

**Dossier zur Nutzenbewertung  
gemäß § 35a SGB V**

*Regorafenib (Stivarga®)*

Bayer Vital GmbH

**Modul 1-4**

Ergänzung fehlender Unterlagen/Angaben  
zum am 01.10.2013 eingereichten Dossier  
(Dossier-Nr. 2013-10-01-D-077)

Stand: 17.10.2013

# Inhaltsverzeichnis<sup>1</sup>

<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Modul 1</b> .....	<b>4</b>
<b>Modul 2</b> .....	<b>5</b>
<b>Modul 3</b> .....	<b>6</b>
<b>Modul 4</b> .....	<b>7</b>
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche (S. 41) .....	7
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien (S. 42).....	8
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche (S. 60).....	9
Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche (S. 160).....	11
Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (S. 173) .....	15

---

<sup>1</sup> Angaben in (Klammern) ab 4.2.3.2 beziehen sich auf die Seite des Abschnitts im am 01.10.2013 übermittelten Dokument: 2013-09-30\_Modul4\_Regorafenib\_mCRC.pdf

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (S. 61) ..... 10

**Modul 1**

Keine fehlenden Unterlagen/Angaben

**Modul 2**

Keine fehlenden Unterlagen/Angaben

**Modul 3**

Keine fehlenden Unterlagen/Angaben

**Modul 4****4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche (S. 41)<sup>2</sup>**

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

- Für das zu bewertende Arzneimittel wurde eine Zulassung in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wurde, mindestens 12 Monate vor dem Zeitpunkt der Dossiereinreichung erteilt. Dabei sind auch Zulassungen außerhalb Deutschlands bzw. Europas relevant.
- Es werden indirekte Vergleiche zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen.

Sofern eine bibliografische Literaturrecherche erforderlich ist, soll diese mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in den Cochrane-Datenbanken durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

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

*Beschreiben Sie nachfolgend, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Geben Sie dabei an, ob Sie eine gemeinsame Suche für mehrere Fragestellungen durchgeführt haben (z. B. gemeinsame Suche nach Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel und Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für indirekte Vergleiche). Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, ob bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Die bibliografische Literaturrecherche erfolgte am 14.10.2013 systematisch in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und der Cochrane Library für die im vorliegenden Dossier formulierte Fragestellung. Für die Datenbanken MEDLINE und EMBASE wurde die Suchoberfläche [www.embase.com](http://www.embase.com) verwendet, die Recherche in der Cochrane Library erfolgte auf der Internetpräsenz der Cochrane Collaboration ([www.thecochranelibrary.com](http://www.thecochranelibrary.com)). In

---

<sup>2</sup> Angabe der Seite des Abschnitts im am 01.10.2013 übermittelten Dokument: 2013-09-30\_Modul4\_Regorafenib\_mCRC.pdf

---

Ergänzung fehlender Unterlagen/Angaben zu den am 01.10.2013 eingereichten

Dossierunterlagen – Dossier-Nr. 2013-10-01-D-077

Anhang 4-A ist die Suchstrategie mit den in der Recherche verwendeten Schlagwörtern dargestellt.

#### **4.2.3.4 Selektion relevanter Studien (S. 42)**

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

Die Ergebnisse der bibliographischen Literaturrecherche wurden in eine Endnote-Datei importiert und abgespeichert. Doppelte Publikationen wurden gelöscht. Die verbliebenen Literaturstellen wurden anhand ihrer Titel und der Zusammenfassung (Abstract) von zwei Reviewern unabhängig voneinander auf Übereinstimmung mit den für die Recherche definierten Einschlusskriterien überprüft. Falls die Zusammenfassung einen Hinweis auf Übereinstimmung lieferte, wurden die Studien im Volltext bewertet.

Die Selektion relevanter Studien in den Studienregistern erfolgte gemäß der unter 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien und wurde anhand ihrer Einträge in den Registern von zwei Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt. Abweichungen in der Selektion durch beide Reviewer wurden im Konsensverfahren aufgelöst. Die jeweilige Webseite der ausgeschlossenen Studien wurde als PDF Format abgespeichert (M4A\_Informationsbeschaffung\_Studienregister-ausgeschlossene-Studien\_Anhang4-B.pdf) und in eine ris-datei (M4A\_Informationsbeschaffung\_Studienregister-ausgeschlossene-Studien\_Abschnitt4-B.ris) aufgenommen.



---

Ergänzung fehlender Unterlagen/Angaben zu den am 01.10.2013 eingereichten

Dossierunterlagen – Dossier-Nr. 2013-10-01-D-077

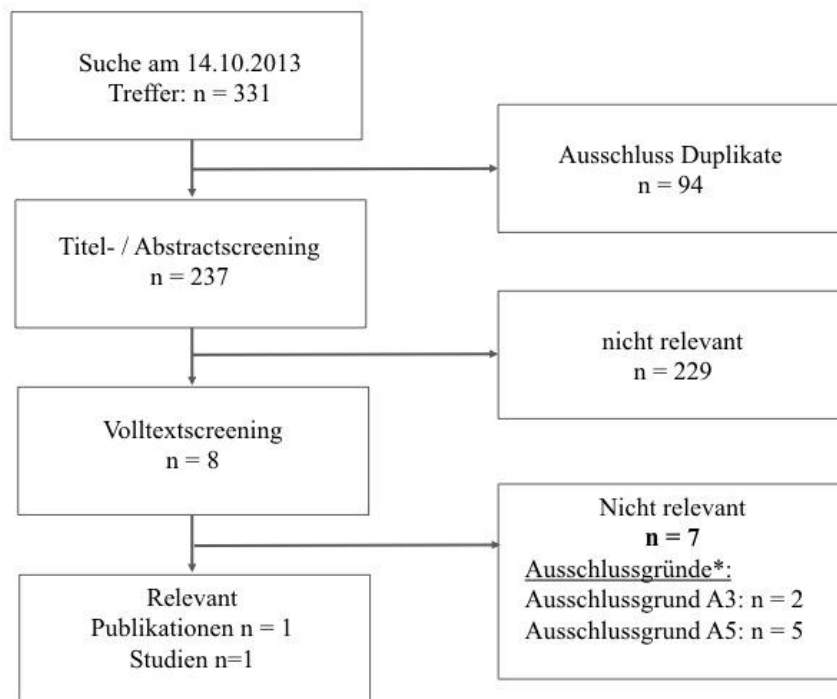
#### **4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche (S. 60)**

*Sofern eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis dieser Recherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.*

*Falls die Recherche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemeinsam mit der Recherche zu einer anderen Fragestellung (z. B. zu indirekten Vergleichen) durchgeführt wurde, unterteilen Sie die Angaben zu relevanten Treffern und Studien entsprechend diesen Fragestellungen.*

*[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 Tabelle 4-7: Prädefinierte Einschlusskriterien für Studien zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Regorafenib im am 01.10.2013 übermittelten Dokument: 2013-09-30\_Modul4\_Regorafenib\_mCRC.pdf (S. 40) genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

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



\* Die Ausschlussgründe sind in Anhang 4-C dokumentiert. Bei mehreren Ausschlussgründen ist immer der Erstgenannte gelistet.

Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (S. 61)

In der bibliographischen Recherche wurden insgesamt 331 Publikationen identifiziert (Cochrane Library: 1; EMBASE: 237; Medline: 93). Nach Durchsicht auf Dubletten verblieben 237 Literaturstellen. In der Erstselektion dieser Publikationen anhand Titel und Abstract wurden 229 Publikationen übereinstimmend von den beiden Reviewern ausgeschlossen. 8 Publikationen verblieben demnach zur Bewertung im Volltext. Insgesamt wurde eine Publikation als relevant erachtet.

Ergänzung fehlender Unterlagen/Angaben zu den am 01.10.2013 eingereichten

Dossierunterlagen – Dossier-Nr. 2013-10-01-D-077

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche (S. 160)**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die in Abschnitt 4.2.3.2 beschriebene bibliografische Literaturrecherche an, und zwar einzeln für jede Datenbank. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Geben Sie zusätzlich an, für welchen Abschnitt von Modul 4 die Suche durchgeführt wurde.

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010	
<b>Zeitsegment</b>	1980 to 2010 week 50	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>3</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

<sup>3</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455.

Ergänzung fehlender Unterlagen/Angaben zu den am 01.10.2013 eingereichten

Dossierunterlagen – Dossier-Nr. 2013-10-01-D-077

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE	
<b>Suchoberfläche</b>	http://www.embase.com	
<b>Datum der Suche</b>	14.10.2013	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung.	
<b>Suchfilter</b>	Keine Filter.	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
#1	'colorectal carcinoma'/exp AND [medline]/lim	10.718
#2	carcinoma AND [medline]/lim	682.374
#3	'colorectal cancer'/exp AND [medline]/lim	46.537
#4	cancer AND [medline]/lim	2.045.650
#5	colo* AND [medline]/lim	914.809
#6	bowel AND [medline]/lim	229.057
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	2.916.582
#8	metas* AND [medline]/lim	373.504
#9	advanced AND [medline]/lim	328.632
#10	unresectable AND [medline]/lim	10.427
#11	'uicc stage iv' AND [medline]/lim	50
#12	'uicc iv' AND [medline]/lim	22
#13	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	666.941
#14	'drug therapy'/exp OR 'drug therapy' AND [medline]/lim	2.732.901
#15	'therapy'/exp AND [medline]/lim	4.113.817
#16	'therapeutics'/exp AND [medline]/lim	4.113.817
#17	therap* AND [medline]/lim	6.298.595
#18	treatment AND [medline]/lim	3.633.231
#19	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	7.371.940
#20	'regorafenib'/exp OR regorafenib AND [medline]/lim	134
#21	'bay73-4506' AND [medline]/lim	1
#22	'bay 73-4506' AND [medline]/lim	27
#23	bay734506 AND [medline]/lim	0
#24	'bay 734506' AND [medline]/lim	14
#25	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	134
#26	#7 AND #13 AND #19 AND #25	93

Ergänzung fehlender Unterlagen/Angaben zu den am 01.10.2013 eingereichten

Dossierunterlagen – Dossier-Nr. 2013-10-01-D-077

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	http://www.embase.com	
<b>Datum der Suche</b>	14.10.2013	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung.	
<b>Suchfilter</b>	Keine Filter.	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
#1	'colorectal carcinoma'/exp AND [embase]/lim	15.731
#2	carcinoma AND [embase]/lim	727.441
#3	'colorectal cancer'/exp AND [embase]/lim	74.400
#4	cancer AND [embase]/lim	2.292.022
#5	colo* AND [embase]/lim	962.503
#6	bowel AND [embase]/lim	292.224
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	3.136.871
#8	metas* AND [embase]/lim	415.138
#9	advanced AND [embase]/lim	361.451
#10	unresectable AND [embase]/lim	14.035
#11	'uicc stage iv' AND [embase]/lim	65
#12	'uicc iv' AND [embase]/lim	37
#13	#8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	730.163
#14	'drug therapy'/exp OR 'drug therapy' AND [embase]/lim	3.041.516
#15	'therapy'/exp AND [embase]/lim	4.970.194
#16	'therapeutics'/exp AND [embase]/lim	4.970.194
#17	therap* AND [embase]/lim	6.649.848
#18	treatment AND [embase]/lim	4.009.107
#19	#14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	7.695.059
#20	'regorafenib'/exp OR regorafenib AND [embase]/lim	325
#21	'bay73-4506' AND [embase]/lim	1
#22	'bay 73-4506' AND [embase]/lim	61
#23	bay734506 AND [embase]/lim	0
#24	'bay 734506' AND [embase]/lim	26
#25	#20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24	328
#26	#7 AND #13 AND #19 AND #25	237

Ergänzung fehlender Unterlagen/Angaben zu den am 01.10.2013 eingereichten

Dossierunterlagen – Dossier-Nr. 2013-10-01-D-077

<b>Datenbankname</b>	Cochrane	
<b>Suchoberfläche</b>	<a href="http://www.thecochranelibrary.com/view/0/index.html">http://www.thecochranelibrary.com/view/0/index.html</a>	
<b>Datum der Suche</b>	14.10.2013	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Keine Filter.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
#1	MeSH descriptor: [Colorectal Neoplasms] explode all trees	4.775
#2	carcinoma	17.583
#3	MeSH descriptor: [Colorectal Neoplasms] explode all trees	4.775
#4	cancer	69.837
#5	colo*	36.505
#6	bowel	6.470
#7	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6	102.599
#8	metas*	12.914
#9	advanced	26.494
#10	unresectable	1.156
#11	UICC stage IV	66
#12	UICC IV	69
#13	#8 or #9 or #10 or #11 or #12	36.443
#14	MeSH descriptor: [Drug Therapy] explode all trees	110.192
#15	drug therapy	220.278
#16	MeSH descriptor: [Therapeutics] explode all trees	222.284
#17	therap*	365.167
#18	treatment	319.773
#19	#14 or #15 or #16 or #17 or #18	493.971
#20	regorafenib	3
#21	BAY73-4506	0
#22	BAY 73-4506	0
#23	BAY734506	0
#24	BAY 734506	0
#25	#20 or #21 or #22 or #23 or #24	3
#26	#7 and #13 and #19 and #25	1

Ergänzung fehlender Unterlagen/Angaben zu den am 01.10.2013 eingereichten

Dossierunterlagen – Dossier-Nr. 2013-10-01-D-077

**Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (S. 173)**

*Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds auf.*

	<b>Titel</b>	<b>Ausschlussgrund</b>
1	Grothey, A., A. F. Sobrero, et al. (2013). "Time profile of adverse events (AEs) from regorafenib (REG) treatment for metastatic colorectal cancer (mCRC) in the phase III CORRECT study." <i>Journal of Clinical Oncology</i> 31(15).	A3 (Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis) A5 (Abstract)
2	Grothey, A., A. F. Sobrero, et al. (2012). "Results of a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial (CORRECT) of regorafenib plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) who have progressed after standard therapies." <i>Journal of Clinical Oncology</i> 30(4).	A5 (Abstract, Publikation ohne Mehrinformation; die Daten dieses Abstracts sind im Dossier dargestellt)
3	Jeffers, M., E. Van Cutsem, et al. (2013). "Mutational analysis of biomarker samples from the CORRECT study: Correlating mutation status with clinical response to regorafenib." <i>Journal of Clinical Oncology</i> 31(4).	A3 (Vergleich zwischen unterschiedlichen DNA Analysemethoden) A5 (Abstract, Publikation ohne Mehrinformation; die Daten dieses Abstracts sind im Dossier dargestellt)
4	Lenz, H. J., E. Van Cutsem, et al. (2013). "Analysis of plasma protein biomarkers from the CORRECT phase III study of regorafenib for metastatic colorectal cancer." <i>Journal of Clinical Oncology</i> 31(15).	A5 (Abstract; Publikation ohne Mehrinformation; die Daten dieses Abstracts sind im Dossier dargestellt)
5	London, S. (2012). "Regorafenib prolongs survival after failed therapies." <i>Oncology Report(FEBRUARY)</i> : 11.	A5 (Kommentar)
6	Van Cutsem, E., A. Sobrero, et al. (2013). "Regorafenib (REG) in progressive metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis of age subgroups in the phase III CORRECT trial." <i>Journal of Clinical Oncology</i> 31(15).	A5 (Abstract; Publikation ohne Mehrinformation; Daten sind im Dossier gelistet; teilweise post-hoc definierte Subgruppen)
7	Van Cutsem, E., A. F. Sobrero, et al. (2012). "Phase III CORRECT trial of regorafenib in metastatic colorectal cancer (mCRC)." <i>Journal of Clinical Oncology</i> 30(15).	A5 (Abstract; Publikation ohne Mehrinformation; die Daten dieses Abstracts sind im Dossier dargestellt)

---

Ergänzung fehlender Unterlagen/Angaben zu den am 01.10.2013 eingereichten

Dossierunterlagen – Dossier-Nr. 2013-10-01-D-077

**Ausschlussgründe mit Kürzel**

<b>Kürzel</b>	<b>Ausschlussgrund</b>
A1	unpassende Studienpopulation (z. B. Kinder)
A2	unpassende Indikation (z. B. Nierenkrebs)
A3	unpassende Fragestellung
A4	unpassende Dosierung (z. B. Dosierung nicht gemäß Zulassung)
A5	unpassender Publikationstyp (z. B. Abstract, Systematische Übersichtsarbeit)
A6	unpassendes Studiendesign