

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8
10623 Berlin

23. Januar 2014

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

Regorafenib

**veröffentlicht am 2. Januar 2014
Vorgangsnummer 2013-10-01-D-077
IQWiG Bericht Nr. 200**

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Regorafenib (Stivarga®)
 4. 1. Patienten und Behandlung – Übertragbarkeit der Daten auf Deutschland
 4. 2. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 3. Qualität der Studie
 4. 4. Patienten-relevante Endpunkte
 4. 4. 1. Überlebenszeit
 4. 4. 2. Progressionsfreie Überlebenszeit
 4. 4. 3. Symptomatik
 4. 4. 4. Nebenwirkungen
 4. 4. 5. Patient-Reported Outcome / Lebensqualität
 4. 5. Patientenzahlen und Therapiedauer
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

1. Zusammenfassung

Die Frühe Nutzenbewertung von Regorafenib (Stivarga®) wird durchgeführt für Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom und Progress während oder innerhalb von 3 Monaten nach der letzten Standardtherapie.

Der pharmazeutische Unternehmer sieht für Regorafenib den Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Der ausführliche IQWiG-Bericht berechnet einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Unsere Anmerkungen sind:

- Regorafenib ist ein neues, wirksames Arzneimittel für Patienten mit fortgeschrittenem kolorektalem Karzinom und Progress während oder nach der palliativen Standardtherapie.
- Die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie „Best Supportive Care“ entspricht dem Stand des Wissens und dem Kontrollarm der Zulassungsstudie.
- Bei den Endpunkten Gesamtüberlebenszeit und progressionsfreies Überleben zeigt sich für Regorafenib ein statistisch signifikanter, numerisch moderater Vorteil gegenüber der Vergleichstherapie. Remissionen treten fast nie auf.
- Beim Patient-reported Outcome fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen Regorafenib und dem Vergleichsarm.
- Die Rate schwerer Nebenwirkungen ist unter Regorafenib niedrig. Die Nebenwirkungen sind reversibel.

2. Einleitung

Darmkrebs (kolorektales Karzinom) gehört in Deutschland zu den häufigsten bösartigen Tumoren. Die geschätzte Zahl der Neuerkrankungen im Jahr liegt bei 63.900 [1]. Darmkrebs liegt damit bei Frauen an zweiter, bei Männern an dritter Stelle in der Häufigkeit aller Krebserkrankungen. Die Inzidenz war in Deutschland seit 1980 kontinuierlich gestiegen, nahm zuletzt aber nicht weiter zu. Die altersstandardisierten Erkrankungsraten waren zuletzt bei Frauen und Männern leicht rückläufig. Die altersstandardisierten Sterberaten sind in den letzten 10 Jahren bei Frauen und bei Männern um mehr als 20% gesunken. Bei Männern ist das kolorektale Karzinom die zweithäufigste, bei Frauen die dritthäufigste Todesursachen unter den Krebserkrankungen [1].

Die Therapie von Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom hat sich in den letzten 20 Jahren erheblich verändert [2, 3, 4]. Früher galt die Therapie im Stadium IV ausschließlich als palliativ. Inzwischen ist deutlich geworden, dass bei bis zu 25% der Patienten mit synchron hepatisch metastasiertem kolorektalem Karzinom ein kuratives Potential besteht.

3. Stand des Wissens

Bei Patienten mit multiplen, nicht resektablen Metastasen ist das Therapieziel palliativ. Viele Patienten in der metastasierten Situation sind heute auch nach Versagen einer Erst- und Zweitlinientherapie in gutem Allgemeinzustand. Die Behandlungskonzepte des metastasierten kolorektalen Karzinoms mit palliativer Intention sind durch die Abfolge

verschiedener Therapielinien charakterisiert [2, 3, 4]. Als Bausteine der medikamentösen Behandlung stehen zur Verfügung:

- Fluoropyrimidine: 5-Fluorouracil/Folinsäure, Capecitabin
- weitere Zytostatika: Irinotecan, Oxaliplatin
- monoklonale Antikörper: Bevacizumab, Cetuximab, Panitumumab
- Fusionsprotein: Aflibercept
- Multikinase-Inhibitor: Regorafenib

Die biologische Charakterisierung des kolorektalen Karzinoms hat zur Identifikation einer ganzen Reihe von Signalübertragungsstrukturen geführt, deren gezielte Hemmung einen Einfluss auf das Wachstum und die Metastasierung haben kann. Wirksam und zugelassen sind bisher Medikamente gegen den EGF Rezeptor (Cetuximab, Panitumumab) und die Angiogenese (Aflibercept, Bevacizumab).

Für Patienten, die auf Chemotherapie allein und/oder in Kombination mit den oben aufgeführten Substanzen nicht (mehr) ansprechen oder wegen Nebenwirkungen für diese Therapieformen nicht geeignet sind, gibt es keine weiteren Medikamente, für die ein positiver Einfluss auf die Überlebenszeit nachgewiesen wurde. Eine ganze Reihe klinischer Studien mit gezielten Kinase-Inhibitoren wie Brivanib, Cediranib, Sorafenib, Tivozanib, Vandetanib oder Vatalanib hatte in den letzten zwei Jahren das primäre Studienziel nicht erreicht.

Regorafenib ist ein Multikinasehemmer, der die Aktivität unterschiedlicher Proteinkinasen blockiert, u.a. solcher, die beteiligt sind an der Regulation der Tumorangio-genese (VEGFR-1, -2, und -3, und TIE2), der Onkogenese (KIT, RET, RAF-1, BRAF, und BRAFV600E) sowie des Tumormikroenvonments (PDGFR und FGFR). Regorafenib wird einmal täglich oral appliziert.

Die klinische Wirksamkeit von Regorafenib wurde in einer Phase III Studie (CORRECT) bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom und Progress während oder innerhalb von 3 Monaten nach der letzten Standardtherapie evaluiert [5]. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Therapie mit Regorafenib bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom und Progress während oder innerhalb von 3 Monaten nach der letzten Standardtherapie

Erstautor / Jahr	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜLZ ⁵ (HR ⁴)
Grothey [5]	BSC ⁶	Regorafenib	760	0,4 ⁷ vs 1,0 n. s.	1,7 vs 1,9 0,49 ⁸ p < 0,0001	5,0 vs 6,4 0,77 p = 0,0052

¹ N - Anzahl Patienten; ² RR - Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ Therapie: BSC – Best Supportive Care; ⁷ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ; ⁸ Hazard Ratio für Neue Therapie; ⁹ n. s. – nicht signifikant;

Diese Daten haben dazu geführt, dass Regorafenib im August 2013 von der EMA als Medikament für Europa zugelassen wurde.

4. Dossier und Bewertung von Regorafenib

4. 1. Patienten und Behandlung - Übertragbarkeit der Daten auf Deutschland

Die CORRECT Studie wurde in Europa, Asien, Nord- und Südamerika, sowie Australien durchgeführt. Aus Deutschland waren 64 Patienten aus 15 Zentren eingeschlossen. Die Vorbehandlung der Patienten war intensiv und beinhaltete Fluoropyrimidine (84%), Irinotecan (83%), Oxaliplatin (58%), Bevacizumab (81%) und einen der Anti-EGFR Antikörper (43%). Die niedrigere Rate an Anti-EGFR vorbehandelten Patienten entspricht dem aktuellen Stand des Wissens und der Zulassung: bei mindestens 40% der Studienpatienten bestand eine *KRAS* Mutation, d. h. eine Kontraindikation gegen den Einsatz dieser Substanzklasse.

Aus den Ein- und Ausschlusskriterien ergeben sich keine Hinweise auf eine für die Bewertung kritische Diskrepanz zwischen der berichteten Studienpopulation und der Population der in Deutschland potenziell mit Regorafenib zu behandelnden Patienten. Eine Entblindung und ein Crossover konnte erst nach dem Datenschluss durchgeführt werden.

4. 2. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat Best Supportive Care als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das ist medizinisch nachvollziehbar und entspricht dem Design der Zulassungsstudie.

4. 3. Qualität der Studie

Die Frühe Nutzenbewertung von Regorafenib beruht auf einer singulären Studie. Diese ist doppelblind, randomisiert, multizentrisch und Placebo-kontrolliert. Die Randomisierung erfolgte 2:1 zugunsten des Verum-Arms. Die Patientenzahlen sind im Sinne der Studienplanung ausreichend zum Nachweis eines statistisch signifikanten Zugewinns von 33,3% an der Überlebenswahrscheinlichkeit.

Soweit aus den Unterlagen erkennbar, ist die Studie korrekt durchgeführt. Es zeigt sich in den Studienarmen keine signifikante Heterogenität hinsichtlich der Patientencharakteristika.

4. 4. Patienten-relevante Endpunkte

Die Patienten-relevanten Endpunkte sind in Tabelle 2 zusammengefasst:

Tabelle 2: Patienten-relevante Endpunkte

Relevante Endpunkte	untersucht	Hazard Ratio	p Wert
Überleben	X	0,77	0,0052
Progressionsfreies Überleben	X	0,49	< 0,0001

Symptomatik	-		
Nebenwirkungen (CTCAE Grad 3/4)	X	1,11	n. s.
Lebensqualität	X		n. s.

4. 4. 1. Gesamt-Überlebenszeit

Einen besonders hohen Wert für die Beurteilung des Nutzens einer neuen medikamentösen Therapie hat die Verlängerung der Überlebenszeit. Dies ist auch in der gegenwärtigen wissenschaftlichen Diskussion von Zweit-, Dritt- oder Viertlinientherapien beim kolorektalen Karzinom ein hoch relevanter Parameter und war in dieser Studie primärer Endpunkt. Regorafenib führt zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit. Absolut wurde die Überlebenszeit um 1,4 Monate verlängert.

Crossover war in der CORRECT-Studie erst nach dem Datenschnitt vorgesehen. Da in beiden Behandlungsarmen etwa gleich viele Patienten weitere Therapien bei Krankheitsprogress erhielten, ist keine Verzerrung durch Folgetherapien für den Endpunkt Gesamt-Überlebenszeit erkennbar. Es kann zudem davon ausgegangen werden, dass die Wirksamkeit der nachfolgenden Therapien äußerst eingeschränkt war, da zum Studieneinschluss ein Progress unter allen bekannt wirksamen Medikamenten bzw. eine Kontraindikation nachgewiesen werden musste.

4. 4. 2. Progressionsfreie Überlebenszeit

Die progressionsfreie Überlebenszeit wurde statistisch hoch signifikant (HR 0,49) verlängert, numerisch im Median aber nur um 0,2 Monate. Die Kurven des progressionsfreien Überlebens verlaufen in den ersten 2 Monaten relativ nahe beieinander und zeigen erst nach 2 Monaten und bei weniger als 50% der Patienten einen deutlichen Unterschied zugunsten von Regorafenib.

4. 4. 3. Symptomatik

Daten zur Linderung spezifischer Symptome oder zur Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten spezifischer Symptome waren kein Endpunkt in der CORRECT Studie. Die Remissionsrate ist mit 1,0% niedrig.

4. 4. 4. Nebenwirkungen

Regorafenib führt bei vielen Patienten zu Therapiebeginn zu symptomatischer Toxizität. Hauptnebenwirkungen sind Fatigue, Hand-Fuß-Syndrom, Diarrhoe, Anorexie, Stomatitis/Mukositis, Stimmveränderungen und Exanthem. Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der mit Regorafenib behandelten Patienten in der Zulassungsstudie und signifikant häufiger im Therapie- als im Placebo-Arm auftraten, waren Fatigue (+6%), Diarrhoe (+4%), Hand-Fuß-Syndrom (+17%) und Hypertonie (+6%). In einer klinisch orientierten Bewertung sind die Nebenwirkungen relevant, behandelbar und generell reversibel. Sie treten im Median nach 14 Tagen auf und erfordern daher zu Therapiebeginn ein engmaschiges Monitoring (z. B. wöchentlich) und ggf. eine konsequente Dosisreduktion.

In einer klinisch orientierten Bewertung sind die Nebenwirkungen relevant, behandelbar und generell reversibel.

4. 4. 5. Patient-Report-Outcome / Lebensqualität

Daten im Sinne eines Patient-Reported Outcome (PRO) wurden mittels des EORTC QLQ-C30 und des EQ-5D Fragebogen erhoben. Analysierbare Daten lagen bei 92% der Patienten vor Studienbeginn, bei 74% der Patienten zum Zyklus 2 und bei 54% der Patienten zum jeweiligen Schluss der Therapie vor. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen traten nicht auf.

4. 5. Patientenzahl und Therapiedauer

Die vom pharmazeutischen Unternehmer geschätzten Patientenzahlen sind nachvollziehbar. Die mittlere Behandlungsdauer in der Zulassungsstudie lag für Regorafenib bei 2,8 Monaten.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Regorafenib ist ein neues wirksames Präparat bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom und Progress während oder innerhalb von 3 Monaten nach der letzten Standardtherapie. Es führt zu einer statistisch signifikant, numerisch moderaten Verlängerung von Gesamtüberlebenszeit und progressionsfreiem Überleben. Nebenwirkungen sind häufig, aber beherrschbar und reversibel. Schwere Nebenwirkungen sind selten.

6. Literatur

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2007 - 2008, Häufigkeiten und Trends: Darm, 8. Auflage: 36 – 39, 2012. <http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/>
2. Hofheinz RD, Arnold D, Borner M et al.: Kolonkarzinom, 2012. <http://www.dgho-onkopedia.org/de/onkopedia/leitlinien/kolonkarzinom>
3. Hofheinz RD, Arnold D, Borner M et al.: Rektumkarzinom, 2012. <http://www.dgho-onkopedia.org/de/onkopedia/leitlinien/rektumkarzinom>
4. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A et al.: ESMO consensus guidelines for management of patients with cancer, a personalized approach to clinical decision making. Ann Oncol 23:2479-2516, 2012. DOI: [10.1093/annonc/mds236](https://doi.org/10.1093/annonc/mds236)
5. Grothey A, van Cutsem E, Sobrero A et al.: Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 381:303-312, 2013. DOI: [10.1016/S0140-6736\(12\)61900-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61900-X)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Dirk Arnold (Klinik für Tumorbiologie, Freiburg), PD Dr. Gunnar Folprecht (Universitätsklinikum Dresden, Medizinische Klinik und Poliklinik I, Dresden), Prof. Dr. Ralf-Dieter Hofheinz

(Universitätsmedizin Mannheim, III. Medizinische Klinik, Mannheim) und Prof. Dr. Hans-Joachim Schmoll (Universitätsklinikum Halle (Saale), Klinik für Innere Medizin IV, Halle) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Mathias Freund
Geschäftsführender Vorsitzender



Priv.-Doz. Dr. med. Diana Lüftner
Vorsitzende



Prof. Dr. med. Martin Wilhelm
Mitglied im Vorstand - Sekretär