

DGHO e. V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

**Gemeinsamer Bundesausschuss**

Wegelystr. 8  
10623 Berlin

22. Dezember 2014

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

**Regorafenib (neues Anwendungsgebiet)**

**Vorgangsnummer 2014-09-01-D-134**

**G-BA Bericht vom 1. Dezember 2014**

Dies ist die erste Nutzenbewertung für die medikamentöse Therapie von Patienten mit gastrointestinalem Stromatumor (GIST). Regorafenib (Stivarga®) ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbaren oder metastasierten GIST, die unter einer früheren Behandlung mit Imatinib und Sunitinib progredient waren oder diese nicht vertragen haben. Der pharmazeutische Unternehmer hat für diese Nutzenbewertung kein vollständiges Dossier eingereicht, deshalb gilt der Zusatznutzen als nicht belegt.

Die Hintergründe dieses ungewöhnlichen Vorgangs sind uns im Detail nicht bekannt. Unsere Anmerkungen zum Krankheitsbild und zur Substanz sind:

- Gastrointestinale Stromatomen (GIST) stellen die häufigsten mesenchymalen Tumoren des Gastrointestinaltraktes dar. Die Inzidenz beträgt ca. 10-15 / 10<sup>6</sup> Einwohner und Jahr. Die Erkrankung ist biologisch heterogen [1]. Therapie der Wahl in frühen Stadien ist die Operation, gefolgt von einer adjuvanten Therapie mit Imatinib über 3 Jahre bei Risikopatienten [2].
- Standard in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen GIST ist Imatinib [3], in der Zweitlinientherapie Sunitinib [4]. Nach Versagen dieser Therapien stand bislang keine weitere zugelassene Therapie zur Verfügung. In einer in Südkorea durchgeführten randomisierten Studie wurde gezeigt, dass eine Reexposition mit Imatinib nach Ausschöpfen aller verfügbaren Behandlungsoptionen zu einer signifikanten Verbesserung des progressionsfreien Überlebens gegenüber einer Beendigung jeglicher kausalen Therapie führt [5].
- Regorafenib ist ein Multikinasehemmer, der die Aktivität unterschiedlicher Proteinkinasen blockiert, u.a. solcher, die beteiligt sind an der Pathogenese von GIST (KIT, PDGFR). Regorafenib weist auch Aktivität gegenüber solchen Sekundärmutationen auf, die Resistenz gegenüber Imatinib und Sunitinib verursachen. sind. In der Zulassungsstudie wurde Regorafenib gegenüber Best Supportive Care getestet. Eingeschlossen wurden Patienten, die zumindest eine

Vorbehandlung mit Imatinib und Sunitinib erhalten hatten. Knapp 50% hatten darüber hinaus noch weitere Vortherapien bekommen [6].

- Regorafenib führte in der Zulassungsstudie zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens gegenüber Best Supportive Care (Kontrolle 0,9 Monate vs Regorafenib 4,8%, Hazard Ratio 0,27,  $p < 0,0001$ ). Die Gesamtüberlebenszeit war in den beiden Studienarmen nicht unterschiedlich, allerdings war Crossover war im Studiendesign zugelassen und bei 85% der Patienten im Placebo-Arm durchgeführt wurde. Statistische Korrektur des Crossover mittels Rank-Preserving Structural Failure Time Tests ergab eine statistisch signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens ( $p = 0,025$ ) [7]. Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Patienten auftraten, waren Hypertonie (23%), Hand-Fuß-Syndrom (20%) und Diarrhoe (5%). Höhergradige Nebenwirkungen treten insbesondere in den ersten Behandlungszyklen auf. Sie sind durch angemessene Dosis- oder Intervallanpassung meist gut beherrschbar. Diese Dosis- oder Intervallanpassungen haben keinen negativen Einfluss auf die Wirksamkeit der Therapie [8].
- Die Zulassungsstudie wurde unter Beteiligung deutscher Studienzentren und Experten durchgeführt. Die Ergebnisse sind ohne Einschränkungen auf die Versorgungssituation in Deutschland übertragbar.

Nach unserer Einschätzung liegen für den Einsatz von Regorafenib in der Drittlinientherapie des fortgeschrittenen oder metastasierten GIST ausreichend Informationen zur Festlegung einer Vergleichstherapie nach dem Stand des Wissens und für eine frühe Nutzenbewertung vor.

#### Literatur

1. Reichardt P, Schütte J: Gastrointestinale Stromatumore, Onkopedia. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/gastrointestinale-stromatumore-gist>
2. Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, et al: One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. JAMA 307:1265-1272, 2012. DOI: [10.1001/jama.2012.347](https://doi.org/10.1001/jama.2012.347)
3. Verweij J, Casali PG, Zalcborg J, et al: Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. Lancet 364:1127-1134, 2004. PMID: [15451219](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15451219/)
4. Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, et al: Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. Lancet 368:1329-1338, 2006. PMID: [17046465](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17046465/)
5. Kang YK, Ryu MH, Yoo C, et al: Resumption of imatinib to control metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (RIGHT): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 14:1175-1182, 2013. DOI: [10.1016/S1470-2045\(13\)70453-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70453-4)
6. Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, et al: Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 381:295-302, 2013. DOI: [10.1016/S0140-6736\(12\)61857-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61857-1)
7. Demetri GD, Reichardt P, Kang YK et al.: Randomized phase III trial of regorafenib in patients (pts) with metastatic and/or unresectable gastrointestinal stromal tumor (GIST) progressing despite prior treatment with at least imatinib (IM) and sunitinib (SU): GRID trial. [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/30/15\\_suppl/LBA10008?sid=95a43013-507a-4628-8913-9072c3dad91](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/30/15_suppl/LBA10008?sid=95a43013-507a-4628-8913-9072c3dad91)

8. Blay JY, Casali PG, Reichardt P et al.: Time course of adverse events in the phase III GRID study of regorafenib in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST). Abstract 3827, ECCO 2013. <http://2013.europeancancercongress.org/Scientific-Programme/Abstract-search#>

*Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation in Kooperation mit PD Dr. Peter Reichardt (Helios-Klinikum Berlin-Buch, Klinik für Interdisziplinäre Onkologie, Berlin) erstellt.*

Mit freundlichen Grüßen



Prof. Dr. med. Mathias Freund  
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüttner  
Vorsitzende



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