

IQWiG-Berichte – Nr. 207

Addendum zum Auftrag A13-37 (Regorafenib)

Addendum

Auftrag: A14-09
Version: 1.0
Stand: 26.02.2014

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Addendum zum Auftrag A13-37 (Regorafenib)

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

14.02.2014

Interne Auftragsnummer:

A14-09

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

Am Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Katharina Biester
- Charlotte Guddat
- Thomas Kaiser

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	iv
Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Hintergrund	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität	2
2.2 Unerwünschte Ereignisse der CTCAE-Grade 1 und 2.....	3
2.3 Zusammenfassung.....	4
3 Literatur	5

Tabellenverzeichnis**Seite**

Tabelle 1: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene für UE nach CTCAE:

Regorafenib + BSC vs. BSC 4

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BSC	best supportive care
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 14.02.2014 mit einer ergänzenden Bewertung zum Auftrag A13-37 (Nutzenbewertung von Regorafenib [1]) beauftragt.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Bewertung von Regorafenib wurden vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) weitere Daten an den G-BA übermittelt [2,3], die über die Angaben im Dossier [4] hinausgehen. Dabei handelt es sich um Daten zur CORRECT-Studie zum Vergleich Regorafenib + best supportive care (BSC) versus Placebo + BSC. Diese Studie war bereits im Dossier des pU enthalten und wurde in der Dossierbewertung A13-37 als relevant eingeschlossen. Für den Endpunkt zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität waren die im Dossier vorgelegten Daten jedoch nicht verwertbar, da nur Analysen vorhanden waren, in denen der Anteil der in der Analyse nicht berücksichtigten Patienten bei über 30 % lag und keine Ersetzung der fehlenden Werte vorgenommen wurde. Mit der Stellungnahme sowie nach der mündlichen Anhörung [2,3] hat der pU neue Auswertungen nachgereicht, die aus seiner Sicht eine Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ermöglichen.

Für die Bewertung von Nebenwirkungen wurden in die Dossierbewertung A13-37 unter anderem unerwünschte Ereignisse (UE), erhoben mittels Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) der Grade 3, 4 und 5, als sogenannte schwere UE eingeschlossen. UE mit CTCAE-Graden 1 und 2 wurden hingegen nicht in die Bewertung eingeschlossen. Der pU hält dies für nicht gerechtfertigt. Er reklamiert daher den Einschluss der UE mit CTCAE-Graden 1 und 2 in die Nutzenbewertung.

Der G-BA hat das IQWiG im Nachgang der mündlichen Anhörung mit der Bewertung der nachgereichten Auswertungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität für die Studie CORRECT beauftragt. Zudem hat der G-BA das IQWiG damit beauftragt, zu den vom pU vorgetragenen Einwänden zur Nichtberücksichtigung der Ergebnisse zu UE der CTCAE-Grade 1 und 2 Stellung zu nehmen.

Im nachfolgenden Kapitel 2 werden die zusätzlichen Auswertungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie die vom pU vorgetragenen Einwände zur Nichtberücksichtigung der Ergebnisse zu UE der CTCAE-Grade 1 und 2 auftragsgemäß bewertet.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird an den G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

2.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Im Rahmen der Nutzenbewertung A13-37 [1] sollten für die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität Ergebnisse einbezogen werden, die mittels der Funktionsskalen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30 (EORTC QLQ-C30) und mittels des European Quality of Life Group Questionnaire 5D (EQ-5D) erhoben wurden. Die im Dossier [4] vorgelegten Daten waren für die Nutzenbewertung nicht verwertbar. So waren nur Analysen vorhanden, in denen der Anteil der in der Analyse nicht berücksichtigten Patienten bei über 30 % lag, keine Ersetzung der fehlenden Werte vorgenommen wurde und es unklar blieb, wie viele der nicht berücksichtigten Patienten vor Ende der Therapie („end of treatment“) verstorben waren. Aus der vorliegenden Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben (siehe Nutzenbewertung A13-37) kann der genaue Anteil der Patienten, die vor Ende der Therapie verstorben waren, nicht abgelesen werden. Jedoch ist festzustellen, dass er nicht so groß sein kann, um damit den hohen Ausfall in der Rücklaufquote zu erklären.

In Anhang 1 seiner Stellungnahme vor mündlicher Anhörung [2] stellt der pU für beide oben genannte Messinstrumente den „erwarteten“ und „tatsächlichen“ Rücklauf an Fragebögen pro Behandlungszyklus und zum Ende der Therapie dar. Hier zeigt sich zum Ende der Therapie, dass je nach Messinstrument die „tatsächliche“ Rücklaufquote bei ca. 72 bis 74 % lag (zum Zeitpunkt der verschiedenen Behandlungszyklen lag sie höher). Allerdings beziehen sich diese Quoten nicht auf die Gesamtpopulation, sondern auf die als „erwartet“ (expected) bezeichnete Population. Dabei waren laut pU, Patienten, „die aus der Studientherapie ausgeschieden waren“, nicht Teil der als „erwartet“ bezeichneten Population. Bezogen auf die randomisierten Patienten liegt der Rücklauf je nach Instrument jedoch nur bei 52 bis 56 % in den Behandlungsgruppen.

In seiner Stellungnahme nach mündlicher Anhörung reichte der pU Auswertungen auf Basis der lebenden Patienten nach, jedoch nur zum Behandlungszyklus 2 (entspricht etwa 4 Wochen nach Studienbeginn). Er begründet dies damit, dass lediglich die Anzahl der im Zyklus 1 verstorbenen Patienten bekannt sei. Danach sei eine Auswertung der Rücklaufquoten auf Basis der noch Lebenden nicht mehr möglich, da Patienten, die aus der Studie ausgeschieden und danach verstorben seien, keinem Visitendatum und somit keinem Ausfüllzeitpunkt der Messinstrumente zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zugeordnet werden könnten. Selbst wenn dies so sein sollte, ist dies kein Argument dafür, dass vom pU keine Rücklaufquoten zum Therapieende vorgelegt wurden, denn Sterbedatum (sofern zutreffend) und Datum des Therapieendes sind für jeden Patienten bekannt. Die vom pU isoliert vorgelegten Auswertungen zu Beginn des Zyklus 2 sind nicht sinnvoll interpretierbar, da sie nur einen sehr kurzen Zeitraum der Behandlung abdecken.

Unabhängig davon zeigt die vom pU für den Zyklus 2 angegebene Rücklaufquote, dass hier die hohe Ausfallquote im Rücklauf von Fragebögen nur zu einem sehr geringen Teil durch

verstorbene Patienten erklärt werden kann. Die vom pU zum Zyklus 2 gelieferten Daten zeigen, dass von 24,3 % kein Fragebogen erhalten wurde, jedoch nur 1,7 % der Patienten (13 von 760) verstorben waren.

Insgesamt hat der pU keine verwertbaren Daten für den Endpunkt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vorgelegt.

2.2 Unerwünschte Ereignisse der CTCAE-Grade 1 und 2

Der pU reklamiert in seiner Stellungnahme [2] für Regorafenib einen geringeren Schaden gegenüber BSC mit beträchtlichem Ausmaß für UE des CTCAE-Grades 1 bzw. mit geringem Ausmaß für UE des CTCAE-Grades 2.

Er legt hierzu jedoch keine validen Analysen vor. Die von ihm vorgelegten Auswertungen beziehen sich auf den sogenannten „worst grade“. Dies bedeutet, dass in die Auswertung eines bestimmten CTCAE-Grades nur solche Patienten eingegangen sind, die kein UE eines höheren Grades erlitten haben. Für CTCAE-Ereignisse des Grades 2 bedeutet dies konkret, dass nur 51 % der BSC-Gruppe und 22 % der Regorafenib-Gruppe in die Auswertung eingegangen sind, da für 49 % der Patienten unter BSC und 78 % der Patienten unter Regorafenib ein UE des CTCAE-Grades 3, 4 oder 5 registriert wurde. Derartige Analysen sind offensichtlich nicht sinnvoll interpretierbar.

Ergänzend ist anzumerken, dass auch für CTCAE-Ereignisse Grad 3 das Problem besteht, dass Patienten mit UE eines höheren Schweregrades nicht in die Analyse eingegangen sind. Eine Auswertung der UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 , bei der alle Patienten in die Auswertung eingehen, bestätigt die Ergebnisse der Auswertung der UE mit CTCAE-Grad 3, die in der Dossierbewertung zu Regorafenib (A13-37) dargestellt wurden (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene für UE nach CTCAE:
Regorafenib + BSC vs. BSC

Endpunktkategorie Endpunkt	Regorafenib + BSC vs. BSC Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert Anteil Patienten mit Ereignis Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
schwere UE CTCAE-Grad ≥ 3	RR: 1,59 [1,39; 1,82] RR ^c : 0,63 [0,55; 0,72] p-Wert < 0,001 78,0 % vs. 49,0 % Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75 größerer Schaden, Ausmaß: erheblich
a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (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; KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus		

2.3 Zusammenfassung

Zusammenfassend ändern weder die nachgereichten Daten des pU zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität noch die Ausführungen des pU zu UE mit CTCAE-Grad 1 oder 2 das Ergebnis der Nutzenbewertung A13-37. Insgesamt ergibt sich daher weiterhin ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Regorafenib gegenüber BSC [1].

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Regorafenib: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-37 [online]. 19.12.2013 [Zugriff: 19.02.2014]. (IQWiG-Berichte; Band 200). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-37_Regorafenib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
2. Bayer Vital. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 200: Regorafenib; Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-37. [Demnächst verfügbar unter: <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/82/#tab/beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. Bayer Vital. Zusätzliche Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 200: Regorafenib; Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A13-37. [Demnächst verfügbar unter: <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/82/#tab/beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
4. Bayer Vital. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Regorafenib: Dossier [online]. [Zugriff: 19.02.2014]. URL: <http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/82>.