

Nutzenbewertung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

**von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach
§ 35a SGB V**

**Wirkstoff:
Regorafenib (neues Anwendungsgebiet)**

nach § 2 Abs. 2 VerfO des G-BA

Datum der Veröffentlichung: 1. Dezember 2014

Regorafenib

Neu zugelassenes Anwendungsgebiet vom 28. Juli 2014:

Stivarga® ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbaren oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die unter einer früheren Behandlung mit Imatinib und Sunitinib progredient waren oder diese nicht vertragen haben.¹

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gilt als nicht belegt.

Der pharmazeutische Unternehmer hat die erforderlichen Nachweise für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V dem G-BA nicht vollständig vorgelegt. Die in § 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V angeordnete Rechtsfolge ist, dass ein Zusatznutzen als nicht belegt gilt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit nicht resezierbaren oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) ist:

Best-Supportive-Care

Als „Best-Supportive-Care“ (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Gastrointestinale Stromatumore (GIST) sind resistent gegen zytotoxische Chemotherapien, deshalb sind regelhaft Chemotherapien sowie Imatinib und Sunitinib nicht Bestandteil von BSC.

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die zu untersuchende Zielpopulation gemäß Zulassung für Patienten mit nicht resezierbaren oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) ergibt sich zunächst aus dem formulierten Anwendungsgebiet der Fachinformation von Stivarga®: Stivarga® (Regorafenib) ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbaren oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die unter einer früheren Behandlung mit Imatinib und Sunitinib progredient waren oder diese nicht vertragen haben.

Bei GIST handelt es sich um eine sehr seltene Krebserkrankung. Nach Angaben des deutschen Krebsforschungszentrums (DKFZ) und der European Society for Medical Oncology (ESMO), liegen bislang keine genauen Zahlen zur Häufigkeit dieser Tumoren vor.

¹ Fachinformation zu Regorafenib (Stivarga®); Stand: Juli 2014.

Dazu kommt, dass die Erkrankung erst seit wenigen Jahren als eine eigenständige Krebsart gilt und eine ICD-10 Ziffer erhalten hat: Klassifikation C.16 (Magen). Insgesamt ist die Datenlage zur Epidemiologie von GIST, insbesondere in Deutschland, sehr limitiert.

Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung in Deutschland

Experten der Europäischen Gesellschaft für medizinische Onkologie schätzen zur Inzidenz, dass in Europa pro 100 000 Einwohner jährlich etwa 1,5 neue Fälle eines GIST auftreten. Bezogen auf die aktuelle Situation in Deutschland würde dies einer Häufigkeit von ca. 1 214 neuen GIST Fällen pro Jahr entsprechen (Datenbasis: Vorausberechnung der Bevölkerung 2014 des Statistischen Bundesamtes⁹). Die deutsche Krebsgesellschaft (DKG) geht von ca. 1 500 neuen Fällen pro Jahr in Deutschland aus⁹. Allerdings liegen keine Informationen vor, auf welchen Daten diese Einschätzung beruht. Weitere Quellen wie z. B. deutsche und europäische Leitlinien geben ähnliche Häufigkeiten an (siehe Tabelle 1 im Anhang).

Aufgrund der allgemein limitierten Datenlage (z. B. Fehlen von Registern) zur Epidemiologie der GIST wurde am 17.09.2014 eine Handrecherche in Medline (PubMed) durchgeführt. Ziel war es anhand möglichst aktueller Publikationen, Daten zur Inzidenz und Prävalenz zu identifizieren. Dabei wurde bei der Extraktion auf europäische Studien bzw. auf Studien, welche im deutschen Versorgungskontext durchgeführt wurden, fokussiert. Es konnten insgesamt zwölf Studien identifiziert werden, welche in Tabelle 2 (Anhang) dargestellt sind.

Die Inzidenzangaben beziehen sich auf jährliche Fälle pro 100 000 Einwohner. In den identifizierten Publikationen sind vorwiegend „rohe“ Inzidenzraten angegeben, es liegen aber aus einigen Studien auch alters- und/oder regional- bzw. globalstandardisierte Informationen vor.

Insgesamt ergibt sich eine „rohe“ Inzidenzrate von mindestens 0,31 und maximal 1,96 (pro 100 000/Jahr) (siehe Tabelle 2 und Tabelle 3 im Anhang). Umgerechnet auf die Situation in Deutschland entspräche dies 251 bis max. 1 586 neuen GIST Fällen pro Jahr. Die berechnete maximale Häufigkeit stimmt ca. mit der oben angegebenen Häufigkeit der DKG von jährlich 1 500 neuen GIST Fällen in Deutschland überein⁹ (siehe Tabelle 2 im Anhang).

Es muss berücksichtigt werden, dass sich die zu betrachtende Zielpopulation im Anwendungsgebiet nicht auf alle GIST Patienten bezieht, sondern auf „erwachsene Patienten mit nicht-resezierbarem oder metastasiertem GIST, die unter einer vorangegangenen Therapie mit Imatinib und Sunitinib progredient waren oder diese nicht vertragen haben“. Folglich handelt es um eine eingeschränkere Population.

Aus einigen der identifizierten Quellen konnten Angaben zur Häufigkeit von Metastasen bei GIST-Patienten entnommen werden. Hinsichtlich des Anteils an Patienten, die bereits bei Erstdiagnose metastasiert waren, lässt sich eine Spannweite zwischen 8,4 % und 30,9 % ableiten (siehe Tabelle 2 im Anhang). Umgerechnet auf den deutschen Versorgungskontext entspräche dies einer Anzahl von 133 bis max. 490 metastasierten GIST Fällen (siehe Tabelle 4 im Anhang). Lediglich eine Publikation (Mucciarini et al. 2007⁹), enthält eine Angabe über den Anteil der Patienten, welche bei Diagnose bereits einen nicht resezierbaren Tumor aufwiesen. Der Anteil betrug 21,8 %. Umgerechnet auf Deutschland entspräche das ca. 346 Fällen (siehe Tabelle 4 im Anhang).

Des Weiteren lieferten drei Publikationen Angaben zum Anteil an Patienten die während des Verlaufes der Erkrankung („Progress“) Metastasen entwickelten (Spannbreite 9 % bis 14 % pro 100 000 Einwohner/Jahr)^{b,u,y}. Um die Anzahl der metastasierten Patienten während eines Progresses abschätzen zu können, ist die Häufigkeit der metastasierten GIST Patienten „bei Erstdiagnose“ abzuziehen. Die entsprechende Berechnung findet sich in Tabelle 5 (Anhang).

Aus der Summe dieser beiden Populationen (metastasierte GIST Patienten bei „Erstdiagnose“ und bei „Progress“) ergibt sich insgesamt eine Häufigkeit von mindestens 264 und maximal 829 metastasierten GIST Patienten in Deutschland.

Bezüglich der Patienten, die unter vorangegangener Therapie mit Imatinib und Sunitinib progredient waren bzw. die diese Therapien nicht vertragen haben, konnten keine validen Daten identifiziert werden. Lediglich in den Studien von Rubio et al. 2007^t und Bertolini et al. 2008^b wurden Informationen darüber gegeben, wie viele Patienten mit Imatinib behandelt wurden. Weitere Angaben fehlen jedoch (z. B. Progredienz, Therapieverträglichkeit). Allgemein kann davon ausgegangen werden, dass sich die Zielpopulation im späteren Krankheitsverlauf weiter reduziert. Aufgrund dessen wurden Daten identifiziert, die eine Abschätzung der Patientenzahlen in der Zielpopulation auf Basis des Therapieansprechens unter Imatinib in der Erstlinie und Sunitinib in der Zweitlinie ermöglichen. Unter Imatinib in der Erstlinientherapie bei metastasiertem oder nicht-resezierbarem GIST zeigen 50 % bis 70 % der Patienten ein Ansprechen auf die Therapie^l. Unter Sunitinib in der Zweitlinientherapie bei nicht-resezierbarem GIST bzw. nach Therapieversagen oder -unverträglichkeit von Imatinib zeigt sich eine Ansprechrate von 27,5 % (komplettes und teilweises Ansprechen)^f. Bei diesen Angaben ist zu beachten, dass die Operationalisierung des Tumoransprechens sich in den einzelnen Studien unterscheiden kann und dass diese Daten keine Aussage zur Dauer des Ansprechens ermöglichen. Angaben zur Anzahl an Patienten, die aufgrund von Unverträglichkeiten einer Therapie mit Imatinib und Sunitinib nicht zugänglich sind, liegen nicht vor.

Von den in Tabelle 2 (Anhang) aufgeführten Studien sind lediglich aus drei Quellen^{m,p,u} Angaben zur allgemeinen Prävalenz von GIST Patienten zu entnehmen. Dabei ergibt sich eine Spanne zwischen 9,2 und 12,9/100 000 Einwohner. Die maximale Angabe von 12,9 Fällen deckt sich weitestgehend mit der Angabe aus dem aktuellen Orphanet-Report (geschätzte Prävalenz: 13/100 000ⁱ; siehe Tabelle 1 im Anhang). Umgerechnet auf die Bevölkerung in Deutschland entspräche dies einer derzeitigen Prävalenz zwischen 7 453 und 10 439 GIST Patienten (siehe Tabelle 6 im Anhang). Prävalenzangaben zu metastasierten und/oder nicht resezierbaren Patienten oder gar Patienten, die unter einer vorangegangenen Therapie mit Imatinib und Sunitinib progredient waren oder diese nicht vertragen haben, liegen nicht vor.

Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Für die Inzidenz können auf Basis der vorliegenden Daten Angaben für die jährlichen Fälle an GIST-Patienten mit Metastasen und GIST-Patienten mit nicht-resezierbaren Tumoren abgeleitet werden. Die Häufigkeit an metastasiertem GIST liegt zwischen 264 und 829 Patienten. Ca. 346 Fälle von nicht-resezierbarem GIST treten jährlich auf. Zur Annäherung der Patientenzahlen an die von der Zielpopulation umfassten Patienten nach Vortherapie mit Imatinib und Sunitinib werden die Patienten, die ein Ansprechen auf die jeweilige Therapie zeigen, abgezogen (siehe Tabelle 7 im Anhang). Näherungsweise liegt die Inzidenz für Patienten mit metastasiertem GIST zwischen 57 und 300; für Patienten mit nicht-resezierbarem GIST zwischen 75 und 125. Ausgehend von einer Inzidenz von 1 214 neuen GIST Fällen im Jahr liegt der Anteil an Patienten in der Zielpopulation mit metastasiertem GIST zwischen 4,7 % und 24,7 % (57 bis 300 Patienten) und der Anteil an Patienten in der Zielpopulation mit nicht-resezierbarem GIST zwischen 6,2 % und 10,3 % (75 bis 125 Patienten). Da beide Krankheitsbilder auch parallel auftreten können, ist von einer Überlagerung der Patientenzahlen auszugehen. Näherungsweise liegt die Untergrenze bei 4,7 % ausgehend von der Annahme, dass alle Patienten mit nicht-resezierbarem GIST auch

Metastasen aufweisen. Die maximale Obergrenze liegt bei 35 %, sollten beide Krankheitsbilder nur getrennt auftreten.

Anhand der vorliegenden epidemiologischen Daten zur Prävalenz können lediglich Angaben zur Gesamtanzahl an Patienten mit GIST angegeben werden. Die Prävalenz in Deutschland beträgt für die Gesamtpopulation zwischen 7 453 und 10 439 Fälle. Zur Annäherung der Patientenzahlen an die der Zielpopulation werden die Angaben anhand der Verhältnisse zur Inzidenz abgeleitet. Der Anteil an Patienten in der Zielpopulation liegt zwischen 350 und 3 654. Der Anteil an in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) versicherten Patienten in der Zielpopulation entspricht 298 bis 3110 Versicherten (GKV-Anteil: 85,1 %; berechnet auf Grundlage der Bevölkerungszahlen in Deutschland 81 843 743 in 2011^w und der Anzahl an Versicherten in der GKV 69 637 000 in 2011^c).

Es ist zu beachten, dass diese Angaben aufgrund der limitierten Datenlage und der Vielzahl von Näherungen stark verzerrt sind. Es ist davon auszugehen, dass die Obergrenze deutlich überschätzte, sowie die Untergrenze deutlich unterschätzte Werte darstellen.

Referenzliste

- ^a Agaimy A, Wuensch PH. Gastrointestinal stromal tumours in patients with other-type cancer: a mere coincidence or an etiological association? *Z Gastroenterol* 2005; 43 (9): 1025-30.
- ^b Bertolini V, Chiaravalli AM, Klersy C, Placidi C, Marchet S, Boni L, Capella C. Gastrointestinal stromal tumors--frequency, malignancy, and new prognostic factors: the experience of a single institution. *Pathol Res Pract* 2008; 204 (4): 219-33.
- ^c Bundesministerium für Gesundheit (BMG); http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf; Zugriff am 30.10.2014.
- ^d Brabec P, Šufliarský J, Linke Z, Plank L, Mrhalová M, Pavlík T, Klimeš D, Gregor J. A whole population study of gastrointestinal stromal tumors in the Czech Republic and Slovakia. *Neoplasma* 2009; 56 (5): 459-64.
- ^e Cassier PA, Ducimetiere F, Lurkin A, Ranchere-Vince D, Scoazec JY, Bringuier PP, Decouvelaere AV, Meeus P, Cellier D, Blay JY, Ray-Coquard I. A prospective epidemiological study of new incident GISTs during two consecutive years in Rhone Alpes region: incidence and molecular distribution of GIST in a European region. *Br J Cancer* 2010; 103 (2): 165-70.
- ^f Demetri GD, Oosterom AT, Garrett CR, Blackstein ME, Shah MH, Verweij J, McArthur G, Judson IR, Heinrich MC, Morgan JA, Desai J, Fletcher CD, George S, Bello CI, Huang X, Baum CM, Casali PG. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomized controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1329-38.
- ^g Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ). Krebsinformationsdienst: Gastrointestinale Stromatumoren (GIST) [Online]. Heidelberg (Ger): DKFZ 2014; <http://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/weitere-tumorarten/gist.php#inhalt2>, Zugriff am 17.09.2014.
- ^h Ducimetiere F, Lurkin A, Ranchere-Vince D, Decouvelaere AV, Peoc'h M, Istier L, Chalabreysse P, Muller C, Alberti L, Bringuier PP, Scoazec JY, Schott AM, Bergeron C, Cellier D, Blay JY, Ray-Coquard I. Incidence of sarcoma histotypes and molecular subtypes in a prospective epidemiological study with central pathology review and molecular testing. *PLoS One* 2011; 6 (8): e20294.
- ⁱ Gatta G, van der Zwan JM, Casali PG, Siesling S, Dei Tos AP, Kunkler I, Otter R, Licitra L, Mallone S, Tavilla A, Trama A, Capocaccia R. Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe. *Eur J Cancer* 2011; 47 (17): 2493-511.
- ^j Goettsch WG, Bos SD, Breekveldt-Postma N, Casparie M, Herings RM, Hogendoorn PC. Incidence of gastrointestinal stromal tumours is underestimated: results of a nation-wide study. *Eur J Cancer* 2005; 41 (18): 2868-72.
- ^k Kawanowa K, Sakuma Y, Sakurai S, Hishima T, Iwasaki Y, Saito K, Hosoya Y, Nakajima T, Funata N. High incidence of microscopic gastrointestinal stromal tumors in the stomach. *Hum Pathol* 2006; 37 (12): 1527-35.
- ^l Lai ECH, Lau SHY, Lau WY. Current management of gastrointestinal stromal tumors – A comprehensive review. *Int J Surg* 2012; 10: 334-40.
- ^m Mazzola P, Spitale A, Banfi S, Mazzucchelli L, Frattini M, Bordoni A. Epidemiology and molecular biology of gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a population-based study in the South of Switzerland, 1999-2005. *Histol Histopathol* 2008; 23 (11): 1379-86.
- ⁿ Monges G, Bisot-Locard S, Blay JY, Bouvier AM, Urbietta M, Coindre JM, Scoazec JY. The estimated incidence of gastrointestinal stromal tumors in France. Results of PROGIST study conducted among pathologists. *Bull Cancer* 2010; 97 (3): E16-E22.
- ^o Mucciarini C, Rossi G, Bertolini F, Valli R, Cirilli C, Rashid I, Marcheselli L, Luppi G, Federico M. Incidence and clinicopathologic features of gastrointestinal stromal tumors. A population-based study. *BMC Cancer* 2007; 7: 230.
- ^p Nilsson B, Bumming P, Meis-Kindblom JM, Oden A, Dortok A, Gustavsson B, Sablinska K, Kindblom LG. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era--a population-based study in western Sweden. *Cancer* 2005; 103 (4): 821-9.
- ^q Orpha.net. Gastrointestinal stromal tumor [online]. Paris (FRA): Inserm (French National Institute of Health and Medical Research), French Directorate General for Health, European Commission (EU) 2005; http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=EN&Expert=44890, Zugriff am 17.09.2014.
- ^r Orpha.net. Prevalence of rare diseases: Bibliographic data. Paris (FRA): Inserm (French National Institute of Health and Medical Research), French Directorate General for Health, European Commission (EU) 2014; Orphanet Report Series 1 http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf, Zugriff am 17.09.2014.
- ^s Reichardt P, Schütte J, Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). Gastrointestinale Stromatumore (GIST) in Onkopaedia [Online]. Berlin (Ger): Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische

- Onkologie e V 2014; https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/gastrointestinale-stromatumore-gist/index_html, Zugriff am 19.09.2014.
- ^t Rubio J, Marcos-Gragera R, Ortiz MR, Miro J, Vilardell L, Girones J, Hernandez-Yague X, Codina-Cazador A, Bernado L, Izquierdo A, Colomer R. Population-based incidence and survival of gastrointestinal stromal tumours (GIST) in Girona, Spain. *Eur J Cancer* 2007; 43 (1): 144-8.
- ^u Sandvik OM, Soreide K, Kvaloy JT, Gudlaugsson E, Soreide JA. Epidemiology of gastrointestinal stromal tumours: single-institution experience and clinical presentation over three decades. *Cancer Epidemiol* 2011; 35 (6): 515-20.
- ^v Statistisches Bundesamt (Destatis). Bevölkerung Deutschlands bis 2060. 12.koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung, Begleitmaterial zur Pressekonferenz am 18. November 2009 in Berlin. Wiesbaden (Ger): Statistisches Bundesamt 2009; https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/VorausberechnungBevoelkerung/BevoelkerungDeutschland2060Presse5124204099004.pdf?__blob=publicationFile, Zugriff am 20.10.2014.
- ^w Statistisches Bundesamt. Statistisches Jahrbuch 2013; https://www.destatis.de/DE/Publikationen/StatistischesJahrbuch/Bevoelkerung.pdf?__blob=publicationFile; Zugriff am 30.10.2014.
- ^x Tran T, Davila JA, El-Serag HB. The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors: an analysis of 1,458 cases from 1992 to 2000. *Am J Gastroenterol* 2005; 100 (1): 162-8.
- ^y Tryggvason G, Gislason HG, Magnusson MK, Jonasson JG. Gastrointestinal stromal tumors in Iceland, 1990-2003: the icelandic GIST study, a population-based incidence and pathologic risk stratification study. *Int J Cancer* 2005; 117 (2): 289-93.

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Regorafenib (Stivarga[®]) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 18. November 2014):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002573/WC500149164.pdf

Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung (additional monitoring) durch die EMA.

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Regorafenib soll durch einen in der Therapie von Patienten mit nicht resezierbaren oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren erfahrenen Facharzt erfolgen (Fachärztin/Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie oder Fachärztin/Facharzt für Innere Medizin und Gastroenterologie sowie weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte aus anderen Fachgruppen).

4. Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformation sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. November 2014).

Zur Darstellung des Verbrauchs

Hinsichtlich des Verbrauchs des zu bewertenden Arzneimittels wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Tabletten ermittelt. Es wurden die in der Fachinformation empfohlene Tagesdosis als Berechnungsgrundlage herangezogen. Als Behandlungsdauer wurde rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich sein kann.

Gemäß Fachinformation zu Regorafenib¹ beträgt die empfohlene Tagesdosis 160 mg pro Tag, die innerhalb eines vierwöchigen Therapiezykluses an den Tagen 1 bis 21 täglich eingenommen werden.

Zur Darstellung der Kosten

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Anschließend wurden die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte berechnet. Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V Absatz 1, 1a und 3a und nach § 130 Absatz 1 SGB V erhoben.

Die therapeutischen Maßnahmen, die im Rahmen der Best-Supportive-Care durchgeführt werden, sind patientenindividuell in Abhängigkeit von den auftretenden Symptomen unterschiedlich. Die therapeutischen Maßnahmen der begleitend zu der Therapie mit Regorafenib durchzuführenden Best-Supportive-Care unterscheiden sich jedoch nicht regelhaft von der im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie anzuwendenden Best-Supportive-Care, weshalb eine detaillierte Darstellung der Therapiekosten für Best-Supportive-Care entsprechend entfällt.

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, für die Applikation des Arzneimittels (z. B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs, sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie z. B. Blutbildbestimmungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen) anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht berücksichtigt.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Regorafenib	Zyklen: 1 Zyklus = 28 Tage Tag 1 bis 21: 1 x täglich	13 Zyklen ²	21	273
Best-Supportive-Care	kontinuierlich, patientenindividuell unterschiedlich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best-Supportive-Care	kontinuierlich, patientenindividuell unterschiedlich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Menge pro Packung (Tabletten) ³	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Regorafenib	40	160 mg	84	1 092
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			

² Rechnerisch auf ein Jahr standardisiert.

³ Jeweils größte Packung.

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) ³	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Regorafenib	3 363,17 € ⁴	3 172,57 € [1,80 € ⁵ , 188,80 € ⁶]
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich	
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich	

Stand: Lauer-Taxe: 15. November 2014

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Keine.

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Regorafenib	41 243,41 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich

⁴ Taxe-Verkaufspreis (zusammengesetzt aus dem Erstattungsbetrag zuzüglich der Großhandels- und Apothekenzuschläge und der Mehrwertsteuer).

⁵ Rabatt nach § 130 SGB V.

⁶ Rabatt nach § 130a SGB V.

Anhang

Tabelle 1: Inzidenz/Prävalenzangaben basierend auf relevanten Quellen aus dem Internet sowie Leitlinien

Quelle	Inzidenz/Prävalenz	Angabe	Links
Angaben aus Internetquellen			
Das Deutsche Krebsforschungszentrum (DKFZ)	Inzidenz	Bei GIST handelt es sich um eine sehr seltene Krebserkrankung. Genaue Zahlen zur Häufigkeit dieser Tumoren gibt es bislang nicht, da sie erst seit wenigen Jahren als eine eigenständige Krebsart gelten. Experten der Europäischen Gesellschaft für medizinische Onkologie schätzen indes, dass in Europa pro 100 000 Einwohner jährlich etwa 1,5 Fälle eines GIST auftreten. Auf Deutschland bezogen bedeutet dies demnach, dass pro Jahr rund 1 200 Personen an einem GIST erkranken.	http://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/weitere-tumorarten/gist.php#inhalt2 ; ⁹
Deutsche Krebsgesellschaft (DKG)	Inzidenz	Experten gehen von ca. 1 500 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland aus.	http://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/andere-krebsarten/gist-gastrointestinale-stromatumoren.html ; ⁹
Orphanet (website)	Inzidenz	Data concerning the worldwide prevalence of GISTs are lacking. Data from population based studies in Finland suggested an annual incidence of all GISTs of around 10-20 per million. Annual incidences of 6.8 cases per million and 14.5 per million were estimated for the USA and in western Sweden, respectively, with a slight predominance among men.	http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=EN&Expert=44890 ; ⁹
Orphanet, 2014	Prävalenz	Estimated prevalence: 13/100 000	http://www.orpha.net/orphacom/cahier/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf ; ^f
Angaben aus Leitlinien			
ESMO, 2012	Inzidenz	Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) are rare tumors, with an estimated incidence of 1.5/100 000/year (unadjusted data)	Basierend auf: Gatta et al. 2011 ¹
NCCN, 2010	Inzidenz	Population-based studies from Iceland, the Netherlands, Spain, and Sweden reported annual incidence rates ranging from 6.5 to 14.5 cases per million, but these figures may also contain GISTs detected incidentally and at autopsy. Assuming an annual incidence rate of 10 per million, approximately 3 000 GISTs might be diagnosed in the United States per year. The diagnosis of GIST has dramatically increased since 1992, and survival has greatly improved since 2002, when the FDA approved imatinib mesylate. The increase in the number of GISTs diagnosed per year is likely from greater awareness and improved histopathologic detection, although the true incidence also may be increasing.	Basierend auf: Tran et al. 2005 ^x ; Tryggvason et al. 2005 ^y ; Goettsch et al. 2005 ^z ; Rubio et al. 2007 ^t ; Nilsson et al. 2005 ^p
DGHO, 2011	Inzidenz	Gastrointestinale Stromatumore (GIST) stellen die häufigsten mesenchymalen Tumoren des Gastrointestinaltrakts und ca. 5 % aller Sarkome dar. Ihre Inzidenz beträgt ca. 10-15 / 10 ⁶ Einwohner und Jahr.	DGHO ^s

Tabelle 2: Identifizierte Studien zur Inzidenz der GIST Patienten in Europa

Studie	Setting	Datenerhebung	Population	Inzidenzangaben	Prävalenzangaben	Angaben zu Metastasen
Mucciarini et al. 2007^o	Modena Cancer Registry data; Italy	1991-2004	Overall population: 633,993 (at 2001 census) Population in analysis: N=124 GIST cases	Crude Incidence rate: 1.42/100,000 Age-standardized rate: 0.66/100,000	Prevalence of patients at very low, low, intermediate, and high risk: 15.3 %, 15.3 %, 17.7 %, and 51.6 %, respectively.	Overtly malignant tumours (= metastatic disease at the time of diagnosis) accounted for 29 of 124 GISTs (23 %), and represented 5 %, 16 %, 23 %, and 31 % of the cases in the very low, low, intermediate, and high risk groups 27 patients (21.8 %) were unresectable due to diffuse metastatic disease at diagnosis
<i>Commentary: Reference to other papers such as Nilsson et al.; Tran et al.; Tryggvason et al.; Rubio et al.</i>						
Nilsson et al. 2005^p	Western Sweden (Västra Götaland)	All potential patients with GIST who had been diagnosed from 1983-2000	Population Sweden: 1.3-1.6 million Population in analysis: N=1460	Annual incidence rate: 14.5/million (=1,45/100.000)	Prevalence of GIST: 129/million For the various risk groups: very low risk, 22.2/million; low risk, 51.9/million; intermediate risk, 24.2/million; high risk, 22.2/million, and overtly malignant, 8.7/million.	29 (23 %) patients with overtly malignant GIST at time of diagnosis
<i>Commentary: The calculated annual incidence and prevalence of GIST (14.5 per million population and 129 per million population, respectively) must be viewed as minimum values. Although we included a wide spectrum of diagnoses in the retrieval of our patients from computerized data bases, we cannot exclude the possibility that GIST in other sites and with other histologic diagnoses were overlooked. In addition, our estimates do not include rare KIT-negative tumours, which we believe are true GIST (2 % of patients; findings in agreement with other studies).¹ The prevalence values for GIST will increase quickly in the postimatinib era, particularly in the high-risk and overtly malignant groups (with a combined prevalence of 31 per million population in the current study).</i>						
Cassier et al. 2010^e	Rhône-Alpes region (France)	All diagnosed patients with a first diagnosis of primary sarcoma between March 2005 - February 2006	320 inhabitants in the Rhône-Alpes region Population in analysis: N= 131 GIST cases	Crude incidence rate: 11.2/million (=1,12/100.000)	---	14 patients (11 %) had metastatic disease at initial diagnosis
<i>Commentary: Finally, the absolute incidence of GIST may be largely underestimated as suggested by the reports of Agaimy et al (2007)[1] and Kawanowa et al (2006) [9], which reported the so-called 'microGIST' in up to 50 % of specimens of gastrectomies performed for other causes. Conversely, most of these tumours never become 'clinically significant', as the rate of clinically detected GIST is 12–15 per million inhabitants in Western countries as shown by our data and others (Nilsson et al, 2005 [13]; Monges et al, 2007 [11]). It is noteworthy that three patients in the 2005 cohort and one in the 2006 cohort had a diagnosis of GIST after surgery for another cause. Furthermore, new diagnostic or imaging procedures, such as endoscopic ultrasound, may lead to an increase in the diagnosis of small GIST. The 'true incidence' of GIST may therefore be a moving concept in the future.</i>						
Goettsch et al. 2005^j	PALGA registry (The Netherlands)	All GIST and non-extremity GIST-like tumours were selected in 1995 and between 1998 and 2003	All 16 million inhabitants of The Netherlands since 1990 Population in analysis: using the Dutch population in 2003 as the standard population	Annual incidence of GIST 2003: 12.7/million (1.27/100.000) The estimated number of persons at high-risk for malignant behaviour was about 5–6 persons/million/year	---	---
Mazzola et al.	Ticino	All potential patients with	320.000 inhabitants	Annual crude incidence	---	4 (9 %) patients had metastases at the

2008^m	Cancer Registry (South of Switzerland)	GIST tumors diagnosed between 1999 to 2005 GISTs have been recorded in Ticino since 2002. However, in order to include all cases possible in the study, a manual search was performed both for cases occurring between 1999 and 2001 and for data between 2002 and 2005	Population in analysis: N= 43 GIST cases	rate: 1.96/100.000 European standardized age-rate: 1.47/100.000		time of diagnosis
<i>Commentary: Reference to e.g. Goettsch et al.; Nilsson et al.; Tryggvason et al., Rubió et al.</i>						
Monges et al. 2010ⁿ	France	1 December 2004 - 30 November 2005.	Basis of the census of the French population in 2005 (N= 62.9 million inhabitants) Population in analysis: 591 cases eligible for inclusion consisted of 535 incident cases and 56 prevalent recurrent cases	Incidence: 8.5–10/million (=0.85-1.0/100.000)	---	45 (8.4 %) had metastatic spreading at initial diagnosis
<i>Commentary: The main results presented here concern only the incidence cases because data concerning prevalent recurrent cases are less informative given that few cases (n = 56) were included.</i>						
Rubio et al. 2007^t	Girona Cancer Registry (Spain)	1994 - 2001	Based on 553,661 inhabitants in 2001 Population in analysis: 46 cases	Annual crude rate: 1.09/100.000 Annual European ASR: 0.90/100.000 Annual World ASR: 0.65/100.000	---	Only one was treated with imatinib mesilate
Bertolini et al. 2008^b	Italy (Varese)	1973-2004	Population for analysis: 118 (70 %) tumors were reclassified as GISTs	---	---	Distant metastases developed in 11 patients (9 %) Three patients with metastatic disease were treated with imatinib mesylate
Sandvik et al. 2011^u	Stavanger University Hospital (South-western part of Norway)	1980 – 2009	Based on 320,000 inhabitants Population in analysis: 52 patients with GIST	Crude incidence rate: 12.5/million in 2000–2004 (=1.25/100.000) Overall crude incidence rate: 6.5/million (=0.65/100.000) Standardized age- and	Point prevalence: The number of patients alive with GIST increased over the study period, with a peak in 2004 at 92.1/million	Seven patients had synchronous distant metastases (13,5 %) and seven (13,5 %) developed distant metastases later in the course of their disease

				gender adjusted incidence: 7./million (=0.7/100.000; entire period)		
Tryggvason et al. 2005^y	2 pathology departments (Iceland)	14-year period from 1990 to 2003	Population in analysis: 114 GIST cases	Annual age standardized incidence for the study period is 1.1/100,000	---	Eight of the 57 tumors (14 %) metastasized
Ducimetiere et al. 2011^h	French Rhone-Alpes region	Two-year period (March 2005 - March 2007)	6,021,352 inhabitants, 2006 census Population in analysis: 748	Crude incidence rate: 1.1/100.000 Age-adjusted incidence rate: 1.2/100.000 (France) 0.9/100.000 (Europe) 0.7/100.000 (World)	---	---
Brabec et al. 2009^d	Czech Republic and Slovakia (Czech National Cancer Registry)	1 January – June 2008	ca. 15 million inhabitants Population in analysis: 248 patients with GIST	Annual crude incidence between 2000-2005: 0,52/100.000 (Czech Republic and Slovakia) 0,44/100.000 (Europe) 0,31/100.000 (World)		30,9 % were metastatic
<i>Commentary: Low incidence rate → Identification of GIST in Czech National Cancer Registry has been complicated by changes in classification codes and a subsequent delay in the processing of new registration rules in clinical praxis. Before the implementation of an explicit group of GIST in 2005, these tumours were identified as sarcoma, fibrosarcoma, liposarcoma, leiomyoma, leiomyoblastoma, histiocytoma etc.</i>						

Tabelle 3: Einschätzung Inzidenz GIST allgemein („rohe“ Inzidenzraten in Deutschland)

Inzidenz GIST allgemein		
Bevölkerung Deutschland 2014	80 920 000 ⁱ	
	Min (pro 100 000/Jahr)	Max (pro 100 000/Jahr)
Inzidenz GIST aus identifizierten Publikationen	0,31 ^h	1,96 ⁱⁱ
Inzidenz GIST in Deutschland für 2014	251	1,586

ⁱStatistisches Bundesamt (Destatis)^v; ^hBarbec et al. 2009^d; ⁱⁱMazzola et al. 2008^m

Tabelle 4: Einschätzung Inzidenz GIST Patienten mit Metastasen bei Diagnose

Metastasen bei Diagnose		
Inzidenz GIST in Deutschland für 2014	1 586	
	Min	Max
Metastasen GIST bei Diagnose in Deutschland für 2014 aus Publikationen	8,4 % ⁱ	30,9 % ⁱⁱ
Metastasen GIST bei Diagnose in Deutschland für 2014	133	490
<i>Berechnung</i>	$(8,4 \% \times 1\,586)$	$(30,9 \% \times 1\,586)$
Nicht resezierbarer GIST bei Diagnose in Deutschland für 2014	346 ⁱⁱⁱ	
<i>Berechnung</i>	$(21,8 \% \times 1\,586)$	

ⁱMonges et al. 2010ⁱ; ⁱⁱBrabec et al. 2009^d; ⁱⁱⁱMucciarini et al. 2007^o

Tabelle 5: Einschätzung Inzidenz GIST Patienten mit Metastasen während Progress

Metastasen während Progress		
Inzidenz GIST in Deutschland für 2014	1 586	
	Min	Max
Metastasen GIST während Progress in Deutschland für 2014 aus Publikationen	9 % ⁱ	14 % ⁱⁱ
Metastasen GIST während Progress in Deutschland für 2014	131	339
<i>Berechnung</i>	$9 \% \times (1\,586-133)$	$30,9 \% \times (1\,586-490)$

ⁱBertolini et al. 2008^b; ⁱⁱTryggvason et al. 2005^v

Tabelle 6: Einschätzung Prävalenz GIST Patienten in Deutschland

Prävalenz GIST allgemein		
Bevölkerung Deutschland 2014	80 920 000 ⁱ	
	Min (pro 100 000/Jahr)	Max (pro 100 000/Jahr)
Prävalenz GIST aus identifizierten Publikationen	9,21 ⁱⁱ	12,9 ⁱⁱⁱ
Prävalenz GIST in Deutschland für 2014	7 453	10 439

ⁱStatistisches Bundesamt (Destatis)^v; ⁱⁱSandvik et al. 2011^u; ⁱⁱⁱNilsson et al. 2005^p

Tabelle 7: Einschätzung Inzidenz GIST Patienten in der Zielpopulation in Deutschland

Prävalenz GIST allgemein		
Inzidenz metastasierter GIST	Min (<i>Fälle pro Jahr</i>)	Max (<i>Fälle pro Jahr</i>)
	264	829
Ansprechrate auf Imatinib (50 % - 70 %)	132 – 185	415 – 580
Anzahl von Imatinib-Therapieversagern	79 (- 132)	(249 -) 414
Ansprechrate auf Sunitinib (27,5 %)	22	114
Anzahl von Sunitinib-Therapieversagern	57	300
Inzidenz nicht-resezierbarer GIST	346	
	Min (<i>Fälle pro Jahr</i>)	Max (<i>Fälle pro Jahr</i>)
Ansprechrate auf Imatinib (50 % - 70 %)	173	242
Anzahl von Imatinib-Therapieversagern	104	173
Ansprechrate auf Sunitinib (27,5 %)	29	48
Anzahl von Sunitinib-Therapieversagern	75	125