

Anlage III

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

Datum	25. Januar 2016
Stellungnahme zu	Regorafenib, Nr. 352, A15-43, Version 1.0, Stand: 23. Dezember 2015
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.

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).</p> <p>Bei 20–34 % der Patienten mit kolorektalem Karzinom (CRC) sind bereits zum Zeitpunkt der Erstdiagnose Metastasen nachweisbar (2). Zusätzlich werden bei etwa 50–60 % der Patienten im weiteren Krankheitsverlauf Metastasen auftreten, darunter in ca. 80–90 % nicht resezierbare Lebermetastasen.</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 (3):</p> <ul style="list-style-type: none">• 5-Fluorouracil/Leukovorin und Irinotecan (FOLFIRI) oder Irinotecan alleine• +/- Bevacizumab (4) oder Aflibercept (5) (monoklonaler Antikörper bzw. rekombinantes Fusionsprotein, die an den Gefäßwachstumsfaktor „Vascular Endothelial Growth Factor“ (VEGF) binden) bzw.• +/- Cetuximab (6) oder Panitumumab (7) bei Ras-Wildtyp (monoklonale Antikörper, die spezifisch gegen den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor „Epidermal Growth Factor Receptor“ (EGFR) gerichtet sind)• Mitomycin C + Fluoropyrimidin <p>Irinotecan ist gegen Oxaliplatin austauschbar, falls Irinotecan Bestandteil der Erstlinientherapie war (3).</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Regorafenib ist ein Hemmstoff multipler Proteinkinasen, der nach Versagen anderer Therapieoptionen für Patienten mit mCRC seit 2013 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) (8;9).</p> <p>Die AkdÄ hatte sich bereits beim ersten Verfahren der frühen Nutzenbewertung zu Regorafenib ausführlich geäußert (10). Mehrere der damals aufgeführten Kritikpunkte sind weiterhin gültig und werden im Folgenden erneut erwähnt.</p> <p>Die aktuelle zweite Bewertung in der Indikation „erwachsene Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom, die zuvor mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind“ erfolgt nach Ablauf der Befristung des ersten Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses.</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>	
	<p><u>Eingeschlossene Studien</u></p> <p>Eingeschlossen wurden die zulassungsrelevante („pivotal trial“) multinationale, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie (CORRECT) (11) sowie eine weitere multinationale, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Phase-III-Studie (CONCUR), welche in Asien durchgeführt wurde (12).</p> <p>Unsicherheiten bei den Ergebnissen, aber auch Kritikpunkte an der CORRECT- und der CONCUR-Studie (siehe Seiten 5–10) erschweren aus Sicht der AkdÄ eine aussagekräftige Bewertung des Zusatznutzens von Regorafenib.</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><u>Kritik an den Studien</u></p> <p><u>CORRECT</u></p> <p>In die CORRECT-Studie wurden nur jüngere Patienten 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 anhand epidemiologischer Untersuchungen nachgewiesenen mittleren Erkrankungsalter von Patienten mit mCRC (71 Jahre für Männer und 75 Jahre für Frauen (1)) und spiegelt deshalb das im Versorgungsalltag behandelte Patientenkollektiv unzureichend wider (8;10). Zusätzlich waren im Regorafenib-Arm weniger Patienten mit einer KRAS-Mutation (54 % vs. 62 %) (11), was sowohl prognostisch, als auch für das Ausmaß der Vorbehandlung eine Rolle spielt (9).</p> <p><u>CONCUR</u></p> <p>In die CONCUR-Studie sind nur asiatische Patienten eingeschlossen worden, was die Frage der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Patienten anderer Ethnien aufwirft.</p> <p>Von den 204 im Verhältnis von 2:1 auf Regorafenib + BSC oder Placebo + BSC randomisierten Patienten sind für diese Nutzenbewertung auch nur Teilpopulationen relevant, da nicht alle Patienten mit VEGF- und, falls erforderlich, mit EGFR-Inhibitoren behandelt worden waren. Es verbleiben damit nur 50 auswertbare Patienten des</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>Dossier pU, Modul 4A, S. 84</p> <p>IQWiG Dossierbewertung, S. 16</p>	<p>Regorafenib-Arms und 25 Patienten des Placebo-Arms. Diese Subpopulation („label-konforme Teilpopulation“) wurde bereits im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) identifiziert und analysiert.</p> <p>Aufgrund der kleinen Patientenzahl ist die Aussagekraft der Ergebnisse zu Wirksamkeit und Sicherheit stark eingeschränkt.</p> <p>Das mediane Alter betrug 57 Jahre im Regorafenib-Arm und 54 Jahre im Placebo-Arm. Es handelt sich also ebenfalls um Patienten, die deutlich jünger sind als die in der täglichen klinischen Praxis behandelten Erkrankten.</p>	
<p>IQWiG Dossierbewertung, S. 23</p>	<p><u>Endpunkte</u></p> <p><u>CORRECT</u></p> <p>Im Gesamtüberleben (OS) zeigte sich ein geringer Vorteil 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) (10).</p> <p>Daten der Originalpublikation zeigen, dass der Vorteil für Regorafenib nur beim Kolonkarzinom besteht: Kolonkarzinom HR 0,7 (95 % CI 0,56–0,89) vs. Rektumkarzinom HR 0,95 (0,63–1,43) (11).</p> <p>Bezüglich des progressionsfreien Überlebens (PFS) zeigte sich im Regorafenib-Arm lediglich ein Vorteil von sieben Tagen im Median</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>Dossier pU, Modul 4A, S. 129</p> <p>IQWiG Dossierbewertung, S. 19</p>	<p>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; $p < 0,000001$) (10).</p> <p>Ob derartig geringe Effekte tatsächlich für Patienten relevant sind – auch angesichts der häufig begrenzten Übertragbarkeit von Zulassungsstudien auf die Behandlung nicht selektierter Patienten in der Routineversorgung – wird kontrovers diskutiert (13–15). Deshalb fordert die „Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man“ (15) zu Recht den Nachweis einer deutlichen Reduktion der tumorbedingten Symptome bzw. eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität des Patienten (10;14;15). Die CORRECT-Studie liefert diese wichtigen Daten nicht.</p> <p>Dazu das IQWiG: „Für die Endpunkte Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität sind die vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegten Daten basierend auf Skalen des EORTC QLQ-C30 nicht verwertbar. Der pU hat, im Gegensatz zum Vorgehen in seinem ursprünglichen Dossier, keine Auswertungen herangezogen, die den Vorgaben des Manuals entsprechen.“</p> <p>Angesichts der palliativen Behandlungssituation sind diese Daten aber unverzichtbar, insbesondere aufgrund der Toxizität (s. u.) von Regorafenib und der allenfalls moderaten Verlängerung des OS durch Verabreichung des Wirkstoffes (10).</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>IQWiG Dossierbewertung, S. 24</p> <p>IQWiG Dossierbewertung, S. 26</p>	<p>Lediglich zum Gesundheitszustand lagen – basierend auf der visuellen Analogskala EQ-5D – relevante Ergebnisse vor:</p> <p>Nebenwirkungen waren häufiger im Regorafenib-Arm (11;16;17). Insbesondere schwere Nebenwirkungen (Grad 3) waren statistisch signifikant häufiger im Regorafenib-Arm, z. B. Fatigue, Diarrhö, Hand-Fuß-Syndrom, Exanthem. Somit entsteht durch die Behandlung mit Regorafenib ein höherer Schaden (10).</p> <p>Von der European Society for Medical Oncology (ESMO) und der American Society of Clinical Oncology (ASCO) (18;19) sind inzwischen Empfehlungen publiziert worden, die Onkologen dabei unterstützen sollen, anhand eines speziellen Score den patientenrelevanten klinischen Nutzen neuer Wirkstoffe für die Behandlung solider Tumore zu ermitteln. Für diesen Score werden u. a. berücksichtigt: das Ausmaß der Verbesserung von OS bzw. PFS (berechnet anhand der HR), die Toxizität der Wirkstoffe, die Beeinflussung tumorassoziierter Symptome und die Dauer therapiefreier Intervalle. In dem von der ESMO vorgeschlagenen „magnitude of clinical benefit score“ (MCBS) haben die Ergebnisse der CORRECT-Studie für Regorafenib den niedrigsten Score (1 von maximal 5) erhalten, d. h. ein klinischer patientenrelevanter Nutzen ist durch diese Studie nicht belegt (18).</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>IQWiG Dossierbewertung, S. 23</p> <p>IQWiG Dossierbewertung, S. 24</p> <p>IQWiG Dossierbewertung, S. 26</p> <p>IQWiG Dossierbewertung, S. 28</p>	<p><u>CONCUR</u></p> <p>Bezüglich des Gesamtüberlebens zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den relevanten Subgruppen der Therapiearme.</p> <p>Zu den Endpunkten Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität gab es keine relevanten Daten.</p> <p>Lediglich zum Gesundheitszustand lagen – ebenfalls basierend auf der visuellen Analogskala EQ-5D – relevante Daten vor, ergaben jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Subgruppen der Therapiearme.</p> <p>Leider gab es auch kaum aussagekräftige Daten zu Nebenwirkungen aus dieser Studie und die verfügbaren Ergebnisse, z. B. zu Diarrhö und Fatigue, unterscheiden sich von denen der CORRECT-Studie.</p>	
	<p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u></p> <p>Aus Sicht der AkdÄ hat Regorafenib keinen belegten Zusatznutzen gegenüber BSC, da in der CORRECT-Studie – an einem für den Versorgungsalltag nur sehr bedingt repräsentativem Patientenkollektiv – nur eine geringe Verlängerung von OS und PFS bei erheblicher Toxizität gezeigt werden konnte.</p> <p>Hier wird der Bewertung des IQWiG nicht gefolgt: „Auf der Seite der positiven Effekte liegt in der Kategorie Mortalität ein Zusatznutzen</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)
IQWiG Dossierbe- wertung, S. 7	<p>mit dem Ausmaß beträchtlich vor. Auf der Seite der negativen Effekte wird in der Kategorie schwere/schwerwiegende Nebenwirkungen ein größerer Schaden mit dem Ausmaß erheblich (schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3, darunter mit CTCAE-Grad 3 Diarrhö, Exanthem und Hand-Fuß-Syndrom mit dem Ausmaß erheblich sowie Fatigue mit dem Ausmaß beträchtlich) erreicht. Auch wenn das Ausmaß für schwere/schwerwiegende Nebenwirkungen erheblich ist, wird dadurch der Mortalitätsvorteil von Regorafenib nicht gänzlich infrage gestellt.“</p> <p>Vielmehr wird aus Sicht der AkdÄ die geringe Verlängerung des OS durch den höheren Schaden durch Regorafenib aufgewogen, so dass kein Zusatznutzen vorliegt.</p> <p>Ohne Ergebnisse aus weiteren klinischen Studien, die dann auch eine positive Beeinflussung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bzw. der PROs durch Regorafenib belegen, ist ein patientenrelevanter Zusatznutzen dieses Wirkstoffs in der medikamentösen Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem und multipel vorbehandeltem mCRC nicht erkennbar (8;10).</p>	
	<p><u>Fazit</u></p> <p>Ein Zusatznutzen von Regorafenib in der oben genannten Indikation ist nicht belegt.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut (RKI): 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. (Hrsg.): http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2013.pdf?__blob=publicationFile. 9. Ausgabe; Berlin; Stand: 2013.
2. National Comprehensive Cancer Network (NCCN): NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) - Colon Cancer: www.nccn.org. Version 3.2015. Fort Washington; Stand: 18. Juni 2015.
3. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF): S3-Leitlinie kolorektales Karzinom (Langversion). Version 1.1; AWMF-Registernummer: 021/007OL, Stand: August 2014.
4. Roche Pharma AG: Fachinformation "Avastin® 25 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: Mai 2013.
5. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH: Fachinformation "Zaltrap® 25 mg/ml, Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung". Stand: Februar 2013.
6. Merck KGaA: Fachinformation "Erbix® 5 mg/ml Infusionslösung". Stand: Juni 2014.
7. AMGEN GmbH: Fachinformation "Vectibix® 20 mg/ml Konzentrat". Stand: März 2015.
8. Bayer Pharma AG: Fachinformation "Stivarga® 40 mg Filmtabletten". Stand: August 2013.
9. Neues onkologisches Arzneimittel: Regorafenib (Stivarga®). Der Arzneimittelbrief (AMB) 2014; 48, 43.
10. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ): Stellungnahme der AkdÄ zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V - Regorafenib, Nr. 200, A13-37, Version 1.0, 19.12.2013. Berlin; Stand: 23. Januar 2014.
11. 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.
12. Li J, Qin S, Xu R et al.: Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2015; 16: 619-629.

13. Ludwig W-D, Schott G: Arzneimittelentwicklung in der Onkologie: Status quo und Ausblick unter besonderer Berücksichtigung von Surrogatendpunkten. Monitor Versorgungsforschung 2013; 6 (3): 29-33.
14. Ocana A, Tannock IF: When are "positive" clinical trials in oncology truly positive? J Natl Cancer Inst 2011; 103: 16-20.
15. European Medicines Agency (EMA): Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf. Doc. Ref. EMA/CHMP/205/95/rev.4. London; Stand: 13. Dezember 2012.
16. European Medicines Agency (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. London; Stand: 27. Juni 2013.
17. Ludwig Boltzmann Institute (LBI) - Health Technology Assessment: Horizon Scanning in Oncology. Nr. 40 - Regorafenib (Stivarga®) for heavily pretreated patients with metastatic colorectal cancer. Wien; Stand: August 2013.
18. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Ann Oncol 2015; 26: 1547-1573.
19. Schnipper LE, Davidson NE, Wollins DS et al.: American Society of Clinical Oncology statement: a conceptual framework to assess the value of cancer treatment options. J Clin Oncol 2015; 33: 2563-2577.