

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8
10623 Berlin

25. Januar 2016

Gemeinsame Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Regorafenib (Neubewertung nach Fristablauf)

veröffentlicht am 4. Januar 2016

Vorgangsnummer 2015-10-01-D-189

IQWiG Bericht Nr. 352

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Regorafenib (Stivarga®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreie Überlebenszeit
 4. 3. 2. 2. Remissionsrate
 4. 3. 2. 3. Lebensqualität
 4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen
 4. 4. Bericht des IQWiG
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

1. Zusammenfassung

Die Neubewertung von Regorafenib (Stivarga®) bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom und Progress während oder innerhalb von 3 Monaten nach der letzten Standardtherapie wird nach Ablauf der im ersten Verfahren gesetzten Frist von 2 Jahren durchgeführt. In diesem Verfahren war der Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vom G-BA festgelegt worden. Der pharmazeutische Unternehmer sieht, wie im ersten Verfahren, für Regorafenib wiederum den Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Der IQWiG-Bericht berechnet einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Unsere Anmerkungen sind:

- Die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie „Best Supportive Care“ entspricht unverändert dem Stand des Wissens und stimmt mit dem Kontrollarm der Zulassungsstudie überein.

- Basis des ersten Dossiers war die CORRECT-Studie. Das Dossier wurde gegenüber dem ersten Verfahren um die Ergebnisse einer zweiten, randomisierten Studie (CONCUR) mit 204 asiatischen Patienten erweitert. Aus dieser zweiten Studie erfüllten 75 Patienten die Kriterien der europäischen Zulassung von Regorafenib.
- Regorafenib führt in beiden Zulassungsstudien und in der Metaanalyse im Vergleich mit Placebo zu einer statistisch hoch signifikanten, allerdings im Median nur kurzen Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (Metaanalyse Hazard Ratio 0,76) und der progressionsfreien Überlebenszeit (Metaanalyse Hazard Ratio 0,44). Eine signifikante Steigerung der Remissionsrate wurde nicht erreicht.
- Bei Analyse der Lebensqualität (Patient-reported Outcome) fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen Regorafenib und dem Vergleichsarm. Allerdings hat diese Analyse methodische Schwächen.
- Sowohl für die Beurteilung der Wirksamkeit als auch der Nebenwirkungen in der realen Behandlungswelt sind die Daten der Early-Access-Studie (Phase IV) mit 2.872 Patienten hilfreich. Sie sind leider nicht Bestandteil des Dossiers und des Berichtes. Häufigste Nebenwirkungen im Grad 3/4 sind Fatigue, Hypertonie, Hand-Fuß-Syndrom und Diarrhoe.

Das Dossier zur Neubewertung nach Fristablauf bestätigt die Ergebnisse der ersten Nutzenbewertung mit einer etwas breiteren Datenbasis.

2. Einleitung

Das kolorektale Karzinom ist bei Frauen der zweit- und bei Männern der dritthäufigste maligne Tumor in den deutschsprachigen Ländern [1]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 70-75 Jahren. Personen mit genetischer Belastung können schon im frühen Erwachsenenalter erkranken. Die Prognose von Patienten mit Kolonkarzinom ist abhängig vom Krankheitsstadium bei Erstdiagnose und weiteren biologischen Risikofaktoren. Die Therapie orientiert sich an den Stadien.

Für die Mehrzahl von Patienten im Stadium IV hat die Therapie einen palliativen Anspruch mit Linderung von Symptomen und Verlängerung der Überlebenszeit. Für die medikamentöse Therapie stehen sehr unterschiedliche Substanzen aus dem Bereich der Zytostatika, der monoklonalen Antikörper und der sonstigen, zielgezielten Therapie zur Verfügung. Die optimale Kombination und Sequenz ist Gegenstand der aktuellen wissenschaftlichen Diskussion.

Die Fortschritte in der Diagnostik und Therapie des kolorektalen Karzinoms haben in den vergangenen 10 Jahren zu einer kontinuierlichen Abnahme der Sterblichkeit geführt.

3. Stand des Wissens

Bei der Mehrzahl der Patienten im Stadium IV ist die Therapieintention palliativ [2, 3, 4]. Die Auswahl der Therapiestrategie und der dafür günstigsten Medikamentenkombination werden durch zahlreiche Faktoren bestimmt. Entscheidend sind

- mit dem Patienten festgelegte Behandlungsziele
- bisheriger Verlauf der Erkrankung und Ausmaß der Metastasierung
- molekularbiologische Charakteristika, z. B. RAS Mutationsstatus
- vorherige Therapie, z. B. präoperative oder adjuvante Chemotherapie
- therapiebedingte Faktoren, d. h. Toxizität, Lebensqualität
- erkrankungsunabhängige Faktoren, wie das biologische Alter und Komorbidität

Bei Versagen aller etablierten Chemotherapien und zielgerichteten Therapien kann Regorafenib eingesetzt werden. Regorafenib ist ein oraler Multikinase-Inhibitor mit vor allem antiangiogenetischer

Wirkung.

Die Wirksamkeit von Regorafenib beim metastasierten kolorektalen Karzinom wurde im Rahmen von CORRECT, einer internationalen, multizentrischen Phase III-Studie, getestet [5]. Aufgenommen in die Studie wurden Patienten im Progress während oder innerhalb von 3 Monaten nach der letzten Standardtherapie. Diese musste alle für den Patienten zugelassenen bzw. verfügbaren Therapieoptionen einschl. der Chemotherapie-Medikamente, Bevacizumab sowie einem Anti-EGFR-Antikörper bei Patienten mit KRAS-Wildtyp umfasst haben. CORRECT war Basis der europäischen Zulassung und der ersten Nutzenbewertung. Zwischenzeitlich wurden Daten einer zweiten multizentrischen Phase III-Studie, CONCUR, mit ausschließlich asiatischen Patienten publiziert [6]. Diese waren zudem weniger intensiv vortherapiert, so dass für diese Neubewertung nur 75 Patienten mit ähnlich intensiver Vorbehandlung wie in der CORRECT-Studie ausgewertet wurden. Diese Kriterien entsprechen der Zulassung in Deutschland.

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] CORRECT	Best Supportive Care	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
Li [6] CONCUR alle	Best Supportive Care	Regorafenib	204	0 vs 4 p = 0,045	1,7 vs 3,2 0,31 p < 0,0001	6,3 vs 8,8 0,55 p = 0,00016
Dossier CONCUR intensive Vortherapie	Best Supportive Care	Regorafenib	75		1,7 vs 1,9 0,32 p < 0,0001	6,7 vs 6,0 0,68 n. s.
CONSIGN, 2015 [7]	-	Regorafenib	2872		2,7	

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;

4. Dossier und Bewertung von Regorafenib

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat Best Supportive Care als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das entspricht unverändert dem Stand des Wissens und der Behandlungsrealität.

4. 2. Studien

Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers enthält die Daten der CORRECT- und der CONCUR-Studie, siehe Kapitel 3. Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben. Die Studie wurden in Peer-Review-Journals publiziert [5, 6].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Mortalität

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom nach intensiver Vortherapie und mit begrenzter Lebenserwartung. In der CORRECT-Studie wurde die Gesamtüberlebenszeit statistisch signifikant mit einem Hazard Ratio von 0,77 und einem Median von 1,4 Monaten verlängert ($p=0,0052$). In der zulassungskonformen Kohorte aus der CONCUR-Studie war der Unterschied im Vergleich mit Placebo statistisch nicht signifikant, im Median sogar kürzer. In der Metaanalyse bestätigt sich der Hazard Ratio von 0,76.

Nicht im Dossier und im IQWiG Bericht enthalten sind die kürzlich publizierten Daten zur Relevanz molekularbiologisch definierter Subgruppen wie KRAS Mutationsstatus, PIK3CA Mutationsstatus und Menge an zirkulierender DNS [8]. Darin zeigte sich, dass der Überlebensvorteil zugunsten von Regorafenib konstant über alle analysierten Subgruppen war.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreie Überlebenszeit

Die progressionsfreie Überlebenszeit wurde in der Metaanalyse mit einem Hazard Ratio von 0,44 statistisch hoch signifikant verlängert, im Median um 0,2 Monate.

4. 3. 2. 2. Remissionsrate

Die Raten partieller und kompletter Remissionen sind niedrig. Bei Kombination mit der Rate stabiler Krankheitsverläufe als Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate) ergeben sich mit **41,0%** vs **14,9%** in der CORRECT-Studie und von **40,0%** vs **0%** in der CONCUR-Studie deutliche Unterschiede zugunsten von Regorafenib.

4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-reported Outcome

Zur Erfassung der Lebensqualität und des Patient-Reported Outcome wurde der EORTC QLQ30 Fragebogen eingesetzt. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsarmen in der CORRECT-Studie. Allerdings ist hierbei zu bemerken, dass die Studie auf Patienten in gutem Allgemeinzustand (ECOG Status 0/1) begrenzt war. Die Analyse hat methodische Schwächen, da nur wenige Parameter mittels EORTC Standardfragebögen erfragt wurden, die den Besonderheiten dieser Studienpopulation nur bedingt Rechnung tragen. Nur wenige Patienten der Studienpopulation haben die Bögen kontinuierlich ausgefüllt. Progrediente Patienten wurden vom weiteren Follow-up nach Progress ausgeschlossen.

4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen

Regorafenib führt bei vielen Patienten zu Therapiebeginn zu symptomatischer Toxizität. Hauptnebenwirkungen sind Fatigue, Hand-Fuß-Hautreaktion sowie weitere kutane und mukosale Toxizitäten einschl. Diarrhoe, Anorexie und Stimmveränderungen. 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-Reaktion (+17%) und Hypertonie (+6%).

Diese Daten wurden in der Early-Access-Studie CONSIGN (Phase IV) mit 2.872 Patienten überprüft und weitgehend bestätigt. Nebenwirkungen im Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Patienten unter Regorafenib auftraten, waren Fatigue (18%), Hypertonie (17%), Hand-Fuß-Syndrom (14%), Hypophosphatämie (7%) und Diarrhoe (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 und ggf. eine konsequente Dosisreduktion und –anpassung in der Folge.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Aus methodischen Gründen werden die zusätzlichen Daten der CONCUR-Studie und die Metaanalyse nicht zur Steigerung der Ergebnissicherheit herangezogen. Maßgeblicher Grund für die Autoren des IQWiG Berichtes ist die Einschätzung, dass im Rahmen von Best Supportive Care ausgeschlossene Anti-Tumor-Therapien gegebenenfalls zur Linderung von Symptomen auch bei Best Supportive Care hätten eingesetzt werden können. Diese Vermutung wird im Bericht des IQWiG allerdings nicht weiter belegt.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Regorafenib ist eine zusätzliche Therapieoption bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, die bei Progress nach oder während der Standardtherapie weiterhin in gutem Allgemeinzustand sind. Die Behandlung führt zu einer signifikanten, allerdings nur kurzen Verlängerung der mittleren Lebenserwartung mit einem Median von 1-2 Monaten bei leichter Zunahme klinisch relevanter Nebenwirkungen. Die Daten des Dossiers entsprechen im Wesentlichen dem ersten Verfahren. Die kleine zusätzliche Kohorte aus der CONCUR-Studie bestätigen die Ergebnisse der CORRECT-Studie.

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, 2016. <http://www.dgho-onkopedia.org/de/onkopedia/leitlinien/kolonkarzinom>
3. Hofheinz RD, Arnold D, Borner M et al.: Rektumkarzinom, 2016. <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
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
6. 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 16:619-629, 2015. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70156-7

7. Tabernero J, Lenz HJ, Siena S et al.: Analysis of circulating DNA and protein biomarkers to predict the clinical activity of regorafenib and assess prognosis in patients with metastatic colorectal cancer: a retrospective, exploratory analysis of the CORRECT trial. *Lancet Oncol* 16:937-948, 2015. DOI: [10.1016/S1470-2045\(15\)00138-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00138-2)
8. Van Cutsem E, Ciardiello F, Seitz JF et al.: Results from the large, open-label phase 3b CONSIGN study of regorafenib in patients with previously treated metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 26 (Supplement 4): iv117–iv121, LBA05, 2015.

Die Stellungnahme wurde von folgenden Experten für die Fachgesellschaften erarbeitet:

DGHO: Prof. Dr. D. Arnold (Lissabon), Prof. Dr. G. Folprecht (Dresden), Prof. Dr. Hegewisch-Becker (Hamburg), Prof. Dr. R.-D. Hofheinz (Mannheim), Prof. Dr. B. Wörmann (Berlin)

DGIM: Prof. Dr. T. Sauerbruch (Bonn)

DGVS: Prof. Dr. T. Gress (Marburg), Prof. Dr. T. Seufferlein (Ulm)

Mit freundlichen Grüßen

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten



Prof. Dr. M. M. Lerch
Geschäftsführender Vorsitzender

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie



Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Michael Hallek
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüftner
Mitglied im Vorstand



Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin

Prof. Dr. U. Fölsch
Generalsekretär