

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 01.10.2015 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 01.10.2013 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 20.03.2014 eine Befristung des Beschlusses bis zum 01.10.2015 aus.

Fragestellung

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

Der G-BA hat BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Darunter ist die Therapie zu verstehen, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Der pU schließt sich der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie an.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. In die Auswertung sind ausschließlich direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studien (RCT) eingegangen.

Ergebnisse

Studienpool

Für die Nutzenbewertung geeignete Daten lagen für die eingeschlossenen Studien CONCUR und CORRECT vor. Aus der Studie CORRECT lagen bereits im Dossier zum 01.10.2013 für die erste Nutzenbewertung von Regorafenib (Dossierbewertung A13-37) Ergebnisse vor, die der pU in seinem Dossier zum 01.10.2015 um neue Auswertungen zu Symptomen, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu unerwünschten Ereignissen (UE) ergänzt.

Studiencharakteristika

Für die Beschreibung der Studien- und Interventionscharakteristika der bereits bekannten Studie CORRECT siehe Dossierbewertung A13-37.

Die Studie CONCUR ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie der Phase III. Die Studie wurde ausschließlich in Asien durchgeführt. Eingeschlossen wurden

erwachsene Patienten mit einem mKRR (Stadium IV), deren Erkrankung während oder innerhalb von 3 Monaten nach der letzten Gabe einer zugelassenen Standardtherapie fortgeschritten war. Standardtherapien mussten Fluoropyrimidin, Oxaliplatin und Irinotecan umfassen.

Eine Vorbehandlung mit einer Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Therapie war für den Einschluss der Patienten in die Studie nicht obligatorisch, was laut Zulassung von Regorafenib aber vorgesehen ist. Eine Anti-EGFR-Therapie betrifft allerdings nur Patienten mit einem Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog(KRAS)-Wildtyp (negativer KRAS-Mutationsstatus). Die relevante Teilpopulation setzt sich daher aus Patienten, die mit Fluoropyrimidin, Oxaliplatin, Irinotecan, Bevacizumab und bei einem KRAS-Wildtyp mit Cetuximab oder Panitumumab (= Anti-EGFR-Therapie) vorbehandelt waren, zusammen. Sie umfasste 50 Patienten im Interventionsarm und 25 Patienten im Kontrollarm.

Zusätzlich zu Regorafenib (160 mg einmal täglich) oder Placebo erhielten alle Patienten eine unterstützende Begleitbehandlung (BSC). Ausgeschlossen von BSC waren andere experimentelle oder zugelassene medikamentöse Anti-Tumor-Therapien. Die Behandlung erfolgte bis zur Krankheitsprogression, zum Tod oder zum Abbruch der Studienmedikation durch den Patienten oder den Arzt.

Die Patienten mussten zu Studienbeginn einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 aufweisen. Patienten mit einem ECOG-PS von 2 oder höher wurden, wie auch bei der Studie CORRECT, nicht eingeschlossen.

Angaben zur medianen Behandlungsdauer lagen für die relevante Teilpopulation nicht vor. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben. Darüber hinaus wurden patientenrelevante Endpunkte zu Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Nach Beenden der Studienmedikation erhielten bezogen auf die Gesamtpopulation 31 % der Patienten im Regorafenib + BSC-Arm und 43 % der Patienten im Placebo + BSC-Arm in der Nachbeobachtungsphase weitere systemische Anti-Tumor-Therapien. Für die relevante Teilpopulation liegen solche Daten nicht vor.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für beide Studien als niedrig eingestuft. Für die Studie CONCUR wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Gesamtüberleben, schwere unerwünschte Ereignisse (SUE) und Abbruch wegen UE als niedrig und für den Endpunkt Gesundheitszustand (European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions visuelle Analogskala [EQ-5D VAS]) als hoch eingestuft. Für die jeweils spezifischen UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events[CTCAE]-Grad 3) Exanthem und Hand-Fuß-Syndrom wird das Verzerrungspotenzial ebenfalls als hoch eingestuft.

Für die Studie CORRECT wird das Verzerrungspotenzial für die neu vorgelegten Daten zum Endpunkt Gesundheitszustand als hoch und für alle weiteren relevanten Endpunkte mit neuen Auswertungen mit verwertbaren Daten als niedrig eingestuft.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Die in der Dossierbewertung A13-37 bereits beschriebene reduzierte Aussagekraft der Ergebnisse der Studie CORRECT trifft aus den gleichen Gründen auch auf die Studie CONCUR zu. Maßgeblicher Grund für die Unsicherheit ist, dass auch für die Studie CONCUR unklar bleibt, ob die im Rahmen der BSC ausgeschlossenen Anti-Tumor-Therapien gegebenenfalls zur Linderung von Symptomen Bestandteil von BSC hätten sein können. Zudem schloss die Studie ausschließlich Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 ein. Insgesamt können daher maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Ergebnisse

Mortalität

Während sich für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie CONCUR auf Basis des Medians ein numerischer Unterschied zuungunsten von Regorafenib zeigt, liegt auf Basis des Hazard Ratios in dieser Studie ein numerischer Unterschied zugunsten von Regorafenib vor. Die Meta-Analyse der Studien CONCUR und CORRECT zeigt ein statistisch signifikantes Ergebnis, das nur unwesentlich von dem der Studie CORRECT allein abweicht. Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Regorafenib + BSC im Vergleich mit Placebo + BSC.

Morbidität

Für den Endpunkt Symptomatik (erhoben mittels der Symptomskalen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30 [EORTC QLQ-C30]) hat der pU keine verwertbaren Daten vorgelegt. Das Vorgehen des pU entspricht nicht den im Manual des Fragebogens beschriebenen Anweisungen, während er für das ursprüngliche Dossier die Angaben im Manual umgesetzt hatte. Es ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Regorafenib + BSC im Vergleich mit Placebo + BSC; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Die Meta-Analyse der Ergebnisse zum Endpunkt Gesundheitszustand (gemessen mittels EQ-5D VAS) zeigt zwischen den Behandlungsgruppen keinen statistisch signifikanten Unterschied. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Regorafenib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der pU legt im Dossier keine verwertbaren Daten für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels der Funktionsskalen und des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30) vor. Auch hierbei entspricht das Vorgehen des pU nicht den im Manual des Fragebogens beschriebenen Anweisungen, während er für das ursprüngliche Dossier die

Angaben im Manual umgesetzt hatte. Daraus ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Regorafenib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Die Meta-Analyse der Ergebnisse zum Endpunkt SUE sowie zum Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt zwischen den Behandlungsgruppen jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Regorafenib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC; ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Für die Einzelereignisse Diarrhö und Fatigue (jeweils schwere UE mit CTCAE-Grad 3) waren die Ergebnisse der Studie CONCUR nicht verwertbar. Daher waren auch für die Gesamtrate der schweren UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 nur die Daten der Studie CORRECT verwertbar. Für den Endpunkt schwere UE ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Regorafenib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC. Für die Einzelereignisse Exanthem und Hand-Fuß-Syndrom (jeweils schwere UE mit CTCAE-Grad 3) zeigt sich auf Basis der entsprechenden Meta-Analysen und für die Einzelereignisse Diarrhö und Fatigue auf Basis der Studie CORRECT jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Regorafenib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC. Daraus ergibt sich für diese Endpunkte jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Regorafenib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die vom pU vorgelegten Daten führen zu keiner qualitativen Änderung der Datenlage gegenüber der Erstbewertung von Regorafenib (siehe Dossierbewertung A13-37). Daher ändert sich auch die Bewertung des Zusatznutzens nicht. Diese lautete:

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Regorafenib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet „metastasiertes Kolorektalkarzinom“ 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 / 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.

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit mKRK einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Regorafenib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

Tabelle 2 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Regorafenib.

Tabelle 2: Regorafenib – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Behandlung von erwachsenen Patienten mit mKRK, 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
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. BSC: best supportive care; EGFR: epidermal growth factor receptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; mKRK: metastasiertes Kolorektalkarzinom; VEGF: vascular endothelial growth factor</p>		

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

Ergänzende Informationen zur Umsetzung der Befristungsaufgaben

Der pU ist den vom G-BA im ersten Beschluss zu Regorafenib formulierten Befristungsaufgaben im vorliegenden Dossier nicht nachgekommen. Zur krankheitsspezifischen Morbidität (Symptomatik) sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität legt der pU inadäquate Auswertungen unter Missachtung des Manuals des verwendeten Fragebogens (EORTC QLQ-C30) vor, obwohl er für die Auswertungen im ersten Dossier die Manual-Anforderungen noch beachtet hatte. Darüber hinaus legt er keine Studien vor, die Patienten mit einem ECOG-PS von 2 oder höher eingeschlossen haben.