metastatic colorectal cancer treated with regorafenib or placebo after failure of standard therapy: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 28.05.2015 [Zugriff: 08.12.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01103323>.

Bayer. Patients with metastatic colorectal cancer treated with regorafenib or placebo after failure of standard therapy: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 28.05.2015 [Zugriff: 08.12.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01103323>.

Bayer HealthCare. 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): study 14387; statistical analysis plan; supplement 01/TLF; specification document [unveröffentlicht]. 2012.

Bayer HealthCare. 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: study 14387; clinical study report [unveröffentlicht]. 2012.

Bayer HealthCare. 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: study 14387; statistical analysis plan; amendment 01 [unveröffentlicht]. 2011.

Bayer HealthCare. 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; study 14387; integrated clinical study protocol; version 4.0 [unveröffentlicht]. 2011.

Bayer HealthCare. Study 14387: clinical study report; 14.2 descriptive OS update based on 13Nov2011 data cutoff [unveröffentlicht]. 2012.

Bayer HealthCare. Study 14387: clinical study report; 16.1.9.2 ad-hoc Germany reimbursement statistical analysis [unveröffentlicht]. 2011.

Bayer HealthCare. Study 14387: clinical study report; 16.1.9.2 Germany reimbursement statistical analysis 2 [unveröffentlicht]. 2011.

Bayer HealthCare. Study 14387: clinical study report; 16.1.9.2 Germany reimbursement statistical analysis 3 [unveröffentlicht]. 2011.

Bayer HealthCare. Study 14387: clinical study report; 16.1.9.2 OS update2 based on 13Nov2011 data cutoff [unveröffentlicht]. 2011.

Bayer HealthCare. Study 14387: odds ratios for safety endpoints [unveröffentlicht]. 2011.

Schwenke Consulting: Strategies and Solutions in Statistics. Regorafenib (Stivarga): Analysen zu Modul 4A [unveröffentlicht]. 2015.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

Die Angaben des pU in seinem Dossier werden im Folgenden – sofern nicht anders angegeben – nur dann kommentiert, wenn sie nicht schon in der ersten Nutzenbewertung von Regorafenib im vorliegenden Anwendungsgebiet (siehe Dossierbewertung A13-37) kommentiert wurden, sich im Vergleich zu dieser unterscheiden oder ergänzt werden oder sich auf die vom pU neu vorgelegte Studie CONCUR beziehen. Ansonsten sei auf die erste Nutzenbewertung verwiesen.

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt wie für die erste Nutzenbewertung von Regorafenib im vorliegenden Anwendungsgebiet BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie. Unter BSC ist die Therapie zu verstehen, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Damit schließt sich der pU der Festlegung des G-BA an. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiaauswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung und Einschlusskriterien entsprechen weitgehend denen der ersten Nutzenbewertung von Regorafenib im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der pU passt die Nennung der Endpunkte, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind, im Vergleich zur ersten Nutzenbewertung an. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der patientenrelevanten Endpunkte in die vorliegende Nutzenbewertung ist in Abschnitt 2.7.2.4.3 zu finden.

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Verzerrungsaspekte

Die Angaben des pU zum Vorgehen bei der Bewertung von Verzerrungsaspekten befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCT. Er bezieht sich für die

Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Dieser Methodik wird gefolgt.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die Angaben des pU zur Darstellung von Studiendesign und Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Das Vorgehen des pU entspricht seinem Vorgehen in seinem ersten Dossier zu Regorafenib im vorliegenden Anwendungsgebiet. Die abschließende Auswahl der für die Bewertung des Zusatznutzens von Regorafenib relevanten Endpunkte erfolgt unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung und wird in Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Nutzenbewertung dargestellt.

Statistische Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers. In Abschnitt 4.2.5.2 wird darüber hinaus die statistische Auswertung pro Endpunkt beschrieben.

Falls notwendig, wurden bei dichotomen Endpunkten eigene Berechnungen von RR, Konfidenzintervall und p-Wert nachträglich vorgenommen. In Fällen, in denen in einem Behandlungsarm keine Ereignisse auftraten, wurden RR und das zugehörige Konfidenzintervall mit einer Stetigkeitskorrektur von 0,5 in beiden Behandlungsarmen berechnet.

Meta-Analysen

Der pU beschreibt in Abschnitt 4.2.5.3 in Modul 4 A des Dossiers die statistische Methodik zur Durchführung von Meta-Analysen und zum Umgang mit Heterogenität. Dieser Methodik wird gefolgt.

Sensitivitätsanalysen

Das Dossier enthält in Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.4 Angaben zu der für Sensitivitätsanalysen eingesetzten Methodik und dazu, für welche Faktoren Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse der einzelnen Studien durchgeführt wurden. Der Methodik wird gefolgt; die Auswahl der Faktoren ist nachvollziehbar.

Aus der Gesamtheit der patientenrelevanten Endpunkte liefert der pU für den Endpunkt Gesamtüberleben die Ergebnisse zu beiden Datenschnitten der Studie CORRECT sowie auf Ebene der Meta-Analyse mit der Studie CONCUR.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Wie in Abschnitt 2.7.2.4.3 beschrieben, stellen die vom pU vorgelegten Daten zur Studie CONCUR das Ergebnis der Dossierbewertung A13-37 aus mehreren Gründen nicht infrage. Auf eine Betrachtung und Kommentierung der Methodik und Durchführung von Subgruppenanalysen zur relevanten Teilpopulation der Studie CONCUR und folglich auf Meta-Ebene wird daher verzichtet.

Indirekte Vergleiche

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Studienliste des pU

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Recherche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategie in Embase in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurde.

Bei der Recherche in Embase (DIMDI) wurden die Referenzen, die im Feld „Dokument Typ“ den Eintrag „review“ oder „short survey“ haben, mit einer NOT-Verknüpfung ausgeschlossen. In der Literatur [10,11] wird kontrovers diskutiert, ob ein solcher Ausschluss bestimmter Publikationstypen mit einer NOT-Verknüpfung ein adäquates Vorgehen darstellt (Modul 4 A, Anhang 4-A1, Tabelle 4-217).

Zudem hat der pU in Embase für die Einschränkung der Suche auf den Studientyp keinen validierten Studienfilter verwendet.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCT durch.

Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Es ist fraglich, ob die Suchen in ClinicalTrials.gov und im EU Clinical Trials Register in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden. Der pU hat mit den Suchbegriffen „mcr OR metastatic“ in ClinicalTrials.gov beziehungsweise mit „metastatic“ im EU Clinical Trials Register die Suchen stark eingeschränkt. Dies führt dazu, dass Registereinträge zu Studien zum mKRK durch die Suche des pU in ClinicalTrials.gov nicht vollständig gefunden werden, beispielsweise derjenige zur Studie COAST [NCT01939223].

Des Weiteren ist die verwendete Suchsyntax im EU Clinical Trials Register umfangreich. Die Erfahrungen zeigen, dass das Studienregister bei solch komplexen Suchanfragen Fehler produziert und nicht zuverlässig arbeitet. Eine Überprüfung der Suchsyntax des pU war nicht möglich, da die vom pU angegebene Suchsyntax eine Fehlermeldung produziert.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCT ist nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Es wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1) des Dossiers.

Der Studienpool des pU enthält die beiden RCT CONCUR und CORRECT, in denen erwachsene Patienten mit mKRK mit Regorafenib + BSC oder mit Placebo + BSC behandelt wurden. Der Einschätzung des pU zur Relevanz dieser beiden Studien wird gefolgt.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel**2.7.2.4.1 Studiendesign und Population**

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.1) des Dossiers.

Das Studiendesign und die Patientenpopulation der Studie CONCUR sind in Abschnitt 2.3.2 beschrieben.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU äußert sich zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext im Hinblick darauf, dass die Studie CONCUR ausschließlich in Asien durchgeführt wurde und keine Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 einschließt.

Übertragbarkeit der Ergebnisse einer asiatischen Studienpopulation

Der pU beschreibt in Modul 4 A in den Abschnitten 4.3.1.2.1 und 4.3.1.3.3.1, warum er die Ergebnisse der ausschließlich in Asien durchgeführten Studie CONCUR als auf eine kaukasische (mitteleuropäische) Bevölkerung übertragbar ansieht. Dafür führt er mehrere Gründe auf.

Der pU beschreibt, dass sich keine behandlungsrelevanten interethnischen Unterschiede zwischen den Studien CONCUR und CORRECT gezeigt hätten. Dies habe eine sorgfältige Analyse von intrinsischen und extrinsischen Faktoren, die das Therapieansprechen beeinflussen könnten, ergeben. Der pU beschreibt weiterhin, dass die Ähnlichkeit der Ergebnisse zwischen den beiden Studien CONCUR und CORRECT auf eine „ethnische Insensitivität“ von Regorafenib hinweise. Dabei bezieht er sich auf Ergebnisse zu den Endpunkten Gesamtüberleben, PFS und UE sowie auf die Pharmakokinetik von Regorafenib. Zur Darlegung, dass Ergebnisse zu UE zwischen Asiaten und Nicht-Asiaten ähnlich sind, stellt der pU Daten zu UE getrennt für diese Populationen dar. Dies nimmt er auf Basis eines Pools aus der jeweiligen Gesamtpopulation der Studien CONCUR und CORRECT sowie einer weiteren Studie GRID vor. Bei dieser Studie handelt es sich laut pU um die Zulassungsstudie von Regorafenib im Anwendungsgebiet zu gastrointestinalen Stromatumoren. Weitere Angaben zur Studie macht der pU nicht. Es ist nicht nachvollziehbar, warum der pU für diese Analysen die Gesamtpopulation der Studie CONCUR heranzieht, obwohl er für sein Dossier aus nachvollziehbaren Gründen nur eine Teilpopulation für die vorliegende Fragestellung für relevant hält. Es bleibt ebenso unklar, warum der pU die Studie GRID in seine Betrachtung einbezieht, obwohl diese außerhalb des für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Anwendungsgebiets durchgeführt wurde. Schließlich zeigen die Ergebnisse zu den Einzelereignissen Diarrhö und Fatigue, dass von einer generellen Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie CONCUR aufgrund eines Vergleichs mit den Ergebnissen der Studie CORRECT nicht ausgegangen werden kann.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2

In Modul 4 A in Abschnitt 4.3.2.3 führt der pU aus, warum die von ihm vorgelegten Daten an Patienten mit einem ECOG-PS von 0 und 1 aus seiner Sicht repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext sind, der auch Patienten mit einem höheren ECOG-PS umfasst und für die Regorafenib ebenfalls zugelassen ist. Der pU beschreibt aus einer einzelnen Studie (die Beobachtungsstudie RECORA [12]) einen Anteil an Patienten von bereits 19,3 % mit einem ECOG-PS ≥ 2 im Versorgungsalltag. Da dieser Anteil unter 20 % läge, so der pU, würden die

im Dossier vorgelegten Ergebnisse für Patienten mit einem ECOG-PS von 0 und 1 als repräsentativ für die Gesamtpopulation an Patienten mit mKRK angesehen.

Der Argumentation des pU wird nicht gefolgt. Ein Anteil von 19,3 % mit ECOG-PS ≥ 2 im deutschen Versorgungsalltag ist nicht zu vernachlässigen. Zudem können die vom pU präsentierten Zahlen nicht nachvollzogen werden, da er hierzu weder publizierte noch unpublizierte Ergebnisdarstellungen vorlegt. Darüber hinaus wurden laut Studienprotokoll in die Studie ausschließlich Patienten in der Dritt- oder Viertlinientherapie in die RECORA-Studie eingeschlossen. Der pU macht darüber hinaus keine Angaben zum Patientenanteil mit ECOG-PS ≥ 2 ab der Fünftlinientherapie im Versorgungskontext und ob diese Patienten im Versorgungsalltag mit Regorafenib behandelt werden würden.

Der pU gibt zudem an, das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) habe bestätigt, dass eine erneute klinische Studie im Vergleich zu BSC bei Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 aus medizinischen und ethischen Gründen nicht durchgeführt werden könne. Auf Basis der vom pU vorgelegten Dokumente des BfArM, die nicht öffentlich zugänglich sind, ist diese Schlussfolgerung des pU jedoch nicht nachvollziehbar.

Insgesamt ergibt sich aus der Argumentation des pU nicht, dass die Daten aus den von ihm vorgelegten Studien an Patienten mit ECOG-PS 0 und 1 auf Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragbar sind.

Mittleres Patientenalter in der Studie CONCUR

Das mittlere Patientenalter in der Teilpopulation der Studie CONCUR (57 Jahre im Regorafenib + BSC- und 54 Jahre im Placebo + BSC-Arm) lag unterhalb des mittleren Alters in der Studie CORRECT (61 Jahre im Regorafenib + BSC- und 60 Jahre im Placebo + BSC-Arm). Wie vom G-BA in den tragenden Gründen zum Beschluss der Erstbewertung zu Regorafenib im vorliegenden Anwendungsgebiet formuliert, liegt das mittlere Alter der Patienten in der Studie CORRECT bereits deutlich unter dem mittleren Erkrankungsalter für das vorbehandelte mKRK der Patienten in Deutschland [9]. Der pU äußert sich nicht explizit zu diesem Aspekt der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext.

2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu den eingeschlossenen Studien, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 A (Anhang 4-E).

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist für die Studie CONCUR vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der pU schätzt es als niedrig ein. Der Bewertung wird gefolgt.

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben für die Studie CONCUR als niedrig. Dieser Bewertung wird gefolgt.

Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) legt der pU sowohl für die Studie CORRECT als auch für die Studie CONCUR Auswertungen auf Basis von gemischten Modellen mit wiederholten Messungen (MMRM) vor. Dabei gehen pro Patient der beobachtete Wert zu Studienbeginn und die für ihn zu späteren Zeitpunkten erhobenen Werte ein. Das Verzerrungspotenzial für das Ergebnis aus der Studie CORRECT wird wegen des hohen Anteils fehlender Werte – insbesondere zum Ende der Therapie (Regorafenib + BSC: 47,9 % vs. Placebo + BSC: 47,5 %) – als hoch bewertet. Für die relevante Teilpopulation der Studie CONCUR berichtet der pU den Anteil fehlender Werte zu den Zeitpunkten nach Studienbeginn nicht. Diese Angaben liegen nur für die Gesamtpopulation vor. Zum Ende der Behandlung waren es hier 23,5 % im Regorafenib + BSC-Arm und 27,9 % im Placebo + BSC-Arm. Aus diesen Gründen werden die Ergebnisse auch in diesem Fall als potenziell hoch verzerrt angesehen. Dies entspricht der Bewertung des pU.

Die Auswertungen zu den Endpunkten Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität (anhand der Symptom- und Funktionsskalen / globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30) sind nicht adäquat, siehe Abschnitt 2.7.2.4.3. Daher erfolgt für diese Endpunkte keine Kommentierung der Bewertung des Verzerrungspotenzials.

Den Endpunkt SUE analysiert der pU aufgrund unterschiedlicher Behandlungsdauern und damit Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen für beide Studien auf Basis der Zeit bis zum ersten Ereignis. Für die Studie CORRECT lagen solche Auswertungen für die erste Nutzenbewertung nicht vor. Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial als niedrig. Dieser Einschätzung wird gefolgt, obwohl die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven nicht vorlagen.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE legt der pU für die Studie CONCUR Auswertungen mittels beobachteter Raten vor. Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial als niedrig. Dieser Einschätzung wird gefolgt.

Die Ergebnisse zur Gesamtrate der schweren UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 in der Studie CONCUR waren nicht verwertbar; daher entfällt die Kommentierung der Bewertung des Verzerrungspotenzials für diesen Endpunkt.

Über die vom pU herangezogenen Endpunkte hinaus wurden zusätzlich die spezifischen UE Diarrhö, Fatigue, Exanthem und Hand-Fuß-Syndrom für die vorliegende Bewertung herangezogen und das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse auf Basis von Raten nachträglich bewertet. Allerdings wurden aus der Studie CONCUR die Ergebnisse zu den UE Diarrhö und Fatigue nicht herangezogen (siehe Abschnitt 2.4.3); daher entfällt eine entsprechende endpunktbezogene Bewertung des Verzerrungspotenzials. Für die Studie CORRECT wird es für diese beiden Endpunkte als niedrig eingestuft. Für die Endpunkte Exanthem und Hand-

Fuß-Syndrom wird das Verzerrungspotenzial aufgrund der unbekannten Behandlungs- und damit Beobachtungsdauern in der relevanten Teilpopulation der Studie CONCUR – anders als in der Studie CORRECT – als hoch eingestuft.

Für vom pU betrachtete Endpunkte, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden, erfolgt an dieser Stelle keine Kommentierung der Bewertung des Verzerrungspotenzials. Gleiches gilt für die Gesamtrate UE, da diese als nicht interpretierbar angesehen und lediglich deskriptiv dargestellt wird.

2.7.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

Berücksichtigte Endpunkte

Die Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität aller im Dossier beschriebenen Endpunkte wurden geprüft. Die Ergebnisse dieser Prüfung werden im Folgenden dargestellt. Dabei wird jeweils beschrieben, welche Endpunkte und gegebenenfalls Operationalisierungen in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen und – falls vom Vorgehen des pU abweichend – ausgeschlossen wurden. Wie bereits zu Beginn von Abschnitt 2.7 beschrieben, werden nur solche Aspekte kommentiert, die sich auf die Studie CONCUR beziehen oder über die Dossierbewertung A13-37 hinausgehen. Endpunkte, die der pU ergänzend darstellt, aber explizit nicht in seine Nutzenbewertung einschließt, werden nachfolgend nicht kommentiert (Krankheitskontrolle, objektive Ansprechrates [ORR], Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS).

Mortalität

- Gesamtüberleben: eingeschlossen

Mortalität / Morbidität

- PFS: nicht eingeschlossen

Zur Begründung siehe Dossierbewertung A13-37.

Morbidität

- Symptomatik, gemessen über die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 (Version 3.0): eingeschlossen

Im ursprünglichen Dossier lagen für die Studie CORRECT Auswertungen des EORTC QLQ-C30 vor, in denen die fehlenden Werte nicht adäquat berücksichtigt wurden (siehe A13-37). Dies wird im Dossier zur vorliegenden Nutzenbewertung durch Auswertungen auf Basis von MMRM adressiert. Diese Auswertungen sind allerdings aus einem anderen Grund nicht adäquat, da sie – im Gegensatz zum Vorgehen im ursprünglichen Dossier – von den Vorgaben des Manuals [13] abweichen: Einerseits liegen Auswertungen nur separat für jede Frage des EORTC QLQ-C30 vor, obwohl 3 Symptomskalen (Müdigkeit, Übelkeit und

Erbrechen, Schmerzen) aus mehreren Fragen bestehen, die daher zusammengefasst werden müssen. Andererseits legt der pU für jede Frage nur Rohwert-Auswertungen vor, die gemäß Manual in eine Skala von 0 bis 100 transformiert werden müssen. Dabei beschreibt ein hoher Wert eine hohe Symptomlast.

- Gesundheitszustand, gemessen über die EQ-5D VAS: eingeschlossen

Der EQ-5D besteht aus 5 Einzeldomänen, die in einem Nutzwert zusammengefasst werden, und einer VAS, die den globalen Gesundheitszustand abfragt [14]. Der pU präsentiert die EQ-5D VAS in Modul 4 A seines Dossiers als Endpunkt zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die EQ-5D VAS erfasst jedoch den Gesundheitszustand und wird daher in der vorliegenden Nutzenbewertung als Morbiditätsendpunkt eingeschlossen. Dabei schätzt der Patient seinen Gesundheitszustand auf der VAS zwischen 0 (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) und 100 (denkbar bester Gesundheitszustand) ein.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen über die Funktionsskalen sowie den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 (Version 3.0): eingeschlossen

Der pU legt sowohl für die Studie CONCUR als auch für die Studie CORRECT Auswertungen auf Basis von MMRM vor. Für die Studie CORRECT lagen diese in der ersten Nutzenbewertung nicht vor. Die vom pU vorgelegten Auswertungen sind aus den bereits oben für die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 beschriebenen Gründen nicht adäquat. So liegen, obwohl alle Funktionsskalen aus mehreren Fragen bestehen, Auswertungen nur separat für jede Frage und nur als Rohwerte vor. Dies weicht vom Vorgehen des pU im ursprünglichen Dossier ab, in dem er Auswertungen vorlegte, die den Vorgaben des Manuals zum EORTC QLQ-C30 entsprechen.

- EQ-5D: nicht eingeschlossen

Der pU zieht die 5 Einzeldomänen des EQ-5D (Beweglichkeit / Mobilität, für sich selbst sorgen, allgemeine Tätigkeit, Schmerzen / körperliche Beschwerden, Angst / Niedergeschlagenheit) in seiner Nutzenbewertung zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität heran. Jeder einzelnen Domäne ordnen Patienten mittels einer Bewertungsskala eine von 3 Ausprägungen funktionaler Beeinträchtigung zu (keine Probleme, einige Probleme, starke oder extreme Probleme), woraus dann der sogenannte Nutzwert erstellt wird.

Der pU stellt in Modul 4 A ausschließlich die Ergebnisse der 5 Einzeldomänen dar, nicht aber auch den Nutzwert. Aus den Studienunterlagen gehen keine Informationen hervor, dass der Bildung des Nutzwerts Patienten zugrunde lagen. Aus diesem Grund ist der EQ-5D für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht relevant.

Die VAS des EQ-5D wurde unter der Endpunktkategorie Morbidität eingeschlossen.

Nebenwirkungen

- Gesamtrate UE: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UE wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UE wird lediglich ergänzend dargestellt.

- SUE: eingeschlossen
- Abbruch wegen UE: eingeschlossen
- schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3): eingeschlossen
- schwere UE (CTCAE-Grad 3 + 4 und CTCAE-Grad ≥ 4): nicht eingeschlossen

Die beiden Operationalisierungen CTCAE-Grad 3 + 4 und ≥ 4 für den Endpunkt schwere UE werden nicht eingeschlossen, da die UE der Grade 3 + 4 bereits in der eingeschlossenen Operationalisierung CTCAE-Grad ≥ 3 enthalten sind und zudem die Operationalisierung über CTCAE-Grad 3 + 4 den CTCAE-Grad 5 nicht beinhaltet. Die Operationalisierung CTCAE-Grad ≥ 4 hingegen schließt schwere UE des CTCAE-Grads 3 aus.

- spezifische UE: eingeschlossen

Die Auswahl spezifischer UE für die Nutzenbewertung erfolgte zum einen anhand der in den relevanten Studien aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen und unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz. Zum anderen konnten auch solche spezifische UE ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind. Auf Basis dieser Methodik wurden folgende spezifische UE (National Cancer Institute [NCI] CTCAE-Begriffe) ausgewählt: Diarrhö, Fatigue, Exanthem und Hand-Fuß-Syndrom (jeweils CTCAE-Grad 3).

Die 4 oben genannten spezifischen UE wurden bereits in der ersten Nutzenbewertung auf Basis der Studie CORRECT identifiziert. Dem Dossier sind für die Studie CORRECT Auswertungen zu Inzidenzen der Einzelereignisse der CTCAE-Grade 3, 4 und 5 zu entnehmen. Darunter sind allerdings jeweils nur Patienten mit Ereignis des höchsten Grads dokumentiert (siehe auch Addendum zum Auftrag A13-37 [15]). Für die relevante Teilpopulation der Studie CONCUR liefert der pU für Einzelereignisse keine Analyse für die CTCAE-Grade ≥ 3 .

Kommentare zu Ergebnissen

Der pU legt fast zu allen bereits in der Dossierbewertung A13-37 eingeschlossenen Endpunkten Daten aus der Studie CONCUR für die relevante Teilpopulation vor. Es fehlten Auswertungen für Einzelereignisse der UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 .

Zusätzlich zu den Ergebnissen aus der Studie CONCUR legt der pU neue Auswertungen zu Endpunkten der Studie CORRECT vor. Betroffen sind neue Auswertungen des EORTC QLQ-C30 (die nun aus anderen Gründen nicht verwertbar sind), des EQ-5D VAS sowie der

UE des CTCAE-Grads ≥ 3 . Darüber hinaus liefert der pU Überlebenszeitanalysen für weitere eingeschlossene Endpunkte, für die er für das ursprüngliche Dossier eine Analyse auf Basis der Vierfeldertafel vorgelegt hatte. Von diesen Überlebenszeitanalysen wurde diejenige für den Endpunkt SUE herangezogen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die vom pU vorgelegten Auswertungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind nicht adäquat (siehe oben). Es ist jedoch zu beachten, dass selbst bei adäquater Auswertung des EORTC QLQ-C30 die Ergebnisse für die relevante Teilpopulation der Studie CONCUR nicht interpretierbar wären. Grund hierfür ist, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität durch die UE Diarrhö und Fatigue maßgeblich beeinflusst wird und die zugehörigen Ergebnisse zur relevanten Teilpopulation der Studie CONCUR in Anbetracht der Heterogenität nicht herangezogen werden (siehe Abschnitt 2.4.3).

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Ergebnisse nach Subgruppenmerkmalen und anderen Effektmodifikatoren werden nicht kommentiert. Für die vorliegende Bewertung werden die entsprechenden Ergebnisse der Studie CONCUR nicht betrachtet. Die Gründe dafür liegen darin, dass die Studie CONCUR keine Informationen, die auf Basis der Studie CORRECT fehlen, liefert. So wurden auch in die Studie CONCUR, wie in die Studie CORRECT, keine Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 eingeschlossen. Außerdem bleibt auch für die Studie CONCUR unklar, ob die im Rahmen der BSC ausgeschlossenen Anti-Tumor-Therapien gegebenenfalls zur Linderung von Symptomen Bestandteil der BSC hätten sein können. Darüber hinaus ist die relevante Teilpopulation der Studie CONCUR deutlich kleiner als die Population der Studie CORRECT. Insgesamt können die Subgruppenergebnisse der Studie CONCUR aus den oben genannten Gründen die Subgruppenergebnisse der Studie CORRECT nicht infrage stellen.

2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Regorafenib herangezogen.

2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Regorafenib herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Der pU diskutiert in Modul 4 A in Abschnitt 4.3.2.3 den Versorgungsanteil von Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 . Der Kommentar hierzu befindet sich in der vorliegenden Nutzenbewertung in Abschnitt 2.7.2.4.1.

Auf die Kommentierung von Angaben zu vom pU als PFS-unterstützende benannte Endpunkte im oben genannten Abschnitt von Modul 4 A wird verzichtet, da sie – in Übereinstimmung mit dem Vorgehen des pU – nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Die Angaben des pU in diesem Abschnitt beziehen sich in gleicher Weise auf die Studien CONCUR und CORRECT; sie wurden – für die Studie CORRECT – bereits in der Dossierbewertung A13-37 kommentiert; diese Kommentare gelten weitgehend auch für die Studie CONCUR. Zu spezifischen Aspekten zur Studie CONCUR siehe unten. Insgesamt geht der pU von einer hohen Ergebnissicherheit aus.

Die Einschätzung des Verzerrungspotenzials stimmt für die Endpunkte in der Studie CONCUR mit der Einschätzung des pU überein. Darüber hinaus wurde für die vorliegende Dossierbewertung auch für die eingeschlossenen spezifischen UE das Verzerrungspotenzial bewertet (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2).

Abweichend vom pU werden die von ihm aus den Studien CONCUR und CORRECT neu vorgelegten Ergebnisse zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die mittels des EORTC QLQ-C30 erhoben wurden, als nicht verwertbar angesehen (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Für die Nutzenbewertung von Regorafenib liegen somit weiterhin keine verwertbaren Daten zu Symptomen und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor.

Wie auch schon in der Dossierbewertung A13-37 für die Studie CORRECT kommentiert, ist im Gegensatz zur Einschätzung des pU die Gesamtaussage zum Zusatznutzen aus mehreren Gründen unsicher. Diese Unsicherheit wird durch die vom pU neu gelieferten Daten nicht reduziert (siehe für eine detaillierte Beschreibung der Gründe Abschnitt 2.7.2.4.1). Maßgeblich sind das die gleichen Gründe wie für die Studie CORRECT: Die Unsicherheit beruht ebenfalls auf dem Ausschluss von Anti-Tumor-Therapien im Rahmen der BSC (siehe Abschnitt 2.3.2). Zusätzlich fand auch in der Studie CONCUR eine Beschränkung der Studienpopulation auf Patienten mit einem ECOG-PS 0 oder 1 statt.

Auf Basis der vom pU vorgelegten Daten ist daher maximal die Ableitung eines Anhaltspunktes für einen Zusatznutzen möglich.

2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU beansprucht einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Regorafenib im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der vom pU beanspruchte Zusatznutzen beruht auf der Abwägung der Ergebnisse zum Gesamtüberleben und zu Nebenwirkungen, aber auch auf den Ergebnissen zu PFS.

Der pU argumentiert, die Einschränkungen durch die UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 seien relevant, träten jedoch frühzeitig auf und seien gut beherrschbar, sodass sie den Zusatznutzen im Gesamtüberleben nicht einschränkten. Dieser Argumentation des pU wird nicht gefolgt, da die unter Regorafenib auftretenden schweren UE gemäß CTCAE-Klassifikation zu einer deutlichen Einschränkung der Alltagsaktivitäten der Patienten führen.

Abweichungen vom Vorgehen des pU und den für die Nutzenbewertung herangezogenen Endpunkten ergeben sich aus vorangegangenen Kommentaren (siehe Abschnitt 2.7.2.4). Verwertbare Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Symptomen liegen weiterhin nicht vor. Zudem wurden die folgenden Unsicherheiten durch die neu vorgelegten Daten nicht gelöst, sodass die Aussagesicherheit weiterhin reduziert ist: Ausschluss von Anti-Tumor-Therapien im Rahmen der BSC, die möglicherweise zur Linderung von Symptomen Bestandteil von BSC hätten sein können, und Beschränkung der Patientenpopulation auf Patienten mit einem ECOG-PS 0 oder 1. Abweichend von der Sicht des pU werden die Ergebnisse von Patienten mit einem ECOG-PS 0 oder 1 nicht als repräsentativ für alle Patienten, also auch Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 , im vorliegenden Anwendungsgebiet angesehen.

Die detaillierte Bewertung zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Regorafenib ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Regorafenib eingesetzt.

2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Der pU bezieht sich in Modul 4 A, Abschnitt 4.5.2, auf die von ihm in Modul 4 A, Abschnitt 4.3.2.3, vorgelegte Studie RECORA. Da der G-BA in seinem Beschluss zur Befristung des

Beschlusses zur ersten Nutzenbewertung von Regorafenib im vorliegenden Anwendungsgebiet Daten zu Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 gefordert habe, habe der pU eine noch laufende „nicht-interventionelle“ Studie vorgelegt und die entsprechenden Versorgungsanteile von Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 berichtet (siehe Kommentierung in Abschnitt 2.7.2.4.1).

2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Eine Kommentierung der Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte findet sich in Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Bewertung.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt das Kolorektalkarzinom nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation von Regorafenib besteht laut Fachinformation aus erwachsenen Patienten mit mKRK, 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 [4].

Der pU operationalisiert dies als Patienten mit Kolorektalkarzinom im Krankheitsstadium IV gemäß der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC) [16], die verfügbare Therapieoptionen bereits durchlaufen haben bzw. für diese nicht infrage kommen. Diese Auffassung deckt sich mit der Einschätzung des G-BA, wonach es sich bei der Zielpopulation um Patienten in einem fortgeschrittenen Behandlungsstadium handelt, in dem die derzeit empfohlenen und zugelassenen Standardtherapien für die Behandlung im metastasierten Stadium bereits ausgeschöpft worden sind und für das weitere anti-neoplastische Therapien nicht regelhaft infrage kommen [9].

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Für umfassend vorbehandelte Patienten mit mKRK konnte bisher keine weitere Therapieoption mehr angeboten werden, es erfolgte in der Regel eine Behandlung mit Maßnahmen der BSC. Mit Regorafenib steht ein Wirkstoff zur Verfügung, der laut pU die Überlebenszeit verlängere, durch die Tablettenform Krankenhausaufenthalte vermeide und somit die Therapieadhärenz steigere.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Angaben zur Inzidenz von Darmkrebs (ICD-10 Code C18 bis C21) entnimmt der pU einer Publikation des Robert Koch-Instituts (RKI) [17]. Hiernach ist in Deutschland im Jahr 2014 von geschätzt etwa 63 900 Personen mit neu entdecktem Darmkrebs auszugehen. Der pU überträgt diese Angabe auf die Inzidenz des Kolorektalkarzinoms (ICD-10 Code C18 bis C20). Valide Prävalenzdaten des mKRK liegen laut pU nicht vor, aus diesem Grund ermittelt er diese anhand der folgenden Schritte.

Der pU schätzt zunächst den Anteil der Patienten, bei denen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits ein mKRK (entspricht UICC-Stadium IV) vorliegt. Auf Grundlage von Angaben in der Literatur [18-20] beziffert er diesen Anteil mit 20 % bis 30 % aller Patienten mit Kolorektalkarzinom. Da sich die Publikationen auf Patienten in den USA und Australien

beziehen, gibt der pU zusätzlich Daten aus 5 regionalen Krebsregistern in Deutschland an (Krebsregister Baden-Württemberg [21], Bremer Krebsregister [22], Hamburgisches Krebsregister [23], Krebsregister Schleswig-Holstein [24], Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen [25]). Der pU erläutert, dass die deutschen Daten die Angaben aus den internationalen Publikationen bestätigen. Aufgrund des höchsten Anteils an nicht dokumentierten UICC-Stadien berücksichtigt er nicht die Daten des Krebsregisters Hamburg.

Zusätzlich berechnet der pU die Anzahl von Patienten, die bereits an einem Kolorektalkarzinom erkrankt sind und jährlich neu ins Stadium IV kommen. Unter Berücksichtigung der Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Diagnosestellung im UICC-Stadium IV (20 % bis 30 %) und I (7 % bis 13 %) befinden, schreibt der pU den Patienten im UICC-Stadium II und III einen Anteil von 57 % bis 73 % zu. Die Daten entnimmt er den zuvor genannten Krebsregistern. Auf Basis einer klinischen Studie [26] und einer deutschen Publikation [27] nimmt er an, dass rund 20 % der Patienten im UICC-Stadium II und III jährlich neu ins Stadium IV kommen.

Der pU weist folglich eine Inzidenz der Patienten mit mKRK von 20 065 bis 28 499 aus. Als Nächstes ermittelt der pU die Prävalenz des mKRK, indem er die Anzahl inzidenter Patienten mit der Dauer der Erkrankung (in diesem Fall der Überlebenszeit) multipliziert. Der pU nimmt dabei basierend auf den Angaben zweier Publikationen [28,29] eine mittlere Überlebenszeit von 1,5 Jahren an (entspricht 30 098 bis 42 749 Patienten).

Anschließend grenzt der pU die Anzahl der Patienten mit mKRK auf die Gruppe der vorthapierten Patienten ein. Den Anteil schätzt er anhand von Angaben zweier Publikationen [30,31] auf 26 % bis 32,3 %.

Unter Berücksichtigung eines GKV-Anteils von 88,35 % weist der pU 6913 bis 12 199 Patienten in der GKV-Zielpopulation aus.

Bewertung des Vorgehens des pU

Zur Ermittlung der GKV-Zielpopulation verwendet der pU dieselbe Vorgehensweise wie im Erstdossier zu Regorafenib [32]. Dabei hat er je nach Verfügbarkeit die der Berechnung zugrunde liegenden Daten aktualisiert. Zusätzlich macht der pU nun Angaben zur Unsicherheit, indem er eine Spanne ausweist. Die Vorgehensweise des pU ist ausführlich und transparent beschrieben, insgesamt ist sie nachvollziehbar und plausibel. Im Folgenden werden 2 Punkte thematisiert, die die Größe der GKV-Zielpopulation beeinflussen:

- 1) Der pU bezieht in seine Berechnungen zur Inzidenz des Kolorektalkarzinoms die ICD-10 Diagnosen C18 bis C21 ein. Die Diagnosekategorie C21 (bösartige Neubildung des Anus und des Analkanals) gehört dabei nicht zu den Kolorektalkarzinomen. Da der Anteil der Diagnose C21 an der Diagnosekategorie C18 bis 21 allerdings sehr gering ist (ca. 1 % bis 5 %), ergibt sich hierdurch nur eine leichte Überschätzung der Inzidenz.

- 2) Die Qualität der verfügbaren epidemiologischen Daten führt an verschiedenen Stellen zu Unschärfen, die vom pU auch entsprechend diskutiert werden. So beziehen sich beispielsweise die verwendeten Krebsregisterdaten auf die Berichtsjahre 2005 bis 2006 (Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen) bzw. 2009 (Krebsregister Baden-Württemberg) bzw. 2009 bis 2011 (Krebsregister Schleswig-Holstein) und sind somit von eingeschränkter Aktualität. Die Übertragbarkeit auf andere Bundesländer (d. h. Deutschland komplett) kann nicht beurteilt werden.

In der Erstbewertung von Regorafenib [3] wurde auf Grundlage der Daten des pU eine Spanne von 6600 bis 14 000 Patienten in der GKV-Zielpopulation berechnet. Vergleicht man nun die Angaben des RKI zur prognostizierten Inzidenz von Darmkrebs im Jahr 2012 [33] und 2014 [17] zeigt sich eine Abnahme der Neuerkrankungen. Den Daten des RKI ist allerdings auch zu entnehmen, dass die Sterberaten leicht rückläufig sind [17,33]. Unter der Annahme einer konstanten Prävalenz seit der Erstbewertung von Regorafenib [3] kann die Größe der GKV-Zielpopulation weiterhin mit 6600 bis 14 000 Patienten beziffert werden. Die Angabe des pU liegt in diesem Bereich.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Der pU nimmt für die nächsten 5 Jahre eine etwa konstante Inzidenzrate an. Insgesamt erwartet er jedoch eine Zunahme der Prävalenz in den nächsten 5 Jahren, die der pU auf die Abnahme der Sterberate und den demografischen Wandel der Bevölkerung zurückführt.

Das RKI hingegen weist in seinem Bericht „Krebs in Deutschland 2009/2010“ [17] darauf hin, dass die altersstandardisierten Erkrankungsrateen zuletzt leicht rückläufig waren und die absoluten Fallzahlen zum Darmkrebs trotz demografischen Wandels nicht weiter zunahmen.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde BSC festgelegt. „Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Dabei wird in Bezug auf das vorliegende Anwendungsgebiet von einem fortgeschrittenen Behandlungsstadium ausgegangen, in dem die derzeit empfohlenen und zugelassenen Standardtherapien für die Behandlung im metastasierten Stadium bereits

ausgeschöpft worden sind und für das weitere anti-neoplastische Therapien nicht regelhaft infrage kommen. Mit der Bestimmung von BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie wird von einer ausschließlich palliativen Zielsetzung der Behandlung ausgegangen“ [9]. Die Patienten der Zielpopulation erhalten Regorafenib zusätzlich zu BSC.

Zur Bestimmung der Kosten für BSC verwendet der pU dieselbe Vorgehensweise wie im Erstdossier zu Regorafenib [32]. Die Kosten für BSC sind patientenindividuell unterschiedlich, die Angaben des pU zu Kosten für BSC werden im Folgenden nicht bewertet.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Regorafenib entsprechen der Fachinformation [4].

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Regorafenib entsprechen der Fachinformation [4].

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von Regorafenib geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.10.2015 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Regorafenib in Höhe von 73,65 € sind nachvollziehbar und plausibel und ergeben sich aus der Fachinformation [4]. Die angegebenen Kosten beziehen sich auf das 1. Behandlungsjahr. In den Folgejahren fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Zusatzkosten geringfügig niedriger aus, da die Kontrolle der Leberwerte in den ersten 2 Behandlungsmonaten alle 2 Wochen, anschließend nur noch einmal monatlich erfolgen soll [4].

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient für Regorafenib mit 39 467,81 €, davon entfallen 39 394,16 € auf die Arzneimittelkosten. Diese Angaben sind plausibel. Die Jahrestherapiekosten für Regorafenib in Kombination mit BSC betragen laut pU 39 467,81 bis 106 067,81 €.

Die Jahrestherapiekosten für BSC betragen laut pU 0 bis 175 576,01 €.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht für Regorafenib von einem Versorgungsanteil von 39 % für das Jahr 2016 aus. Er erwartet, dass dieser Anteil über die kommenden Jahre aufgrund der Zulassung neuer Therapien im Indikationsgebiet mKRK leicht rückläufig sein wird.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die Schätzung der Größe der GKV-Zielpopulation weist aufgrund der Qualität der im Dossier verfügbaren epidemiologischen Daten an verschiedenen Stellen Unsicherheit auf. Insgesamt ist sie aber nachvollziehbar und plausibel.

Die Jahrestherapiekosten pro Patient für Regorafenib sind plausibel, die für die BSC-Therapie patientenindividuell unterschiedlich.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 19 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 19: Regorafenib: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Behandlung von erwachsenen Patienten mit mKRK, 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	BSC	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. BSC: best supportive care; EGFR: epidermal growth factor receptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; mKRK: metastasiertes Kolorektalkarzinom; VEGF: vascular endothelial growth factor		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 20: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^a	Kommentar
Regorafenib	Erwachsene 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.	6913 bis 12 199	Unter der Annahme einer konstanten Prävalenz seit der Erstbewertung von Regorafenib [32] kann die Größe der GKV-Zielpopulation weiterhin mit 6600 bis 14 000 Patienten beziffert werden. Die Angabe des pU liegt in diesem Bereich.
a: Angaben des pU EGFR: epidermal growth factor receptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VEGF: vascular endothelial growth factor			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapie- kosten pro Patient in € ^a	Kommentar
Regorafenib in Kombination mit BSC	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektal- karzinom, 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.	39 467,81 bis 106 067,81	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten pro Patient für Regorafenib sind plausibel. Die Jahrestherapiekosten pro Patient der Regorafenib-Therapie sind patientenindividuell unterschiedlich.
BSC		0 bis 175 576,01	
a: Angaben des pU BSC: best supportive care; EGFR: epidermal growth factor receptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VEGF: vascular endothelial growth factor			

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert.

„Anforderungen

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

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

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

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

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

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

Bedingungen oder Einschränkungen

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

Informationen zum Risk-Management-Plan (RMP)

Die Informationen über Regorafenib in der Fachinformation und die entsprechenden nationalen Angaben wie Indikationen, Dosierungsempfehlungen, Kontraindikationen,

Warnhinweise und Nebenwirkungen bilden eine solide Basis für eine individuelle Abwägung von Risiko und Nutzen durch medizinisches Fachpersonal und Patienten und tragen somit zur Minimierung des Risikos bei. Die im RMP genannten wichtigen identifizierten Risiken sind die folgenden:

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

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

5 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 16.04.2015 [Zugriff: 29.04.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1002/VerfO_2014-12-18_iK-2015-04-16.pdf.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Regorafenib: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-37 [online]. 19.12.2013 [Zugriff: 02.01.2014]. (IQWiG-Berichte; Band 200). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-37_Regorafenib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
4. Bayer. Stivarga 40 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 05.2015 [Zugriff: 05.10.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. Hofheinz RD, Arnold D, Borner M, Folprecht G, Graeven U, Hebart H et al. Kolonkarzinom [online]. In: Onkopedia Leitlinien. 09.2012 [Zugriff: 23.11.2015]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom>.
6. Hofheinz RD, Wörmann BJ, Arnold D, Borner M, Folprecht G, Ghadimi M et al. Rektumkarzinom [online]. In: Onkopedia Leitlinien. 09.2012 [Zugriff: 23.11.2015]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/rektumkarzinom>.
7. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Regorafenib [online]. 20.03.2014 [Zugriff: 07.12.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2750/2014-03-20_AM-RL-XII_Regorafenib_2013-10-01-D-077_TrG.pdf.
10. Iansavichene AE, Sampson M, McGowan J, Ajiferuke IS. Should systematic reviewers search for randomized, controlled trials published as letters? Ann Intern Med 2008; 148(9): 714-715.
11. Wilczynski NL, McKibbin KA, Haynes RB. Search filter precision can be improved by NOTing out irrelevant content. AMIA Annu Symp Proc 2011; 2011: 1506-1513.

12. Bayer. Investigating the use of regorafenib (Stivarga) in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) after failure of standard therapy (RECORA): full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 01.12.2015 [Zugriff: 08.12.2015]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01959269>.
13. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. The EORTC QLQ-C30 scoring manual. Brüssel: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001. URL: <http://www.eortc.be/qol/files/SCManualQLQ-C30.pdf>.
14. Van Reenen M, Janssen B. EQ-5D-5L user guide: basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument; version 2.1 [online]. 04.2015 [Zugriff: 26.11.2015]. URL: http://www.euroqol.org/fileadmin/user_upload/Documenten/PDF/Folders_Flyers/EQ-5D-5L_UserGuide_2015.pdf.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Addendum zum Auftrag A13-37 (Regorafenib): Auftrag A14-09 [online]. 26.02.2014 [Zugriff: 01.04.2014]. (IQWiG-Berichte; Band 207). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-09_Addendum-zum-Auftrag-A13-37_Regorafenib.pdf.
16. Wittekind C, Meyer HJ. TNM Klassifikation maligner Tumoren. Weinheim: Wiley-VCH; 2010.
17. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2009/2010. Berlin: RKI; 2013. URL: http://www.rki.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2013/krebs_in_deutschland_2013.pdf;jsessionid=F5B8835D9B3C77EA0EA0545D1920948C.2_cid363?_blob=publicationFile.
18. Clasen S, Rempp H, Pereira PL. Metastasen des kolorektalen Karzinoms. Radiologe 2008; 48(11): 1032-1042.
19. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T et al. Cancer statistics: 2008. CA Cancer J Clin 2008; 58(2): 71-96.
20. Kune G, Kune S, Field B, White R, Brough W, Schellenberger R et al. Survival in patients with large-bowel cancer: a population-based investigation from the Melbourne Colorectal Cancer Study. Dis Colon Rectum 1990; 33(11): 938-946.
21. Krebsregister Baden-Württemberg. Krebs in Baden-Württemberg: Jahresbericht 2009 [online]. 04.2012 [Zugriff: 07.12.2015]. URL: http://www.krebsregister-bw.de/fileadmin/filemount/allgemein/Publikationen/Krebsregister_BW_Jahresbericht_2009.pdf.
22. Bremer Krebsregister. Krebserkrankungen im Land Bremen 2009 - 2011: 10. Jahresbericht des Bremer Krebsregisters [online]. 10.2014 [Zugriff: 03.12.2015]. URL: <http://www.krebsregister.bremen.de/fileadmin/bkr/downloads/berichte/Jahresberichte/jahresberichtbkr2014.pdf>.
23. Hamburgisches Krebsregister. Hamburger Krebsdokumentation 2007-2009. Hamburg: Behörde für Gesundheit und Verbraucherschutz; 2011.

24. Krebsregister Schleswig-Holstein. Inzidenz und Mortalität in den Jahren 2009 bis 2011. Lübeck: Institut für Krebs Epidemiologie; 2014. (Krebs in Schleswig-Holstein; Band 10). URL: http://www.krebsregister-sh.de/berichte/kish2014_web.pdf.
25. Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen. Krebsinzidenz und Krebsmortalität 2005-2006 im Erfassungsgebiet des Gemeinsamen Krebsregisters: Jahresbericht [online]. 2009 [Zugriff: 08.12.2015]. (Schriftenreihe des GKR; Band 1/2009). URL: https://www.berlin.de/gkr/_assets/jb2005_2006-1.pdf.
26. Andre T, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. N Engl J Med 2004; 350(23): 2343-2351.
27. Neumann UP, Seehofer D, Neuhaus P. Chirurgische Therapie von Lebermetastasen beim kolorektalen Karzinom. Dtsch Arztebl 2010; 107(19): 335-342.
28. European Medicines Agency. Stivarga: European public assessment report [online]. 27.06.2013 [Zugriff: 05.10.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002573/WC500149166.pdf.
29. Hölzel D, Eckel R, Engel J. Metastasierung beim kolorektalen Karzinom: Häufigkeiten, Prognose und Folgerungen. Chirurg 2009; 80(4): 331-340.
30. Knopf KK, Usman Iqbal S, Thompson SF, Malangone E, Gorritz M, Stern L et al. Survival outcomes in US patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): a retrospective database analysis [online]. 2013 [Zugriff: 07.12.2015]. URL: <http://cdn.f1000.com/posters/docs/253915175>.
31. Strohbach F. Subgruppenanalyse des metastasierten kolorektalen Karzinoms in der ambulanten Versorgung (3937 Patienten) [Poster] [online]. In: Hannover-Meeting "State of the Art in Hämatologie und Onkologie" 21.-22.01.2011. [Zugriff: 07.12.2015]. URL: <http://www.rgb-onkologie.de/images/doc/pu/poster/2011-01-21-crc-homepage.pdf>.
32. Bayer Vital. Regorafenib (Stivarga): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3A; 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; zweckmäßige Vergleichstherapie, Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten der Therapie für die GKV, Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung [online]. 30.09.2013 [Zugriff: 29.10.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-384/2013-09-30_Modul3_Regorafenib_mCRC.pdf.
33. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland 2007/2008. Berlin: RKI; 2012. URL: http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2012.pdf?__blob=publicationFile.

Anhang A – Abbildungen der Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben und der Meta-Analysen zu den spezifischen UE Diarrhö und Fatigue

Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben

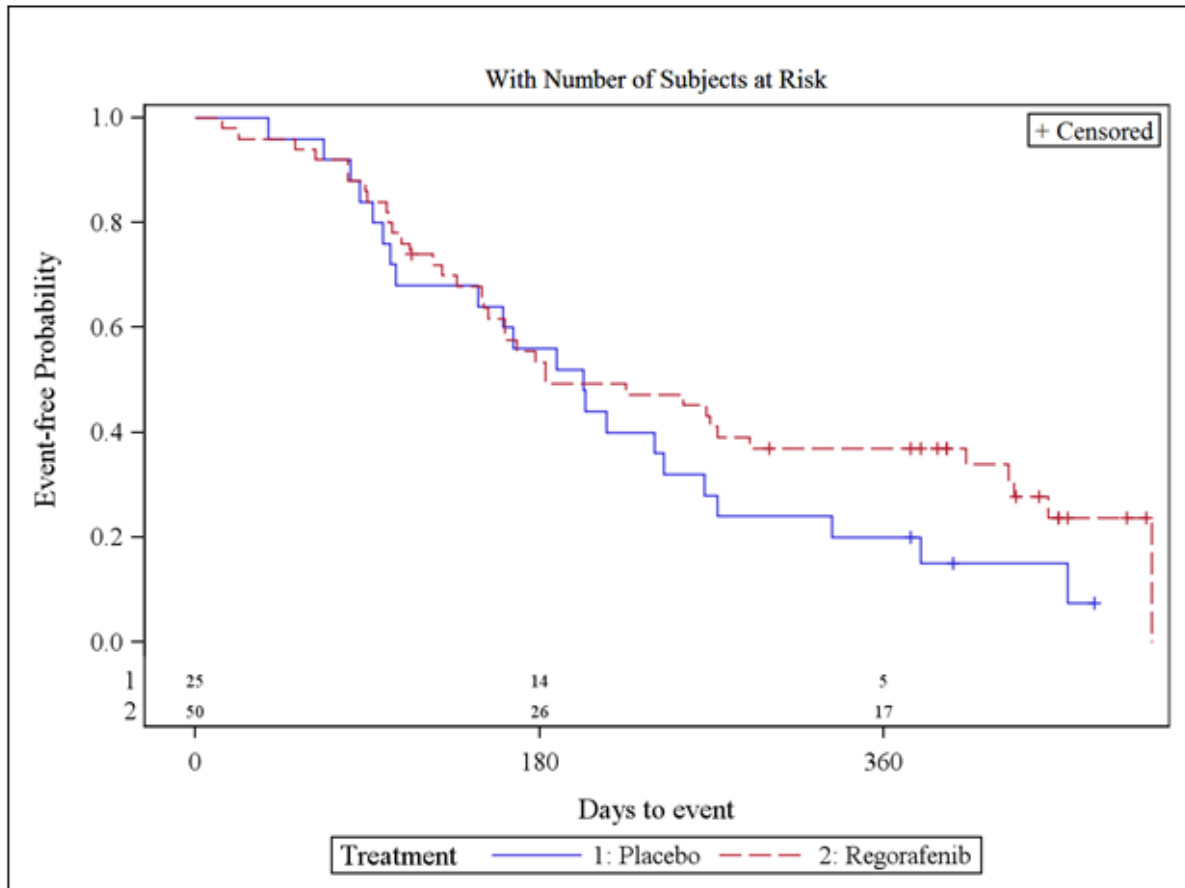


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben aus der Studie CONCUR (relevante Teilpopulation) – Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC

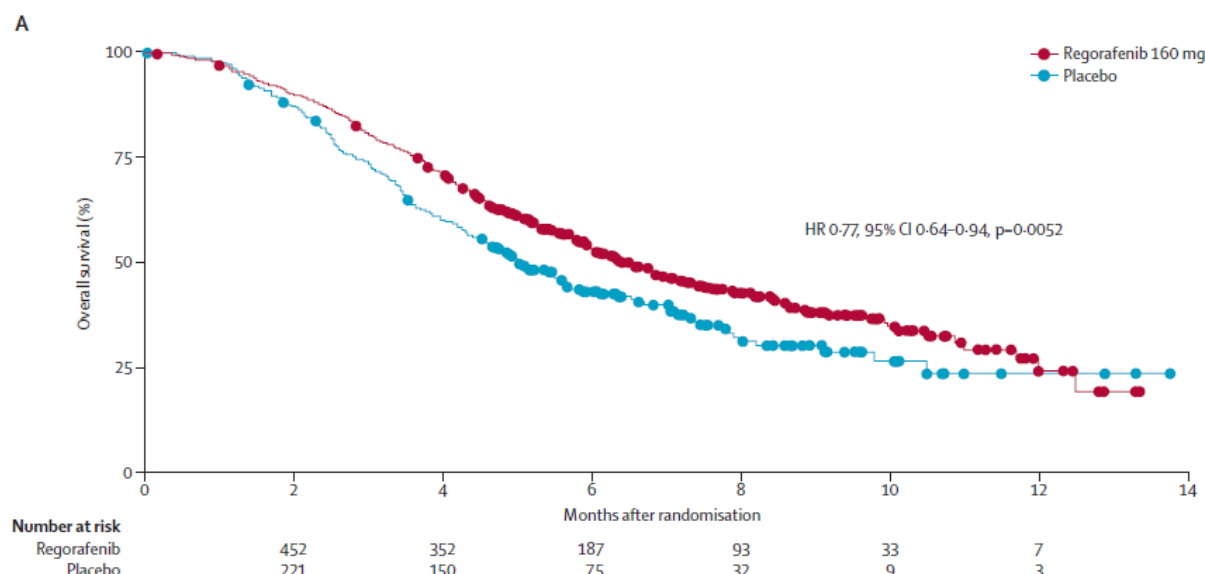


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben aus der Studie CORRECT – Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC

Meta-Analysen zu spezifischen UE

Regorafenib+BSC vs. Placebo+BSC

Diarrhö (CTCAE-Grad 3)

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

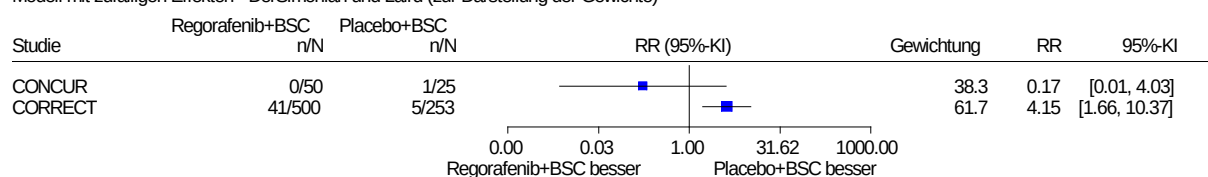


Abbildung 3: Meta-Analyse, Diarrhö (CTCAE-Grad 3), Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC

Regorafenib+BSC vs. Placebo+BSC

Fatigue (CTCAE-Grad 3)

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

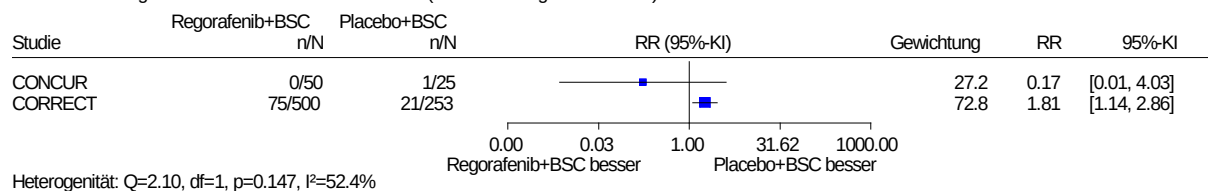


Abbildung 4: Meta-Analyse, Fatigue (CTCAE-Grad 3), Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC

Regorafenib+BSC vs. Placebo+BSC

Exanthem (CTCAE-Grad 3)

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

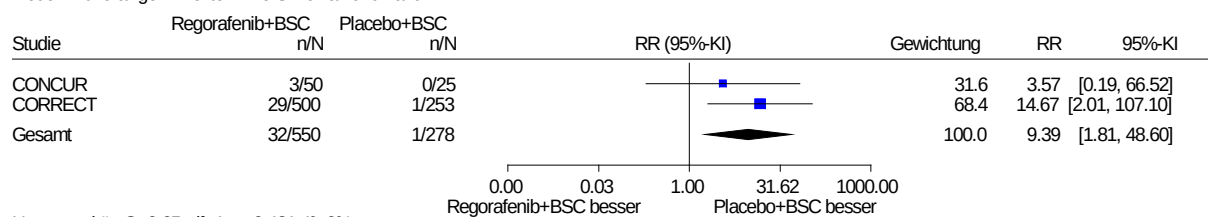


Abbildung 5: Meta-Analyse, Exanthem (CTCAE-Grad 3), Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC

Regorafenib+BSC vs. Placebo+BSC

Hand-Fuß-Syndrom (CTCAE-Grad 3)

Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

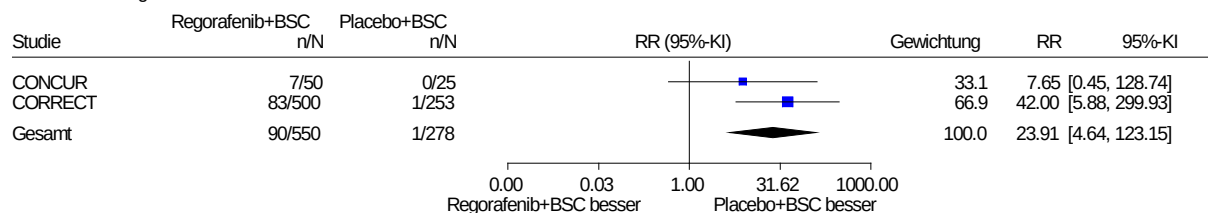


Abbildung 6: Meta-Analyse, Hand-Fuß-Syndrom (CTCAE-Grad 3), Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC

Anhang B – Weitere Daten zur Vor- und Nachbehandlung**Vorbehandlung**

Tabelle 22: Systemische Anti-Tumor-Therapie vor Beginn der Studienbehandlung in der Studie CONCUR (ergänzende Darstellung: Gesamtpopulation) – RCT, direkter Vergleich: Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC

Table 14.1 / 20: Prior systemic anti-cancer therapy (Full analysis set)

ATC CLASSIFICATION SUBCLASS WHO-DD Version 3q2005	Placebo N=68 (100%)	Regorafenib 160 mg N=136 (100%)	Total N=204 (100%)
Number of subjects (%) with at least one medication	68 (100.0%)	136 (100.0%)	204 (100.0%)
ANTINEOPLASTIC AND IMMUNOMODULATING AGENTS	68 (100.0%)	136 (100.0%)	204 (100.0%)
ANTHRACYCLINES AND RELATED SUBSTANCES	0	1 (0.7%)	1 (0.5%)
ANTIMETABOLITES	13 (19.1%)	28 (20.6%)	41 (20.1%)
ANTINEOPLASTIC AGENTS	6 (8.8%)	5 (3.7%)	11 (5.4%)
COMBINATIONS OF ANTINEOPLASTIC AGENTS	0	1 (0.7%)	1 (0.5%)
CYTOKINES AND IMMUNOMODULATORS	1 (1.5%)	1 (0.7%)	2 (1.0%)
FOLIC ACID ANALOGUES	15 (22.1%)	25 (18.4%)	40 (19.6%)
INTERFERONS	0	1 (0.7%)	1 (0.5%)
MONOCLONAL ANTIBODIES	42 (61.8%)	81 (59.6%)	123 (60.3%)
NITROGEN MUSTARD ANALOGUES	1 (1.5%)	0	1 (0.5%)
OTHER ALKYLATING AGENTS	2 (2.9%)	2 (1.5%)	4 (2.0%)
OTHER ANTINEOPLASTIC AGENTS	68 (100.0%)	136 (100.0%)	204 (100.0%)
OTHER CYTOKINES AND IMMUNOMODULATORS	0	1 (0.7%)	1 (0.5%)
OTHER CYTOTOXIC ANTIBIOTICS	1 (1.5%)	9 (6.6%)	10 (4.9%)
PLATINUM COMPOUNDS	68 (100.0%)	136 (100.0%)	204 (100.0%)
PODOPHYLLOTOXIN DERIVATIVES	0	1 (0.7%)	1 (0.5%)
PYRIMIDINE ANALOGUES	68 (100.0%)	135 (99.3%)	203 (99.5%)
TAXANES	1 (1.5%)	1 (0.7%)	2 (1.0%)
BLOOD AND BLOOD FORMING ORGANS	53 (77.9%)	110 (80.9%)	163 (79.9%)
FOLIC ACID AND DERIVATIVES	53 (77.9%)	110 (80.9%)	163 (79.9%)
UNCLASSIFIABLE	0	1 (0.7%)	1 (0.5%)
UNCLASSIFIABLE	0	1 (0.7%)	1 (0.5%)

Subject may have more than one entry.

Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/734506/15808/stat/prod_interim_01/pgms/t-cm-7a.sas etget 18JUL2014 19:02

End of table

Tabelle 23: Systemische Anti-Tumor-Therapie vor Beginn der Studienbehandlung in der Studie CORRECT – RCT, direkter Vergleich: Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC

Table 8-8 Overall summary of patients by prior anti-cancer drugs (including anti-EGFR antibody) (ITT)

	Placebo + BSC n (%)	Regorafenib + BSC n (%)
Fluoropyrimidine (fluorouracil / fluorouracil sodium)	255/255 (100.0%)	505/505 (100.0%)
Bevacizumab	255/255 (100.0%)	505/505 (100.0%)
Irinotecan (irinotecan / irinotecan hydrochloride)	255/255 (100.0%)	505/505 (100.0%)
Oxaliplatin	255/255 (100.0%)	505/505 (100.0%)
Panitumumab and/or cetuximab*		
All patients	121/255 (47.5%)	264/505 (52.3%)
KRAS WT	94/94 (100.0%)	204/205 (99.5%)
KRAS Unknown	4/4 (100.0%)	27/27 (100.0%)
KRAS Mutation	23/157 (14.6%)	33/273 (12.1%)

a Patients could receive one or both of cetuximab or panitumumab but were counted only once in this category

Abbreviations: ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group (performance status)

Source: [Table 16.1.9.2/1](#)

Nachbehandlung

Tabelle 24: Systemische Anti-Tumor-Therapie nach Beendigung der Studienbehandlung in der Studie CONCUR (ergänzende Darstellung: Gesamtpopulation) – RCT, direkter Vergleich: Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC

Table 14.1 / 24: Systemic anti-cancer therapy during follow-up (Full analysis set)

ATC CLASSIFICATION SUBCLASS WHO-DD Version 3q2005	Placebo N=68 (100%)	Regorafenib 160 mg N=136 (100%)	Total N=204 (100%)
Number of subjects (%) with at least one medication	29 (42.6%)	42 (30.9%)	71 (34.8%)
ANTINEOPLASTIC AND IMMUNOMODULATING AGENTS	27 (39.7%)	39 (28.7%)	66 (32.4%)
ANTIMETABOLITES	8 (11.8%)	5 (3.7%)	13 (6.4%)
ANTINEOPLASTIC AGENTS	0	5 (3.7%)	5 (2.5%)
FOLIC ACID ANALOGUES	10 (14.7%)	10 (7.4%)	20 (9.8%)
MONOCLONAL ANTIBODIES	11 (16.2%)	15 (11.0%)	26 (12.7%)
OTHER ANTINEOPLASTIC AGENTS	7 (10.3%)	17 (12.5%)	24 (11.8%)
OTHER CYTOTOXIC ANTIBIOTICS	0	4 (2.9%)	4 (2.0%)
PLATINUM COMPOUNDS	10 (14.7%)	14 (10.3%)	24 (11.8%)
PROTEIN KINASE INHIBITORS	2 (2.9%)	2 (1.5%)	4 (2.0%)
PYRIMIDINE ANALOGUES	14 (20.6%)	23 (16.9%)	37 (18.1%)
BLOOD AND BLOOD FORMING ORGANS	4 (5.9%)	11 (8.1%)	15 (7.4%)
FOLIC ACID AND DERIVATIVES	4 (5.9%)	11 (8.1%)	15 (7.4%)
VARIOUS	4 (5.9%)	5 (3.7%)	9 (4.4%)
OTHER THERAPEUTIC PRODUCTS	4 (5.9%)	5 (3.7%)	9 (4.4%)

Subject may have more than one entry .

Global Biostatistics: /by-sasp/patdb/projects/734506/15808/stat/prod_interim_01/pgms/t-cm-9a.sas etget 18JUL2014 19:03

End of table

Tabelle 25: Systemische Anti-Tumor-Therapie nach Beendigung der Studienbehandlung in der Studie CORRECT – RCT, direkter Vergleich: Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC

Table 14.1 / 21: Systemic anti-cancer therapy during follow-up (intent-to-treat analysis set)

ATC CLASSIFICATION SUBCLASS WHO-DD Version 3q2005	Placebo N=255 (100%)	Regorafenib 160 mg N=505 (100%)	Total N=760 (100%)
Number of subjects (%) with at least one medication	76 (29.8%)	131 (25.9%)	207 (27.2%)
ANTIINFECTIVES FOR SYSTEMIC USE	1 (0.4%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)
VACCINES	1 (0.4%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)
ANTINEOPLASTIC AND IMMUNOMODULATING AGENTS	74 (29.0%)	130 (25.7%)	204 (26.8%)
ANTHRACYCLINES AND RELATED SUBSTANCES	0	2 (0.4%)	2 (0.3%)
ANTIMETABOLITES	0	5 (1.0%)	5 (0.7%)
ANTINEOPLASTIC AGENTS	7 (2.7%)	11 (2.2%)	18 (2.4%)
COMBINATIONS OF ANTINEOPLASTIC AGENTS	4 (1.6%)	0	4 (0.5%)
FOLIC ACID ANALOGUES	2 (0.8%)	3 (0.6%)	5 (0.7%)
MONOCLONAL ANTIBODIES	22 (8.6%)	39 (7.7%)	61 (8.0%)
NITROGEN MUSTARD ANALOGUES	0	3 (0.6%)	3 (0.4%)
OTHER ALKYLATING AGENTS	1 (0.4%)	3 (0.6%)	4 (0.5%)
OTHER ANTINEOPLASTIC AGENTS	18 (7.1%)	15 (3.0%)	33 (4.3%)
OTHER CYTOKINES AND IMMUNOMODULATORS	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
OTHER CYTOTOXIC ANTIBIOTICS	29 (11.4%)	38 (7.5%)	67 (8.8%)
OTHER PLANT ALKALOIDS AND NATURAL PRODUCTS	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
PLATINUM COMPOUNDS	14 (5.5%)	35 (6.9%)	49 (6.4%)
PROTEIN KINASE INHIBITORS	0	3 (0.6%)	3 (0.4%)
PYRIMIDINE ANALOGUES	52 (20.4%)	94 (18.6%)	146 (19.2%)
BLOOD AND BLOOD FORMING ORGANS	21 (8.2%)	28 (5.5%)	49 (6.4%)
FOLIC ACID AND DERIVATIVES	21 (8.2%)	28 (5.5%)	49 (6.4%)
DERMATOLOGICALS	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
IMIDAZOLE AND TRIAZOLE DERIVATIVES	1 (0.4%)	0	1 (0.1%)
MUSCULO-SKELETAL SYSTEM	1 (0.4%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)
BISPHOSPHONATES	1 (0.4%)	1 (0.2%)	2 (0.3%)
UNCLASSIFIABLE	2 (0.8%)	2 (0.4%)	4 (0.5%)
INVESTIGATIONAL DRUG	0	2 (0.4%)	2 (0.3%)
UNCLASSIFIABLE	2 (0.8%)	0	2 (0.3%)

Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Schulze-Bergkamen, Henning	nein	ja / nein	ja / nein	ja / nein	ja	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name; Institution	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Hass, Maria; Deutsche ILCO e. V. - Bundesverband	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie darüber hinaus das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels, direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie darüber hinaus von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie darüber hinaus persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

² Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung², bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?