

Anlage III



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

| | |
|-------------------|---|
| Datum | 23.01.2014 |
| Stellungnahme zu | Regorafenib, Nr. 200, A13-37, Version 1.0, 19.12.2013 |
| Stellungnahme von | Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer; www.akdae.de |

Die Stellungnahme inkl. der Literatur im Volltext und weiterer Anhänge ist dem G-BA elektronisch zu übermitteln. Das ausgefüllte Dokument ist dem G-BA im Word-Format einzureichen.

Bitte verwenden Sie zur Auflistung der zitierten Literatur eine nummerierte Referenzliste und behalten Sie diese Nummerierung bei der Benennung der Dateien bei.

Anlage III



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Darmkrebs ist die zweithäufigste Krebserkrankung bei Frauen und die dritthäufigste bei Männern (1). Schätzungen zufolge werden in der Bundesrepublik Deutschland im Jahr 2014 etwa 64.000 Menschen an Darmkrebs erkranken (1). Die Inzidenz der Erkrankung ist von 1980 bis 2006 um 34 % bei Männern und um 26 % bei Frauen gestiegen (2).</p> <p>Bei etwa 50–60 % der Patienten mit kolorektalem Karzinom (CRC) treten im Verlauf der Erkrankung Metastasen auf, darunter bei ca. 80–90 % nicht resezierbare Lebermetastasen. Die Metastasen entwickeln sich meistens sekundär nach initialer Behandlung lokal begrenzter CRC. Bis zu einem Drittel der Patienten haben jedoch bereits initial (bei Diagnose) eine in die Leber metastasierte Erkrankung (3).</p> <p>Für Patienten mit metastasiertem CRC (mCRC), die eine Erstlinientherapie auf der Basis von 5-Fluorouracil (5-FU)/Leukovorin (LV) und Oxaliplatin (FOLFOX), oder Capecitabin/Leukovorin und Oxaliplatin (CapeOx) erhalten haben, werden aktuell folgende Therapieoptionen als Zweitlinientherapie empfohlen:</p> <ul style="list-style-type: none">• 5-Fluorouracil/Leukovorin und Irinotecan (FOLFIRI) oder Irinotecan alleine• +/- Bevacizumab oder Afibercept bzw.• +/- Cetuximab oder Panitumumab bei Wildtyp-KRAS-Tumorstatus (3) | |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Hierbei ist Irinotecan gegen Oxaliplatin austauschbar, falls Irinotecan bereits Bestandteil der Erstlinientherapie war.</p> <p>Regorafenib ist der erste Hemmstoff multipler Proteinkinasen, der nach Versagen anderer Therapieoptionen für Patienten mit mCRC zur Verfügung steht. Die Proteinkinasen, die durch Regorafenib blockiert werden, beeinflussen die Angiogenese (VEGFR1, -2, -3, Tie2), Onkogenese (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAF^{V600E}) und die Mikroumgebung des Tumors (PDGFR, FGFR) (4).</p> | |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--|---|
| | <p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie</u></p> <p>Der G-BA hat für Regorafenib „Best Supportive Care“ (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) festgelegt.</p> <p>Die AkdÄ stimmt dieser ZVT zu.</p> | |
| IQWiG Dossier- bewertung Seiten 3–6, 57 IQWiG | <p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>Eingeschlossen wurde nur die für die Zulassung relevante („pivotal trial“) multinationale, doppelblinde, kontrollierte, randomisierte Phase-III-Studie (CORRECT) (5).</p> <p>Aus Sicht der AkdÄ gibt es Unsicherheiten hinsichtlich der Ergebnisse, aber auch Kritikpunkte an der CORRECT-Studie, die eine Bewertung des Zusatznutzens von Regorafenib beeinträchtigen.</p> <p>In dieser Studie war BSC in beiden Armen Bestandteil der Therapie. Somit handelt es sich de facto um eine placebokontrollierte Studie. Gemäß der Zulassung von Regorafenib gibt es auch keinen geeigneten aktiven Komparator, da die Patienten bereits „zuvor mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder [...] für diese nicht geeignet sind. Diese Therapien umfassen Fluoropyrimidin-basierte Chemotherapie, eine Anti-VEGF-Therapie und eine Anti-EGFR-Therapie“ (4).</p> | |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|--|---|
| <p>Dossierbewertung Seiten 4, 57, Tabelle 22</p> <p>Dossier Modul 4A, Seite 66, Tabellen 4–17</p> | <p>Es wurden jedoch nach der Behandlung in der Studie 25,7 % der Patienten im Regorafenib-Arm und 29 % der Patienten im Placebo-Arm mit weiteren antineoplastischen Therapien behandelt, 18,6 % bzw. 20,4 % haben Pyrimidin-Analoga bekommen (IQWiG Dossierbewertung Seiten 4, 57, Tabelle 22).</p> <p>Gemäß G-BA Verfahrensordnung 5. Kapitel §5 erfolgt der Nachweis eines Zusatznutzens indikationsspezifisch auf Basis der arzneimittelrechtlichen Zulassung. In dem vorliegenden Fall waren offensichtlich etwa ein Viertel der Patienten gegenüber etablierten Therapien nicht refraktär, sondern wurden damit weiterbehandelt. Dies widerspricht der Zulassung von Regorafenib.</p> <p>In die CORRECT-Studie wurden nur Patienten mit jüngerem Alter eingeschlossen (mittleres Alter bei Einschluss in die Studie – also nach den vorangegangenen Therapien – 60,7 Jahre im Regorafenib-Arm bzw. 60,1 Jahre im Placebo-Arm). Dies entspricht nicht dem mittleren Erkrankungsalter von Patienten mit mCRC (71 Jahre für Männer und 75 Jahre für Frauen (1)) (Modul 4A, S. 66, Tabellen 4–17). Auch der Allgemeinzustand der eingeschlossenen Patienten – „Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status“ (PS) 0 oder 1 (d. h. Allgemeinzustand: 0 = uneingeschränkt, 1 = leichte Arbeiten möglich) – verdeutlicht die Selektion in der CORRECT-Studie, da Patienten mit medikamentös vorbehandeltem mCRC in der Zweit-, Dritt- und Viertlinientherapie nicht selten einen ECOG-PS von 2 (d. h. gehfähig, aber</p> | |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--|---|
| Dossier Modul 4A, Seite 69 | keine Arbeiten möglich) oder höher aufweisen. Die Behandlungsdauer innerhalb der Studie ist sehr kurz. Die mediane Behandlungsdauer betrug im Regorafenib-Arm 7,3 Wochen und im Placebo-Arm 7,0 Wochen. Die Patienten wurden zur Sicherheit bis 30 Tage nach der Visite zum Ende der Therapie nachbeobachtet und zudem ihr klinischer Verlauf einmal monatlich per Telefonkontakt bis Studienende verfolgt (Modul 4A, S. 69). Detaillierte Daten hierzu fehlen jedoch. | |
| IQWiG Dossier- bewertung Seite 17 Dossier Modul 4A, Seite 81 Dossier Modul 4A, Seite 86 | <p><u>Endpunkte</u></p> <p>Insgesamt zeigte sich ein geringer Überlebensvorteil von 1,4 Monaten im Median für Regorafenib + BSC gegenüber Placebo + BSC (Regorafenib-Arm 194 (95 % Konfidenzintervall [CI] 177–214) vs. Placebo-Arm 152 Tage im Median (95 % CI 134–178); Hazard Ratio [HR] 0,79; p = 0,008).</p> <p>Bezüglich des progressionsfreien Überlebens (PFS) zeigte sich im Regorafenib-Arm ein Vorteil von 7 Tagen im Median gegenüber dem Placebo-Arm (Regorafenib-Arm 59 (95 % CI 57–65) vs. Placebo-Arm 52 (95 % CI 51–53) Tage im Median, HR 0,494; p < 0,000001).</p> <p>Die objektive Ansprechrate war mit 1 % im Regorafenib-Arm und 0,4 % im Placebo-Arm sehr niedrig und zeigt in Zusammenhang mit den Ergebnisse zum Gesamtüberleben (overall survival, OS) und PFS, dass unter Regorafenib ein Progress der Erkrankung für</p> | |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| IQWiG Dossier- bewertung Seite 5 | <p>einen kurzen Zeitraum verhindert werden konnte, jedoch komplette oder partielle Remissionen des mCRC nicht erzielt wurden.</p> <p>Inwieweit derartig geringe Effektstärken bei den primären und sekundären Endpunkten tatsächlich für Patienten relevant sind – auch angesichts der häufig begrenzten externen Validität von Zulassungsstudien – wird kontrovers diskutiert (6–8). Deshalb wird in der aktuellen „Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man“ (6) für diese Situation auch gefordert, eine deutliche Reduktion der tumorbedingten Symptome bzw. eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität des Patienten (7;8) nachzuweisen. Dies ist in der CORRECT-Studie nicht geschehen.</p> <p>Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden nicht repräsentativ erhoben, sondern lagen am Ende der Behandlung nur für < 70 % der Patienten vor (IQWiG Dossierbewertung Seite 5). Daten zu den für Patienten mit mCRC relevanten „patient reported outcomes“ (PROs) wurden gar nicht erhoben. In der Palliativsituation sind jedoch derartige Daten unverzichtbar, insbesondere angesichts der höheren Toxizität von Regorafenib und der moderaten Verlängerung des OS durch Verabreichung dieses Wirkstoffes. Die Auswertung von EORTC QLQ-C30 und EQ-5D ergibt „eine Verschlechterung der Lebensqualität der Patienten von ähnlichem Ausmaß in der Regorafenib + BSC- und der Placebo + BSC-Gruppe[...], wobei die Veränderungen zum Aus-</p> | |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|---|
| <p>Dossier Modul 4A, Seite 98</p> <p>IQWiG Dossierbewertung Seiten 5, 6</p> <p>Dossier Modul 4A, Seite 109</p> <p>IQWiG Dossierbewertung Seite 27</p> | <p>gangswert in der Regorafenib + BSC-Gruppe etwas ausgeprägter waren als in der Placebo + BSC-Gruppe. Es gab jedoch keine gegenläufigen Tendenzen in den beiden Behandlungsgruppen. Demgegenüber steht eine stärkere Beeinträchtigung der sozialen Funktion, das Familienleben bzw. das Zusammensein mit anderen Menschen betreffend, unter einer Therapie mit Regorafenib“ (Modul 4A, S. 98). Regorafenib zeigt demnach in der Palliativsituation sogar eher einen Schaden bezüglich der Lebensqualität.</p> <p>Nebenwirkungen waren häufiger im Regorafenib-Arm (5;9–11). Insbesondere schwere Nebenwirkungen Grad 3 waren statistisch signifikant häufiger im Regorafenib-Arm (IQWiG Dossierbewertung Seiten 5, 6), z. B. Hypertonie, Fatigue, Diarrhö, Hand-Fuß Syndrom, Exanthem (Modul 4A, S. 109). Somit entsteht durch die Behandlung mit Regorafenib ein höherer Schaden.</p> <p>Die vom IQWiG vorgenommene „Verrechnung“ der Toxizität durch die Herabstufung des Zusatznutzens von „beträchtlich“ auf „gering“ erscheint der AkdÄ als nicht ausreichend (IQWiG Dossierbewertung Seite 27). Aus Sicht der AkdÄ und der einbezogenen Mitglieder (klinisch tätige Onkologen) hat Regorafenib derzeit keinen eindeutig erkennbaren Zusatznutzen, da in der CORRECT-Studie bei erheblicher Toxizität allenfalls eine geringe Verlängerung von OS und PFS gezeigt werden konnte. Ohne aussagekräftige Daten zur positiven Beeinflussung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bzw. der PROs durch Regorafenib ist ein</p> | |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| | | |
|-----------------|---|---|
| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
| | patientenrelevanter Zusatznutzen dieses Wirkstoffs in der medikamentösen Behandlung von Patienten mit mCRC nicht belegt. | |
| | <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Der vom IQWiG anhand formaler Kriterien gesehene Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen ist nachvollziehbar. Aufgrund der in der CORRECT-Studie erhobenen Daten zu Wirksamkeit und Risiken von Regorafenib + BSC versus Placebo + BSC ist für die AkdÄ dieser geringe Zusatznutzen jedoch nicht überzeugend belegt. Für einen Hinweis bzw. Anhaltspunkt auf einen geringen Zusatznutzen hätte der pharmazeutische Unternehmer – angesichts der geringen Effektstärken bei der Wirksamkeit sowie der höheren Toxizität von Regorafenib – vollständige (positive) Daten zur Auswertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und insbesondere zur Verbesserung der krankheits- oder therapiebedingten PROs vorlegen müssen.</p> | |
| | <p><u>Fazit</u></p> <p>Für die AkdÄ ist anhand der Ergebnisse aus der CORRECT-Studie der Zusatznutzen von Regorafenib in der oben genannten Indikation nicht belegt. Der Beschluss zur Nutzenbewertung sollte befristet werden und in (laufenden) klinischen Studien die Wirksamkeit von Regorafenib im Hinblick auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität und PROs in einem zulassungskonformen Patientenkollektiv weiter untersucht werden. Darüber hinaus sollten</p> | |

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

| | | |
|-----------------|--|---|
| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Änderungen im Text vorgeschlagen werden, sollen diese mit „Änderungen nachverfolgen“ gekennzeichnet werden.</i> <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
| | Analysen durchgeführt werden, um den Effekt des KRAS-Mutationsstatus auf OS und PFS zu bestimmen, sowie weitere Analysen, um geeignete genetische und nicht-genetische Biomarker zu identifizieren. | |

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

1. Robert-Koch-Institut: Zentrum für Krebsregisterdaten: Krebs in Deutschland 2009/2010 - Eine gemeinsame Veröffentlichung des Robert-Koch-Instituts und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V.: http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2013.pdf?__blob=publicationFile. 9. Ausgabe, 2013.
2. Schmiegel W, Pox C, Reinacher-Schick A, et al.: S3-Leitlinie "Kolorektales Karzinom". Ergebnisse evidenzbasierter Konsensuskonferenzen am 6./7. Februar 2004 und am 8./9. Juni 2007 (für die Themenkomplexe IV, VI und VII). S3-Guideline "Colorectal Cancer" 2004/2008. Verantwortliche Institution (Leitliniensekretariat): Medizinische Klinik, Knappschaftskrankenhaus, Ruhr-Universität Bochum und die AWMF im Auftrag der DGVS und der DKG. Z Gastroenterol 2008; 46: 1-73.
3. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) - Colon Cancer: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp. Version 3.2013. Fort Washington 2013.
4. Bayer Pharma AG: Fachinformation "Stivarga® 40 mg Filmtabletten". Stand: August 2013.

5. Grothey A, Van CE, Sobrero A et al.: Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2013; 381: 303-312.

6. EMA: Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/12/WC500119966.pdf. Doc. Ref. EMA/CHMP/205/95/rev.4.
Stand: 13. Dezember 2012.

7. Ludwig W-D, Schott G: Arzneimittelentwicklung in der Onkologie: Status quo und Ausblick unter besonderer Berücksichtigung von Surrogatendpunkten. Monitor Versorgungsforschung 2013; 03 (6. Jahrgang): 29-33.

8. Ocana A, Tannock IF: When are "positive" clinical trials in oncology truly positive? J Natl Cancer Inst 2011; 103: 16-20.

9. New Drug: Regorafenib "Metastatic colorectal cancer in treatment failure: may prolong survival by a few weeks". Prescrire Int 2014; 23 (Nr. 145): 8-11.

10. EMA: Stivarga® - Regorafenib: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report):
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002573/WC500149166.pdf.
EMA/CHMP/403683/2013, Procedure No. EMEA/H/C/002573/0000. 27. Juni 2013.

11. Ludwig Boltzmann Institute - Health Technology Assessment: Horizon Scanning in Oncology. Nr. 40 - Regorafenib (Stivarga®) for heavily pretreated patients with metastatic colorectal cancer. Wien; Stand August 2013.