

IQWiG-Berichte – Nr. 200

Regorafenib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A13-37
Version: 1.0
Stand: 19.12.2013

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Regorafenib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

01.10.2013

Interne Auftragsnummer:

A13-37

Anschrift des Herausgebers:

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

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Robert Dengler, Schwerpunktpraxis und Tagesklinik für Hämatologie und Onkologie, Regensburg

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

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Cornelia Rüdiger
- Katharina Biester
- Dorothea Gechter
- Andreas Gerber
- Charlotte Guddat
- Thomas Kaiser
- Petra Kohlepp
- Corinna ten Thoren

Schlagwörter: Regorafenib, Kolorektale Tumoren, Nutzenbewertung

Keywords: Regorafenib, Colorectal Neoplasms, Benefit Assessment

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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis.....	viii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts.....	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung.....	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung.....	3
2.2 Fragestellung	8
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	8
2.3.1 Eingeschlossene Studien	9
2.3.2 Studiencharakteristika	9
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....	15
2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	25
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	25
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	27
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien.....	28
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	29
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3, Abschnitt 3.1)....	29
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4).....	29
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien.....	29
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse.....	30
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	32
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung.....	32
2.7.2.3.2 Studienpool	33
2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	33
2.7.2.4.1 Studiendesign und Population.....	33
2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial	34
2.7.2.4.3 Ergebnisse	35

2.7.2.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	39
2.7.2.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	39
2.7.2.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen	39
2.7.2.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	40
2.7.2.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	40
2.7.2.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	41
2.7.2.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	42
2.7.2.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	42
2.7.2.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	42
2.7.2.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen.....	42
2.7.2.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	42
3	Kosten der Therapie	43
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3, Abschnitt 3.2).....	43
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	43
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	43
3.1.3	Prävalenz und Inzidenz	43
3.1.4	Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	45
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3, Abschnitt 3.3)	45
3.2.1	Behandlungsdauer	46
3.2.2	Verbrauch	46
3.2.3	Kosten.....	46
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen.....	47
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	47
3.2.6	Versorgungsanteile	48
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	48
4	Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers.....	50
4.1	Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1).....	50

4.2	Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)	50
4.3	Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)	50
5	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	51
5.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	51
5.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	51
5.3	Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	51
5.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	52
5.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	52
6	Literatur	55
	Anhang A – Weitere Daten.....	57
	Anhang B – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen)	58

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Regorafenib: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
Tabelle 3: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC....	9
Tabelle 4: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC	10
Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC	11
Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC	13
Tabelle 7: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC	14
Tabelle 8: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC	16
Tabelle 9: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC	16
Tabelle 10: Ergebnisse zu Gesamtüberleben, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT, direkter Vergleich: Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC.....	17
Tabelle 11: Ergebnisse zu Nebenwirkungen – RCT, direkter Vergleich: Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC	19
Tabelle 12: Ergebnisse zu Nebenwirkungen – unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad 3, die bei ≥ 2 % der Patienten in einem Behandlungsarm auftraten – RCT, direkter Vergleich: Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC	20
Tabelle 13: Subgruppen: Gesamtüberleben nach Merkmal primärer Ort der Erkrankung – RCT, direkter Vergleich: Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC	23
Tabelle 14: Subgruppen: Schwere UE mit CTCAE-Grad 3 nach den Merkmalen Alter und Ethnie – RCT, direkter Vergleich: Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC.....	24
Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Regorafenib + BSC vs. BSC ...	26
Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Regorafenib + BSC im Vergleich zu BSC.....	27
Tabelle 17: Regorafenib: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	27
Tabelle 18: Regorafenib: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	51
Tabelle 19: Anzahl der GKV Patienten in der Zielpopulation.....	51
Tabelle 20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient	52
Tabelle 21: Definition des Schweregrades 3 nach CTCAE für UE, die mit einem Unterschied > 5 % zwischen den Behandlungsgruppen auftraten	57
Tabelle 22: Systemische Anti-Tumor Therapie nach Beendigung der Studienbehandlung – RCT, direkter Vergleich: Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC	57

Abbildungsverzeichnis**Seite**

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (Datenschnitt 21. Juli 2011) – RCT, direkter Vergleich: Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC	18
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (Datenschnitt 13. November 2011) – RCT, direkter Vergleich: Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC	18

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AUC	area under the curve (Fläche unter der Kurve)
BSC	best supportive care
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CORRECT	colorectal cancer treated with regorafenib or placebo after failure of standard therapy
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DCR	disease control rate (Krankheitskontrollrate)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EGFR	epidermal growth factor receptor
EMA	European Medicines Agency
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30
EQ-5D	European Quality of Life Group Questionnaire 5D
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKR	Gemeinsames Krebsregister der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-Vorpommern Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HR	hazard ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KRAS	Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog
mCRC	metastasiertes Kolorektalkarzinom
ORR	objective response rate (objektive Ansprechrage)
PFS	progression free survival (progressionsfreies Überleben)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UICC	Union for International Cancer Control
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visual analogue scale (visuelle Analogskala)
VEGF	vascular endothelial growth factor

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Regorafenib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.10.2013 übermittelt.

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

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

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

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

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

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

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

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 6 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 5 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier	
Abschnitte 4.1 bis 4.3	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 1 (Zusammenfassung der Aussagen im Dossier) ▪ Modul 2 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung)
Kapitel 5 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 5.1 bis 5.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

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

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

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Regorafenib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.10.2013 übermittelt.

Fragestellung

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

Der G-BA hat BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Der pU schließt sich im Dossier dieser Festlegung an.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte vorgenommen. In die Bewertung ist eine direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studie eingegangen.

Ergebnisse

Für die vorliegende Fragestellung liegt eine direkt vergleichende Studie (CORRECT) vor. Dabei handelt es sich um eine multinationale, randomisierte, parallele, placebokontrollierte und doppelblinde Phase-III-Studie zum Vergleich von Regorafenib + BSC mit Placebo + BSC. BSC umfasste dabei jegliche medikamentöse oder nichtmedikamentöse Behandlung zur Linderung von Symptomen und zur Verbesserung der Lebensqualität. Ausgeschlossen waren andere experimentelle oder zugelassene Anti-Tumor-Therapien.

In die Studie eingeschlossen wurden 760 erwachsene Patienten mit einem histologisch oder zytologisch bestätigten metastasierten Adenokarzinom (Stadium IV) des Kolons oder Rektums. Die Patienten sollten zum Beginn der Studie einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) von 0 oder 1 aufweisen.

Während der Studie wurden 3 Datenschnitte durchgeführt. Der 1. Datenschnitt war nach 175 Todesfällen geplant und diente der Futility-Analyse². Der 2. Datenschnitt war nach 408 Todesfällen geplant. Es wurde wiederum eine Futility-Analyse durchgeführt sowie Wirksamkeit und Sicherheit analysiert. Dieser Datenschnitt fand am 21. Juli 2011 statt und basierte auf 432 verstorbenen Patienten. Da zu diesem Zeitpunkt die Ergebnisse zum

² Vom pU als „Überprüfung auf Vergeblichkeit“ bezeichnet. Mit einer Futility-Analyse wird überprüft, ob statistisch signifikante Effekte bezüglich der Studienziele unwahrscheinlich sind, um gegebenenfalls über einen vorzeitigen Abbruch der Studie zu entscheiden.

Gesamtüberleben zugunsten von Regorafenib + BSC ausfielen (Erreichung des primären Endpunkts) wurde die Studie gestoppt und Patienten, die noch keine Progression aufwiesen, wurde die Behandlung mit Regorafenib angeboten (Cross-over). Ein nicht a priori geplanter 3. Datenschnitt wurde am 13. November 2011 unmittelbar vor Beginn des Cross-overs durchgeführt. Dieser Datenschnitt war mit den Zulassungsbehörden vereinbart und diente der zusätzlichen Analyse des Gesamtüberlebens. Sie basierte auf 566 verstorbenen Patienten. Ursprünglich war eine finale Analyse nach 582 Todesfällen geplant.

Die mediane Behandlungsdauer betrug im Regorafenib-Arm 7,3 Wochen und im Placebo-Arm 7,0 Wochen. Zur Beobachtungsdauer lagen keine Daten vor.

Als patientenrelevanter primärer Endpunkt wurde das Gesamtüberleben erhoben. Weitere patientenrelevante Endpunkte waren Morbidität (Symptomatik), gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UE).

Nach Beenden der Studienbehandlung erhielten zwischen 25 und 30 % der Patienten in der Nachbeobachtungsphase weitere systemische Anti-Tumor-Therapien, wobei es keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen gab.

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Für den Endpunkt Gesamtüberleben und für die Schadenendpunkte wurde das Verzerrungspotenzial ebenfalls als niedrig eingestuft. Zu den Endpunkten Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen keine verwertbaren Daten vor. Eine endpunktspezifische Einschätzung des Verzerrungspotenzials entfiel daher für diese Endpunkte.

Für die CORRECT-Studie führten mehrere Gründe zu einer Unsicherheit, die die Aussagekraft der Ergebnisse abschwächten. Maßgeblicher Grund für die Unsicherheit war, dass unklar bleibt, ob die im Rahmen der BSC ausgeschlossenen Anti-Tumor-Therapien gegebenenfalls zur Linderung von Symptomen Bestandteil der BSC hätten sein können. Zudem schloss die Studie ausschließlich Patienten mit einem ECOG PS von 0 oder 1 ein. Der Zulassung nach sind Patienten mit einem höheren ECOG PS nicht von der Behandlung ausgeschlossen. Patienten mit einem ECOG PS > 1 sind im klinischen Versorgungsalltag allerdings nicht ungewöhnlich. Insgesamt ist die Aussagesicherheit reduziert, sodass maximal Anhaltspunkte aus der CORRECT-Studie abgeleitet werden können.

Mortalität

Die Behandlung mit Regorafenib + BSC ergab für die Datenschnitte vom 21. Juli 2011 und 13. November 2011 jeweils eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Placebo + BSC. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Regorafenib + BSC für das Gesamtüberleben im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergab sich für das Merkmal primärer Ort der Erkrankung (Kolon / Rektum) ein Hinweis auf eine Effektmodifikation zum Datenschnitt vom 21. Juli 2011. Zum Zeitpunkt des späteren Datenschnittes (13. November 2011) zeigte sich keine Effektmodifikation mehr. Insgesamt werden diese Ergebnisse aufgrund des inkonsistenten Bildes im Rahmen der Nutzenbewertung nicht weiter betrachtet.

Morbidität

Die Symptomatik wurde mittels der Symptomskalen des krankheitsspezifischen Instruments European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30 (EORTC QLQ-C30) erhoben. Die im Dossier vorgelegten Daten waren jedoch nicht verwertbar, da zum Ende der Behandlung nur für einen geringen Teil der Patienten (weniger als 70 % der randomisierten Patienten) Daten vorlagen. Die geringe Rücklauffrate kann dabei nicht zum überwiegenden Teil mit dem Versterben der Patienten erklärt werden. Ein Zusatznutzen von Regorafenib + BSC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC ist daher für die Morbidität nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der Funktionsskalen des krankheitsspezifischen Instruments EORTC QLQ-C30 sowie mittels des European Quality of Life Group Questionnaire 5D (EQ-5D) erhoben. Die im Dossier vorgelegten Daten waren jedoch nicht verwertbar, da zum Ende der Behandlung nur für einen geringen Teil der Patienten (weniger als 70 % der randomisierten Patienten) Daten vorlagen. Die geringe Rücklauffrate kann dabei auch hier nicht zum überwiegenden Teil mit dem Versterben der Patienten erklärt werden. Ein Zusatznutzen von Regorafenib + BSC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC ist daher für die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht belegt.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Therapieabbrüche aufgrund von UE

Die Gesamtraten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) und der Therapieabbrüche aufgrund von UE waren zwischen Regorafenib + BSC und Placebo + BSC nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Für diese Endpunkte ist ein geringerer oder größerer Schaden von Regorafenib + BSC im Vergleich zu BSC nicht belegt.

Schwere UE CTCAE-Grad 3, 4 und 5

Schwere UE der CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) Grade 4 und 5 waren zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Hingegen traten schwere UE des CTCAE-Grades 3 häufiger bei Patienten auf, die mit Regorafenib + BSC behandelt wurden, als bei Patienten, die mit Placebo + BSC behandelt wurden. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant. Die größten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen ($\geq 5\%$) traten bei den Einzelereignissen Hypertonie, Fatigue, Diarrhoe, Hand-Fuß-Syndrom und Exanthem auf. Mindestens Fatigue, Diarrhoe, Hand-Fuß-Syndrom und Exanthem sind aufgrund der

jeweiligen Definition des Schweregrades 3 nach CTCAE als schwere UE einzustufen. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bei UE des CTCAE-Grades 3 ist daher maßgeblich bedingt durch patientenrelevante schwere unerwünschte Einzelereignisse. Insgesamt ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden von Regorafenib + BSC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

Für den Endpunkt schwere UE mit CTCAE-Grad 3 ergab sich jeweils ein Hinweis auf eine Effekmodifikation für das Merkmal Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre) und für das Merkmal Ethnie (Kaukasier / Asiaten). Die statistisch signifikanten Effekte waren aber in den Subgruppen jeweils nicht gegenläufig und erreichten jeweils dasselbe Ausmaß („erheblich“) wie in der Gesamtpopulation. Daher werden diese Ergebnisse im Rahmen der Nutzenbewertung nicht weiter betrachtet.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Regorafenib + BSC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC wie folgt bewertet:

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

Auf der Seite der positiven Effekte liegt in der Kategorie Mortalität ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß „beträchtlich“ vor. Auf der Seite der negativen Effekte wird in der Kategorie schwere Nebenwirkungen ein größerer Schaden mit dem Ausmaß „erheblich“ (schwere UE des CTCAE-Grades 3) erreicht. Auch wenn das Ausmaß für schwere Nebenwirkungen „erheblich“ ist, wird dadurch der Mortalitätsvorteil von Regorafenib nicht gänzlich infrage gestellt.

Insgesamt ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Regorafenib + BSC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 2 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Regorafenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 2: Regorafenib: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom, die zuvor mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind. Diese Therapien umfassen Fluoropyrimidin-basierte Chemotherapie, eine Anti-VEGF-Therapie und eine Anti-EGFR-Therapie.	BSC	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
BSC: best supportive care; EGFR: endothelial growth factor receptor; VEGF: vascular endothelial growth factor;		

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

2.2 Fragestellung

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

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

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

Die Bewertung erfolgte bezüglich patientenrelevanter Endpunkte und auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (RCT).

Weitere Informationen zur Fragestellung befinden sich in Modul 3, Abschnitt 3.1 sowie Modul 4, Abschnitt 4.2.1 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.1 sowie 2.7.2.1 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Regorafenib (bis zum 26.08.2013 abgeschlossene Studien)
- Bibliografische Literaturrecherche zu Regorafenib (letzte Suche am 14.10.2013)
- Suche in Studienregistern zu Regorafenib (letzte Suche am 13.08.2013)

Eigene Recherchen zur Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools:

- Bibliografische Literaturrecherche zu Regorafenib (letzte Suche am 18.10.2013)
- Suche in Studienregistern zu Regorafenib (letzte Suche am 18.10.2013)

Das Ergebnis dieser Überprüfung ergab keine Abweichungen vom im Dossier dargestellten Studienpool.

Weitere Informationen zu den Einschlusskriterien für Studien in die vorliegende Nutzenbewertung und zur Methodik der Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.2.2 sowie 4.2.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.1 sowie 2.7.2.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wurde die in Tabelle 3 aufgelistete Studie eingeschlossen.

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

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
CORRECT	ja	ja	nein
a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war oder an der der Unternehmer anderweitig finanziell beteiligt war.			

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossene Studie.

Weitere Informationen zum Ergebnis der Informationsbeschaffung und zum daraus hervorgehenden Studienpool befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.1 sowie 4.3.2.1.1 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.3.1 sowie 2.7.2.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 4 und Tabelle 5 charakterisieren die CORRECT-Studie und die in dieser Studie untersuchten Interventionen.

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
CORRECT	RCT, doppelblind, placebo-kontrolliert, parallel, multizentrisch	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom (Adenokarzinom, Stadium IV), deren Krankheit unter Behandlung mit zugelassenen Standardtherapien ^b fortgeschritten ist.	Regorafenib + BSC (N = 505) Placebo + BSC (N = 255)	Behandlungsdauer: bis Krankheitsprogression, Tod, oder Abbruch der Studienmedikation durch den Patienten oder Prüfarzt (mediane Behandlungsdauer Regorafenib + BSC: 7,3 Wochen; Placebo + BSC: 7,0 Wochen) Beobachtungsdauer: nach Beendigung der Studienbehandlung monatliche Nachbeobachtung bis zum Tod (mediane / mittlere Beobachtungsdauer: k. A.)	105 Zentren in Asien, Australien, Nordamerika, Osteuropa und Westeuropa Studienstart 04/2010 – laufend 1. Datenschnitt nach 175 Todesfällen zur Futility-Analyse ^c 2. Datenschnitt 07/2011 (408 Todesfälle), Futility-Analyse, Analyse der Wirksamkeit und Sicherheit 3. Datenschnitt 11/2011, im Rahmen des Zulassungsverfahrens, Analyse zum Gesamtüberleben vor Beginn des Cross-over	Primär: Gesamtüberleben Sekundär: Morbidität (Symptomatik), gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen
a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung. b: Standardtherapien umfassten Fluoropyrimidine, Oxaliplatin, Irinotecan, Bevacizumab und – beim KRAS-Wildtyp – Cetuximab oder Panitumumab. c: Vom pU als „Überprüfung auf Vergeblichkeit“ bezeichnet. Mit einer Futility-Analyse wird überprüft, ob statistisch signifikante Effekte bezüglich der Studienziele unwahrscheinlich sind, um gegebenenfalls über einen vorzeitigen Abbruch der Studie zu entscheiden. BSC: best supportive care; k. A.: keine Angaben; KRAS: Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

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

Studie	Intervention	Vergleich
CORRECT	▪ Regorafenib 160 mg (4 Tabletten à 40 mg) einmal täglich für 3 Wochen gefolgt von 1 Woche Pause ▪ BSC	▪ Placebo 4 Tabletten einmal täglich für 3 Wochen gefolgt von 1 Woche Pause ▪ BSC
	BSC umfasste jegliche Begleitmedikation oder Begleitbehandlung: Antibiotika, Analgetika, Strahlentherapie zur Schmerzbehandlung (beschränkt auf Knochenmetastasen), Kortikosteroide, Transfusionen, Psychotherapie, Wachstumsfaktoren, palliative chirurgische Eingriffe oder jede andere symptomatische Therapie, die notwendig ist zur bestmöglichen supportiven Behandlung (best supportive care). Ausgeschlossen waren andere experimentelle oder zugelassene medikamentöse Tumorthérapien, wie Zytostatika, Signaltransduktionsinhibitoren, Immuntherapien, Hormontherapien und andere Tyrosinkinaseinhibitoren.	
BSC: best supportive care		

Die vom pU eingeschlossene Studie CORRECT (colorectal cancer treated with regorafenib or placebo after failure of standard therapy) ist eine multinationale, randomisierte, parallele, doppelblinde Studie der Phase III zur Zulassung von Regorafenib. Verglichen wurde Regorafenib + BSC mit Placebo + BSC. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit einem histologisch oder zytologisch bestätigten metastasierten Adenokarzinom (Stadium IV) des Kolons oder Rektums. Bei den Patienten sollte die Erkrankung während oder innerhalb von 3 Monaten nach der letzten Gabe einer zugelassenen Standardtherapie fortgeschritten sein (zur Standardtherapie siehe Tabelle 4). Patienten, deren Erkrankung während oder innerhalb von 6 Monaten nach einer Behandlung mit einer Oxaliplatin-basierten Therapie fortgeschritten war, mussten zuvor erneut mit einer Oxaliplatin-basierten Therapie behandelt worden sein, um in die Studie eingeschlossen werden zu können. Die Patienten sollten zum Beginn der Studie einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) von 0 oder 1 aufweisen. Die Lebenserwartung sollte mindestens 3 Monate betragen.

Insgesamt wurden 760 Patienten randomisiert und im Verhältnis 2:1 einer Behandlung mit Regorafenib + BSC (505 Patienten) oder mit Placebo + BSC (255 Patienten) zugeteilt. Die Patienten wurden nach der vorangegangenen Anti-VEGF-Therapie, der Zeit seit Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung und der geografischen Region stratifiziert.

Während der Studie wurden 3 Datenschnitte durchgeführt. Der 1. Datenschnitt war nach 175 Todesfällen geplant und diente der Futility-Analyse³. Der 2. Datenschnitt war nach 408 Todesfällen geplant. Es wurde wiederum eine Futility-Analyse durchgeführt sowie

³ Vom pU als „Überprüfung auf Vergeblichkeit“ bezeichnet. Mit einer Futility-Analyse wird überprüft, ob statistisch signifikante Effekte bezüglich der Studienziele unwahrscheinlich sind, um gegebenenfalls über einen vorzeitigen Abbruch der Studie zu entscheiden.

Wirksamkeit und Sicherheit analysiert. Dieser Datenschnitt fand am 21. Juli 2011 statt und basierte auf 432 verstorbenen Patienten. Da zu diesem Zeitpunkt die Ergebnisse zum Gesamtüberleben zugunsten von Regorafenib + BSC ausfielen (Erreichung des primären Endpunkts) wurde die Studie gestoppt und Patienten, die noch keine Progression aufwiesen wurde die Behandlung mit Regorafenib angeboten (Cross-over). Ein nicht a priori geplanter 3. Datenschnitt wurde am 13. November 2011 unmittelbar vor Beginn des Cross-overs durchgeführt. Dieser Datenschnitt war mit den Zulassungsbehörden vereinbart und diente der zusätzlichen Analyse des Gesamtüberlebens. Sie basierte auf 566 verstorbenen Patienten. Ursprünglich war eine finale Analyse nach 582 Todesfällen geplant.

Der Wirkstoff Regorafenib wurde in der Studie gemäß Zulassung eingesetzt (160 mg Regorafenib [4 Tabletten à 40 mg] einmal täglich). Patienten im Placebo-Arm nahmen 4 identisch aussehende Tabletten pro Tag. Regorafenib und Placebo wurden jeweils über 3 Wochen eingenommen, gefolgt von 1 Woche Behandlungspause, was zusammen 1 Zyklus entspricht. Zusätzlich erhielten die Patienten eine unterstützende Begleitbehandlung (BSC) zur Linderung von Symptomen und zur Verbesserung der Lebensqualität. BSC umfasste jegliche medikamentöse oder nichtmedikamentöse Behandlung. Ausgeschlossen waren andere experimentelle oder zugelassene Anti-Tumor-Therapien.

Die Behandlung mit Regorafenib beziehungsweise Placebo wurde bis zum Auftreten entweder einer Krankheitsprogression, Tod oder nach Entscheidung von Arzt und Patient fortgeführt.

Als patientenrelevanter primärer Endpunkt wurde das Gesamtüberleben erhoben. Weitere patientenrelevante Endpunkte waren Morbidität (Symptomatik), gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UE).

Die mediane Behandlungsdauer betrug im Regorafenib-Arm 7,3 Wochen und im Placebo-Arm 7,0 Wochen. Unerwünschte Ereignisse wurden bis 30 Tage nach der letzten Gabe der Studienmedikation dokumentiert. Das Gesamtüberleben wurde monatlich erhoben. Zur Beobachtungsdauer lagen keine Daten vor.

Nach Beenden der Studienbehandlung erhielten zwischen 25 und 30 % der Patienten in der Nachbeobachtungsphase weitere systemische Anti-Tumor-Therapien, wobei es keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen gab (siehe Tabelle 22 im Anhang A). Aufgrund der palliativen Zielsetzung der Behandlung mit BSC bleibt unklar, ob die im Rahmen von BSC ausgeschlossenen Anti-Tumor-Therapien (siehe oben) möglicherweise zur Linderung von Symptomen Bestandteil von BSC hätten sein können.

Tabelle 6 zeigt die Charakteristika der Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich:
Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Charakteristika Kategorie	Regorafenib + BSC N = 505	Placebo + BSC N = 255
CORRECT		
Alter [Jahre]: MW (SD)	61 (10)	60 (10)
Geschlecht: [w / m] %	38 / 62	40 / 60
Region, n (%)		
Nordamerika, Westeuropa, Israel, Australien	420 (83,2)	212 (83,1)
Asien	69 (13,7)	35 (13,7)
Südamerika ^a , Türkei ^a , Osteuropa	16 (3,2)	8 (3,1)
Ethnische Gruppe, n (%)		
Kaukasier	392 (77,6)	201 (78,8)
Schwarze oder Afroamerikaner	6 (1,2)	8 (3,1)
Asiaten	76 (15,0)	35 (13,7)
Amerikanische Indianer oder Ureinwohner Alaskas	1 (0,2)	1 (0,4)
Nicht berichtet	29 (5,7)	10 (3,9)
Multiple	1 (0,2)	0 (0)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose der metastasierten Erkrankung und Randomisierung [Wochen], MW (SD)	151,7 (93,7)	150,3 (89,2)
ECOG PS, n (%)		
0	265 (52,5)	146 (57,3)
1	240 (47,5)	109 (42,7)
Primärer Ort der Erkrankung, n (%)		
Kolon	323 (64,0)	172 (67,5)
Rektum	151 (29,9)	69 (27,1)
Kolon und Rektum	30 (5,9)	14 (5,5)
Nicht angegeben	1 (0,2)	0 (0)
KRAS-Mutation, n (%)		
Nein	205 (40,6)	94 (36,9)
Ja	273 (54,1)	157 (61,6)
Unbekannt	27 (5,3)	4 (1,6)
Therapieabbrecher ^b , n (%)	448 ^c (88,7)	244 (95,7)
a: In den Zentren in Südamerika und der Türkei wurden keine Patienten randomisiert. b: Davon brachen 336 (75,0 %) der Patienten im Regorafenib-Arm und 205 (84,0 %) der Patienten im Placebo-Arm die Studie aufgrund von Krankheitsprogression ab (eigene Berechnung; Anzahl der Ereignisse ergibt sich als Summe der Patienten, bei denen der Grund für den Therapieabbruch „Krankheitsprogression“, „Krankheitsprogression – Radiologische Progression“ oder „Krankheitsprogression – klinische Progression“ war). c: Die Anzahl der Patienten entstammt den Studienunterlagen. Es besteht eine Diskrepanz zur Angabe in Modul 4 des Dossiers. Dort sind 488 Patienten angegeben. BSC: best supportive care; ECOG PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; KRAS: Kirsten rat sarcoma viral oncogene homologue; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patienten in Kategorie; N: Anzahl der randomisierten Patienten; SD: Standardabweichung; w: weiblich		

Die Charakterisierungsmerkmale waren zwischen den Studienarmen ausgewogen. Im Mittel waren die Patienten rund 60 Jahre alt und die metastasierte Erkrankung war im Mittel seit etwa 3 Jahren diagnostiziert. Etwa 40 % der Patienten waren Frauen. Die Patienten kamen zum überwiegenden Teil aus westlichen Ländern und waren daher kaukasischer Herkunft. Ca. 55 % der Patienten hatten einen ECOG PS von 0, die übrigen 45 % einen ECOG PS von 1. Bei ca. zwei Dritteln der Patienten war der Primärtumor im Kolon lokalisiert. Eine Mutation des Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog (KRAS)-Gens wiesen etwas mehr als die Hälfte der Patienten auf.

Die Gesamtrate der Patienten, die die Behandlung dauerhaft abgebrochen hatten, lag im Regorafenib-Arm bei rund 89 % und im Placebo-Arm bei rund 96 %. Dabei sind auch die Patienten erfasst, die die Therapie wegen Krankheitsprogression abgebrochen hatten (75 % im Regorafenib-Arm und 84 % im Placebo-Arm).

Obwohl die Behandlung mit Regorafenib gemäß Zulassung grundsätzlich auch für Patienten mit anderen Tumortypen des Kolorektalkarzinoms (wie neuroendokrine Tumoren oder Sarkome) infrage kommt, wurden in die CORRECT-Studie nur Patienten mit Adenokarzinomen eingeschlossen. Dieser Tumortyp macht mit über 95 % den überwiegenden Anteil der Kolorektalkarzinome aus.

Tabelle 7 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 7: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC

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

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die CORRECT-Studie als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Für die CORRECT-Studie führten mehrere Gründe zu einer Unsicherheit, die die Aussagekraft der Ergebnisse abschwächten (siehe auch Abschnitt 2.7.2.4.1). Maßgeblicher Grund für die Unsicherheit war, dass unklar bleibt, ob die im Rahmen der BSC ausgeschlossenen Anti-Tumor-Therapien gegebenenfalls zur Linderung von Symptomen Bestandteil der BSC hätten sein können. Zudem schloss die Studie ausschließlich Patienten

mit einem ECOG PS von 0 oder 1 ein. Insgesamt ist die Aussagesicherheit reduziert, sodass maximal Anhaltspunkte aus der CORRECT-Studie abgeleitet werden können. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der aus der Studie Belege ableitet.

Weitere Informationen zum Studiendesign und zu den Studienpopulationen sowie zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.1, 4.3.1.2.2, 4.3.2.1.2 sowie Anhang 4-G des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.4.1 und 2.7.2.4.2 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

In die vorliegende Bewertung gingen folgende patientenrelevante Endpunkte ein (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3):

- Mortalität (Gesamtüberleben)
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
 - Therapieabbruch aufgrund von UE
 - schwere unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Grad 3, 4 und 5)

Morbidität (gemessen mittels der Symptomskalen des krankheitsspezifischen Instruments European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30 [EORTC QLQ-C30]) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen mittels der Funktionsskalen des krankheitsspezifischen Instruments EORTC QLQ-C30 sowie mittels des European Quality of Life Group Questionnaire 5D [EQ-5D]) sollten untersucht werden und in die vorliegende Nutzenbewertung eingehen. Es lagen aber keine interpretierbaren Daten vor.

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Modul 4 weitere Endpunkte herangezogen hat (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Zu diesen Endpunkten gehört das progressionsfreie Überleben (PFS) als kombinierter Endpunkt für Mortalität / Morbidität, sowie die objektive Ansprechrates (ORR), Krankheitskontrollrate (DCR) und Dauer der Tumorstabilisierung als Morbiditätsendpunkte. Darüber hinaus wurden nicht schwere UE (CTCAE-Grade 1 und 2) sowie UE, die zu Dosismodifikationen führten, anders als vom pU nicht in die vorliegende Nutzenbewertung einbezogen. Für die Erhebung der Morbidität wurden die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 als relevant angesehen, für die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde auch der EQ-5D als relevant angesehen.

Tabelle 8 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung standen. Tabelle 9 beschreibt das Verzerrungspotenzial für diese Endpunkte.

Tabelle 8: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Endpunkte							
	Gesamtmortalität	Morbidität ^a	Gesundheitsbezogene Lebensqualität ^b	SUE	Abbruch aufgrund von UE	Schwere UE CTCAE-Grad 3	Schwere UE CTCAE-Grad 4	Schwere UE CTCAE-Grad 5
CORRECT	ja	nein ^c	nein ^c	ja	ja	ja	ja	ja
a: gemessen über die Symptomskalen des krankheitsspezifischen Instruments EORTC QLQ-C30 b: gemessen über die Funktionskalen des EORTC QLQ-C30 und mittels des EQ-5D c: Keine verwertbaren Daten vorhanden. Nur Analyse ohne Ersetzung der fehlenden Werte vorhanden, der Anteil der in der Analyse nicht berücksichtigten Patienten lag > 30 %. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30; EQ-5D: European Quality of Life Group Questionnaire 5D; UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis								

Tabelle 9: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Studienebene	Endpunkte							
		Gesamtmortalität	Morbidität ^a	Gesundheitsbezogene Lebensqualität ^b	SUE	Abbruch aufgrund von UE	Schwere UE CTCAE-Grad 3	Schwere UE CTCAE-Grad 4	Schwere UE CTCAE-Grad 5
CORRECT	n	n	- ^c	- ^c	n	n	n	n	n
a: gemessen über die Symptomskalen des krankheitsspezifischen Instruments EORTC QLQ-C30 b: gemessen über die Funktionskalen des EORTC QLQ-C30 und mittels des EQ-5D c: Keine verwertbaren Daten vorhanden. Nur Analyse ohne Ersetzung der fehlenden Werte vorhanden, der Anteil der in der Analyse nicht berücksichtigten Patienten lag > 30 %. CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30; EQ-5D: European Quality of Life Group Questionnaire 5D; h: hoch; n: niedrig; UE: unerwünschtes Ereignis; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis									

Für den Endpunkt Gesamtüberleben wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft. Auch für die Endpunkte zu Nebenwirkungen wurde das Verzerrungspotenzial als niedrig bewertet. Dies entspricht den Einschätzungen des pU.

Zu den Endpunkten Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen im Dossier keine verwertbaren Ergebnisse vor. Eine endpunktspezifische Einschätzung des Verzerrungspotenzials entfiel daher.

Weitere Informationen zu Endpunktauswahl sowie Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.2, 4.3.1.3 sowie 4.3.2.1.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.4.2 und 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

Tabelle 10 zeigt die Ergebnisse zum Gesamtüberleben. Abbildung 1 und Abbildung 2 zeigen die Kaplan-Meier-Kurven für das Gesamtüberleben zum Datenschnitt vom 21. Juli 2011 und zum Datenschnitt vom 13. November 2011.

Der pU hat für den Vergleich zwischen den Therapien für Ergebnisse des Gesamtüberlebens einen 1-seitigen Log-rank-Test zum Niveau von 0,025 eingesetzt. Da im Rahmen der vorliegenden Bewertung eine 2-seitige Fragestellung vorliegt, wird entsprechend ein 2-seitiger Test zum Niveau 0,05 herangezogen (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Tabelle 10: Ergebnisse zu Gesamtüberleben, Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT, direkter Vergleich: Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Endpunkt Datenschnitt	Regorafenib + BSC		Placebo + BSC		Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC	
	N	Mediane Überlebenszeit in Tagen [95 %-KI]	N	Mediane Überlebenszeit in Tagen [95 %-KI]	HR ^a [95 %-KI]	p- Wert ^b
CORRECT						
Gesamtüberleben						
Datenschnitt 21. Juli 2011	505	196 [178; 222]	255	151 [134; 177]	0,77 [0,64; 0,94]	0,011
Datenschnitt 13. November 2011	505	194 [177; 214]	255	152 [134; 178]	0,79 [0,66; 0,94]	0,008
Morbidität	Keine verwertbaren Daten ^c					
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Keine verwertbaren Daten ^c					
a: adjustiert nach Vorbehandlung mit Anti-VEGF-Therapien, Zeit seit der Diagnose der metastasierten Erkrankung und geografischer Region						
b: eigene Berechnung; Wald-Test						
c: Keine verwertbaren Daten vorhanden. Nur Analyse ohne Ersetzung der fehlenden Werte vorhanden, der Anteil der in der Analyse nicht berücksichtigten Patienten lag > 30 %.						
BSC: best supportive care; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; VEGF: vascular endothelial growth factor; vs.: versus						

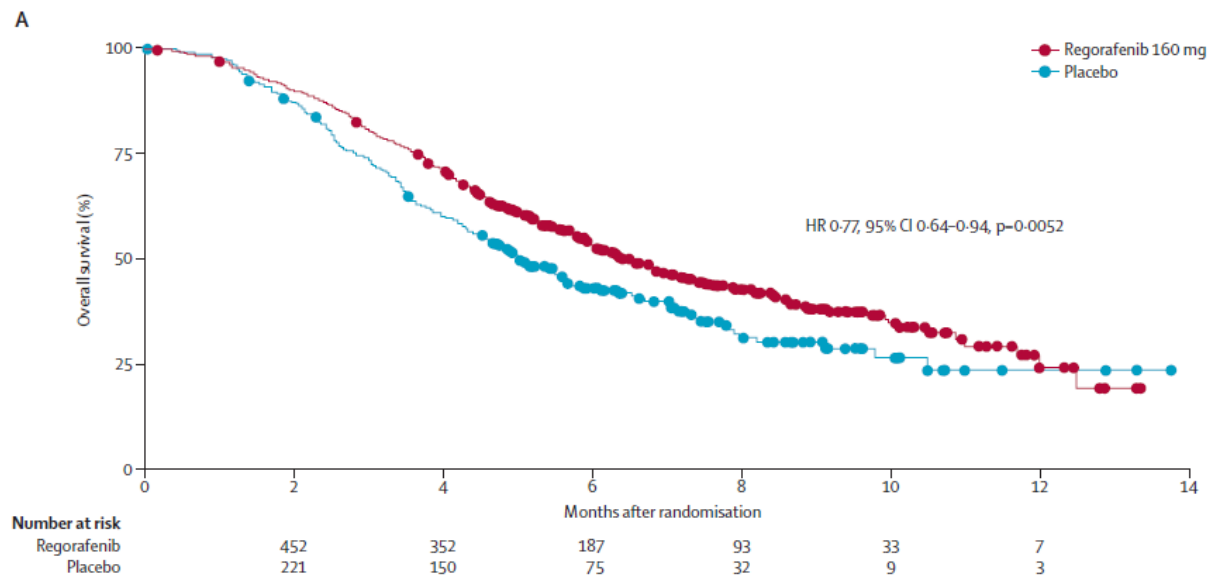
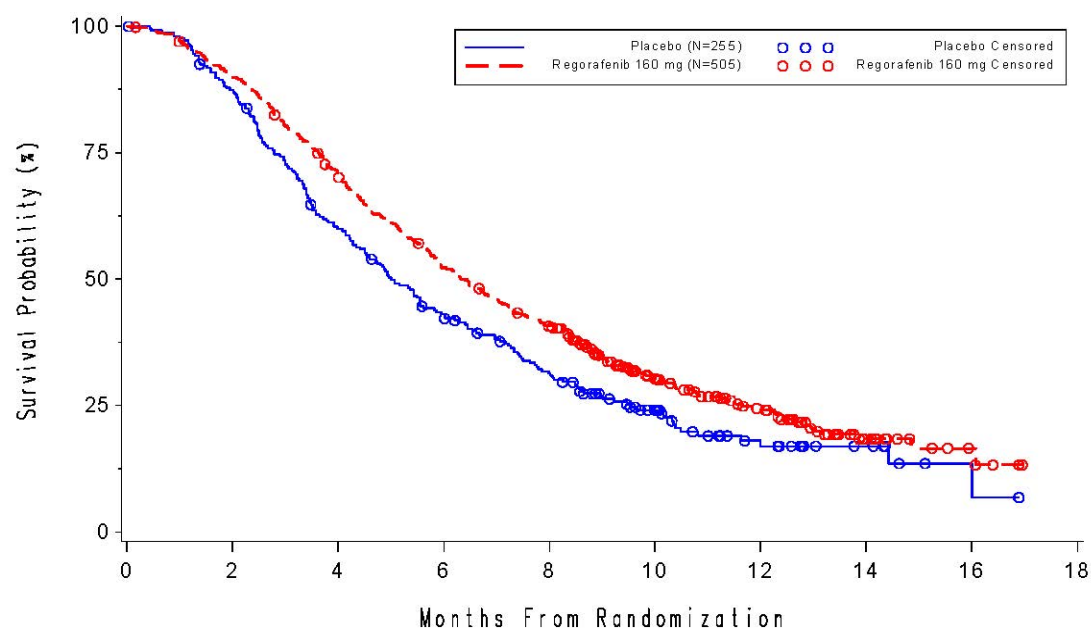


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (Datenschnitt 21. Juli 2011) – RCT, direkter Vergleich: Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC



Patients at Risk								
Placebo	221	150	106	74	38	17	8	2
Regorafenib 160 mg	452	353	259	199	99	59	18	5

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben (Datenschnitt 13. November 2011) – RCT, direkter Vergleich: Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC

Tabelle 11 fasst die Ergebnisse zu Nebenwirkungen zusammen. In Tabelle 12 finden sich zusätzliche Informationen zu den häufigsten schweren UE des CTCAE-Grades 3, die bei mindestens 2 % der Patienten in einem Behandlungsarm auftraten. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 11: Ergebnisse zu Nebenwirkungen – RCT, direkter Vergleich: Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Endpunktkategorie Endpunkt <i>Datenschnitt 21. Juli 2011</i>	Regorafenib + BSC		Placebo + BSC		Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI]; p-Wert ^a
CORRECT					
Nebenwirkungen					
Unerwünschte Ereignisse					
Gesamt	500	498 (100)	253	245 (97)	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse					
Gesamt	500	219 (43,8)	253	100 (39,5)	1,11 [0,92; 1,33]; 0,269
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
Gesamt	500	88 (17,6)	253	32 (12,6)	1,39 [0,96; 2,03]; 0,081
Schwere unerwünschte Ereignisse					
CTCAE-Grad 3					
Gesamt	500	280 (56,0)	253	67 (26,5)	2,11 [1,70; 2,63]; < 0,001
CTCAE-Grad 4					
Gesamt	500	43 (8,6)	253	20 (7,9)	1,09 [0,65; 1,81]; 0,766
CTCAE-Grad 5					
Gesamt	500	67 (13,4)	253	37 (14,6)	0,92 [0,63; 1,33]; 0,661
a: eigene Berechnung; unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [3]) BSC: best supportive care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: relatives Risiko; vs.: versus					

Tabelle 12: Ergebnisse zu Nebenwirkungen – unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad 3, die bei $\geq 2\%$ der Patienten in einem Behandlungsarm auftraten – RCT, direkter Vergleich: Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC

Kategorie NCI CTCAE-Terminus <i>Datenschnitt</i> <i>21. Juli 2011</i>	Regorafenib + BSC	Placebo + BSC
	N = 500 Patienten mit Ereignissen n (%)	N = 253 Patienten mit Ereignissen n (%)
Gesamt	280 (56,0)	67 (26,5)
Blut / Knochenmark	49 (9,8)	8 (3,2)
Hämoglobin	27 (5,4)	8 (3,2)
Thrombozyten	17 (3,4)	1 (0,4)
Herz-Kreislauf	40 (8,0)	3 (1,2)
Hypertonie	38 (7,6)	2 (0,8)
Konstitutionelle Symptome	87 (17,4)	27 (10,7)
Fatigue	75 (15,0)	21 (8,3)
Konstitutionelle Symptome – andere (Spezifizierung)	11 (2,2)	10 (4,0)
Gastrointestinal	101 (20,2)	30 (11,9)
Anorexie	23 (4,6)	11 (4,3)
Dehydratation	10 (2,0)	6 (2,4)
Diarrhoe	41 (8,2)	5 (2,0)
Mukositis (funktionelle / symptomatisch), Mundhöhle	16 (3,2)	0 (0)
Obstruktion, Gastrointestinal, Dünndarm	3 (0,6)	5 (2,0)
Hepatobiliär / Pankreas	12 (2,4)	4 (1,6)
Infektionen	32 (6,4)	13 (5,1)
Muskuloskeletal / Weichteile	8 (1,6)	5 (2,0)
Stoffwechsel / Laborparameter	100 (20,0)	22 (8,7)
Alkalische Phosphatase (ALP)	11 (2,2)	4 (1,6)
Aspartat-Aminotransferase (AST)	12 (2,4)	3 (1,2)
Bilirubin (Hyperbilirubinämie)	34 (6,8)	11 (4,3)
Lipase	15 (3,0)	1 (0,4)
Hypokaliämie	13 (2,6)	1 (0,4)
Hyponatriämie	18 (3,6)	4 (1,6)
Hypophosphatämie	23 (4,6)	1 (0,4)
Neurologie	19 (3,8)	10 (4,0)
Schmerz	49 (9,8)	17 (6,7)
Abdominelle Schmerzen	24 (4,8)	5 (2,0)
Lunge / obere Atemwege	11 (2,2)	12 (4,7)
Dyspnoe (Kurzatmigkeit)	7 (1,4)	8 (3,2)
Niere / Harnwege	12 (2,4)	9 (3,6)
Dermatologie / Haut	112 (22,4)	2 (0,8)
Hand-Fuß-Syndrom	83 (16,6)	1 (0,4)
Exanthem	29 (5,8)	1 (0,4)

(Fortsetzung)

Tabelle 12: Ergebnisse zu Nebenwirkungen – unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad 3, die bei ≥ 2 % der Patienten in einem Behandlungsarm auftraten – RCT, direkter Vergleich: Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC (Fortsetzung)

BSC: best supportive care; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events

Mortalität

Die Behandlung mit Regorafenib + BSC ergab für beide Datenschnitte (21. Juli 2011 und 13. November 2011) jeweils eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Placebo + BSC. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Regorafenib + BSC für das Gesamtüberleben im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC. Dies weicht von der Bewertung des pU ab, der einen Beleg für einen Zusatznutzen beansprucht.

Morbidität

Der pU legt im Dossier keine verwertbaren Daten zur Symptomatik vor (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Ein Zusatznutzen von Regorafenib + BSC im Vergleich zu BSC ist für die Morbidität (Symptomatik) nicht belegt. Dies weicht vom pU ab, der auf Basis der Endpunkte PFS und ORR (+ assoziierte Endpunkte der Tumorkontrolle) einen Beleg für einen Zusatznutzen ableitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der pU legt im Dossier keine verwertbaren Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Ein Zusatznutzen von Regorafenib + BSC im Vergleich zu BSC ist für die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht belegt. Dies weicht insofern vom pU ab, als er die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität in seine Bewertung einbezieht, auf deren Basis er dann aber keinen Beleg für einen Zusatznutzen ableitet.

Nebenwirkungen

SUE und Therapieabbrüche aufgrund von UE

Die Gesamtraten der SUE und der Therapieabbrüche aufgrund von UE waren zwischen Regorafenib + BSC und Placebo + BSC nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Für diese Endpunkte ist ein geringerer oder größerer Schaden von Regorafenib + BSC im Vergleich zu BSC nicht belegt. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Schwere UE CTCAE-Grad 3, 4 und 5

Schwere UE der CTCAE-Grade 4 und 5 waren zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Hingegen traten schwere UE des CTCAE-Grades 3 häufiger bei Patienten auf, die mit Regorafenib + BSC behandelt wurden, als bei Patienten, die mit Placebo + BSC behandelt wurden. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant. Die größten Unterschiede zwischen den

Behandlungsgruppen ($\geq 5\%$) traten bei den Einzelereignissen Hypertonie, Fatigue, Diarrhoe, Hand-Fuß-Syndrom und Exanthem auf (siehe Tabelle 12). Mindestens Fatigue, Diarrhoe, Hand-Fuß-Syndrom und Exanthem sind aufgrund der jeweiligen Definition des Schweregrades 3 nach CTCAE als schwere UE einzustufen (siehe Tabelle 21 im Anhang A). Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bei UE des CTCAE-Grades 3 ist daher maßgeblich bedingt durch patientenrelevante schwere unerwünschte Einzelereignisse. Insgesamt ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden von Regorafenib + BSC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC. Dies weicht von der Bewertung des pU ab, der einen Beleg für einen größeren Schaden von Regorafenib + BSC ableitet.

Subgruppenanalysen

Zu den Endpunkten Gesamtüberleben sowie zu den Schadenendpunkten SUE und Therapieabbrüche aufgrund von UE lagen Subgruppenanalysen zu folgenden Merkmalen vor:

- Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (m / w)
- Ethnie (Kaukasier / Asiaten)
- ECOG PS (0 / 1)
- Region (Region1 [Nordamerika, Westeuropa, Israel, Australien] / Region 2 [Asien])
- Zeit seit Diagnose der metastasierten Erkrankung (< 18 Monate / ≥ 18 Monate)
- Anzahl der Therapielinien seit Diagnose der metastasierten Erkrankung (≤ 3 / > 3)
- historischer KRAS-Mutationsstatus (ja / nein)
- primärer Ort der Erkrankung (Kolon / Rektum)

Für die Schadenendpunkte schwere UE der CTCAE-Grade 3, 4 und 5 lagen im Dossier zwar keine Subgruppenanalysen vor, konnten aber für die Merkmale Alter, Geschlecht, Ethnie und ECOG PS selbst berechnet werden.

Es zeigten sich 3 relevante Ergebnisse aus den Subgruppenanalysen, und zwar für die Endpunkte Gesamtüberleben und schwere UE mit CTCAE-Grad 3.

Gesamtüberleben

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für das Gesamtüberleben nach dem Merkmal primärer Ort der Erkrankung sind in Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13: Subgruppen: Gesamtüberleben nach Merkmal primärer Ort der Erkrankung – RCT, direkter Vergleich: Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Datenschnitt Merkmal Subgruppe	Regorafenib + BSC		Placebo + BSC		Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC	
	N	Mediane Überlebenszeit in Tagen [95 %-KI]	N	Mediane Überlebenszeit in Tagen [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert
CORRECT						
Datenschnitt 21. Juli 2011						
Primärer Ort der Erkrankung						
Kolon	323	184 [k. A.]	172	140 [k. A.]	0,70 [0,56; 0,89]	0,003 ^a
Rektum	151	246 [k. A.]	69	237 [k. A.]	0,95 [0,63; 1,44]	0,818 ^a
					Interaktion:	0,180 ^b
Datenschnitt 13. November 2011						
Primärer Ort der Erkrankung						
Kolon	323	181 [k. A.]	172	140 [k. A.]	0,75 [0,61; 0,93]	0,007 ^a
Rektum	151	211 [k. A.]	69	218 [k. A.]	0,97 [0,69; 1,38]	0,877 ^a
					Interaktion:	0,201
a: eigene Berechnung; Wald-Test						
b: Trotz der Darstellung von Ergebnissen für die 3 Subgruppen „Kolon“, „Rektum“ sowie „Kolon und Rektum“ in Modul 4 bezieht sich der als zugehörig präsentierte p-Wert auf einen Interaktionstest lediglich für die Subgruppen „Kolon“ und „Rektum“.						
BSC: best supportive care; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; vs.: versus						

Für den Endpunkt Gesamtüberleben lagen für das Merkmal primärer Ort der Erkrankung Analysen der beiden Subgruppen „Kolon“ und „Rektum“ für die Datenschnitte 21. Juli 2011 und 13. November 2011 vor. Zum Zeitpunkt des früheren Datenschnittes ergab sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation für diese Subgruppen (Interaktionstest: $p = 0,180$). Zum Zeitpunkt des späteren Datenschnittes zeigte sich keine Effektmodifikation mehr (siehe Tabelle 13). Insgesamt werden diese Ergebnisse aufgrund des inkonsistenten Bildes im Rahmen der Nutzenbewertung nicht weiter betrachtet.

Schwere UE mit CTCAE-Grad 3

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt schwere UE des CTCAE-Grades 3 nach den Merkmalen Alter und Ethnie sind in Tabelle 14 dargestellt.

Tabelle 14: Subgruppen: Schwere UE mit CTCAE-Grad 3 nach den Merkmalen Alter und Ethnie – RCT, direkter Vergleich: Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Merkmal Subgruppe	Regorafenib + BSC		Placebo + BSC		Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC	
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	RR [95 %-KI] ^a	p-Wert
CORRECT						
Alter						
< 65 Jahre	307	170 (55,4)	164	48 (29,3)	1,89 [1,46; 2,45]	< 0,001 ^b
≥ 65 Jahre	193	110 (57,0)	89	19 (21,3)	2,67 [1,76; 4,05]	< 0,001 ^b
					Interaktion:	0,169 ^c
Ethnie						
Kaukasier	389	206 (53,0)	200	53 (26,5)	2,00 [1,56; 2,56]	< 0,001 ^b
Asiaten	74	54 (73,0)	34	7 (20,6)	3,54 [1,81; 6,96]	< 0,001 ^b
					Interaktion:	0,118 ^c
a: eigene Berechnung; Effektschätzer und KI (asymptotisch) b: eigene Berechnung; unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [3]) c: eigene Berechnung; Cochrane's Q-Test BSC: best supportive care; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RR: relatives Risiko; vs.: versus						

Bei den Subgruppenanalysen zum Endpunkt schwere UE mit CTCAE-Grad 3 zeigte sich für beide Altersstrata (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre) unter Regorafenib + BSC ein statistisch signifikant höheres Risiko für ein schweres UE mit CTCAE-Grad 3 im Vergleich zu Placebo + BSC (siehe Tabelle 14). Der Effekt zuungunsten von Regorafenib + BSC war dabei bei Patienten ≥ 65 Jahre größer als bei Patienten < 65 Jahre. Auch für die Ethnien „Kaukasier“ und „Asiaten“ zeigte sich unter Regorafenib + BSC ein statistisch signifikant höheres Risiko für ein schweres UE mit CTCAE-Grad 3 im Vergleich zu Placebo + BSC. Dabei war der Effekt zuungunsten von Regorafenib + BSC bei Asiaten größer als bei Kaukasiern. Da die statistisch signifikanten Effekte aber in den Subgruppen jeweils nicht gegenläufig waren und jeweils dasselbe Ausmaß wie in der Gesamtpopulation erreicht wird („erheblich“, siehe Angaben zur Ausmaßbestimmung in Abschnitt 2.5.1), werden die Ergebnisse im Rahmen der Nutzenbewertung nicht weiter betrachtet.

Weitere Informationen zu Endpunktauswahl, Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene sowie zu Endpunktergebnissen befinden sich in Modul 4, Abschnitte 4.3.1.2.2, 4.3.1.3 sowie 4.3.2.1.3 des Dossiers und in den Abschnitten 2.7.2.4.2 und 2.7.2.4.3 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.5 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [4].

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

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.4 präsentierte Datenlage ergab einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Regorafenib + BSC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC für den Endpunkt Gesamtüberleben. Demgegenüber ergab sich ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden von Regorafenib + BSC hinsichtlich des Endpunktes schwere UE des Grades 3. Ausgehend von diesen Ergebnissen wurde das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 15).

Tabelle 15: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Regorafenib + BSC vs. BSC

Endpunktkategorie Endpunkt	Regorafenib + BSC vs. BSC Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Zeit bis zum Ereignis bzw. Anteil Patienten mit Ereignis Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtüberleben		
Datenschnitt 21. Juli 2011	HR: 0,77 [0,64; 0,94] p-Wert = 0,011 Median: 196 vs. 151 Tage Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie Überlebensdauer 0,85 < KI _o < 0,95 Zusatznutzen, Ausmaß beträchtlich
Datenschnitt 13. November 2011	HR: 0,79 [0,66; 0,94] p-Wert = 0,008 Median: 194 vs. 152 Tage Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie Überlebensdauer 0,85 < KI _o < 0,95 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Morbidität		
Keine verwertbaren Daten		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Keine verwertbaren Daten		
Nebenwirkungen		
Schwerwiegende UE	RR: 1,11 [0,92; 1,33] p-Wert = 0,269 43,8 % vs. 39,5 %	geringerer / größerer Schaden nicht belegt
Therapieabbrüche aufgrund von UE	RR: 1,39 [0,96; 2,03] p-Wert = 0,081 17,6 % vs. 12,6 %	geringerer / größerer Schaden nicht belegt
Schwere UE CTCAE-Grad 3	RR: 2,11 [1,70; 2,63] RR ^c : 0,47 [0,38; 0,59] p-Wert = < 0,001 56,0 % vs. 26,5 % Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75 größerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Schwere UE CTCAE-Grad 4	RR: 1,09 [0,65; 1,81] p-Wert = 0,766 8,6 % vs. 7,9 %	geringerer / größerer Schaden nicht belegt
Schwere UE CTCAE-Grad 5	RR: 0,92 [0,63; 1,33] p-Wert = 0,661 13,4 % vs. 14,6 %	geringerer / größerer Schaden nicht belegt
a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c: Ereignisanteil BSC vs. Regorafenib + BSC (umgedrehte Effektrichtung, um sofortige Anwendung der Grenzen zur Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens zu ermöglichen) BSC: best supportive care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 16 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 16: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Regorafenib + BSC im Vergleich zu BSC

Positive Effekte	Negative Effekte
Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich (Mortalität: Gesamtüberleben)	Anhaltspunkt für einen größeren Schaden – Ausmaß: erheblich (schwere Nebenwirkungen: UE mit CTCAE-Grad 3)
BSC: best supportive care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; UE: unerwünschtes Ereignis	

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

Auf der Seite der positiven Effekte liegt in der Kategorie Mortalität ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß „beträchtlich“ vor. Auf der Seite der negativen Effekte wird in der Kategorie schwere Nebenwirkungen ein größerer Schaden mit dem Ausmaß „erheblich“ (schwere UE des CTCAE-Grades 3) erreicht. Auch wenn das Ausmaß für schwere Nebenwirkungen „erheblich“ ist, wird dadurch der Mortalitätsvorteil von Regorafenib nicht gänzlich infrage gestellt.

Insgesamt ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Regorafenib + BSC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 17 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Regorafenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 17: Regorafenib: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom, die zuvor mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind. Diese Therapien umfassen Fluoropyrimidin-basierte Chemotherapie, eine Anti-VEGF-Therapie und eine Anti-EGFR-Therapie.	BSC	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
BSC: best supportive care; EGFR: endothelial growth factor receptor; VEGF: vascular endothelial growth factor		

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

Weitere Informationen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens befinden sich in Modul 4, Abschnitt 4.4 des Dossiers und in Abschnitt 2.7.2.8 der vorliegenden Dossierbewertung.

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Bayer. Patients with metastatic colorectal cancer treated with regorafenib or placebo after failure of standard therapy: full text view [online]. In: Clinicaltrials.gov. 30.10.2013 [Zugriff: 27.11.2013]. URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01103323>.

Bayer Healthcare. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of regorafenib plus BSC versus placebo plus BSC in patients with metastatic colorectal cancer (CRC) who have progressed after standard therapy: study 14387; integrated clinical study protocol [unveröffentlicht]. 2011.

Bayer Healthcare. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of regorafenib plus BSC versus placebo plus BSC in patients with metastatic colorectal cancer (CRC) who have progressed after standard therapy: study A53306; clinical study report [unveröffentlicht]. 2012.

Bayer Healthcare. Studie 14387 CORRECT: ad-hoc Germany reimbursement statistical analysis [unveröffentlicht]. 2012.

Bayer Healthcare. Studie 14387 CORRECT: descriptive OS update based on 13Nov2011 data cutoff [unveröffentlicht]. 2012.

Bayer Healthcare. Studie 14387 CORRECT: Germany reimbursement statistical analysis 2 [unveröffentlicht]. 2013.

Bayer Healthcare. Studie 14387 CORRECT: Germany reimbursement statistical analysis 3 [unveröffentlicht]. 2013.

Bayer Healthcare. Studie 14387 CORRECT: OS update2 based on 13NOV2011 data cutoff [unveröffentlicht]. 2012.

Bayer Healthcare. Studie 14387 CORRECT: post hoc Analyse zu relativen Risiken und Odds Ratios von Verträglichkeitsparametern [unveröffentlicht]. 2013.

Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2013; 381(9863): 303-312.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

Der pU benennt für die zugelassene Population [5] BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie und bezieht sich bei der Definition von BSC auf das Beratungsgespräch mit dem G-BA.

Der G-BA definiert BSC als eine Therapie, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Mit der Bestimmung von BSC wird von einer ausschließlich palliativen Zielsetzung der Behandlung ausgegangen.

Der pU folgt der Definition des G-BA und auch dessen Aussage zur palliativen Zielsetzung der Behandlung (Abschnitt 3.2, Modul 3). Damit folgt der pU mit seiner Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie der Festlegung des G-BA.

Das zugelassene Anwendungsgebiet von Regorafenib ist die Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom, die zuvor mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind. Diese Therapien umfassen Fluoropyrimidin-basierte Chemotherapie, eine Anti-VEGF-Therapie und eine Anti-EGFR-Therapie [5]. Für die vorliegende Nutzenbewertung wird davon ausgegangen, dass unter einem „metastasierten Kolorektalkarzinom“ ein Tumor verstanden wird, der in andere Bereiche des Körpers gestreut hat. Begründet ist dies dadurch, dass gemäß der Europäischen Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA), Regorafenib bei Patienten angewendet werden soll, bei denen der Tumor bereits in andere Bereiche des Körpers gestreut hat [6].

Der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird in der vorliegenden Nutzenbewertung gefolgt.

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

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

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

Die Fragestellung entspricht im Hinblick auf die Patientenpopulation und die Intervention der Zulassung von Regorafenib. Hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie folgt der pU der Festlegung des G-BA. Untersucht werden sollen ausschließlich RCTs.

Unter dem Einschlusskriterium Endpunkte nennt der pU auch solche, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Für einige dieser Endpunkte ergibt sich die Patientenrelevanz nicht

unmittelbar. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der patientenrelevanten Endpunkte ist unter Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Nutzenbewertung zu finden.

Das Kriterium Publikationstyp schränkt der pU nicht weiter ein. Damit könnten auch nur als Abstract publizierte Studien eingeschlossen werden. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt.

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

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

Verzerrungsaspekte

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

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs. Dieser Methodik wird gefolgt.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

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

Studiendesign

Der pU gibt in Modul 4, Abschnitt 4.2.5.1, an die eingeschlossenen Studien gemäß den Anforderungen des CONSORT-Statements (Consolidated Standards of Reporting Trials) zu beurteilen. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Patientencharakteristika

Der pU legt eine Liste der zu betrachtenden Patientencharakteristika vor. Die Auflistung des pU erscheint umfassend für eine Charakterisierung des Patientenkollektivs.

Endpunkte

Der pU beschreibt in Modul 4, Abschnitt 4.2.5.2, die von ihm betrachteten Endpunkte und begründet, weshalb sie aus seiner Sicht als patientenrelevant einzuschätzen sind. Dabei erwähnt er allerdings nicht UE, die zu einer Dosismodifikation führen, und UE definiert nach CTCAE, die er ebenfalls in seine Nutzenbewertung einbezieht.

Die abschließende Auswahl der für die Bewertung des Zusatznutzens von Regorafenib relevanten Endpunkte erfolgt unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung und wird in Abschnitt 2.7.2.4.3 dargestellt. Die Angaben des pU zur

Validität von Endpunkten, die im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung Surrogatendpunkte darstellen, werden in Abschnitt 2.7.2.9.4 kommentiert. Die sich für die Nutzenbewertung ergebenden Konsequenzen werden jeweils in den genannten Abschnitten beschrieben.

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

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers.

Meta-Analysen

Da nur eine relevante Studie identifiziert und daher keine Meta-Analyse durchgeführt werden konnte, sind keine Angaben dazu enthalten, welche Methodik zur Erstellung von Meta-Analysen eingesetzt wurde.

Sensitivitätsanalysen

Das Dossier enthält in Abschnitt 4.2.5.4 (Modul 4) Angaben zu der für Sensitivitätsanalysen eingesetzten Methodik und dazu, für welche Faktoren Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse durchgeführt wurden. Dieser Methodik und der Auswahl der Faktoren wird gefolgt.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Das Dossier sollte in Abschnitt 4.2.5.5 (Modul 4) neben Angaben zu durchgeführten Subgruppenanalysen auch eine Begründung für deren Auswahl sowie Angaben dazu enthalten, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren eingesetzt wurde.

Der pU listet Effektmodifikatoren auf, die in der von ihm eingeschlossenen Studie (CORRECT) geplant waren und nennt dabei die Trennpunkte bei quantitativen Merkmalen. Er begründet weder seine Auswahl der Effektmodifikatoren noch die genannten Trennpunkte.

Der pU gibt an, dass die Subgruppenanalysen für die Endpunkte Gesamtüberleben und PFS in der CORRECT-Studie a priori geplant waren. Für alle anderen beschriebenen Endpunkte seien diese Subgruppenanalysen post hoc durchgeführt worden. Diese Angaben können nicht in Gänze nachvollzogen werden. So geht für den benannten Effektmodifikator „primärer Ort der Erkrankung“ aus den Studienunterlagen der CORRECT-Studie nicht hervor, dass er a priori geplant war. Zudem waren auch für die UE, SUE, Abbruch aufgrund von UE a priori Subgruppenanalysen geplant, unter anderem für die Merkmale Alter, Geschlecht, Ethnie und ECOG PS.

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität präsentiert der pU anders als angegeben keine Subgruppenanalysen.

Der pU beschreibt nicht, welche Methodik zur Testung auf Interaktion zwischen Behandlungseffekt und Subgruppen verwendet wird.

In diesem Abschnitt geht der pU auch auf Biomarkeranalysen ein, die für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant sind.

Insgesamt werden für die vorliegende Nutzenbewertung ausschließlich Merkmale und Ausprägungen der Merkmale herangezogen, für die vollständige Daten zu allen eingeschlossenen Endpunkten mit verwertbaren Daten vorliegen.

Indirekte Vergleiche

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

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

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

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

Studienliste des pU

Die Studienliste des pU ist nachvollziehbar und vollständig.

Bibliografische Literaturrecherche

Um die relevanten Studien zu Regorafenib zu identifizieren, war eine bibliografische Literaturrecherche gefordert, da Zulassungen vorliegen, die mehr als 12 Monate vor Einreichung des Dossiers erteilt wurden. Diese führte der pU auch durch.

Die Recherche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Dies hat folgende Gründe:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategie in allen 3 Datenbanken in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurde. Der pU hat die Suche mit einer AND-Verknüpfung von 4 Suchblöcken stark eingeschränkt. Zudem ergaben sich erhebliche Abweichungen bei einer Überprüfung der Plausibilität der angegebenen Trefferzahlen für MEDLINE (MEDLINE-Suchstrategie, Modul 4, Anhang 4-A). Eine Überprüfung der Suchsyntax des pU über die Suchoberfläche OVID ergab 45 Treffer, im Gegensatz zu den vom pU dokumentierten 93 Treffern. Die

Differenz kann nicht abschließend nachvollzogen werden, da die Recherche des pU über eine nicht frei verfügbare Suchoberfläche (Embase.com) durchgeführt wurde.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die laut Dossievorlagen geforderte Suche in Studienregistern (RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) durch.

Die Suche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Zusammenfassung

Die bibliografische Literaturrecherche des pU zum direkten Vergleich ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Die Suche in Studienregistern des pU zum direkten Vergleich ist dagegen geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register sowie im ICTRP Search Portal durchgeführt. Weiterhin wurde mittels Kombination verschiedener Suchtechniken (einfache Boolesche Suche sowie „related citations“ Funktion in PubMed) die Vollständigkeit der bibliografischen Literaturrecherche überprüft.

Dabei wurden keine zusätzlichen relevanten Studien zu Regorafenib identifiziert.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, Anhang 4-D, 4-E) des Dossiers.

Der Studienpool des pU enthält eine relevante Studie. Dabei handelt es sich um die randomisierte kontrollierte Zulassungsstudie CORRECT, in der Regorafenib + BSC mit Placebo + BSC verglichen wurde.

Der Studienpool des pU ist vollständig.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

2.7.2.4.1 Studiendesign und Population

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

Der pU schließt eine Studie ein (CORRECT). Das Studiendesign und die Population der CORRECT-Studie sind im Dossier weitestgehend nachvollziehbar beschrieben. Es fehlen jedoch die Angaben zur Behandlungsdauer und zur Beobachtungsdauer der Patienten in der Studie. Diese wurden für die vorliegende Nutzenbewertung ergänzt.

Im Rahmen der Vergleichstherapie BSC waren in der CORRECT-Studie Anti-Tumor-Therapien ausgeschlossen. Nach Beenden der Studienbehandlung aber erhielten zwischen 25 und 30 % der Patienten in der Nachbeobachtungsphase weitere systemische Anti-Tumor-Therapien, wobei es keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen gab (siehe Tabelle 22 im Anhang A). Aufgrund der palliativen Zielsetzung der Behandlung mit BSC, bleibt unklar, ob die im Rahmen von BSC ausgeschlossenen Anti-Tumor-Therapien gegebenenfalls zur Linderung von Symptomen Bestandteil von BSC hätten sein können.

In die CORRECT-Studie wurden gemäß der Einschlusskriterien nur Patienten mit einem relativ guten Allgemeinzustand (ECOG PS 0 und 1) eingeschlossen. Der Zulassung nach sind Patienten mit einem höheren ECOG PS nicht von der Behandlung ausgeschlossen. Patienten mit einem ECOG PS > 1 sind im klinischen Versorgungsalltag allerdings nicht ungewöhnlich [7].

In die CORRECT-Studie wurden außerdem den Einschlusskriterien nach ausschließlich Patienten mit einer histologisch oder zytologisch bestätigten Diagnose eines metastasierten Adenokarzinoms des Kolons und / oder des Rektums eingeschlossen. Adenokarzinome stellen mit über 95 % den überwiegenden Teil der Kolorektalkarzinome dar [8,9]. Gemäß der Zulassung [5] käme eine Therapie mit Regorafenib aber auch für Patienten mit histologisch anderen Tumortypen, wie Sarkomen oder neuroendokrine Tumoren, in Betracht.

2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.2.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 (Abschnitt 4.3.1.3.1 bis 4.3.1.3.7, Anhang 4-G) des Dossiers. Detailinformationen zu der eingeschlossenen Studie, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 (Anhang 4-F).

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der Bewertung wird gefolgt.

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben und die Endpunkte zu Nebenwirkungen als niedrig. Dieser Bewertung wird gefolgt.

Für den Endpunkt Morbidität (Symptomatik) bewertet der pU das Verzerrungspotenzial nicht für die in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossene Operationalisierung.

Den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität bewertet der pU als potenziell hoch verzerrt, da wegen der abnehmenden Zahl ausgefüllter Fragebögen das Intention-to-treat (ITT)-Prinzip nicht adäquat umgesetzt worden sei.

Für die Endpunkte Morbidität (Symptomatik) und gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen zum Ende der Therapie für mehr als 40 % der Patienten keine auswertbaren Daten vor. Die geringe Rücklaufquote kann dabei nicht zum überwiegenden Teil mit dem Versterben der

Patienten erklärt werden. Aufgrund des hohen Anteils von in den Auswertungen unberücksichtigt gebliebenen Patienten werden die Ergebnisse zu diesem Endpunkt als nicht valide bewertet, sodass diese Ergebnisse nicht in die vorliegende Nutzenbewertung einbezogen werden.

Für nicht in der vorliegenden Nutzenbewertung herangezogene Endpunkte (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3) erfolgt keine Kommentierung.

2.7.2.4.3 Ergebnisse

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

Berücksichtigte Endpunkte

Die Endpunkte und Analysen, die im Dossier beschrieben werden, werden für die vorliegende Nutzenbewertung hinsichtlich ihrer Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität überprüft. Die Ergebnisse dieser Prüfung sind im Folgenden beschrieben. Dabei wird jeweils angegeben, ob ein Endpunkt in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurde oder nicht.

Nutzenendpunkte

- Gesamtüberleben: eingeschlossen

Der pU stellt in Modul 4 des Dossiers die Anzahl an Ereignissen sowie die medianen Überlebenszeiten dar. Für die Gruppenvergleiche präsentiert er sowohl unadjustierte als auch adjustierte Hazard Ratios (HR) aus dem Cox-Proportional-Hazard-Model. Adjustiert wurden die HR nach den Stratifizierungsfaktoren für die Randomisierung. Diese umfassten die Vorbehandlung mit Anti-VEGF-Therapie, die Zeit seit Diagnose der metastasierten Erkrankung und die Region. Der pU präsentiert die Ergebnisse zu 2 Datenschnitten: 20. Juli 2011 und 13. November 2011. Die Analyse zum Datenschnitt 21. Juli 2011 stellt die geplante Analyse in der Studie dar, der Datenschnitt zum 13. November 2011 erfolgte unmittelbar vor Beginn des Cross-overs der Patienten, im Rahmen des Zulassungsverfahrens. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden neben der Anzahl an Ereignissen die adjustierten Analysen für beide Datenschnitte herangezogen.

Für die Auswertung der Studienergebnisse setzte der pU für den Endpunkt Gesamtüberleben einen 1-seitigen Log-rank-Test zum Niveau von 0,025 ein. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt, da im Rahmen der Nutzenbewertung eine 2-seitige Fragestellung zum Niveau von 0,05 vorliegt. Daher sollte entsprechend ein 2-seitiger Test herangezogen werden. Dies wird für die Nutzenbewertung mittels eigener Berechnungen umgesetzt.

- progressionsfreies Überleben (PFS): nicht eingeschlossen
- objektive Ansprechrates (ORR) und assoziierte Endpunkte der Tumorkontrolle: nicht eingeschlossen

Dem pU wird nicht in der Einschätzung gefolgt, dass das PFS und die ORR (+ assoziierte Endpunkte der Tumorkontrolle) in der im Dossier verwendeten Operationalisierung patientenrelevante Endpunkte beziehungsweise validierte Surrogatendpunkte sind (siehe Abschnitt 2.7.2.9.4). Zu den assoziierten Endpunkten gehören DCR und Dauer der Tumorstabilisierung.

- Symptomatik, gemessen mittels der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30: eingeschlossen

Eine ausführliche Beschreibung des EORTC QLQ-C30 erfolgt nachfolgend im Rahmen des Endpunktes gesundheitsbezogene Lebensqualität. Der pU zieht die Symptomskalen dieses Instruments nicht zur Untersuchung der Symptomatik heran und begründet dies nicht. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 werden grundsätzlich für den Endpunkt Symptomatik als valide und die Ergebnisse als relevant angesehen.

Es liegen aber zum Ende der Behandlung nur für einen geringen Teil der Patienten Daten vor (weniger als 70 % der randomisierten Patienten). Wegen des hohen Anteils an Patienten, die nicht in die Auswertung eingegangen sind, können diese Analysen nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden.

- gesundheitsbezogene Lebensqualität: eingeschlossen
 - EORTC QLQ-C30

Im Dossier wird die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels des krankheitsspezifischen Instruments EORTC QLQ-C30 (Version 3.0) berichtet. Der EORTC QLQ-C30 besteht aus einer Skala zum globalen Gesundheitsstatus und zur Lebensqualität, 5 Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion, soziale Funktion) sowie Symptomskalen beziehungsweise Symptomen, die mit einzelnen Items erhoben werden (Müdigkeit, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Atemnot, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten) [10,11]. Die einzelnen Komponenten des Fragebogens werden separat ausgewertet. Dieser Fragebogen erhebt damit sowohl die gesundheitsbezogene Lebensqualität als auch generelle Symptome von Krebspatienten. Die Funktionsskalen ordnet der pU unter der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

Die Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 stellt der pU nicht dar. Sie werden aber in der vorliegenden Nutzenbewertung unter Morbidität gefasst (siehe oben).

Der pU legt eine Auswertung der Mittelwertdifferenzen hinsichtlich der Veränderung vom Ausgangswert für die einzelnen Funktionsskalen vor. Diese Auswertung ist grundsätzlich adäquat. Es liegen aber zum Ende der Behandlung nur für einen geringen Teil der Patienten Daten vor (weniger als 70 % der eingeschlossenen Patienten). Wegen des hohen Anteils an

Patienten, die nicht in die Auswertung eingegangen sind, werden diese Analysen nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen.

Zusätzlich zu den oben beschriebenen Analysen legt der pU eine zeitadjustierte Analyse der Fläche unter der Kurve (AUC) vor. Sie bezieht sich laut pU auf einen EORTC QLQ-C30 Gesamtscore, der vermutlich aus den einzelnen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 gebildet wird. Von der Berechnung eines Gesamtscores des EORTC QLQ-C30 wird aber abgeraten [11]. Daher wird diese Auswertung in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

▫ EQ-5D

In Abschnitt 4.3.1.3 (Modul 4) präsentiert der pU zwar ausschließlich den EORTC QLQ-C30 zur Erhebung der Lebensqualität. Allerdings beschreibt der pU an anderer Stelle im Dossier (Abschnitt 4.3.1.2.1, Modul 4), dass in der CORRECT-Studie die gesundheitsbezogene Lebensqualität auch mit dem generischen Instrument EQ-5D gemessen worden sei. An keiner anderen Stelle des Dokuments geht der pU auf den EQ-5D noch einmal ein, eine Begründung dafür fehlt.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wird das Instrument als grundsätzlich valide und die Ergebnisse der Einzelkomponenten als relevant angesehen.

In der CORRECT-Studie liegen für den EQ-5D Auswertungen für die Einzelkomponenten vor. Für diese Einzelkomponenten wurde der Anteil derjenigen Patienten errechnet, die die jeweiligen Antwortkategorien (keine Probleme, einige Probleme, extreme Probleme) wählten. Die vorliegenden Analyseergebnisse beziehen jedoch zum Ende der Behandlung nur einen geringen Teil der Patienten ein (weniger als 70 % der randomisierten Patienten). Wegen des hohen Anteils an Patienten, der nicht in die Auswertung eingegangen ist, können diese Analysen nicht zur Bewertung des Zusatznutzens verwendet werden.

Im Studienbericht liegen pro Behandlungsarm Werte zur Änderung beziehungsweise Werte zum Behandlungsende für den Summenscore und eine zeitadjustierte Analyse der AUC für den Summenscore sowie eine Analyse der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D vor. Diese Ergebnisse werden für die vorliegende Nutzenbewertung aber nicht berücksichtigt. Der Summenscore kann nur als „Nutzwert“ und damit nicht als eigentlicher Nutzenparameter interpretiert werden. Die VAS bildet einen globalen Gesundheitsstatus ab. Die VAS beruht auf einer einzigen Frage und ist alleine nicht geeignet, das komplexe Konstrukt gesundheitsbezogene Lebensqualität abzubilden.

Nebenwirkungen

Für die Nebenwirkungen (vom pU als Verträglichkeit bezeichnet) liefert der pU folgende Operationalisierungen:

- Gesamtrate UE: ergänzend dargestellt

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

- SUE: eingeschlossen
- Nicht schwere UE (CTCAE-Grade 1 und 2): nicht eingeschlossen

Für die Nutzenbewertung relevant sind schwere UE nach CTCAE, die der pU auch präsentiert (siehe unten).

- Therapieabbruch aufgrund von UE: eingeschlossen
- schwere UE (CTCAE-Grade 3, 4 und 5): eingeschlossen
- UE, die zu Dosismodifikationen führten: nicht eingeschlossen

Für die Nutzenbewertung relevant ist die Erfassung eines Therapieabbruchs aufgrund eines UE. Eine Dosismodifikation aufgrund eines UE ist nicht relevant für die Nutzenbewertung, weil die Therapie weitergeführt wird.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Nachfolgend werden ausschließlich Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren zu Endpunkten kommentiert, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen wurden.

Der pU stellt für den Endpunkt Gesamtüberleben und für die Schadenendpunkte SUE und Therapieabbruch aufgrund von UE Subgruppenanalysen für die nachfolgenden Merkmale dar: Alter, Geschlecht, Ethnie, ECOG PS, Zeit seit Diagnose der metastasierten Erkrankung, Region, vorherige Anti-VEGF-Therapie, vorherige Anti-Tumor-Therapie, Anzahl der Therapielinien, Anzahl der Therapielinien seit Diagnose der metastatischen Erkrankung, KRAS-Mutationsstatus sowie primärer Ort der Erkrankung.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität und für schwere UE der CTCAE-Grade 3, 4 und 5 stellt der pU keine Subgruppenanalysen dar. Die Subgruppenanalysen sind daher nicht vollständig für alle patientenrelevanten Endpunkte dargestellt. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden ausschließlich Merkmale und Ausprägungen der Merkmale herangezogen, für die mindestens vollständige Daten für die Endpunkte Gesamtüberleben, SUE sowie Therapieabbrüche aufgrund von UE vorlagen.

Konsequenzen für die Nutzenbewertung

Aus der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse der randomisierten kontrollierten CORRECT-Studie mit dem zu bewertenden Arzneimittel Regorafenib ergeben sich folgende Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

- Auf Basis der Einschätzung der Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte werden folgende Endpunkte bei der Nutzenbewertung herangezogen:
 - Gesamtüberleben
 - Morbidität (Symptomatik gemessen mittels der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30)
 - gesundheitsbezogene Lebensqualität (gemessen mittels der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 und mittels des EQ-5D)
 - SUE
 - Therapieabbrüche aufgrund von UE
 - schwere UE (CTCAE-Grade 3, 4 und 5)
- Folgende Effektmodifikatoren wurden für die Nutzenbewertung heranbezogen:
 - Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre)
 - Geschlecht (m / w)
 - Ethnie (Kaukasier / Asiaten)
 - ECOG PS (0 / 1)
 - Region (Region1 [Nordamerika, Westeuropa, Israel, Australien] / Region 2 [Asien])
 - Zeit seit Diagnose der metastasierten Erkrankung (< 18 Monate / ≥ 18 Monate)
 - Anzahl der Therapielinien seit Diagnose der metastasierten Erkrankung (≤ 3 / > 3)
 - historischer KRAS-Mutationsstatus (ja / nein)
 - primärer Ort der Erkrankung (Kolon / Rektum)

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

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

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

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

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Regorafenib herangezogen.

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

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

Die Aussagekraft der Nachweise bestimmt die Ergebnissicherheit der Aussagen zum Zusatznutzen. Hierzu können Kategorien wie Beleg, Hinweis und Anhaltspunkt herangezogen werden, welche je nach Datenlage angewendet werden. Die entsprechende Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des Instituts beschrieben [4].

Der pU weist auf die Evidenzstufe Ib, auf eine aus seiner Sicht sehr gute Studienqualität, das niedrige Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene und die Validität der Endpunkte der eingeschlossenen CORRECT-Studie hin. Er merkt zudem an, dass in Ausnahmefällen auf Basis einer einzelnen Studie der Beleg eines Zusatznutzens abgeleitet werden könne. Der pU führt – mit Verweis auf die entsprechende Richtlinie der europäischen Zulassungsbehörde EMA [12] – aus, dass die Kriterien zur Ableitung eines Belegs von der CORRECT-Studie gegeben sind (interne und externe Validität, statistisch signifikante und klinisch relevante Effekte, hohe Datenqualität, interne Konsistenz, fehlende Zentrumseffekte, Plausibilität).

Den Einschätzungen des pU hinsichtlich Evidenzstufe und des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene sowie der Validität der Endpunkte Gesamtüberleben und unerwünschte Ereignisse wird gefolgt. Der Einschätzung, dass auf Basis der CORRECT-Studie ein Beleg abgeleitet werden kann, wird nicht gefolgt. Der pU bezieht sich zwar auf die in den Richtlinien der EMA beschriebenen Anforderungen, begründet jedoch nicht hinreichend, warum er diese Anforderungen für die CORRECT-Studie als erfüllt ansieht.

Die CORRECT-Studie ist im Gegensatz zur Einschätzung des pU bezüglich der Gesamtaussage zum Zusatznutzen aus mehreren Gründen unsicher (siehe für eine detaillierte Beschreibung der Gründe Abschnitt 2.7.2.4.1). Maßgeblich beruht die Unsicherheit auf dem Ausschluss von Anti-Tumor-Therapien im Rahmen der BSC. Zwischen 25 und 30 % der Patienten erhielten nach Abbruch der Studienbehandlung systemische Anti-Tumor-Therapien. Es bleibt daher unklar, ob die im Rahmen von BSC ausgeschlossenen Anti-Tumor-Therapien gegebenenfalls zur Linderung von Symptomen Bestandteil der BSC hätten sein können. Ein weiterer Grund, der zur Unsicherheit beiträgt, ist die Beschränkung der Studienpopulation auf Patienten mit einem ECOG PS 0 oder 1. Die beschriebene Unsicherheit führt zur Herabstufung der Wahrscheinlichkeit.

Auf Basis der CORRECT-Studie ist somit maximal die Ableitung eines Anhaltspunktes für einen Zusatznutzen möglich.

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

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

Der pU beansprucht einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Regorafenib + BSC in der Behandlung von Patienten mit mCRC.

Der vom pU beanspruchte Zusatznutzen beruht auf den Ergebnissen zum Gesamtüberleben und zu Nebenwirkungen, aber auch auf den Ergebnissen zu PFS, ORR und assoziierten Endpunkten der Tumorkontrolle.

Für die vorliegende Nutzenbewertung ergeben sich Abweichungen von der Einschätzung des pU.

Den Stellenwert der Ergebnisse zu Nebenwirkungen hinsichtlich der Nutzaussage zu Regorafenib argumentiert der pU an anderer Stelle des Moduls 4 (Abschnitt 4.3.1.3.9, Zusammenfassung der Ergebnisse). Er führt einen bestimmten Teil der aufgetretenen UE auf die Studienmedikation zurück. Er beschreibt dabei, dass Placebo + BSC per se nicht auf den Tumor wirke und somit keine Nebenwirkungen einer antitumorösen Therapie auftreten könnten. Aus diesem Grund könnte die höhere Inzidenzrate von UE, die durch Regorafenib bedingt angesehen würde, den Nutzen des Wirkstoffs nicht infrage stellen (ob er explizit die UE nach CTCAE-Grad 3 adressiert, bleibt unklar). Dies wäre laut pU nur möglich, wenn Substanzen mit dem gleichen Therapieziel, nämlich die Verlängerung des Gesamtüberlebens, als Vergleichstherapie eingesetzt würden. Der Argumentation des pU wird für die vorliegende Nutzenbewertung nicht gefolgt, da unter Regorafenib auftretende (schwere) Nebenwirkungen relevant für Patienten sind, unabhängig davon, ob unter der Vergleichstherapie Nebenwirkungen auftreten. Das Ausmaß des resultierenden Schadens hängt dann von der Größe des Effekts ab und geht in die Gesamtaussage zum Zusatznutzen ein.

Neben der Abweichung zur Einschätzung des Stellenwerts der Ergebnisse zu Nebenwirkungen ergeben sich weitere Abweichungen, die bereits in vorangegangenen Kommentaren zum Dossier ausführlich beschrieben sind (siehe Abschnitt 2.7.2.4). Daher werden sie hier aufgeführt, aber nicht erneut begründet. Der Berücksichtigung von PFS, ORR und assoziierten Endpunkten der Tumorkontrolle als patientenrelevante Endpunkte beziehungsweise als validierte Surrogatendpunkte wird nicht gefolgt. Die Ergebnisse zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität konnten aus Mangel an verwertbaren Daten nicht herangezogen werden. Zudem führen nachfolgende Unsicherheiten zu einer Reduzierung der Aussagesicherheit: Ausschluss von Anti-Tumor-Therapien im Rahmen der BSC, die möglicherweise zur Linderung von Symptomen Bestandteil von BSC

hätten sein können, und Beschränkung der Patientenpopulation auf Patienten mit einem ECOG PS 0 oder 1.

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

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

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

Im Dossier wurden weder nicht randomisierte vergleichende Studien noch weitere Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Regorafenib herangezogen.

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

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können. Der pU legt im Dossier vielmehr selbst Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten vor.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

In Modul 4, Abschnitt 4.5.4 macht der pU keine Angaben zu Surrogatendpunkten. In Modul 4, Abschnitt 4.2.5.2, beschreibt er, dass er PFS und ORR (+ assoziierte Endpunkte der Tumorkontrolle) als patientenrelevante Endpunkte mit eigenem Stellenwert ansieht. Der pU gibt darüber hinaus an, dass die Validität des Endpunkts PFS als Surrogatendpunkt für das Gesamtüberleben nachgewiesen sei. Auch für die Tumoransprechratesei eine Korrelation mit dem Gesamtüberleben beim kolorektalen Karzinom nachgewiesen.

Der Einschätzung des pU, dass das PFS und die ORR (und damit assoziierte Endpunkte der Tumorkontrolle) direkt patientenrelevant sind, wird nicht gefolgt. Da die Überlebenszeit und andere patientenrelevante Endpunkte (wie die gesundheitsbezogene Lebensqualität), die der pU in seiner Begründung aufführt, in der CORRECT-Studie direkt ermittelt wurden, ergeben sich keine neuen Erkenntnisse. Auf die Auseinandersetzung mit den Ausführungen des pU wird daher verzichtet.

3 Kosten der Therapie

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

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

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation von Regorafenib sind laut Fachinformation [5] erwachsene Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, die zuvor mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind. Diese Therapien umfassen Fluoropyrimidin-basierte Chemotherapie, eine Anti-VEGF-Therapie und eine Anti-EGFR-Therapie.

Der pU beschreibt, dass sich die Patienten in diesem Anwendungsgebiet im Krankheitsstadium IV des kolorektalen Karzinoms gemäß der Klassifikation der Union for International Cancer Control (UICC) [13] befinden und verfügbare Therapieoptionen bereits durchlaufen haben bzw. für diese nicht infrage kommen. Diese Auffassung deckt sich nahezu komplett mit der Einschätzung des G-BA im Beratungsgespräch, wonach es sich bei der Zielpopulation um Patienten in einem weit fortgeschrittenen Erkrankungsstadium handelt, welche die empfohlenen Therapieregime bereits durchlaufen haben. Zusätzlich konkretisiert der G-BA, dass die Patienten für weitere anti-neoplastische Therapien nicht regelhaft infrage kommen.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

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

3.1.3 Prävalenz und Inzidenz

Angaben zur Inzidenz von Darmkrebs (ICD-10 Code C18 bis C21) entnimmt der pU einer Publikation des Robert Koch-Instituts [14]. Hiernach ist in Deutschland im Jahr 2012 von geschätzt etwa 69 400 Personen mit neu entdecktem Kolorektalkarzinom auszugehen (zur Annahme, dass das Kolorektalkarzinom in den ICD-10-Diagnosen C18 bis C21 abgedeckt ist, siehe Unterpunkt „Bewertung des Instituts“). Valide Prävalenzdaten liegen laut pU nicht vor.

GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU schätzt zunächst den Anteil der Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom (Stadium IV) anhand aller Patienten mit Darmkrebs. Hierzu verwendet er 3 regionale Krebsregister (Hamburgisches Krebsregister [15], Krebsregister Schleswig-Holstein [16], Gemeinsames Krebsregister [GKR] der Länder Berlin, Brandenburg, Mecklenburg-

Vorpommern, Sachsen-Anhalt und der Freistaaten Sachsen und Thüringen [17]). Das Krebsregister Hamburg berichtet den höchsten Anteil von Patienten im Stadium IV, weist aber gleichzeitig den höchsten Anteil von Fällen ohne Diagnose auf. Im Folgenden bezieht der pU die Angaben des Krebsregisters Hamburg deshalb nicht in die weitere Berechnung mit ein. Der pU geht auf der Basis der übrigen Krebsregister von einem Mittelwert von 25 % Patienten mit Kolorektalkarzinom im Stadium IV bei Erstmanifestation aus (entspricht 17 350 Patienten).

Zusätzlich berechnet er die Anzahl von Patienten, die bereits an Kolorektalkarzinom erkrankt sind und jährlich neu ins Stadium IV kommen. Auf Basis einer klinischen Studie [18] schätzt er diesen Anteil auf rund 20 % der Patienten im Stadium II und III nach UICC (entspricht 8328 Patienten).

Insgesamt berechnet der pU 25 678 neuerkrankte Patienten mit mCRC im Stadium IV.

Zur Ermittlung der Prävalenz multipliziert der pU daraufhin die Anzahl inzidenter Patienten mit mCRC im Stadium IV mit der Dauer der Erkrankung (in diesem Fall der Überlebenszeit). Der pU nimmt dabei basierend auf den Angaben zweier Publikationen [7,19] eine mittlere Überlebenszeit von 1,5 Jahren an und berechnet für das Jahr 2012 eine Prävalenz von 38 517 Patienten mit mCRC im Stadium IV.

Zum Schluss schätzt der pU den Anteil vorbehandelter Patienten aus den Angaben zweier Publikationen [20,21] auf durchschnittlich 29 %. Der angenommene Anteil der GKV-Versicherten beträgt 88,35 % an allen prävalenten Patienten.

Der pU gibt die Größe der GKV-Zielpopulation mit 9869 Patienten an.

Entwicklung der Prävalenz und Inzidenz

Der pU geht davon aus, dass die Zahl der Personen, die neu an kolorektalem Karzinom erkranken, in den letzten Jahren konstant geblieben ist. Es ist aber insgesamt eine Zunahme der Prävalenz in den nächsten Jahren zu erwarten, die der pU auf die Abnahme der Sterberate und den demografischen Wandel der Bevölkerung zurückführt.

Bewertung des Instituts

Die Angaben des pU zur Größe der GKV-Zielpopulation sind in der Gesamtschau verständlich und nachvollziehbar. Die Qualität der verfügbaren epidemiologischen Daten führt allerdings an verschiedenen Stellen zu Unschärfen, die meistens vom pU auch entsprechend diskutiert werden. So beziehen sich beispielsweise die verwendeten Krebsregisterdaten auf die Berichtsjahre 2005 / 2006 (GKR) bzw. 2008 (Krebsregister Schleswig-Holstein) und sind somit von eingeschränkter Aktualität. Die Übertragbarkeit auf andere Bundesländer (d. h. Deutschland komplett) kann nicht beurteilt werden.

Der pU bezieht in seine Berechnungen zur Inzidenz des Kolorektalkarzinoms die ICD-10 Diagnosen C18 bis C21 ein. Die Diagnosekategorie C21 (bösartige Neubildung des Anus und

des Analkanals) gehört dabei nicht zu den Kolorektalkarzinomen. Da der Anteil der Diagnose C21 an der Diagnosekategorie C18 bis 21 allerdings sehr gering ist (ca. 1 % bis 3,5 %), ergibt sich nur eine leichte Überschätzung der Patientenzahlen.

Der Anteil der an Darmkrebs erkrankten Patienten, die sich in Stadium II oder III befinden und ins Stadium IV übergehen, wird auf Basis einer klinischen Studie [18] abgeschätzt, deren Übertragbarkeit auf die reale Versorgungssituation fraglich ist. So waren in dieser Studie unter anderem nur Patienten mit einem höheren Grad an Aktivität, Selbstversorgung und Selbstbestimmung (Karnofsky-Index > 60) eingeschlossen, die keine vorherige Chemo-, Radio oder Immuntherapie erhalten haben.

An mehreren Stellen hat der pU aus pragmatischen Gründen ungefähre Durchschnittswerte geschätzt, um „nicht mit einer Spanne rechnen zu müssen“. Das Institut berechnet unter Verwendung der exakten minimalen und maximalen Angaben der Krebsregister sowie der Überlebenszeiten aus den angegebenen Publikationen eine Spanne zwischen rund 6600 bis 14 000 Patienten. Die Angabe des pU liegt in diesem Bereich.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zum Ausmaß und der Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens von Regorafenib sind Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

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

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

Regorafenib ist vorgesehen bei Patienten mit mCRC im Stadium IV der UICC, die zuvor mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind. Der G-BA hat im Beratungsgespräch außerdem konkretisiert, dass die Patienten der Zielpopulation für weitere anti-neoplastische Therapien nicht regelhaft infrage kommen.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde BSC festgelegt. Unter BSC ist laut Niederschrift zum G-BA Beratungsgesprächs „eine bestmögliche, Patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität“ zu verstehen. Die Patienten der Zielpopulation erhalten Regorafenib zusätzlich zu BSC.

Der pU ist bei der Bestimmung der Kosten für BSC wie folgt vorgegangen: Im ersten Schritt wurde die Begleitmedikation der Patientenpopulation der Zulassungsstudie (CORRECT-Studie) auf ATC-Level-Ebene in Wirkstoffklassen zusammengefasst. Berücksichtigt wurden hierbei nur ATC-Codes, die in einem der beiden Studienkollektive bei mehr als 10 % der Patienten gegeben wurden. Im zweiten Schritt wurden diejenigen ATC-Codes ausgeschlossen, die anderen Grunderkrankungen zugeordnet werden konnten. Im dritten

Schritt wurde die so ermittelte Liste der ATC-Codes einem Gremium von 7 Fachexperten getrennt voneinander vorgelegt. Sie wurden um eine Einschätzung zur Relevanz der ermittelten Wirkstoffklassen im Versorgungsalltag gebeten. Unter anderem wurde erfragt, ob der in der CORRECT-Studie ermittelte Anteil der Patienten mit einer Verordnung in der entsprechenden Wirkstoffklasse dem Versorgungsalltag entspricht. Weiterhin wurde um die Angabe typischer Vertreter der einzelnen Wirkstoffklassen sowie um typische Anwendungshäufigkeiten (in Tagen pro Monat) gebeten. Außerdem sollten die Fachexperten zusätzliche relevante Behandlungen angeben, die in der Auflistung aus ihrer Sicht fehlen. Im vierten Schritt wurde das Präparat mit den günstigsten Tagestherapiekosten je Wirkstoffgruppe für die weiteren Berechnungen herangezogen.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Regorafenib sind nachvollziehbar und plausibel und entsprechen der Fachinformation [5].

Im Rahmen von BSC variieren die Behandlungsdauern je nach Wirkstoffklasse. Mit Ausnahme der Wirkstoffklassen Antidiarrhoika und Antiphlogistika / Antiinfektiva (ATC-Code A07) und Blutersatzmittel und Perfusionslösungen (ATC Code B05) wurden bei allen Präparaten maximal 30 Verabreichungstage im Monat angenommen.

3.2.2 Verbrauch

Der Verbrauch von Regorafenib wurde vom pU korrekt angegeben.

Für die Berechnung des Verbrauchs bei BSC wurden die in der Expertenbefragung am häufigsten genannten Wirkstoffe pro Wirkstoffklasse herangezogen. Für die jeweiligen Präparate wurden die maximalen Tagesdosen laut Fachinformation ermittelt. Die vom pU angegebenen Tagesdosen sind nachvollziehbar und plausibel.

3.2.3 Kosten

Regorafenib ist mit Stand vom 01.10.2013 erstmalig in der Lauer-Taxe abrufbar. Bei Abfrage mit diesem Datum ergeben sich mit 5422,03 € etwas höhere Kosten je Zyklus als vom pU angegeben (5301,17 €).

Die Kosten für die ausgewählten Präparate im Rahmen der BSC fragt der pU mit Stichtag 15.08.2013 in der Lauer-Taxe ab. Wurden für eine Wirkstoffklasse 2 oder mehr Wirkstoffe als am häufigsten verordnet von den Experten angegeben, wurde der günstigere Wirkstoff gewählt.

Die vom pU angegebenen Kosten für die angegebenen Präparate pro Wirkstoffklasse sind korrekt.

Im nächsten Schritt wurden für jedes Präparat die Tagestherapiekosten pro Patient berechnet, indem die Kosten pro Packung nach Abzug der Rabatte durch die in der Packung insgesamt

enthaltene Wirkstoffmenge dividiert und mit der Tagesdosis multipliziert wurden. Die Tagestherapiekosten wurden vom pU nachvollziehbar berechnet.

Die Monatstherapiekosten pro Patient berechnet der pU daraufhin, indem die Tagestherapiekosten pro Präparat mit dem Anteil der Patienten mit entsprechender Verordnung (Minimum, Maximum) und der ebenfalls in der Expertenbefragung ermittelten Häufigkeit der Verordnung in Tagen pro Monat (Minimum, Maximum) multipliziert werden. Es ergeben sich minimale und maximale Monatstherapiekosten pro Patient. Diese Berechnung ist nachvollziehbar.

In der Expertenbefragung wurde von den meisten Experten die enterale Ernährung als weitere relevante Maßnahmen im Rahmen der BSC genannt. Der pU hat dazu die Webseite www.medizinfuchs.de konsultiert und zum Zeitpunkt der Abfrage (23.08.2013) als günstigstes Produkt Fresubin original Drink (500ml) mit 0,278 € / 100 ml identifiziert. Bei einer Tagesdosis von 1600 ml errechnet der pU Tagestherapiekosten in Höhe von 4,45 €. Allerdings ergaben sich bei Abfrage in der Lauer-Taxe (Stand 15.08.2013) für Fresubin Original Drink (500 ml) deutlich höhere Kosten.

Insgesamt beziffert der pU die monatlichen Gesamtkosten für BSC mit 139,09 € bis 1715,79 €.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige Leistungen

Die Fachinformation von Regorafenib [5] sieht die Kontrolle der Leberwerte (AST, ALT, Bilirubin) vor Beginn der Behandlung, in den ersten 2 Monaten alle 2 Wochen und danach einmal im Monat vor. Der Blutdruck sollte vor und während der Behandlung überprüft werden. Darüber hinaus wird empfohlen, Elektrolyt- (Phosphate, Calcium, Natrium, Kalium) und Stoffwechselwerte (TSH, Lipase, Amylase) während der Behandlung mit Regorafenib zu überwachen.

Der pU berücksichtigt als zusätzlich notwendige Leistungen die Blutdruckmessung, die Überwachung der Leberfunktion anhand der Leberwerte AST, ALT und Bilirubin (14 Kontrollen im Jahr) sowie einmalig die Bestimmung von Kreatinin im Serum und berechnet pro Patient und Jahr 14,25 €. Die Grundpauschale wurde dabei nicht mit einberechnet, ebenso wenig die in der Grundpauschale enthaltene Blutdruckmessung.

Das Institut hat die Kosten für die zusätzlich notwendigen Leistungen unter Einbezug der Kosten für die Überwachung der Elektrolyt- und Stoffwechselwerte neu berechnet. Es ergeben sich Zusatzkosten pro Patient in Höhe von 77,40 € pro Jahr.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU gibt für Regorafenib plus BSC Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 70 598,54 € bis 89 518,94 € an. Für BSC alleine entstehen laut pU Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 1669,08 € bis 20 598,48 €.

Das Institut hat eine Spanne für die Kosten der medikamentösen Komponente der BSC auf Basis der Angaben im Dossier und unter folgenden theoretischen Annahmen neu berechnet: Wenn ein Patient kein Element der BSC benötigt, fallen für BSC keine Kosten an. Unter der Annahme, dass alle Medikamente in ihrer jeweiligen maximalen Dosierung und maximalen Anwendungsdauer laut Fachinformation verabreicht werden, errechnen sich Jahrestherapiekosten für die medikamentöse Versorgung im Rahmen von BSC in Höhe von rund 66 600 €. Dabei wurde eine kontinuierliche Dauertherapie angenommen, außer in den Fällen, in denen die jeweilige Fachinformation andere Behandlungsdauern vorsieht. Zusatzleistungen wurden nicht einberechnet.

Auf Basis dieser sowie oben aufgeführter Anmerkungen (höhere Kosten für Regorafenib und für zusätzlich notwendige Leistungen, höhere Kosten für enterale Ernährung), berechnen sich für Regorafenib plus BSC Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von rund 70 600 € bis 137 200 €.

3.2.6 Versorgungsanteile

Bisher gibt es keine Wirkstoffe für vorbehandelte erwachsene Patienten mit weit fortgeschrittenem mCRC, diese Patienten galten als austherapiert und wurden rein palliativ mit BSC behandelt. Deshalb geht der pU davon aus, dass Regorafenib in den nächsten Jahren Marktanteile von BSC übernehme, was jedoch nicht quantifiziert werden könne.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

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

Die Kosten für Regorafenib sowie für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen (und hierbei insbesondere die enterale Ernährung) werden vom pU unterschätzt.

Die Kostenberechnungen des pU zu BSC sind detailliert durchgeführt worden und größtenteils nachvollziehbar. Allerdings sind einige Schritte in der Bestimmung der BSC kritisch zu sehen: Die Grundlage für die Bestimmung des therapeutischen Mix der BSC bildet die Begleitmedikation der Zulassungsstudie CORRECT. Die vom pU präsentierten prozentualen Angaben zu Patienten im Kollektiv der Zulassungsstudie mit Verordnungen innerhalb einer Wirkstoffklasse konnten nicht nachvollzogen werden.

Daneben entsprach die Patientenpopulation der Zulassungsstudie nicht der Zielpopulation laut Fach- und Gebrauchsinformation von Regorafenib, da in der Zulassungsstudie nur Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 bis 1 eingeschlossen wurden, Regorafenib aber für Patienten unabhängig vom ECOG-Status indiziert ist. Es ist denkbar, dass Patienten, die weniger zu Aktivität, Selbstversorgung und Selbstbestimmung in der Lage sind (ECOG-Status > 2), zusätzlich mit anderen Präparaten therapiert werden als Patienten, die über diese Fähigkeiten noch in höherem Ausmaß verfügen.

Der pU versucht zwar, durch die Expertenbefragung einen Abgleich mit der Versorgungsrealität vorzunehmen, allerdings wurde den Experten die in der Zulassungsstudie ermittelte Liste der Wirkstoffklassen zur Beurteilung vorgelegt und nicht um eine ungesteuerte Nennung von BSC-Maßnahmen für mCRC-Patienten im Stadium IV gebeten.

Das Institut folgt der Umsetzung der BSC des pU, die auf den Vorgaben des G-BA im Beratungsgespräch basiert, gibt aber zu bedenken, dass damit nicht ausgeschlossen ist, dass einzelne Patientinnen und Patienten im Rahmen der BSC noch eine anti-neoplastische Therapie erhalten können. Ein Hinweis hierauf ist, dass nach Beendigung der Studientherapie zwischen 25 % und 30 % der Patienten mit weiteren Anti-Tumor-Therapien behandelt wurden (Kapitel 2.7.2.4.1).

4 Kommentare zu sonstigen Angaben im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

4.1 Kommentar zur Zusammenfassung der Aussagen im Dossier (Modul 1)

Modul 1 stellt primär eine Zusammenfassung der Angaben aus anderen Modulen dar. Angaben zur Bewertung der Inhalte befinden sich in den Abschnitten 2.7, 3.1, 3.2, 4.2 und 4.3 sowie in Kapitel 5 dieses Dokuments.

4.2 Kommentar zu allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und zu den zugelassenen Anwendungsgebieten (Modul 2)

Die allgemeinen Angaben des pU zum Arzneimittel und zugelassenen Anwendungsgebieten befinden sich in Modul 2 (Abschnitte 2.1 bis 2.4) des Dossiers.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In Abschnitt 2.1.2 des Dossiers stellt der pU den Wirkmechanismus von Regorafenib und anderen für das Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln, auch in Abgrenzung zueinander, dar. Die Beschreibung ist ausreichend.

Zugelassene Anwendungsgebiete

Die in Modul 2 Abschnitt 2.2 gemachten Angaben zum Indikationsgebiet sowie zum internationalen Zulassungsstatus erscheinen umfassend.

4.3 Kommentar zur qualitätsgesicherten Anwendung (Modul 3, Abschnitt 3.4)

Die Angaben des pU zur qualitätsgesicherten Anwendung befinden sich in Modul 3 (Abschnitt 3.4) des Dossiers.

Die Angaben in Abschnitt 3.4.1 bis 3.4.4 des Dossiers sind im Abgleich mit den vorgeschriebenen Quellen (z. B. Fach- und Gebrauchsinformation, Risk-Management-Plan) bis auf die nachfolgend beschriebenen Aspekte umfassend. So fehlen im Abschnitt 3.4.1 zu Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation Angaben zu Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und im Abschnitt 3.4.3 zu Informationen des Risk-Management-Plans die Angaben zu KRAS-mutierten Tumoren oder anderen biomarkerdefinierten Tumor-Subtypen.

Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.

5 Zusammenfassung der Dossierbewertung

5.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

5.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Tabelle 18: Regorafenib: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom, die zuvor mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind. Diese Therapien umfassen Fluoropyrimidin-basierte Chemotherapie, eine Anti-VEGF-Therapie und eine Anti-EGFR-Therapie.	BSC	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
BSC: best supportive care; EGFR: endothelial growth factor receptor; VEGF: vascular endothelial growth factor		

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

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

Tabelle 19: Anzahl der GKV Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	Kommentar des Instituts
Regorafenib + BSC	9869 ^a	Die Berechnung des pU ist plausibel. Unter Berücksichtigung der Unsicherheit errechnet sich eine Spanne zwischen rund 6600 bis 14 000 ^b Patienten.
a: Angabe des pU b: Schätzung des Instituts auf Grundlage der Angaben in Modul 3. BSC: best supportive care; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer		

5.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 20: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientenpopulation	Jahrestherapiekosten pro Patient in €	Kommentar des Instituts
Regorafenib + BSC	Erwachsene Patienten mit mCRC, 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	70 598,54 – 89 518,94 ^a	Das Institut errechnet basierend auf den Angaben des Dossiers für BSC Kosten in Höhe von 0 (keine Therapie) bis 66 600 € ^b (Gabe von allen Präparaten in Höchstdosierung). Für die Therapie mit Regorafenib + BSC errechnen sich Kosten in Höhe von 70 600 bis 137 200 € ^b .
BSC	Erwachsene Patienten mit mCRC, 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.	1669,08 – 20 598,48 ^a	
a: Angaben des pU b: Schätzung des Instituts auf Grundlage der Angaben in Modul 3. BSC: best supportive care; EGFR:epidermal growth factor receptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; mCRC: metastasiertes Kolorektalkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VEGF: vascular endothelial growth factor			

5.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert. Details zur Bewertung dieser Inhalte sind Abschnitt 4.3 zu entnehmen.

„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 $PS \geq 2$ 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:

- *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.“

6 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung – AM-NutzenV). Bundesgesetzblatt Teil 1 2010; (68): 2324-2328.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 14.08.2013 [Zugriff: 06.09.2013]. URL: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-765/VerfO_2013-06-20_und_2013-02-21.pdf.
3. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Comput Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.1. Köln: IQWiG; 2013. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-1.pdf.
5. Bayer. Stivarga 40mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 08.2013 [Zugriff: 27.11.2013]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
6. European Medicines Agency. Stivarga: regorafenib; EPAR summary for the public [online]. 08.2013 [Zugriff: 27.11.2013]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002573/WC500149167.pdf.
7. European Medicines Agency. Stivarga: European public assessment report [online]. 27.06.2013 [Zugriff: 27.11.2013]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002573/WC500149166.pdf.
8. Hofheinz RD, Arnold D, Borner M, Folprecht G, Ghadimi M, Graeven U et al. Rektumkarzinom [online]. In: Onkopedia Leitlinien. 09.2012 [Zugriff: 11.11.2013]. URL: <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/rektumkarzinom>.
9. Hofheinz RD, Arnold D, Borner M, Folprecht G, Graeven U, Hebart H et al. Kolonkarzinom [online]. In: Onkopedia Leitlinien. 09.2012 [Zugriff: 11.11.2013]. URL: <http://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/kolonkarzinom>.
10. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst 1993; 85(5): 365-376.
11. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. The EORTC QLQ-C30 scoring manual. Brüssel: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; 2001. URL: <http://www.eortc.be/qol/files/SCManualQLQ-C30.pdf>.

12. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. Points to consider on application with: 1. meta-analyses; 2. one pivotal study [online]. 31.05.2001 [Zugriff: 04.06.2013]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50003657.pdf.
13. Wittekind C, Meyer HJ (Ed). TNM: Klassifikation maligner Tumoren. Weinheim: Wiley-VCH; 2010.
14. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland 2007/2008. Berlin: RKI; 2012. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2012/krebs_in_deutschland_2012.pdf?__blob=publicationFile.
15. Hamburgisches Krebsregister. Hamburger Krebsdokumentation 2007-2009 [online]. [Zugriff: 26.11.2013]. URL: <http://www.hamburg.de/contentblob/2157870/data/krebsdokumentation-2007-2009-teil1.pdf>.
16. Pritzkuleit R, Holzmann M, Eisemann N, Gerdemann U, Katalinic A. Inzidenz und Mortalität im Jahr 2008. Lübeck: Institut für Krebs Epidemiologie; 2011. (Krebs in Schleswig-Holstein; Band 9). URL: <http://www.krebsregister-sh.de/berichte/kish2008.pdf>.
17. Gemeinsames Krebsregister. Krebsinzidenz und Krebsmortalität 2005-2006 im Erfassungsgebiet des Gemeinsamen Krebsregisters: Jahresbericht [online]. 30.09.2009 [Zugriff: 26.11.2013]. (Schriftenreihe des GKR; Band 1/2009). URL: http://www.berlin.de/imperia/md/content/gkr/publikationen/jahresberichte/jb2005_2006.pdf?start&ts=1268743082&file=jb2005_2006.pdf.
18. André T, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. N Engl J Med 2004; 350(23): 2343-2351.
19. Hölzel D, Eckel R, Engel J. Metastasierung beim kolorektalen Karzinom: Häufigkeiten, Prognose und Folgerungen. Chirurg 2009; 80(4): 331-340.
20. Knopf KK, Usman Iqbal S, Thompson SF, Malangone E, Gorritz M, Stern L et al. Survival outcomes in US patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): a retrospective database analysis [online]. 2013 [Zugriff: 03.12.2013]. URL: <http://cdn.f1000.com/posters/docs/253915175>.
21. Strohbach F. Subgruppenanalyse des metastasierten kolorektalen Karzinoms in der ambulanten Versorgung (3.937 Patienten) [online]. In: Hannover-Meeting 2011: State of the Art in Hämatologie und Onkologie; 21.-22.01.2011; Hannover, Deutschland. 2011 [Zugriff: 26.11.2013]. URL: <http://www.rgb-onkologie.de/publikationen/details/file/64ec2ea0f4e34367323756b9a18d6939/?eID=downloadManager>.

Anhang A – Weitere Daten

Tabelle 21: Definition des Schweregrades 3 nach CTCAE für UE, die mit einem Unterschied > 5 % zwischen den Behandlungsgruppen auftraten

Studie NCI CTCAE Terminus	CTCAE v3.0 Definition des Grades 3 ^a
CORRECT	
Hand-Fuß-Syndrom	Ulzeröse Dermatitis oder Hautveränderungen mit Schmerz, der Funktionalität beeinträchtigt
Exanthem	Schwere allgemeine Erythrodermie oder makulärer, papulöser oder vesikulärer Ausschlag; Abschilferung bedeckt ≥ 50 % der Körperoberfläche
Fatigue	Schwere Erschöpfung mit Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens
Diarrhoe	Anstieg auf ≥ 7 Stuhlgänge pro Tag ab baseline; Inkontinenz; i.v. Flüssigkeitszufuhr ≥ 24 h; stationäre Behandlung; schwere Zunahme der Stoma-Ausscheidungen im Vergleich zur baseline; mit Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens
Hypertonie	Erfordert mehr als ein Arzneimittel oder eine intensivere Therapie als vorher
a: eigene Übersetzung CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; i.v.: intravenös; NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events;	

Tabelle 22: Systemische Anti-Tumor Therapie nach Beendigung der Studienbehandlung – RCT, direkter Vergleich: Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC

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

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

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

Externe Sachverständige

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

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6
Dengler, Robert	nein	ja / nein	ja / nein	ja / nein	ja	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten bzw. Patientenorganisationen

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

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

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

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

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

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

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

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

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung⁴, die Sie vertreten, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

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

⁴ Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung⁴, bei der Sie angestellt sind bzw. die Sie vertreten, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

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