

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Regorafenib (Stivarga®)

Bayer Vital GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 30.09.2013

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	18
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	21
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	23

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-9: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene	16
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	21
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)	22
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	23
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BRAF	B-Rapidly Accelerated Fibrosarcoma-Protein
BSC	Best Supportive Care
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
CORRECT	Colorectal cancer treated with Regorafenib or placebo after failure of standard therapy (Phase-III-Studie)
CR	Complete response (Komplette Remission)
CTCAE	Common terminology criteria for adverse events
DCR	Disease control rate (Krankheitskontrollrate)
d. h.	das heißt
DILI	Drug-induced liver injury
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European public assessment report
FGFR	Fibroblast growth factor receptor
FOIB	Fluoropyrimidine, Oxaliplatin, Irinotecan, Bevacizumab
FOIBE	Fluoropyrimidine, Oxaliplatin, Irinotecan, Bevacizumab, EGFR-Antikörper
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	gegebenenfalls
GI	gastrointestinal
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
HRQoL	Health Related Quality of Life (gesundheitsbezogene Lebensqualität)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KIT	Stammzellenfaktor-Rezeptor
KRAS	Kirsten Rat Sarcomaviral Oncogene Homologue-Gen
KRK	Kolorektalkarzinom Kolorektales Karzinom

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

mCRC	Metastasiertes Kolorektalkarzinom Metastasiertes kolorektales Karzinom
n	Anzahl
ORR	Objektive Tumoransprechrates
OS	Overall survival (Gesamtüberleben)
p	Überschreitungswahrscheinlichkeit
PDGRF	Platelet-derived growth factor receptor
PFS	Progression free survival (progressionsfreies Überleben)
PR	Partial response (partielle Remission)
RAF	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma-Protein
RET	Tyrosin-Kinase-Rezeptor (rearranged during transfection)
RMP	Risk-Management-Plan
RR	Relatives Risiko
RTK	Rezeptor-Tyrosin-Kinase(n)
SAF	Sicherheitspopulation
SD	Stable disease (Krankheitsstabilisierung)
STK	Serin-Threonin-Kinase(n)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis, unerwünschte Ereignisse
UICC	Union internationale contre le cancer (internationale Vereinigung gegen Krebs)
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VEGRF	Vascular endothelial growth factor receptor
z. B.	zum Beispiel

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, müssen keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen vorgelegt werden, solange der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen einschließlich Umsatzsteuer in den letzten 12 Monaten einen Betrag von 50 Millionen Euro nicht übersteigt. In diesem Fall sind keine Angaben in Abschnitt 1.5 notwendig. Angaben zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, sind in Abschnitt 1.6 vorzulegen.

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

1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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


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

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Regorafenib ist ein kleinmolekulares, oral zu applizierendes Medikament, das multiple Proteinkinasen wirksam blockiert. Regorafenib hemmt Signalwege der Tumorzellen an den drei Hauptprozessen des Tumorwachstums Angiogenese (Entstehung neuer Blutgefäße aus vorbestehenden Blutgefäßen), Onkogenese (Entstehung und Vermehrung von [malignen] Tumorzellen) und Interaktion mit dem Stroma (unterstützendes Zwischengewebe von Organen) und inhibiert dadurch die Proliferation des Tumors und die Progression der Erkrankung. Im Einzelnen wirkt der Multi-Kinase-Inhibitor Regorafenib hemmend auf angiogene (VEGRF1, VEGFR2, VEGFR3, TIE2) und onkogene (KIT, RET, RAF 1, BRAF, BRAFV600E) Rezeptor-Tyrosin-Kinasen (RTK) bzw. Serin-Threonin-Kinasen (STK) sowie auf RTK, die für das Mikromilieu des Tumors und seine Progression eine Rolle spielen (PDGFR, FGFR).

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) Best Supportive Care (BSC) benannt. BSC ist keine einheitlich geregelte Therapieform, sondern wird im Zuge der Tumorbehandlung patienten-individuell festgelegt und durchgeführt (z. B. Physiotherapie, psychoonkologische Beratung, Schmerztherapie). Aufgrund der vielfältigen therapeutischen Behandlungsformen kann keine nähere Spezifizierung der im Rahmen von BSC angewendeten Therapien erfolgen und auch nicht von einem bestimmten einheitlichen Wirkmechanismus gesprochen werden. Da Regorafenib als Multi-Kinase-Inhibitor zur Therapie des kolorektalen Karzinoms direkte, das Tumorwachstum und die Tumorpheriferation hemmende Eigenschaften hat, grenzt es sich klar

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

von der auf die Verbesserung der Lebensqualität und Verringerung der Symptome ausgerichteten Therapie mit BSC ab.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
Stivarga ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom (KRK), die zuvor mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind. Diese Therapien umfassen Fluoropyrimidin-basierte Chemotherapie, eine Anti-VEGF-Therapie und eine Anti-EGFR-Therapie.	26.08.2013	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	entfällt

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	mCRC (metastasiertes Kolorektalkarzinom)	Best Supportive Care

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

Im Rahmen des Beratungsgespräches gemäß § 8 Absatz 1 AM-NutzenV, das am 11.06.2012 beantragt wurde und am 08.08.2012 in der Geschäftsstelle des G-BA in Berlin stattfand (Vorgangsnummer: 2012-B-026), wurde BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Die Geschäftsstelle des G-BA hat in ihrer Empfehlung konstatiert, dass sich das Anwendungsgebiet von Regorafenib auf ein fortgeschrittenes Erkrankungsstadium bezieht, „in dem die empfohlenen Therapieregime bereits durchlaufen worden sind und für das sich nach derzeitigem Stand der medizinischen Erkenntnisse kein Therapiestandard eindeutig bestimmen lässt“.

Aufgrund der vielfältigen therapeutischen Behandlungsformen erfolgte seitens des G-BA keine nähere Spezifizierung der im Rahmen von BSC angewendeten Therapien. Es wurde lediglich der palliative Charakter der therapeutischen Maßnahmen hervorgehoben.

Da die Bayer Vital GmbH diesem Beschluss des G-BA zustimmt, wurde BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Basis der Analyse zum medizinischen Nutzen/Zusatznutzen bildet die Phase-III-Studie 14387 CORRECT mit den zwei Behandlungsarmen Regorafenib + BSC und Placebo + BSC.

Für den **primären Endpunkt Overall Survival** (OS) zeigte sich für den Behandlungsarm Regorafenib + BSC eine signifikante Verlängerung der medianen Gesamtüberlebenszeit im Vergleich zu Placebo + BSC: 196 Tage (95 %-KI: 178; 222) vs. 151 Tage (95 %-KI: 134; 177). Dies entspricht einer Verbesserung um 29,8 %. Die Hazard Ratio (HR) betrug 0,774 (95 %-KI: 0,636; 0,942; $p=0,0052$). Die Behandlung mit Regorafenib führte somit zu einer signifikanten und relevanten Reduktion des Risikos, im Studienzeitraum zu versterben, um 22,6 % im Vergleich zu Placebo.

Konsistent mit den Ergebnissen für das Gesamtüberleben zeigte sich im **Progression Free Survival** (PFS) ein Vorteil zugunsten von Regorafenib: Das mediane PFS war signifikant länger für Patienten in der Regorafenib + BSC-Gruppe (59 Tage, 95 %-KI: 57 Tage; 65 Tage) als für Patienten in der Placebo + BSC-Gruppe (52 Tage, 95 %-KI: 51 Tage; 53 Tage). Die HR betrug 0,494 (95 %-KI: 0,419; 0,582; $p<0,000001$), was einer Reduktion des Risikos für eine Progression oder den Tod während des Beobachtungszeitraumes um 50,6 % entspricht.

Die **Objektive Tumoransprechrates** (OR = CR + PR) in der ITT-Population betrug 1,0 % in der Regorafenib + BSC-Gruppe und 0,4 % in der Placebo + BSC-Gruppe, mit einer Intergruppendifferenz von -0,60 % (95 %-KI: -1,74 % bis 0,53 %), die statistisch nicht signifikant war (einseitiges $p=0,188432$; präspezifiziertes $\alpha 0,025$).

Die **Krankheitskontrollrate** (DCR = CR+PR+SD) war in der Regorafenib + BSC-Gruppe statistisch signifikant höher (41,0 %; 95 %-KI: 36,7 %; 45,4 %) als in der Vergleichsgruppe (14,9 %; 95 %-KI: 10,8 % bis 19,9 %; $p<0,000001$). Der Unterschied war hauptsächlich durch die Rate an Tumorstabilisierungen (SD) bedingt.

Die mediane **Dauer der Tumorstabilisierung** betrug 60 Tage (95 %-KI: 57; 70) in der Regorafenib + BSC-Gruppe und 52 Tage (95 %-KI: 51; 53) in der Placebo + BSC-Gruppe.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die HR für die Dauer der Tumorstabilisierung betrug 0,471 (95 %-KI: 0,398; 0,558). Der geringe Unterschied im Median ist hauptsächlich durch die primär progredienten Patienten (250: 49,5 %) in der Regorafenib + BSC-Gruppe bzw. 204 (80,0 %) in der Placebo + BSC-Gruppe) bedingt.

Bei der Zeit-adjustierten Berechnung der Fläche unter der Kurve bei der Analyse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (**HRQoL**) mit dem Instrument EORTC QLQ-C30 war der Unterschied nicht signifikant (Differenz: -1,19 (95 %-KI: -3,13; 0,75)). Somit ergab sich kein Unterschied in der Lebensqualität zwischen den beiden Gruppen.

Die Gesamtinzidenz **unerwünschter Ereignisse** in den beiden Behandlungsgruppen war in der Größenordnung vergleichbar¹. Die Analyse der **UE** zeigte, dass UE vom Grad 1 und 2 signifikant häufiger in der Placebo + BSC-Gruppe registriert wurden (Grad 1: 17,8 % vs. 2,4 %; Grad 2: 30,0 % vs. 19,2 %), während UE vom Grad 3 signifikant häufiger in der Regorafenib + BSC-Gruppe (56,0 % vs. 26,5 %) vorkamen. Die Unterschiede in den Graden 4 und 5 waren zwischen den beiden Behandlungsgruppen klein und statistisch nicht signifikant. Die Anzahl der Patienten, bei denen ein schwerwiegendes UE (SUE) registriert wurde, war in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich (43,8% in der Placebo + BSC-Gruppe vs. 39,5% in der Placebo + BSC-Gruppe). Die Anzahl der Patienten, die aufgrund von UE die Studie dauerhaft beendet haben, war unter Regorafenib + BSC nicht signifikant höher als unter BSC allein (17,6 % vs. 12,6 %). Zusammenfassend zeigen die Daten zur Sicherheit, dass Regorafenib gut toleriert wurde.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

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

¹ vgl. Tabelle 1-9: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene für Effektmaße (Relatives Risiko) und Konfidenzintervalle der UE

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Für Regorafenib zur Behandlung von mCRC wird ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen** beansprucht.

Dieser leitet sich aus den Endpunkten Gesamtüberleben (OS), progressionsfreies Überleben (PFS), Krankheitskontrollrate (DCR) und Dauer der Tumorstabilisierung ab, die einen Beleg für einen erheblichen (PFS) bzw. beträchtlichen (OS, DCR, Dauer der Tumorstabilisierung) Zusatznutzen darstellen, sowie aus dem Beleg für einen geringeren Schaden mit dem Ausmaß beträchtlich bzw. gering bei den UE vom Grad 1 bzw. 2. Demgegenüber wurde für UE vom Grad 3 ein größerer Schaden mit dem Ausmaß „erheblich“ festgestellt. Bei UEs der Grade 4 und 5 sowie bei schwerwiegenden Nebenwirkungen (SUE) wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt. Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität und den Morbiditätsendpunkt objektive Tumoransprechrates (ORR) konnte kein Zusatznutzen belegt werden.

Da die herangezogene Phase III Studie die besonderen Anforderungen der EMA und des IQWiG erfüllt und somit eine sehr gute Validität aufweist, wird die Ergebnissicherheit „Beleg“ beansprucht. Darüber hinaus liegen keine Charakteristika vor, aufgrund derer ein Beleg ausgeschlossen werden müsste (Fehlen einer pharmakologischen Rationale; neues pharmakologisches Prinzip; limitierte oder wenig überzeugende Daten aus Phase-I- und Phase-II-Studien; Therapiegebiet, auf dem es in der Vergangenheit negative Studien oder Studien gab, die vorherige anscheinend überzeugende Daten nicht bestätigen konnten; Notwendigkeit, die Wirksamkeit und/oder Verträglichkeit bei verschiedenen Subpopulationen, mit verschiedenen Komedikationen oder anderen Interventionen, oder mit verschiedenen Vergleichstherapien nachzuweisen; oder andere Fragen, die in verschiedenen Phase-III-Studien untersucht werden müssten).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene

		Effektschätzer (95 %-KI) Ereignisanteil Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC p-Wert (wenn vorhanden) Wahrscheinlichkeit	Ableitung des Ausmaßes
Mortalität	Gesamtmortalität (OS)	ITT (Zeitschnitt 21.07.2011) HR 0,77 (0,64; 0,94) Medianes Gesamtüberleben: 196 Tage vs. 151 Tage p=0,0052 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: Überlebenszeit Zusatznutzen Ausmaß : beträchtlich
	Gesamtmortalität (OS) [Zusätzliche Analyse (zum Cross-over- Zeitpunkt)]	ITT (Zeitschnitt 13.11.2011) HR 0,79 (0,66; 0,94) Medianes Gesamtüberleben: 194 Tage vs. 152 Tage p=0,0038 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: Überlebenszeit Zusatznutzen Ausmaß : beträchtlich
Mortalität/Morbidität	PFS	ITT (Zeitschnitt 21.07.2011) HR 0,49 (0,42; 0,58) Medianes PFS: 59 Tage vs. 52 Tage p<0,000001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: Überlebenszeit Zusatznutzen Ausmaß : erheblich
Morbidität	Objektive Tumoransprechrage (ORR)	ITT Differenz: -0,60 (-1,74; 0,53) P=0,1884	Endpunktkategorie: Inzidenzen Zusatznutzen Ausmaß : Kein Zusatznutzen
	Krankheitskontrollrate (DCR)	ITT Differenz: -25,94 (-32,06; -19,82) DCR pro Gruppe: 41,0 % vs. 14,9 % p<0,000001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: Inzidenzen Zusatznutzen Ausmaß : beträchtlich
	Dauer der Tumorstabilisierung	ITT HR 0,471 (0,398; 0,558) Mediane Dauer der Tumorstabilisierung: 60 Tage vs. 52 Tage Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: Inzidenzen Zusatznutzen Ausmaß: beträchtlich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Gesundheits- bezogene Lebens- qualität	EORTC QLQ-C30 Zeit-adjustierte Fläche unter der Kurve	ITT Differenz: -1,19 (-3,13; 0,75)	Endpunktkategorie: Inzidenzen Zusatznutzen Ausmaß: Kein Zusatznutzen
Verträglichkeit	Unerwünschte Ereignisse	Sicherheitspopulation Placebo vs. Regorafenib RR 0,97 (0,95; 0,99) 96,84 % vs. 99,60 %	Kein größerer Schaden belegt
	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	Sicherheitspopulation Placebo vs. Regorafenib RR 0,90 (0,75; 1,08) 39,53 % vs. 43,80 %	Kein größerer Schaden belegt
	Unerwünschte Ereignisse CTCAE Grad 1	Sicherheitspopulation Regorafenib vs. Placebo RR 0,13 (0,07; 0,25) 2,40 % vs. 17,79 % Wahrscheinlichkeit: Beleg	Geringerer Schaden Ausmaß: beträchtlich
	Unerwünschte Ereignisse CTCAE Grad 2	Sicherheitspopulation Regorafenib vs. Placebo RR 0,64 (0,49; 0,83) 19,20 % vs. 30,04 % Wahrscheinlichkeit: Beleg	Geringerer Schaden Ausmaß: gering
	Unerwünschte Ereignisse CTCAE Grad 3	Sicherheitspopulation Placebo vs. Regorafenib RR 0,47 (0,38; 0,59) 26,48 % vs. 56,00 %	Größerer Schaden Ausmaß: erheblich
	Unerwünschte Ereignisse CTCAE Grad 4	Sicherheitspopulation Placebo vs. Regorafenib RR 0,92 (0,55; 1,53) 8,60 % vs. 7,91 %)	Kein größerer Schaden belegt
	Unerwünschte Ereignisse CTCAE Grad 5	Sicherheitspopulation Regorafenib vs. Placebo RR 0,92 (0,63; 1,33) 13,40 % vs. 14,62 %	Kein größerer Schaden belegt
	Unerwünschte Ereignisse, die zum Studienabbruch geführt haben	Sicherheitspopulation Placebo vs. Regorafenib RR 0,72 (0,49; 1,05) 12,65 % vs. 17,60 %	Kein größerer Schaden belegt

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

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) oder 4.4.4 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht – Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

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

Das kolorektale Karzinom ist typischerweise eine Erkrankung des höheren Alters und tritt überwiegend ab dem 50. Lebensjahr auf. Mehr als die Hälfte der Betroffenen erkrankt sogar erst jenseits des 70. Lebensjahres und nur ca. 10 % bereits vor dem 55. Lebensjahr. Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Erkrankung liegt bei Männern bei 69 Jahren und bei Frauen bei 75 Jahren. Hinsichtlich des Erkrankungsrisikos und des Verlaufs zeigen sich bei Männern und Frauen insgesamt keine nennenswerten Unterschiede. Diese Patienten überwiegend höheren Alters befinden sich aufgrund des Krankheitsverlaufs und der bisher durchgeführten Therapien häufig in einem schlechten Allgemeinzustand und haben nur noch eine geringe Lebenserwartung.

Die Zielpopulation von Regorafenib besteht aus erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom (UICC-Stadium IV) die alle bisher verfügbaren evidenzbasierten etablierten Therapieoptionen durchlaufen haben oder für diese nicht geeignet sind. Diese Therapien umfassen Fluoropyrimidin basierte Chemotherapie, eine Anti-VEGF-Therapie und eine Anti-EGFR-Therapie.

Regorafenib hat seine Wirkung in allen untersuchten Subgruppen nachgewiesen, so ist es z. B. auch unabhängig vom KRAS-Status wirksam.

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

Das Anwendungsgebiet von Regorafenib beinhaltet umfassend mehrfach vorbehandelte Patienten des UICC-Stadiums IV, welches durch die Fernmetastasierung mit einer sehr schlechten Prognose gekennzeichnet ist. In dieser Situation konnte den Patienten nach Anwendung der bisher verfügbaren evidenzbasierten Therapien keine weitere als Standard etablierte Therapieoption mit nachgewiesener lebensverlängernder Wirkung, und somit mit

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

entsprechendem Nutzen/Zusatznutzen im Sinne der Verbesserung des Gesamtüberlebens, mehr angeboten werden. Sie galten als „austherapiert“. Diese Patienten konnten bisher evidenzbasiert nur mit nicht-antitumorös wirkenden palliativen BSC-Maßnahmen behandelt werden, um Schmerzen und andere Symptome zu lindern. Mit Regorafenib steht nun ein neuer Wirkstoff in dieser Situation zur Verfügung, der nachweislich die Überlebenszeit verlängert.

Zusammenfassend lässt sich somit feststellen, dass Regorafenib für Patienten, die bisher nach Ausschöpfung der evidenzbasierten Therapien nur palliativ unterstützend behandelt werden konnten, eine weitere, und in diesem Therapiemilieu bisher einzige, nachweislich lebensverlängernde Therapieoption darstellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.3)

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	mCRC	9.869
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3 bzw. Abschnitt 4.4.4 [für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, siehe Erläuterungen in Kapitel 1])

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	mCRC	Alle Patienten des Anwendungsgebiets: erwachsene Patienten mit metastasiertem KKK, die zuvor mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind. Diese Therapien umfassen Fluoropyrimidin-basierte Chemotherapie, eine Anti-VEGF-Therapie und eine Anti-EGFR-Therapie.	beträchtlich	9.869
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung		
A	mCRC	Regorafenib: Max. 68.915 Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: 14,25 BSC: 1.669 bis 20.589 Gesamt: 70.599 bis 89.519 ^b	Regorafenib: Max. 680.124.207 Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: 140.633 BSC: 16.472.151 bis 203.197.578 Gesamt: 696.736.991 bis 883.462.419 ^{b, c}
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Die Therapie wird bei einer Progression der Erkrankung und/oder Unverträglichkeit eingestellt. In der CORRECT-Studie erhielten Patienten im Durchschnitt zwei bis drei Monate Regorafenib. c: Für die sich aus der CORRECT-Studie ergebende durchschnittliche Behandlungsdauer von 3 Zyklen mit Regorafenib+BSC ergeben sich für die Zielpopulation Kosten zwischen 161.225.214,75 € und 209.682.991,47 €.			

Geben Sie in Tabelle 1-13 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-12.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
696.736.991 bis 883.462.419

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	mCRC	mCRC (Patientengruppe mit therapeutische bedeutsamem Zusatznutzen = Zielpopulation)	Regorafenib: Max. 68.915,21 Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: 14,25 BSC: 1.669 bis 20.589 Gesamt: 70.599 bis 89.519 ^b	Regorafenib: Max. 680.124.207 Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: 140.633 BSC: 16.472.151 bis 203.197.578 Gesamt: 696.736.991 bis 883.462.419 ^{b,c}
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Die Therapie wird bei einer Progression der Erkrankung und/oder Unverträglichkeit eingestellt. In der CORRECT-Studie erhielten Patienten im Durchschnitt zwei bis drei Monate Regorafenib.</p> <p>c: Für die sich aus der CORRECT-Studie ergebende durchschnittliche Behandlungsdauer von 3 Zyklen mit Regorafenib+BSC ergeben sich für die Zielpopulation Kosten zwischen 161.225.214,75 € und 209.682.991,47 €.</p>				

Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
696.736.991 bis 883.462.419

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung				
A	mCRC	BSC	mCRC	Therapie: 1.669,08 bis 20.598948 Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfallen Gesamt: 1.669,08 bis 20.598948	Therapie: 16.472.151 bis 203.197.578 Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfallen Gesamt: 16.472.151 bis 203.197.578

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Anforderungen

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

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

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

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

Patienten mit einem ECOG Leistungsstatus (*performance status* (PS)) ≥ 2 waren von den klinischen Studien ausgeschlossen. Für Patienten mit PS ≥ 2 liegen nur begrenzte Daten vor.

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 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels existieren (dem EPAR liegt kein Anhang IV bei).

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:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Schwere medikamenteninduzierte Leberschädigung (DILI)
- Ischämische kardiale Ereignisse
- Hypertonie und hypertensive Krise
- Blutung
- Hand-Fuß-Haureaktion
- 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.