

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Regorafenib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.10.2013 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Regorafenib im Vergleich zu best supportive care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom (mCRC), die zuvor mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind. Diese Therapien umfassen Fluoropyrimidin-basierte Chemotherapie, eine Anti-VEGF (vascular endothelial growth factor)-Therapie und eine Anti-EGFR (epidermal growth factor receptor)-Therapie.

Der G-BA hat BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Der pU schließt sich im Dossier dieser Festlegung an.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte vorgenommen. In die Bewertung ist eine direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studie eingegangen.

Ergebnisse

Für die vorliegende Fragestellung liegt eine direkt vergleichende Studie (CORRECT) vor. Dabei handelt es sich um eine multinationale, randomisierte, parallele, placebokontrollierte und doppelblinde Phase-III-Studie zum Vergleich von Regorafenib + BSC mit Placebo + BSC. BSC umfasste dabei jegliche medikamentöse oder nichtmedikamentöse Behandlung zur Linderung von Symptomen und zur Verbesserung der Lebensqualität. Ausgeschlossen waren andere experimentelle oder zugelassene Anti-Tumor-Therapien.

In die Studie eingeschlossen wurden 760 erwachsene Patienten mit einem histologisch oder zytologisch bestätigten metastasierten Adenokarzinom (Stadium IV) des Kolons oder Rektums. Die Patienten sollten zum Beginn der Studie einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS) von 0 oder 1 aufweisen.

Während der Studie wurden 3 Datenschnitte durchgeführt. Der 1. Datenschnitt war nach 175 Todesfällen geplant und diente der Futility-Analyse². Der 2. Datenschnitt war nach 408 Todesfällen geplant. Es wurde wiederum eine Futility-Analyse durchgeführt sowie Wirksamkeit und Sicherheit analysiert. Dieser Datenschnitt fand am 21. Juli 2011 statt und basierte auf 432 verstorbenen Patienten. Da zu diesem Zeitpunkt die Ergebnisse zum

² Vom pU als „Überprüfung auf Vergeblichkeit“ bezeichnet. Mit einer Futility-Analyse wird überprüft, ob statistisch signifikante Effekte bezüglich der Studienziele unwahrscheinlich sind, um gegebenenfalls über einen vorzeitigen Abbruch der Studie zu entscheiden.

Gesamtüberleben zugunsten von Regorafenib + BSC ausfielen (Erreichung des primären Endpunkts) wurde die Studie gestoppt und Patienten, die noch keine Progression aufwiesen, wurde die Behandlung mit Regorafenib angeboten (Cross-over). Ein nicht a priori geplanter 3. Datenschnitt wurde am 13. November 2011 unmittelbar vor Beginn des Cross-overs durchgeführt. Dieser Datenschnitt war mit den Zulassungsbehörden vereinbart und diente der zusätzlichen Analyse des Gesamtüberlebens. Sie basierte auf 566 verstorbenen Patienten. Ursprünglich war eine finale Analyse nach 582 Todesfällen geplant.

Die mediane Behandlungsdauer betrug im Regorafenib-Arm 7,3 Wochen und im Placebo-Arm 7,0 Wochen. Zur Beobachtungsdauer lagen keine Daten vor.

Als patientenrelevanter primärer Endpunkt wurde das Gesamtüberleben erhoben. Weitere patientenrelevante Endpunkte waren Morbidität (Symptomatik), gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UE).

Nach Beenden der Studienbehandlung erhielten zwischen 25 und 30 % der Patienten in der Nachbeobachtungsphase weitere systemische Anti-Tumor-Therapien, wobei es keine bedeutsamen Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen gab.

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Für den Endpunkt Gesamtüberleben und für die Schadenendpunkte wurde das Verzerrungspotenzial ebenfalls als niedrig eingestuft. Zu den Endpunkten Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen keine verwertbaren Daten vor. Eine endpunktspezifische Einschätzung des Verzerrungspotenzials entfiel daher für diese Endpunkte.

Für die CORRECT-Studie führten mehrere Gründe zu einer Unsicherheit, die die Aussagekraft der Ergebnisse abschwächten. Maßgeblicher Grund für die Unsicherheit war, dass unklar bleibt, ob die im Rahmen der BSC ausgeschlossenen Anti-Tumor-Therapien gegebenenfalls zur Linderung von Symptomen Bestandteil der BSC hätten sein können. Zudem schloss die Studie ausschließlich Patienten mit einem ECOG PS von 0 oder 1 ein. Der Zulassung nach sind Patienten mit einem höheren ECOG PS nicht von der Behandlung ausgeschlossen. Patienten mit einem ECOG PS > 1 sind im klinischen Versorgungsalltag allerdings nicht ungewöhnlich. Insgesamt ist die Aussagesicherheit reduziert, sodass maximal Anhaltspunkte aus der CORRECT-Studie abgeleitet werden können.

Mortalität

Die Behandlung mit Regorafenib + BSC ergab für die Datenschnitte vom 21. Juli 2011 und 13. November 2011 jeweils eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Placebo + BSC. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Regorafenib + BSC für das Gesamtüberleben im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergab sich für das Merkmal primärer Ort der Erkrankung (Kolon / Rektum) ein Hinweis auf eine Effektmodifikation zum Datenschnitt vom 21. Juli 2011. Zum Zeitpunkt des späteren Datenschnittes (13. November 2011) zeigte sich keine Effektmodifikation mehr. Insgesamt werden diese Ergebnisse aufgrund des inkonsistenten Bildes im Rahmen der Nutzenbewertung nicht weiter betrachtet.

Morbidität

Die Symptomatik wurde mittels der Symptomskalen des krankheitsspezifischen Instruments European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-C30 (EORTC QLQ-C30) erhoben. Die im Dossier vorgelegten Daten waren jedoch nicht verwertbar, da zum Ende der Behandlung nur für einen geringen Teil der Patienten (weniger als 70 % der randomisierten Patienten) Daten vorlagen. Die geringe Rücklaufquote kann dabei nicht zum überwiegenden Teil mit dem Versterben der Patienten erklärt werden. Ein Zusatznutzen von Regorafenib + BSC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC ist daher für die Morbidität nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittels der Funktionsskalen des krankheitsspezifischen Instruments EORTC QLQ-C30 sowie mittels des European Quality of Life Group Questionnaire 5D (EQ-5D) erhoben. Die im Dossier vorgelegten Daten waren jedoch nicht verwertbar, da zum Ende der Behandlung nur für einen geringen Teil der Patienten (weniger als 70 % der randomisierten Patienten) Daten vorlagen. Die geringe Rücklaufquote kann dabei auch hier nicht zum überwiegenden Teil mit dem Versterben der Patienten erklärt werden. Ein Zusatznutzen von Regorafenib + BSC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC ist daher für die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht belegt.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Therapieabbrüche aufgrund von UE

Die Gesamtraten der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) und der Therapieabbrüche aufgrund von UE waren zwischen Regorafenib + BSC und Placebo + BSC nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Für diese Endpunkte ist ein geringerer oder größerer Schaden von Regorafenib + BSC im Vergleich zu BSC nicht belegt.

Schwere UE CTCAE-Grad 3, 4 und 5

Schwere UE der CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) Grade 4 und 5 waren zwischen den Behandlungsarmen nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Hingegen traten schwere UE des CTCAE-Grades 3 häufiger bei Patienten auf, die mit Regorafenib + BSC behandelt wurden, als bei Patienten, die mit Placebo + BSC behandelt wurden. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant. Die größten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen ($\geq 5\%$) traten bei den Einzelereignissen Hypertonie, Fatigue, Diarrhoe, Hand-Fuß-Syndrom und Exanthem auf. Mindestens Fatigue, Diarrhoe, Hand-Fuß-Syndrom und Exanthem sind aufgrund der

jeweiligen Definition des Schweregrades 3 nach CTCAE als schwere UE einzustufen. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen bei UE des CTCAE-Grades 3 ist daher maßgeblich bedingt durch patientenrelevante schwere unerwünschte Einzelereignisse. Insgesamt ergibt sich für diesen Endpunkt ein Anhaltspunkt für einen größeren Schaden von Regorafenib + BSC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

Für den Endpunkt schwere UE mit CTCAE-Grad 3 ergab sich jeweils ein Hinweis auf eine Effekmodifikation für das Merkmal Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre) und für das Merkmal Ethnie (Kaukasier/Asiaten). Die statistisch signifikanten Effekte waren aber in den Subgruppen jeweils nicht gegenläufig und erreichten jeweils dasselbe Ausmaß („erheblich“) wie in der Gesamtpopulation. Daher werden diese Ergebnisse im Rahmen der Nutzenbewertung nicht weiter betrachtet.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Regorafenib + BSC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau ergeben sich positive und negative Effekte gleicher Ergebnissicherheit (Anhaltspunkt).

Auf der Seite der positiven Effekte liegt in der Kategorie Mortalität ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß „beträchtlich“ vor. Auf der Seite der negativen Effekte wird in der Kategorie schwere Nebenwirkungen ein größerer Schaden mit dem Ausmaß „erheblich“ (schwere UE des CTCAE-Grades 3) erreicht. Auch wenn das Ausmaß für schwere Nebenwirkungen „erheblich“ ist, wird dadurch der Mortalitätsvorteil von Regorafenib nicht gänzlich infrage gestellt.

Insgesamt ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Regorafenib + BSC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 2 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Regorafenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 2: Regorafenib: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom, die zuvor mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind. Diese Therapien umfassen Fluoropyrimidin-basierte Chemotherapie, eine Anti-VEGF-Therapie und eine Anti-EGFR-Therapie.	BSC	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
BSC: best supportive care; EGFR: endothelial growth factor receptor; VEGF: vascular endothelial growth factor;		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.