



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Regorafenib

Vom 19. Februar 2015

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss	3
1. Rechtsgrundlage.....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3. Bürokratiekosten.....	7
4. Verfahrensablauf.....	7
5. Beschluss.....	10
6. Anhang.....	15
6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	15
B. Bewertungsverfahren	19
1. Bewertungsgrundlagen.....	19
2. Bewertungsentscheidung.....	19
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	20
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	21
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	25
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	26
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung.....	26
4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	26
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	27
5.1 Stellungnahme der Bayer Vital GmbH.....	27
5.2 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie.....	36

5.3	Stellungnahme: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	41
5.4	Stellungnahme des vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	46
D.	Anlagen	49
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	49
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	61

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Regorafenib wurde am 1. Oktober 2013 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet. In seiner Sitzung am 20. März 2014 hat der G-BA über die Nutzenbewertung des Wirkstoffs Regorafenib im erstzugelassenen Anwendungsgebiet gemäß § 35a SGB V beschlossen.

Am 28. Juli 2014 hat der Wirkstoff Regorafenib die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nr. 1234/2008 der Kommission vom 24. November 2008 über die Prüfung von Änderungen der Zulassungen von Human- und Tierarzneimitteln (ABl. L 334 vom 12.12.2008, S. 7) eingestuft wird.

Am 25. August 2014, und somit innerhalb von vier Wochen nach Erteilung der Zulassung, wurde ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nr. 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung

(AM-NutzenV) i.V.m. Kapitel 5 § 8 Nr. 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) zum Wirkstoff Regorafenib mit dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet:

„Stivarga® ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbaren oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die unter einer früheren Behandlung mit Imatinib und Sunitinib progredient waren oder diese nicht vertragen haben.“¹ beim G-BA eingereicht.

Das eingereichte Dossier hat das Modul 4 nicht enthalten. Eine Nachforderung gemäß 5. Kapitel § 17 VerfO wurde nicht gestellt, da dem zum maßgeblichen Zeitpunkt eingereichten Dossier ein oder mehrere Module nach § 9 Absatz 2 fehlten.

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden somit keine Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gemacht. Eine Bewertung zu der Fragestellung, ob der Wirkstoff Regorafenib einen Zusatznutzen, keinen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat, war daher nicht möglich.

Dies hat gemäß § 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V zur Folge, dass der Zusatznutzen von Regorafenib im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt gilt.

Der G-BA hat in seiner Nutzenbewertung Feststellungen zur Anzahl der Patienten, zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherten Anwendung, zu den Therapiekosten sowie zur zweckmäßigen Vergleichstherapie getroffen. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Dezember 2014 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zugelassenes Anwendungsgebiet von Regorafenib (Stivarga®) gemäß Fachinformation:

Stivarga® [Regorafenib] ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbaren oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die unter einer früheren Behandlung mit Imatinib und Sunitinib progredient waren oder diese nicht vertragen haben.¹

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit nicht resezierbaren oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) ist:

Best-Supportive-Care

Als „Best-Supportive-Care“ (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Gastrointestinale Stromatumore (GIST) sind resistent gegen zytotoxische Chemotherapien, deshalb sind regelhaft Chemotherapien sowie Imatinib und Sunitinib nicht Bestandteil von BSC.

¹ Fachinformation zu Regorafenib (Stivarga®), Stand: Juli 2014.

Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel, § 6 Absatz 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Absatz 3 VerfO:

zu 1. Für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbaren oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren grundsätzlich zugelassene Wirkstoffe:

Imatinib, Sunitinib

zu 2. Als nicht-medikamentöse Behandlungen kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet bei metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren grundsätzlich eine Operation/Ablation in Betracht. Patienten, für die die Operation/Ablation mit kurativer Zielsetzung angezeigt ist, stellen innerhalb der vom Anwendungsgebiet umschriebenen Patientengruppe vor dem Hintergrund der späten Therapielinie Ausnahmefälle dar und werden im Rahmen der vorliegenden Fragestellung nicht betrachtet. Als Zielpopulation wird von denjenigen Patienten ausgegangen, für die eine Operation/Ablation mit kurativer Zielsetzung nicht angezeigt ist. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt daher als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Der Einsatz der Operation/Ablation als palliative Therapieoptionen bleibt davon unberührt.

zu 3. Entsprechende Beschlüsse des G-BA liegen nicht vor.

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet. Für Patienten mit nicht resezierbaren oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die unter einer früheren Behandlung mit Imatinib und Sunitinib progredient waren oder diese nicht vertragen haben, gibt es nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine spezifische Standardtherapie. Die Behandlung erfolgt patientenindividuell zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (Best-Supportive-Care). Für Patienten, deren Erkrankung ein Ansprechen auf Imatinib in der Erstlinientherapie gezeigt hat und bei denen keine therapielimitierenden Nebenwirkungen unter Imatinib aufgetreten waren, kann eine Re-Therapie mit Imatinib erwogen werden. Aus der vorliegenden Evidenz zu Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet sowie unter Berücksichtigung der hierzu eingegangenen Stellungnahmen kann jedoch nicht abgeleitet werden, dass eine Re-Therapie mit Imatinib einen Standard in der Behandlung von Patienten darstellt, die unter einer früheren Behandlung mit Imatinib und Sunitinib progredient waren.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Regorafenib wie folgt bewertet:

Da die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V).

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

In Anbetracht der vorliegenden epidemiologischen Datenlage sind keine validen Angaben zur Prävalenz verfügbar, weder für die Prävalenz von metastasierten und/oder nicht resezierbaren GIST noch bezüglich der Therapiesituation nach vorangegangener Therapie mit Imatinib und Sunitinib. Um auf Basis der vorliegenden Daten zur Inzidenz die Prävalenz zu schätzen, schlägt der pharmazeutische Unternehmer in seiner Stellungnahme vor, hierfür eine Berechnung nach der Methode von Freeman und Hutchinson (1980) zu verwenden, die auf der Inzidenz und der Dauer der Erkrankung (in diesem Fall die mediane Überlebenszeit) basiert. Hinsichtlich einer näherungsweise der vorliegenden Zielpopulation entsprechenden Schätzung der Prävalenz wird dieses Vorgehen als geeignet betrachtet und die so ermittelten Werte für die Angabe der Anzahl der Patienten im Beschluss herangezogen.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Regorafenib (Stivarga®) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 18. November 2014):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002573/WC500149164.pdf

Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung (additional monitoring) durch die EMA.

Aufgrund der Krankheits- und Arzneimittelspezifischen Besonderheiten soll die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Regorafenib durch einen in der Therapie von Patienten mit gastrointestinalen Stromatumoren erfahrenen Facharzt erfolgen (Fachärztin/Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie oder Fachärztin/Facharzt für Innere Medizin und Gastroenterologie sowie weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte aus anderen Fachgruppen).

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformation sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. November 2014).

Zur Darstellung des Verbrauchs

Hinsichtlich des Verbrauchs des zu bewertenden Arzneimittels wurde der Jahresdurchschnittsverbrauch unter Angabe der Anzahl an Tabletten ermittelt. Es wurden die in der Fachinformation empfohlene Tagesdosis als Berechnungsgrundlage herangezogen. Als Be-

handlungsdauer wurde rechnerisch ein Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich sein kann.

Gemäß Fachinformation zu Regorafenib¹ beträgt die empfohlene Tagesdosis 160 mg pro Tag, die innerhalb eines vierwöchigen Therapiezykluses an den Tagen 1 bis 21 täglich eingenommen werden.

Zur Darstellung der Kosten

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Anschließend wurden die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte berechnet. Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V Absatz 1, 1a und 3a und nach § 130 Absatz 1 SGB V erhoben.

Die therapeutischen Maßnahmen, die im Rahmen der Best-Supportive-Care durchgeführt werden, sind patientenindividuell in Abhängigkeit von den auftretenden Symptomen unterschiedlich. Die therapeutischen Maßnahmen der begleitend zu der Therapie mit Regorafenib durchzuführenden Best-Supportive-Care unterscheiden sich jedoch nicht regelhaft von der im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie anzuwendenden Best-Supportive-Care, weshalb eine detaillierte Darstellung der Therapiekosten für Best-Supportive-Care entsprechend entfällt.

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, für die Applikation des Arzneimittels (z. B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs, sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie z. B. Blutbildbestimmungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf einer onkologischen Behandlung hinausgehen) anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht berücksichtigt.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der pharmazeutische Unternehmer hat keine Beratung nach § 8 AM-NutzenV zur Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie angefordert. Nach Erteilung der Positive-Opinion durch die Europäische Zulassungsbehörde (European Medicines Agency, EMA) am 28. Juli 2014 hat der Unterausschuss Arzneimittel in seiner Sitzung am 12. August 2014 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Ein Dossier zur formalen Vorprüfung nach 5. Kapitel § 11 VerfO wurde durch den pharmazeutischen Unternehmer nicht vorgelegt. Der pharmazeutische Unternehmer hat am 25. August 2014 das Dossier zur Nutzenbewertung beim G-BA fristgerecht eingereicht.

Der G-BA stellte bei der formalen Prüfung des Dossiers fest, dass der pharmazeutische Unternehmer die für die Nutzenbewertung von Regorafenib erforderlichen Nachweise zum maßgeblichen Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers nicht vollständig vorgelegt hat, so dass nach der Beratung der Ergebnisse der Prüfung im Unterausschuss am 9. September 2014 das Dossier als nicht vollständig beurteilt wurde.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. Dezember 2014 auf den Internetseiten des G-BA veröffentlicht und das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Dezember 2014.

Die mündliche Anhörung fand am 12. Januar 2015 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 10. Februar 2015 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. Februar 2015 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	12. August 2014	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	9. September 2014	Information über die Ergebnisse der Prüfung auf Vollständigkeit des Dossiers
AG § 35a	4. November 2014	Beratung zur Nutzenbewertung
Unterausschuss Arzneimittel	25. November 2014	Beratung zur Nutzenbewertung
AG § 35a	6. Januar 2015	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	12. Januar 2015	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	20. Januar 2015 3. Februar 2015	Beratung über die Nutzenbewertung und die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. Februar 2015	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. Februar 2015	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 19. Februar 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Regorafenib (neues Anwendungsgebiet)

Vom 19. Februar 2015

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 19. Februar 2015 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 5. Februar 2015 (BAnz AT 06.03.2015 B4), wie folgt zu ändern:

- I. **In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Regorafenib in dem Anwendungsgebiet „Stivarga® ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom (KRK), 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“ gemäß dem Beschluss vom 20. März 2014 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:**

Regorafenib

Beschluss vom: 19. Februar 2015

In Kraft getreten am: 19. Februar 2015

BAnz AT 16.03.2015 B2

Neu zugelassenes Anwendungsgebiet vom 28. Juli 2014:

Regorafenib (Stivarga®) ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbaren oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die unter einer früheren Behandlung mit Imatinib und Sunitinib progredient waren oder diese nicht vertragen haben.¹

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit nicht resezierbaren oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) ist:

Best-Supportive-Care

Als „Best-Supportive-Care“ (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Gastrointestinale Stromatumore (GIST) sind resistent gegen zytotoxische Chemotherapien, deshalb sind regelhaft Chemotherapien sowie Imatinib und Sunitinib nicht Bestandteil von BSC.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:

Da die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V).

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Anzahl: ca. 100 bis 700 Patienten

¹ Fachinformation zu Regorafenib (Stivarga®), Stand: Juli 2014.

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Regorafenib (Stivarga®) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 18. November 2014):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002573/WC500149164.pdf

Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung (additional monitoring) durch die EMA.

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Regorafenib soll durch einen in der Therapie von Patienten mit gastrointestinalen Stromatumoren erfahrenen Facharzt erfolgen (Fachärztin/Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie oder Fachärztin/Facharzt für Innere Medizin und Gastroenterologie sowie weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte aus anderen Fachgruppen).

4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Regorafenib	Zyklen: 1 Zyklus = 28 Tage Tag 1 bis 21: 1 x täglich	13 Zyklen ²	21	273
Best-Supportive-Care	kontinuierlich, patientenindividuell unterschiedlich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best-Supportive-Care	kontinuierlich, patientenindividuell unterschiedlich	kontinuierlich	365	365

² Rechnerisch auf ein Jahr standardisiert.

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Menge pro Packung (Tabletten) ³	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Regorafenib	40	160 mg	84	1 092
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) ³	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Regorafenib	3 363,17 € ⁴	3 172,60 € [1,77 € ⁵ ; 188,80 € ⁶]
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich	
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich	

Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

³ Jeweils größte Packung.

⁴ Taxe-Verkaufspreis (zusammengesetzt aus dem Erstattungsbetrag zuzüglich der Großhandels- und Apothekenzuschläge und der Mehrwertsteuer).

⁵ Rabatt nach § 130 SGB V.

⁶ Rabatt nach § 130a SGB V.

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Regorafenib	41 243,80 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 19. Februar 2015 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 19. Februar 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Regorafenib (neues Anwendungsgebiet)**

Vom 19. Februar 2015

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat in seiner Sitzung am 19. Februar 2015 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 5. Februar 2015 (BAnz AT 06.03.2015 B4), wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Regorafenib in dem Anwendungsgebiet „Stivarga®“ ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom (KRK), 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“ gemäß dem Beschluss vom 20. März 2014 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Regorafenib

Neu zugelassenes Anwendungsgebiet vom 28. Juli 2014:

Regorafenib (Stivarga®) ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbaren oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die unter einer früheren Behandlung mit Imatinib und Sunitinib progredient waren oder diese nicht vertragen haben.¹

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit nicht resezierbaren oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) ist:

Best-Supportive-Care

Als „Best-Supportive-Care“ (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Gastrointestinale Stromatumore (GIST) sind resistent gegen zytotoxische Chemotherapien, deshalb sind regelhaft Chemotherapien sowie Imatinib und Sunitinib nicht Bestandteil von BSC.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber Best-Supportive-Care:

Da die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V).

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Anzahl: ca. 100 bis 700 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Regorafenib (Stivarga®) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 18. November 2014):

http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002573/WC500149164.pdf

Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung (additional monitoring) durch die EMA.

¹ Fachinformation zu Regorafenib (Stivarga®), Stand: Juli 2014.



Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Regorafenib soll durch einen in der Therapie von Patienten mit gastrointestinalen Stromatumoren erfahrenen Facharzt erfolgen (Fachärztin/Facharzt für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie oder Fachärztin/Facharzt für Innere Medizin und Gastroenterologie sowie weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte aus anderen Fachgruppen).

4. Therapiekosten

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr	Behandlungsdauer je Behandlung (Tage)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Regorafenib	Zyklen: 1 Zyklus = 28 Tage Tag 1 bis 21: 1 x täglich	13 Zyklen ²	21	273
Best-Supportive-Care	kontinuierlich, patientenindividuell unterschiedlich	kontinuierlich	365	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best-Supportive-Care	kontinuierlich, patientenindividuell unterschiedlich	kontinuierlich	365	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Wirkstärke (mg)	Dosis pro Patient pro Behandlungstag	Menge pro Packung (Tabletten) ³	Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabletten)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Regorafenib	40	160 mg	84	1 092
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			

Kosten:

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Kosten (Apothekenabgabepreis) ⁴	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel		
Regorafenib	3 363,17 € ⁴	3 172,60 € [1,77 € ⁵ ; 188,80 € ⁶]
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich	
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich	

Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2015

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: keine

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten pro Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Regorafenib	41 243,80 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich

² Rechnerisch auf ein Jahr standardisiert.³ Jeweils größte Packung.⁴ Taxe-Verkaufspreis (zusammengesetzt aus dem Erstattungsbetrag zuzüglich der Großhandels- und Apothekenzuschläge und der Mehrwertsteuer).⁵ Rabatt nach § 130 SGB V.⁶ Rabatt nach § 130a SGB V.



II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses am 19. Februar 2015 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 19. Februar 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Das am 25. August 2014 vom pharmazeutischen Unternehmer eingereichte Dossier hat das Modul 4 nicht enthalten. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden somit keine Angaben zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gemacht. Eine Bewertung zu der Fragestellung, ob der Wirkstoff Regorafenib in der vorliegenden Indikation einen Zusatznutzen, keinen Zusatznutzen oder einen geringeren Nutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie hat, war daher nicht möglich. Dies hat gemäß § 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V zur Folge, dass der Zusatznutzen von Regorafenib im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt gilt.

Der G-BA hat in seiner Nutzenbewertung Feststellungen zur Anzahl der Patienten, zu den Anforderungen an eine qualitätsgesicherten Anwendung, zu den Therapiekosten sowie zur zweckmäßigen Vergleichstherapie getroffen. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Dezember 2014 auf der Internetseite des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

wird analog der Tragenden Gründe eingefügt

2.2 Nutzenbewertung

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Da die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V).

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Sie sind hier:

- [Startseite](#) /
- [Informationsarchiv](#) /
- [\(Frühe\) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V](#) /
- [Regorafenib \(neues Anwendungsgebiet\)](#)



Nutzenbewertung

[zur Übersicht](#)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Regorafenib (neues Anwendungsgebiet)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Regorafenib
- **Handelsname:** Stivarga®
- **Therapeutisches Gebiet:** Gastrointestinaler Stromatumor (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Bayer Vital GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.09.2014
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.12.2014
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.12.2014
- **Beschlussfassung:** Mitte Februar 2015
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO G-BA

Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde kein Dossier oder ein unvollständiges Dossier eingereicht.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (89,1 kB, PDF) (https://www.g-ba.de/downloads/91-1033-136/Informationen%20zur%20zweckm%C3%A4%C3%9Figen%20Vergleichstherapie_Regorafenib_nAWG.pdf)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Regorafenib (Stivarga®) (neues Anwendungsgebiet vom 28. Juli 2014)

Stivarga® ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbaren oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die unter einer früheren Behandlung mit Imatinib und Sunitinib progredient waren oder diese nicht vertragen haben.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit nicht resezierbaren oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) ist:

- Best-Supportive-Care

<https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/136/>

01.12.2014

Als „Best-Supportive-Care“ (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Gastrointestinale Stromatumore (GIST) sind resistent gegen zytotoxische Chemotherapien, deshalb sind regelhaft Chemotherapien sowie Imatinib und Sunitinib nicht Bestandteil von BSC.

Stand der Information: August 2014

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie stehen unter dem Vorbehalt, dass sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse, auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, in einer Weise weiterentwickeln kann, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i. V. m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO)).

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.12.2014 veröffentlicht:

- [Nutzenbewertung G-BA \(132,6 kB, PDF\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/92-975-635/2014-12-01_Nutzenbewertung%20G-BA_Regorafenib_nAWG.pdf)

Stellungnahmeverfahren

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.12.2014
- Mündliche Anhörung: 12.01.2015

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist per E-Mail an nutzenbewertung35a@g-ba.de (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) zu übermitteln.

Die Datenmenge pro E-Mail ist technisch auf max. 20 MB begrenzt - bitte teilen Sie größere Anhänge ggf. auf mehrere E-Mails auf.

Die Betreffzeile der E-Mail sollte folgende Angaben enthalten: *Stellungnahme - Regorafenib - 2014-09-01-D-134*

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

- [Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word \(155,5 kB, Word\)](#)
(http://www.g-ba.de/downloads/17-98-3529/2013-11-14_AnlIII_Vorlage-schriftl-Stellungnahme.doc)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.12.2014** elektronisch an den G-BA (nutzenbewertung35a@g-ba.de) (<mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de>) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Regorafenib - 2014-09-01-D-134* zu richten. Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 12.01.2015 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 05.01.2015 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de (mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Februar 2015). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

- [Verfahren vom 01.10.2013 \(Verfahren abgeschlossen\)](http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/82/)
(<http://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/82/>)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung

Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Mündliche Anhörung am 12.01.2015 um 16:30 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Regorafenib

Stand: 06.01.2015

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Bayer Vital GmbH	19.12.2014
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	22.12.2014
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	22.12.2014
Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V.	18.12.2014

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung

Organisation	Name
Bayer Vital GmbH	Fr. Dräxler Hr. Dr. Strauss Hr. Tamoschus
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	Hr. Prof. Dr. Wörmann
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	Fr. Dr. Rahman Hr. Dr. Erdmann
Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V.	Fr. Orben Hr. Dr. Rasch

4.1 Zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Bayer Vital GmbH						
Fr. Dräxler	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Dr. Strauss	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Tamoschus	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie						
Hr. Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH						
Fr. Dr. Rahman	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Dr. Erdmann	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V.						
Fr. Orben	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Bayer Vital GmbH

Datum	19.12.2014
Stellungnahme zu	Regorafenib GIST <i>2014-09-01-D-134</i>
Stellungnahme von	Bayer Vital GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Der G-BA hat in seiner Nutzenbewertung ausschließlich „Best Supportive Care (BSC)“ als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) bestimmt.</p> <p>Aus Sicht von Bayer sind jedoch, abhängig von der Patientenpopulation, gemäß Verfahrensordnung des G-BA zwei verschiedene zVT zu benennen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Imatinib: Patienten, die unter einer früheren Behandlung mit Imatinib und Sunitinib progredient waren, für die jedoch eine Retherapie mit Imatinib in Frage kommt. • BSC: Patienten, die eine vorangegangene Therapie mit Imatinib und Sunitinib nicht vertragen haben und für die eine Imatinib Therapie aufgrund von Unverträglichkeit nicht in Frage kommt. <p><i>Patienten, für die eine Retherapie mit Imatinib in Frage kommt</i></p> <p>Entsprechend den Vorgaben der Verfahrensordnung des G-BA sind die Begründungen für die Benennung von Imatinib zum einen die klinische Evidenz im Rahmen von Phase III Studien, zum anderen die Empfehlung in europäischen Leitlinien.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sowohl die Phase III-Studie RIGHT, publiziert von Kang et al. (1), als auch die BFR14 Phase III-Studie, Patrikidou et al. (2), belegen die Wirksamkeit der Retherapie mit Imatinib. Weitere Daten zur Imatinib-Retherapie aus kleineren und/oder retrospektiven Studien sind in der Übersichtsarbeit von Reid zusammengetragen (3). • Die für die deutschen Behandler von GIST-Patienten derzeit relevanteste Leitlinie ist die der European Society for Medical On- 	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit nicht resezierbaren oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) ist:</p> <p>Best-Supportive-Care</p> <p>Als „Best-Supportive-Care“ (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Gastrointestinale Stromatumore (GIST) sind resistent gegen zytotoxische Chemotherapien, deshalb sind regelhaft Chemotherapien sowie Imatinib und Sunitinib nicht Bestandteil von BSC.</p> <p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Absatz 3 VerfO:</u></p> <p>zu 1.</p> <p>Für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbaren oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren grundsätzlich zugelassene Wirkstoffe: Imatinib, Sunitinib</p> <p>zu 2.</p> <p>Als nicht-medikamentöse Behandlungen kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet bei metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren grundsätzlich eine Operation/Ablation in Betracht.</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>cology (ESMO) und der European Sarcoma Network Working Group, veröffentlicht im September 2014 (4). Darin heisst es: „<i>There is controlled evidence that patients who have already progressed on imatinib may benefit when re-challenged with the same drug</i> (zitiert wird die Phase III-Studienpublikation von Kang et al. (1)). <i>Likewise, there is evidence that maintaining treatment with an anti-tyrosine kinase agent, even in the case of progressive disease, may slow down progression as opposed to stopping it (if no other option is available at the time). Therefore, re-challenge or continuation treatment with an antityrosine kinase agent to which the patient has already been exposed is an option in patients with progression [V, B].</i>“</p> <p>Anzumerken ist, dass der G-BA keine Suche nach Primärstudien durchgeführt hat, sodass die oben genannten Imatinib Phase III Studien nicht identifiziert wurden. Weiterhin wurde die Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vom G-BA bereits am 11.07.2014 abgeschlossen. Damit konnten die relevanten europäischen Leitlinien, die die Imatinib-Retherapie empfehlen (Publikation im September 2014), ebenfalls nicht identifiziert werden.</p> <p>Bayer bittet um Berücksichtigung der aktuellen europäischen Leitlinien-Empfehlungen sowie der Ergebnisse der Phase III Studien zur Imatinib-Retherapie.</p> <p>Die vom G-BA aufgeführten Dokumente aus den Jahren 2008 bzw. 2012 zu Masitinib und Nilotinib sind aufgrund der fehlenden Zulassung dieser beiden Wirkstoffe für die Indikation GIST irrelevant. Auch der angeführte systematische Review aus dem Jahr 2012 ist nach Auffassung von Bayer nicht aussagekräftig, da er lediglich die Erkenntnisse aus den Jahren 1995-2011 darstellt und somit als veraltet angesehen werden muss.</p>	<p>Patienten, für die die Operation/Ablation mit kurativer Zielsetzung angezeigt ist, stellen innerhalb der vom Anwendungsgebiet umschriebenen Patientengruppe vor dem Hintergrund der späten Therapielinie Ausnahmefälle dar und werden im Rahmen der vorliegenden Fragestellung nicht betrachtet. Als Zielpopulation wird von denjenigen Patienten ausgegangen, für die eine Operation/Ablation mit kurativer Zielsetzung nicht angezeigt ist. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt daher als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Der Einsatz der Operation/Ablation als palliative Therapieoptionen bleibt davon unberührt.</p> <p>zu 3. Entsprechende Beschlüsse des G-BA liegen nicht vor.</p> <p>zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet. Für Patienten mit nicht resezierbaren oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die unter einer früheren Behandlung mit Imatinib und Sunitinib progressiert waren oder diese nicht vertragen haben, gibt es nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine spezifische Standardtherapie. Die Behandlung erfolgt patientenindividuell zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (Best-Supportive-Care). Für Patienten, deren Erkrankung ein Ansprechen auf Imatinib in der Erstlinientherapie gezeigt hat</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zusammenfassend hält Bayer an der benannten zVT, wie sie im eingereichten Modul 3 beschrieben ist, fest. 85-90% aller Patienten mit GIST sind nicht primär resistent, erreichen also eine Krankheitsstabilisierung (3, 5-8). In ca. 80% dieser Patienten tritt innerhalb von 12-36 Monaten eine Resistenz auf Imatinib auf, so dass eine Zweitlinientherapie begonnen werden muss (5-8), ca. 20% weisen ein dauerhaftes Ansprechen auf Imatinib auf, so dass kein Wechsel auf ein anderes Arzneimittel erfolgen muss. Danach stellen ca. 75% der Patienten, die initial eine Erstlinientherapie mit Imatinib begannen, die Patientenpopulation dar, für die eine Retherapie mit Imatinib in Frage kommt. Dagegen beenden 5-7% der Patienten die Erstlinientherapie mit Imatinib dauerhaft wegen einer Unverträglichkeit. Lediglich für diese Patientenpopulation stellt Best Supportive Care die zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Für alle anderen Patienten im vorliegenden Krankheitsstadium kommt eine Retherapie mit Imatinib in Frage.</p> <p>Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen</p> <p>Der G-BA ermittelt für das metastasierte oder nicht resezierbaren GIST eine Inzidenz von 57 bis 300 (metastasierte GIST) bzw. 75 bis 125 (nicht-resezierbare GIST) (S. 4). Zusammengerechnet ergibt sich hierbei eine Gesamtinzidenz für das metastasierte und nicht-resezierbare GIST von 132 bis 425 Patienten in Deutschland. Hierbei sei zu berücksichtigen, dass beide Krankheitsbilder auch parallel auftreten können und diese Zahlen somit eine deutliche Überschätzung darstellen (S. 4). Die Bayer Vital GmbH kann den Angaben des G-BA zur Inzidenz folgen.</p> <p>Da valide Angaben zur Prävalenz des metastasierten oder nicht rese-</p>	<p>und bei denen keine therapielimitierenden Nebenwirkungen unter Imatinib aufgetreten waren, kann eine Re-Therapie mit Imatinib erwogen werden. Aus der vorliegenden Evidenz zu Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet sowie unter Berücksichtigung der hierzu eingegangenen Stellungnahmen kann jedoch nicht abgeleitet werden, dass eine Re-Therapie mit Imatinib einen Standard in der Behandlung von Patienten darstellt, die unter einer früheren Behandlung mit Imatinib und Sunitinib progredient waren. Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p> <p><u>Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</u></p> <p>In Anbetracht der vorliegenden epidemiologischen Datenlage sind keine validen Angaben zur Prävalenz verfügbar, weder für die Prävalenz von metastasierten und/oder nicht resezierbaren GIST noch bezüglich der Therapiesituation nach vorangegangener Therapie mit Imatinib und Sunitinib. Um auf Basis der vorliegenden Daten zur Inzidenz die Prävalenz zu schätzen, schlägt der pharmazeutische Unternehmer in seiner Stellungnahme vor, hierfür eine Berechnung nach der Methode von Freeman und Hutchinson (1980) zu verwenden, die auf der Inzidenz und der Dauer der</p>

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zierbaren GIST weder in den Berichten der Krebsregister noch in sonstigen deutschen oder internationalen Publikationen zu finden sind und die Datenlage zur Epidemiologie der GIST insgesamt sehr heterogen ist, wurden im Dossier der Bayer Vital GmbH keine Angaben zur Prävalenz gemacht. Bayer betrachtet aufgrund der geringen Patientenzahlen und des späten Stadiums der Erkrankung im Indikationsgebiet von Regorafenib, die Inzidenz als beste Schätzung und validen Wert der tatsächlich zu behandelnden Patienten in dieser Indikation in Deutschland.</p> <p>In seiner Nutzenbewertung berechnet der G-BA allerdings die Zielpopulation auf Basis der Prävalenz, wobei die prozentualen Anteile der inzidenten Patienten anhand einer einfachen Extrapolation auf die Gesamtprävalenz angewendet werden. Diesem Vorgehen kann Bayer nicht folgen, da in diesem Ansatz lediglich die Gesamtprävalenz der GIST als Ausgangsbasis betrachtet wird und diese aufgrund der langen Überlebenszeit beim Gesamt-GIST – im Gegensatz zur Überlebenszeit in den Endstadien – zu einer deutlichen Überschätzung der prävalenten Zielpopulation in den Endstadien der Erkrankung führt.</p> <p>Wenn – wie vom G-BA vorgeschlagen – auf Basis von Inzidenzangaben eine möglichst realistische Schätzung der prävalenten Zielpopulation getroffen werden soll, dann sollte dieses auf Basis der Methode von Freeman und Hutchinson (1980) erfolgen. Diese Methode wurde bereits bei der Berechnung der Zielpopulation von Regorafenib in der Erstindikation angewendet und sowohl vom IQWiG als auch vom G-BA als korrekt anerkannt.</p> <p>Dem Ansatz liegen zwei Annahmen zu Grunde:</p> <p>(1) Es handelt sich beim metastasierten oder nicht resezierbaren GIST um einen sogenannten epidemiologischen „Steady State“</p>	<p>Erkrankung (in diesem Fall die mediane Überlebenszeit) basiert. Hinsichtlich einer näherungsweise der vorliegenden Zielpopulation entsprechenden Schätzung der Prävalenz wird dieses Vorgehen als geeignet betrachtet und die so ermittelten Werte für die Angabe der Anzahl der Patienten im Beschluss herangezogen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>(2) Das mediane Gesamtindikation in diesem Erkrankungsstadium beträgt zwischen 1 und maximal 2 Jahren (lt. CHMP Assessment Report ist in diesem Stadium der Erkrankung mit einem medianen Überleben von ca. 12 Monaten zu rechnen (9))</p> <p>Der Methode von Freeman und Hutchinson (1980) folgend, kann die Prävalenz anhand der Inzidenz und der Dauer der Erkrankung (in diesem Fall Überlebenszeit in diesem Stadium) in folgender Weise berechnet werden (10):</p> <p>Prävalenz = Inzidenz x Dauer der Erkrankung (Überlebenszeit).</p> <p>(1) <u>Inzidenz</u>: 132 bis 425 Patienten (lt. G-BA Bewertung S.4)</p> <p>(2) <u>Mediane Überlebenszeit</u>: 1 bis maximal 2 Jahre (9)</p> <p>Durch Ersetzen dieser Werte in der Formel, ergeben sich folgende Berechnungen für die Ober- und Untergrenze der Anzahl der prävalenten Patienten in Deutschland im Jahr 2014:</p> <p>a. Untergrenze Prävalenz = 132 Patienten x 1 Jahr Untergrenze Prävalenz = 132 Patienten</p> <p>b. Obergrenze Prävalenz = 425 Patienten x 2 Jahre Obergrenze Prävalenz = 850 Patienten</p> <p>Somit ergibt sich für die Gesamtprävalenz des metastasierten oder nicht resezierbaren GIST eine Spannweite zwischen 132 und 850 Patienten in Deutschland, wovon insgesamt 85,1% gesetzlich versichert sind (S. 5). Die Berechnungen zur Ermittlung GKV-Zielpopulation lauten daher wie folgt:</p> <p>a. Untergrenze GKV-Versicherte = 132 x 85,1%</p>	

Stellungnehmer: Bayer Vital GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Untergrenze GKV-Versicherte = 112 Patienten</p> <p>b. Obergrenze GKV-Versicherte = $850 \times 85,1\%$</p> <p>Obergrenze GKV-Versicherte = 723 Patienten</p> <p>Dieser Berechnung zufolge ist für das Jahr 2014 mit einer Spanne zwischen 112 bis 723 (Mittelwert 418 Patienten) prävalenten GKV-Patienten zu rechnen. Hierbei ist zu beachten, dass beide Krankheitsbilder auch parallel auftreten können (S.4) und der Mittelwert von 418 GKV-Patienten als prävalente Zielpopulation im Indikationsgebiet von Regorafenib somit mit großer Wahrscheinlichkeit eher eine Überschätzung darstellt. Er stellt jedoch aufgrund fehlender zusätzlicher Daten eine derzeit bestmögliche Schätzung für die Prävalenz dar.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

1. Kang YK, Ryu MH, Yoo C, Ryoo BY, Kim HJ, Lee JJ, 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.* 2013 Nov;14(12):1175-82.
2. Patrikidou A, Chabaud S, Ray-Coquard I, Bui BN, Adenis A, Rios M, et al. Influence of imatinib interruption and rechallenge on the residual disease in patients with advanced GIST: results of the BFR14 prospective French Sarcoma Group randomised, phase III trial. *Ann Oncol.* 2013 Apr;24(4):1087-93.
3. Reid T. Reintroduction of imatinib in GIST. *J Gastrointest Cancer.* 2013 Dec;44(4):385-92.
4. ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014 Sep;25 Suppl 3:iii21-6.
5. Corless CL, Barnett CM, Heinrich MC. Gastrointestinal stromal tumours: origin and molecular oncology. *Nat Rev Cancer.* 2011 Dec;11(12):865-78.
6. DGHO. Gastrointestinale Stromatumore (GIST) - Leitlinie. In: DGHO, editor. 2011.
7. Joensuu H, Hohenberger P, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumour. *Lancet.* 2013 Sep 14;382(9896):973-83.
8. Reichardt P, Reichardt A. [Gastrointestinal stromal tumors (GIST)]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2013 Oct;138(40):2013-6.
9. European Medicines Agency (EMA). CHMP extension of indication variation assessment report Stivarga (Procedure no. EMEA/H/C/002573/II/0001). 2014.
10. Freeman J, Hutchinson GB. Prevalence, Incidence and Duration. *Am J Epidemiol.* 1980;112(5):707-23.

5.2 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

Datum	22. Dezember 2014
Stellungnahme zu	Regorafenib neues Anwendungsgebiet
Stellungnahme von	DGHO

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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.</p> <p>Die Hintergründe dieses ungewöhnlichen Vorgangs sind uns im Detail nicht bekannt. Unsere Anmerkungen zum Krankheitsbild und zur Substanz sind:</p> <ul style="list-style-type: none">- Gastrointestinale Stromatome (GIST) stellen die häufigsten mesenchymalen Tumoren des Gastrointestinaltraktes dar. Die Inzidenz beträgt ca. 10-15 / 10⁶ 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 ge-	<p><u>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten mit nicht resezierbaren oder metastasierten gastrointestinalen Stromatomen (GIST) ist:</p> <p>Best-Supportive-Care</p> <p>Als „Best-Supportive-Care“ (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Gastrointestinale Stromatome (GIST) sind resistent gegen zytotoxische Chemotherapien, deshalb sind regelhaft Chemotherapien sowie Imatinib und Sunitinib nicht Bestandteil von BSC.</p> <p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel, § 6 Absatz 3 VerfO:</u></p> <p>zu 1.</p> <p>Für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbaren oder metastasierten gastrointestinalen Stromatomen grundsätzlich zugelassene Wirkstoffe: Imatinib, Sunitinib</p> <p>zu 2.</p> <p>Als nicht-medikamentöse Behandlungen kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet bei metastasierten gastrointestinalen Stromatomen grundsätzlich eine Operation/Ablation in Betracht. Patienten, für die die Operation/Ablation mit kurativer Zielsetzung</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>genüber einer Beendigung jeglicher kausalen Therapie führt [5].</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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 an- 	<p>angezeigt ist, stellen innerhalb der vom Anwendungsgebiet umschriebenen Patientengruppe vor dem Hintergrund der späten Therapielinie Ausnahmefälle dar und werden im Rahmen der vorliegenden Fragestellung nicht betrachtet. Als Zielpopulation wird von denjenigen Patienten ausgegangen, für die eine Operation/Ablation mit kurativer Zielsetzung nicht angezeigt ist. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt daher als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht. Der Einsatz der Operation/Ablation als palliative Therapieoptionen bleibt davon unberührt.</p> <p>zu 3.</p> <p>Entsprechende Beschlüsse des G-BA liegen nicht vor.</p> <p>zu 4.</p> <p>Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse in der vorliegenden Indikation wurde durch eine Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien abgebildet. Für Patienten mit nicht resezierbaren oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die unter einer früheren Behandlung mit Imatinib und Sunitinib progressiert waren oder diese nicht vertragen haben, gibt es nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine spezifische Standardtherapie. Die Behandlung erfolgt patientenindividuell zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (Best-Supportive-Care). Für Patienten, deren Erkrankung ein Ansprechen auf Imatinib in der Erstlinientherapie gezeigt hat und bei denen keine therapielimitierenden Nebenwirkungen unter</p>

Stellungnehmer: DGHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>gemessene Dosis- oder Intervallanpassung meist gut beherrschbar. Diese Dosis- oder Intervallanpassungen haben keinen negativen Einfluss auf die Wirksamkeit der Therapie [8].</p> <ul style="list-style-type: none">- Die Zulassungsstudie wurde unter Beteiligung deutscher Studienzentren und Experten durchgeführt. Die Ergebnisse sind ohne Einschränkungen auf die Versorgungssituation in Deutschland übertragbar. <p>Nach unserer Einschätzung liegen für den Einsatz von Regorafenib in der Drittlinietherapie des fortgeschrittenen oder metastasierten GIST ausreichend Informationen zur Festlegung einer Vergleichstherapie nach dem Stand des Wissens und für eine frühe Nutzenbewertung vor.</p>	<p>Imatinib aufgetreten waren, kann eine Re-Therapie mit Imatinib erwogen werden. Aus der vorliegenden Evidenz zu Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet sowie unter Berücksichtigung der hierzu eingegangenen Stellungnahmen kann jedoch nicht abgeleitet werden, dass eine Re-Therapie mit Imatinib einen Standard in der Behandlung von Patienten darstellt, die unter einer früheren Behandlung mit Imatinib und Sunitinib progredient waren. Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.</p> <p><u>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</u></p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Regorafenib wie folgt bewertet:</p> <p>Da die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V).</p>

Literaturverzeichnis

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, Zalcberg 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
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#>

5.3 Stellungnahme: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Datum	<< 15. Dezember 2014 >>
Stellungnahme zu	<< Regorafenib/Stivarga >> Vorgangsnummer <i>2014-09-01-D-134</i>
Stellungnahme von	<< medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH >>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der AMNOG-Prozess wird Wirkstoffen nicht gerecht, die eine „normale“ Zulassung haben und in dieser bereits bewertet wurden. Dieser bereits bewertete Wirkstoff erhält anschließend eine neue Zulassung in einer Orphan Drug Indikation.</p> <p>Regorafenib in der Indikation „Kolorektales Karzinom“ wurde bereits durch das AMNOG Verfahren mit einem Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen bewertet [1]. Dieser neue Wirkstoff hat jetzt eine weitere Zulassung in der seltenen Erkrankung Gastrointestinale Stromatumore „GIST“ erhalten und wird rechtmäßig erneut bewertet. GIST (Gastrointestinale Stromatumore) ist ein Orphan Disease. Dieser Status ist durch die G-BA Einschätzungskriterien zur Bestimmung der Vergleichstherapie des Wirkstoffes Regorafenib bestätigt. Hier liegt die Inzidenz von GIST (Gastrointestinale Stromatumore) in Deutschland für 2014 bei 251 bis max. 1.586 Patienten pro Jahr. [2]</p> <p>Nach der Verfahrensordnung des G-BA haben Arzneimittel die für seltene Leiden zugelassen sind, bereits einen Zusatznutzen: Zitat: [3]</p> <p>Für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141 / 2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind (Arzneimittel für seltene Leiden), gelten die Vorschriften dieses Kapitels mit folgenden Maßgaben:</p> <ol style="list-style-type: none">1 Der medizinische Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V gilt durch die Zulassung als belegt; Nachweise gemäß § 5 Absatz 1 bis 6 müssen nicht vorgelegt werden. 2 § 5 Absatz 7 bleibt hiervon unberührt; das Ausmaß des Zusatznutzens ist für die Anzahl der Patienten und Patien-	<p><u>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</u></p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Regorafenib wie folgt bewertet:</p> <p>Da die erforderlichen Nachweise nicht vollständig vorgelegt worden sind, gilt der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie als nicht belegt (§ 35a Absatz 1 Satz 5 SGB V).</p>

Stellungnehmer: medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>tengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen.</p> <p>Wie wird jetzt in diesem Fall vorgegangen? Regorafenib ist neu in einer Orphan Drug Indikation (Gastrointestinale Stromatumoren) zugelassen und durchläuft die Frühe Nutzen Bewertung dementsprechend neu. Wie geht das AMNOG – als lernendes System – mit einem solchen Wirkstoff um?</p> <p>Erhält Regorafenib einen Zusatznutzen „per se“, da es in einer Orphan Drug Indikation zugelassen wurde?</p>	
<p>Hemmt das AMNOG die Weiterentwicklung von neuen bereits bewerteten Wirkstoffen bei den seltenen Erkrankungen?</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

Literaturverzeichnis

[1] BAnz AT 25.04.2014 B4

[2] Verfahrensordnung des G-BA nach § 35a §12 SGB V

[3] Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V Vorgang: 2014-09-01-D-134 Regorafenib Stand: Juli 2014

5.4 Stellungnahme des vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Datum	22.12.2014
Stellungnahme zu	Regorafenib (Stivarga®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch / Tina Orben</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Nutzenbewertung zu Regorafenib (Stivarga®) von Bayer Vital GmbH bezieht sich auf das neue Anwendungsgebiet zur Behandlung gastrointestinaler Stromatumoren.</p> <p>Laut G-BA hat der Hersteller die erforderlichen Nachweise für die Nutzenbewertung nicht vollständig vorgelegt, weswegen ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Best-Supportive-Care) als nicht belegt gilt.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmenden werden zu Kenntnis genommen.</p>
<p>Generell ist anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar eine weitgehend transparente und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherche der Evidenz darstellen, jedoch das Herleiten der abschließenden Definition der festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie die darin enthaltenen Anmerkungen im Regelfall weder hinreichend erklären noch begründen. Für die Transparenz des Verfahrens sind dabei weniger die vom G-BA dargestellten Details der Recherchestrategie relevant, sondern vielmehr die Relevanz der Recherche bei der Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung von Regorafenib nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

keine Stellungnahme

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung



Mündliche Anhörung

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Regorafenib (nAWG)

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 12. Januar 2015
von 16.39 Uhr bis 17.19 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Bayer Vital GmbH:**

Herr Dr. Strauss

Herr Tamoschus

Frau Dräxler

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **medac GmbH:**

Herr Dr. Erdmann

Frau Dr. Rahman

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Frau Orben

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 16.39 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Wir können in der Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel fortfahren. Ich rufe Punkt 4.1.7 auf: mündliche Anhörung im Rahmen des Verfahrens der Frühen Nutzenbewertung von Regorafenib zu dem neuen Anwendungsgebiet der Behandlung von gastrointestinalen Stromatumoren.

Der pharmazeutische Unternehmer hat im Verfahren ein nicht vollständiges Dossier eingereicht. Konkret fehlt das Modul 4. Uns umtreibt die Frage, wieso dem so ist. Vielleicht kann man da im Verlaufe des heutigen Tages noch die eine oder andere Erhellung bekommen.

Wir werden uns heute zum einen mit der Frage beschäftigen müssen, wie hier die Patientenzahlen anzusetzen sind, zum anderen eher hypothetisch mit der Fragestellung: Wäre eine Nutzenbewertung rein theoretisch – ich sage bewusst: rein theoretisch – ohne das Modul 4 möglich? Sind aus anderen Faktoren hinreichende Parameter, hinreichende Evidenzen ableitbar, die eine Nutzenbewertung ermöglichen? – In der heutigen Anhörung muss aus meiner Sicht auch die Fragestellung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erörtert werden, weil hierauf eingegangen worden ist. Wir sollten uns mit der Fragestellung beschäftigen, wie die DGHO den Stellenwert einer Retherapie mit Imatinib im Anwendungsgebiet von Regorafenib beurteilt. Das ist eine Frage, die von Interesse ist.

Ich will zunächst der guten Ordnung halber feststellen, wer anwesend ist. Zum einen ist Herr Dr. Strauss von Bayer hier, dann Herr Tamoschus von Bayer und Frau Dräxler von Bayer. Herr Wörmann und Herr Dr. Erdmann sind auch wieder da, Frau Dr. Rahman ist auch da, Frau Orben und Herr Rasch sind als treue Gäste und ständige Teilnehmer an unseren Veranstaltungen auch immer noch da.

Mein Vorschlag: kurzer einleitender Vortrag des pharmazeutischen Unternehmers und dann Fragestellungen.

Wieder der obligatorische Hinweis: Wir führen Wortprotokoll. Deshalb bitte den Namen nennen und das Mikrofon benutzen, damit wir am Ende alles, was wir heute Nachmittag hier besprechen und diskutieren, im Stenografischen Wortprotokoll nachlesen können.

Wer fängt an? – Herr Tamoschus sieht schon so unternehmungslustig aus. Bitte schön.

Herr Tamoschus (Bayer Vital): Herzlichen Dank für die kurze Einleitung, Herr Hecken. Sie haben ein paar zentrale Punkte schon genannt, die Sie gerne besprechen würden. Ich glaube, das sind auch die Dinge, die wir gerne hier mit Ihnen diskutieren möchten. Ich werde in dieser kurzen Einleitung – ich versuche, das Ganze wirklich relativ kurz zu halten – insbesondere auf zwei zentrale Punkte eingehen, die aus unserer Sicht wichtig sind: zum einen auf das Thema zweckmäßige Vergleichstherapie, das Sie bereits nannten, zum anderen auf das Thema der Patientenzahlen.

Vorab von meiner Seite eine kurze Vorstellung des Teams. Wir sind heute in einer etwas neuen Konstellation angereist. Links neben mir sitzt Frau Dräxler. Sie ist im Bereich der Gesundheitsökonomie für die Onkologie zuständig. Dr. Philipp Strauss zu meiner Rechten ist bei der Bayer Vital GmbH im Bereich der Medizin ebenfalls für die Onkologie zuständig, dort Projektleiter und eben auch maßgeblich für das Produkt Stivarga® mit dem Wirkstoff Regorafenib zuständig.

Der erste Punkt, auf den ich kurz Bezug nehmen möchte, ist das Thema zVT. Wir haben das bereits in unserer Stellungnahme erörtert; daher halte ich es jetzt relativ kurz. Aus unserer Sicht ist die zVT für einen Großteil des vorliegenden Patientenkollektivs die Retherapie mit Imatinib, und zwar aus unserer Sicht für mehr als 90 Prozent der Patienten. Das Ganze lässt sich relativ einfach herleiten; denn man kann aus diversen Publikationen ersehen, dass circa 5 bis 7 Prozent der Patienten in der Erstlinientherapie mit Imatinib eine dauerhafte Unverträglichkeit erleiden, also der Rest der Patienten oder dieses Patientenkollektivs im späteren Stadium, wenn es zu einer möglichen Regorafenib-Behandlung kommt, nach wie vor für eine Retherapie mit Imatinib infrage kommen würde.

Wie kommen wir jetzt darauf? Wie leiten wir her, dass eine Retherapie mit Imatinib die adäquate zVT ist? – Das möchte ich kurz erörtern. Und zwar geht es bei der Bestimmung der zVT neben dem klinischen Alltag primär – das leitet sich natürlich aus der Verfahrensordnung ab – um die klinische Evidenz im Rahmen von Phase-III-Studien, sprich: Was liegt an internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin vor? Was für Endpunktstudien liegen vor? – Da ist es nun einmal so, dass mittlerweile, und zwar schon seit etwas längerer Zeit, seit 2013, zum einen die RIGHT-Studie von Kang et al., zum anderen die BFR14-Studie – insbesondere ist hier aber die RIGHT-Studie zu nennen – als Phase-III-Studien zur Retherapie mit Imatinib bei einem von der Indikation her nahezu identischen Patientenkollektiv wie dem bei Regorafenib vorliegen, die ganz klar die Wirksamkeit dieser Retherapie belegen. Das Ganze ist auch in die maßgeblichen Leitlinien, beispielsweise die ESMO-Guidelines, eingegangen.

Was wir letztendlich vermisst haben, insbesondere bei der Herleitung der zVT durch den Gemeinsamen Bundesausschuss, ist zum einen die Suche nach Primärstudien. Zum anderen wurde das Ganze zu einem Zeitpunkt durchgeführt – im Juli 2014 –, zu dem, was die Leitlinien angeht, beispielsweise die aktuellste ESMO-Guideline, in der die Retherapie mit einer hohen Evidenzstufe entsprechend verankert ist, noch nicht mit einfließen konnte, da sie erst im September veröffentlicht wurde. Weil keine Primärstudien suchte stattgefunden hatte, war es natürlich auch noch nicht in dieser Leitlinie abgebildet. Das ist etwas, was wir hier bei der Herleitung des G-BA vermisst haben. Insofern sagen wir ganz klar: Wir sehen nach wie vor als zVT für den Großteil der Patienten die Retherapie mit Imatinib. Das können wir sicherlich gleich noch diskutieren.

Zum Thema Patientenzahlen. Ich glaube, es ist hier kein großer Streitpunkt, dass es eine sehr seltene Erkrankung ist. Im Endeffekt geht es bei diesem Thema auch darum, das Ganze theoretisch, formell mithilfe der Prävalenzzahlen herzuleiten. Ich glaube, in der Behandlungsrealität ist es tatsächlich so, dass man in den relativ wenigen, überschaubaren Zentren hier in Deutschland eine ganz gute Abschätzung treffen kann, wie viele Patienten tatsächlich behandelt werden; mit Regorafenib dürften circa 100 Patienten im Jahr behandelt werden. Nichtsdestotrotz geht es ganz klar um eine formelle Herleitung, und da können wir dem G-BA bei der Herleitung der Inzidenzzahlen zunächst durchaus folgen: etwa 132 bis 425 Patienten.

Ich glaube, es herrscht auch Einigkeit über die relativ schlechte oder sehr heterogene Datelage bei den Zahlen zur Prävalenz. Dennoch müssen wir ganz klar sagen: Eine Berechnung der Prävalenz quasi auf Basis einer Extrapolation der prozentualen Inzidenzwerte auf die Gesamtprävalenz, unabhängig vom Therapiestadium, führt in unseren Augen zu einer Ungenauigkeit oder letztendlich zu einer Überschätzung der Zahlen. Denn wir müssen definitiv

die Überlebenszeit im Endstadium von GIST, hier entsprechend im metastasierten Stadium, betrachten, und sie ist natürlich deutlich kürzer als die Gesamtüberlebenszeit.

Um dem Anspruch gerecht zu werden, Prävalenzzahlen adäquat herzuleiten – das hatten wir in unserem Modul 3 damals noch nicht gemacht –, haben wir eine Methode von Freeman und Hutchison genutzt, die bereits in anderen Verfahren, zum Beispiel beim mKRK, akzeptiert wurde und auch vom G-BA anerkannt wurde: Wir legen der Berechnung das entsprechende mediane Gesamtüberleben in dem Stadium, also im metastasierten, nicht resezierbaren Erkrankungsstadium, zugrunde; es dauert beispielsweise laut CHMP Assessment Report etwa zwölf Monate. Wir haben hier für die Berechnung einer Ober- und einer Untergrenze einmal ein bis zwei Jahre angelegt. Jetzt ist es natürlich schwierig, hier so eine Rechnung irgendwie verbal vorzuturnen. Das möchte ich auch gar nicht im Detail machen. Wir kommen mit dieser Rechnung, die wir auch in der Stellungnahme dargelegt haben, letztendlich auf eine Obergrenze von 850 Patienten und eine Untergrenze von 132 Patienten. Wenn man hier noch den prozentualen Anteil gesetzlich versicherter Patienten von circa 85,1 Prozent mit zugrunde legt, dann ergibt sich ein Mittelwert für die Prävalenz von 418 Patienten. Das ist unseres Erachtens eine mögliche, gängige, auch bereits akzeptierte Methode, um hier tatsächlich zu einer einigermaßen adäquaten Zahl zu kommen, obwohl wirklich sehr schlechte Daten zur Prävalenz vorliegen. Ich denke, das können wir heute auch noch mal diskutieren.

Gerne übergebe ich wieder an Sie, Herr Hecken. Wir sind, wie gesagt, gerne bereit, neben diesen zwei zentralen Punkten auch alle anderen offenen Punkte und Fragen, die Sie haben, im Detail zu besprechen und zu diskutieren, und freuen uns auf das Gespräch mit Ihnen. Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke, dass Sie wieder übergeben haben. Wenn Sie es nicht getan hätten, hätte ich mir das Wort erzwungenermaßen wieder genommen.

Fangen wir mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Ich bin da ein bisschen verwirrt. Es ist sicherlich richtig, dass es, wie Sie es darstellen, mittlerweile Veränderungen in den Leitlinien, auch in evidenzbasierten Leitlinien, gegeben hat, die zum Zeitpunkt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA möglicherweise noch nicht berücksichtigt werden konnten; das ist historisch erklärbar. Was mich aber erstaunt ist, dass Sie, nachdem in der Zulassungsstudie der Vergleich versus Best Supportive Care vorgenommen wurde und dabei Imatinib neben anderen spezifischen Therapien explizit ausgeschlossen wurde, jetzt sagen, die Leitlinien hätten sich verändert, aber dann nicht Modul 4 vorlegen, in dem man hätte sagen können: Okay, wenn das die zVT ist, dann beweisen wir euch jetzt mal kurz, knackig und präzise, wo möglicherweise ein Zusatznutzen liegt. – Das hätte ja nahegelegen. Für mich ist das etwas, worüber ich zumindest nachgedacht hätte.

Sie haben die Leitlinien angesprochen. Da stellt sich die Frage, wie aus Ihrer Sicht, Herr Professor Wörmann, heute der Stellenwert einer Retherapie mit Imatinib im Anwendungsgebiet von Regorafenib beurteilt wird. Wir haben in der Vergangenheit im Hinblick auf das zugelassene Anwendungsgebiet, das hier in Rede steht, eine ausdrückliche Festlegung gehabt – die haben wir immer noch –: Es gilt das einschränkende Kriterium, dass das Mittel nur bei Patienten anzuwenden ist, die unter einer früheren Behandlung mit Imatinib und einem anderen Wirkstoff progredient waren oder diese Wirkstoffe nicht vertragen haben. Wir müssen jetzt einfach mal versuchen, das ein bisschen zu entwirren. Wenn wir diese Fragestellung diskutiert haben, dann unterhalten wir uns über die Patientenzahlen.

Herr Wörmann, meine Frage lautet ganz konkret: Wie stellen sich die Leitlinienveränderungen, die hier angesprochen worden sind, aus Ihrer Sicht dar? Haben Sie, wenn es denn tatsächlich so wäre, dass die Retherapie möglicherweise ein Mittel der Wahl sein könnte, irgendeine Einschätzung, wie sich dann möglicherweise das Kosten-Nutzen-Verhältnis darstellen könnte? – Wobei: Das ist Kaffeesatzleserei. Ich habe keine Daten, Sie wahrscheinlich auch nicht. Also können wir wahrscheinlich nur nach Bauchevidenz vorgehen. Bitte schön, Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielen Dank. – Da Sie schon so lange getagt haben, sage ich jetzt einen Satz – Sie alle können sich das dann gut merken –: Imatinib kann man machen, muss man aber nicht machen. Das begründe ich jetzt. Das Feld hat sich dadurch geändert, dass diese Patienten so lange leben. Das sehen Sie auch an den Daten: GIST-Patienten haben zwar diesen Tumor – das ist ganz unangenehm, er macht lokale Probleme –, aber sie sterben nicht kurzfristig daran. Deswegen entwickelt sich das Feld so, und deswegen ist es nicht ganz erstaunlich, dass man Waffen, die man vor drei Jahren bei diesen Patienten eingesetzt hat, dann doch mal wieder neu einsetzt, wenn zwischendurch eine Therapie verwendet wurde, die keine Resistenz gegen die ursprüngliche hervorruft. Konkret: Sunitinib und Regorafenib haben andere Kinasen zur Zielgruppe als Imatinib; das ist etwas anderes. Deswegen kann man überlegen, das wieder zu machen.

In der schon erwähnten RIGHT-Studie wurde das gemacht: 81 Patienten – ausschließlich in Korea – wurden randomisiert, und man hat herausgefunden, dass eine Imatinib-Retherapie wirksam ist. Aber das progressionsfreie Überleben unter Imatinib betrug 1,8 Monate gegenüber 0,9 Monaten im Vergleichsrahmen. Deswegen komme ich zu meinem ersten Statement zurück: kann man machen, muss man aber nicht machen. Das heißt: Wenn wir die Patienten sehen und sie haben ein Rezidiv, dann können wir überlegen: Macht man das noch mal? – Dann wird man sicher die nehmen, die vorher schon einmal gut darauf angesprochen haben. Aber wir werden das nicht als Standard empfehlen –das sage ich jetzt so. Ich bin nicht die DGHO, ich bin nicht alle Experten zusammen; aber nach allem, was ich von meinen Kollegen sehe, sage ich: Ein Unterschied von 0,9 Monaten etabliert keinen Standard, den man machen muss.

Ich kann verstehen, dass die Firma sagt: Da ist doch ein Tisch mit Daten; es ist zumindest überhaupt vernünftig untersucht worden. – Ganz klar! Das wird bei unseren Kollegen auch häufig gemacht. Wir haben es vor Weihnachten noch einmal intensiv im Rahmen der Stellungnahme diskutiert. Imatinib wird viel eingesetzt; allerdings ist es eben nicht exakt dasselbe Patientenkollektiv wie bei Regorafenib. Die Patienten, die Imatinib nicht vertragen haben und wirklich deutlich unter Fatigue gelitten haben – es kann manchmal deutliche Fatigue verursachen –, wollen das nicht wieder haben; dann nehmen sie lieber an einer neuen Studie zu einem der vielen anderen Kinase-Inhibitoren teil, als gerade Imatinib zu nehmen.

Also: Ich kann sehen, dass man das als Vergleichstherapie diskutiert. Wir werden es nicht als Standard festschreiben, behaupte ich.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Bitte.

Herr Tamoschus (Bayer Vital): Herr Hecken, ich gehe jetzt zum ersten Teil der Ausführungen zurück, die Sie eben gemacht haben, also zu der Frage, warum kein entsprechender Vergleich gegen Imatinib vorgelegt wurde. Der eine Grund, den Sie auch schon nannten, ist historisch bedingt – das ist völlig klar –: Zu dem Zeitpunkt, als unsere Studie durchgeführt

wurde, lagen die entsprechenden Imatinib-Retherapie-Daten für dieses Patientenkollektiv noch nicht vor, sodass logischerweise nicht direkt gegen Imatinib verglichen wurde.

Jetzt könnte sich natürlich die Frage nach einem möglichen indirekten Vergleich gegen Imatinib ergeben. Dazu möchte ich gerne an Herrn Strauss übergeben, der ein paar Worte zu unserer maßgeblichen Studie sagen kann, mit der man ganz gut erklären kann, warum wir keinen Anhaltspunkt für die Generierung eines Zusatznutzens nach der aktuell hier vorliegenden Methodik oder angewandten Methodik sehen. Ich würde gern, wenn es möglich ist, kurz an Herrn Strauss übergeben, der etwas zur GRID-Studie, der Regorafenib-Zulassungsstudie, sagen würde.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja, gerne. – Bitte.

Herr Dr. Strauss (Bayer Vital): Ich möchte vorher kurz etwas zum konkreten Thema zVT sagen. Herr Professor Wörmann hat zu Recht gesagt, dass die Imatinib-Retherapie heutzutage nicht als Standard festgeschrieben würde, weil jetzt Regorafenib existiert. Würde man die Daten zu Regorafenib, die in der Zulassungsstudie generiert wurden und zeigen, dass eine fünffache Verlängerung des progressionsfreien Überlebens erzielt wird, mit den Daten zur Imatinib-Retherapie vergleichen, die eine Verdopplung des progressionsfreien Überlebens in der Phase-III-Stufe ausweisen, dann würde jetzt natürlich kein Mensch auf die Idee kommen, Imatinib als Standardtherapie zu definieren. Nichtsdestotrotz muss man sich bei der formalen Herleitung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie die Frage vor Augen halten: Was wäre, wenn Regorafenib nicht existieren würde? Womit würde therapiert werden? – Da kommt die Anwendung der Imatinib-Retherapie bei einem großen Teil der Patienten infrage – neben anderen Tyrosinkinase-Inhibitoren wie Sorafenib und Pazopanib, zu denen es auch relativ gute Daten gibt, die aber für eine zVT aufgrund des nicht vorhandenen Zulassungsstatus bei dieser Indikation per se ausscheiden.

Die GRID-Studie, die Zulassungsstudie, ist Ihnen ja indirekt zur Kenntnis gebracht worden, indem sie kurz im Modul 3 beschrieben wurde. Sie hatte das progressionsfreie Überleben zum primären Endpunkt. Ein primärer Endpunkt Gesamtüberleben war aus ethischen Gründen nicht möglich. Wenn gastrointestinale Stromatumore nicht therapiert werden – das sieht man halt an den sehr kurzen PFS-Zeiten bei Therapie nur mit Placebo –, dann schreitet die Erkrankung schnell fort. Deshalb war das Cross-over von Placebo auf Regorafenib unmittelbar bei Progression des Patienten unabdingbar. Das war mit den Behörden in allen Zulassungsbezirken der Welt so abgesprochen. Deshalb ist schlechterdings Overall Survival als primärer Endpunkt in dieser Zulassungsstudie nicht darstellbar gewesen.

Nichtsdestotrotz wurde Overall Survival natürlich als sekundärer Endpunkt mitgeführt. Die Analyse ergab dann aufgrund des Cross-over natürlich keinen signifikanten Unterschied. Es gibt allerdings statistische Korrekturverfahren. Wir wissen aus dem im letzten Jahr im Juni stattgefundenen Workshop zu Cross-over in klinischen Studien in der Onkologie, dass diese Korrekturverfahren ganz hohe Anforderungen haben und es von IQWiG-Seite nicht anerkannt worden wäre, wenn wir es so eingereicht hätten. Ich will Ihnen nur sagen: Bei Anwendung dieser Korrekturverfahren, die zum Beispiel auch in mehreren Verfahren des NICE zu Sunitinib bei GIST oder zu Sunitinib bei RCC anerkannt wurden und dann zur Kostenerstattung geführt haben, ist ein signifikanter Unterschied beim Endpunkt Gesamtüberleben zu verzeichnen.

Hinsichtlich der Lebensqualität kann konstatiert werden, dass es zwischen den beiden Armen, Placebo plus Best Supportive Care vs. Regorafenib plus Best Supportive Care, keine

signifikanten Unterschiede gibt. Bezüglich der Verträglichkeit ist es so, dass das typische Nebenwirkungsprofil von Tyrosinkinase-Inhibitoren im Allgemeinen und die Besonderheiten von Regorafenib im Speziellen hier in dieser Zulassungsstudie auch zu finden waren. Nebenwirkungen treten insbesondere früh im Verlauf der Therapie auf, sind relativ gut zu beherrschen, und die Abbruchraten im Zusammenhang mit therapiebedingten Ereignissen waren in den beiden Armen nicht unterschiedlich. Vielen Dank.

Herr Tamoschus (Bayer Vital): Darf ich noch mal kurz übernehmen?

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja. Ich will nur an der Stelle sagen: Das hätte man ja alles wunderbar darstellen können. Jenseits der Frage, wie IQWiG dann am Ende mit Cross-over-Problematiken umgeht, wissen Sie ja sicher, dass der G-BA hier teilweise andere Bewertungen an die Stelle der IQWiG-Bewertungen gesetzt hat. Für uns ist es immer ein sehr, sehr großes Ärgernis, wenn uns in vorausseilender Antizipation möglicher Bewertungen durch das IQWiG oder durch den G-BA die Last der Lektüre von möglicherweise komplexeren Zusammenhängen erspart werden soll. Wir unterstellen mal einfach – weil wir auch noch so ein bisschen im weihnachtlichen Frieden sind –, dass das wirklich die Hintergründe hat, die Sie darstellen. Man kann natürlich, wenn man bösgläubig ist, auch sagen: Da sollen möglicherweise bestimmte Effekte, die vielleicht in einer Nutzenbewertung zu einem negativen Ausschlag geführt hätten, dem G-BA und den Bewertungsinstitutionen vorenthalten werden. Und das ist etwas, was wir jetzt gerade im letzten Anlauf des Plenums wieder sehr streitig diskutiert haben. Da ist dann auch vom pU gesagt worden: Na ja, das wäre ja eh nichts wert gewesen; wir hätten uns viel Arbeit gemacht, und für euch wäre es dann ohnehin nicht ausreichend gewesen, um daraus einen Zusatznutzenbeleg abzuleiten. – Unsere Aufgabe hier ist nicht nur, einen Zusatznutzen nach oben hin zu definieren, sondern unsere Aufgabe ist hier auch, möglicherweise mithilfe vorhandener Daten Abweichungen nach unten oder bestimmte Risiken für die qualitätsgesicherte Anwendung oder Nebenwirkungsprofile etc. pp. zu bewerten. Insofern – das will ich an der Stelle nur sagen – ist das alles hübsch, was Sie sagen. Es ist für mich aber – ich glaube, nicht nur für mich, sondern für alle, die hier im Raum sitzen – ganz, ganz ärgerlich, wenn man dann so eine Blackbox hat und gesagt bekommt: Es wäre ja vom IQWiG ohnehin in die Tonne gekloppt worden; die hätten nicht anerkannt. – Was wir damit gemacht hätten, wäre eine völlig andere Frage gewesen. Selbst wenn wir gesagt hätten: „Daraus lässt sich nichts ableiten“, dann hätte man ein vernünftiges Ergebnis gehabt und gesagt: Das Produkt hat gegenüber anderen möglicherweise keinen Zusatznutzen. – Das wäre dann aber eine klare Aussage gewesen. So haben wir nur eine gesetzliche Fiktion, die weniger wert ist und für uns in bestimmten Segmenten der Behandlung zunehmend ärgerlich ist. Das will ich an der Stelle nur sagen.

Sie wollten jetzt noch ergänzen, dann Herr Wörmann. Dann hat Frau Müller sich gemeldet.

Herr Tamoschus (Bayer Vital): Ich führe kurz die Ausführungen von Herrn Strauss zu Ende. Sie haben es zum Teil natürlich schon selber beantwortet: Es ist das Thema „PFS als primärer Endpunkt“, hier unter anderem – vielleicht noch als Ergänzung – gemessen mittels bildgebendem Verfahren, bisher natürlich auch nicht als patientenrelevant anerkannt. Auch die OS-Analyse, dieses Korrekturverfahren, wurde natürlich vor der ersten Interimsanalyse durchgeführt. Auch da sehen wir in den aktuellen Diskussionen keinen Anhaltspunkt dafür, dass sich darüber ein Zusatznutzen hätte generieren lassen können. Analog dazu ist die entsprechende Imatinib-Studie durchgeführt worden. Das heißt, hier gelten die gleichen Maßstäbe, sodass man quasi bei diesem indirekten Vergleich möglicherweise – was ich jetzt

hier mal unterstelle, wenn man gegen die von uns als adäquat angesehene zVT vergleicht – tatsächlich keine Anhaltspunkte sieht, einen Zusatznutzen generieren zu können.

Jetzt sprachen Sie das Thema Daten an: Möchte man irgendetwas nicht offenlegen usw.? – Zum einen haben wir im Dossier bzw. in den Teilen, die wir eingereicht haben, relativ viele Daten zur Verfügung gestellt und sind auch bereit, jegliche Daten hier offenzulegen.

Ich möchte vielleicht auch noch kurz etwas zum Punkt „EMA-Zulassung von Regorafenib bei der Indikation GIST“ sagen. Hier sollte man auch erwähnen, dass die EMA zusätzlich zu der Zulassung in diesem Fall auch noch ein zusätzliches Jahr des Marktschutzes generiert hat, und zwar aus dem Grund, dass sie ganz klar sagt: Anhand der verfügbaren Daten ist ein signifikanter Nutzen gegenüber anderen verfügbaren Therapien zu erkennen. Also auch hier: Uns ist völlig klar, dass eine Zulassungsbehörde nicht der Maßstab ist, der ein entsprechendes Verfahren in unserem System ersetzt oder ersetzen soll. Nichtsdestotrotz ist es sicherlich erwähnenswert, dass das hier so geschehen ist und auch ein signifikanter Benefit hervorgehoben wurde.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann, dann Frau Müller.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich will kurz von der Fachgesellschaft aus die Aussage unterstützen, dass dieses Verfahren extrem sinnvoll ist. Wir machen das ja nicht, weil wir nichts zu tun haben. Wenn wir einem Patienten ein Präparat für 4.000 Euro verschreiben, dann wollen wir keine Diskussion zwischen Arzt und Patient haben, sondern der Arzt muss sicher sein: Das ist etwas, was meinem Patienten zusteht; da steht eine Gesellschaft dahinter, und du musst kein schlechtes Gewissen haben, dass du daran erkrankt bist. – Das ist auch ein Grund, sich hier reinzuhängen, weil wir damit nach außen sagen können: Ja, das ist eine dir gesellschaftlich zustehende Therapie.

Wir sehen obendrein nach allem, was wir von unseren Experten sehen: Das Zeug wirkt bei diesen Patienten. Es gibt inzwischen Patienten, die nach Sunitinib anderthalb bis zwei Jahre keinen Progress mehr haben, obwohl sie bei progredienter Erkrankung in der Drittlinientherapie auf Regorafenib gesetzt worden sind. Wir haben jetzt noch den kleinen Vorteil, dass das dieselben Onkologen sind, die auch die Patienten mit kolorektalem Karzinom behandeln, das heißt, wir können die Nebenwirkungen besser in den Griff bekommen. Es wird weniger abgesetzt als bei Patienten mit kolorektalem Karzinom. Wir hätten keine Angst vor einem ganz kompletten Verfahren gehabt und hätten gut argumentieren können, dass das ein wirksames Präparat ist, trotz aller Cross-over-Diskussionen, die man aufhängen kann. Wir wären überhaupt nicht ängstlich gewesen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ich will das nur unterstreichen, was Sie sagen, Herr Wörmann. Gerade zur Cross-over-Problematik hat der G-BA hier mühselige, schmerzhaft Diskussio-
nen geführt. Dazu haben wir hier eine ganz klare Position und sagen: Es gibt bestimmte Grenzen der Ethik, wo es einfach absurd wäre, zu sagen, hier sind dann Ergebnisse möglicherweise nicht mehr belastbar. Vor diesem Hintergrund ärgert es mich so, dass wir jetzt hier im Nebel herumstochern, und jetzt, da wir relativ klare gesetzliche Vorgaben haben, versuchen müssen, hier mit 24 Krücken irgendetwas zum Gehen zu bringen, was den Patienten möglicherweise hilft. Die gesetzliche Folge eines komplett fehlenden Moduls ist relativ klar. Insofern sind es teilweise Phantomdiskussionen, die wir heute Nachmittag führen. Die Zeit hätte ich lieber damit verbracht, darüber zu diskutieren, ob das Cross-over jetzt die Ergebnisse verwertbarer oder nicht verwertbar macht. Ich bin mir relativ sicher, sagen zu können, wie man hier in einem solchen Fall damit umgegangen wäre. Aber okay!

Frau Müller, Sie hatten eine Frage.

Frau Dr. Müller: Ich wollte mich eigentlich nur noch mal vergewissern, dass Sie im Juni bei der gleichen Veranstaltung waren. Bei „IQWiG im Dialog“ meinen Sie wahrscheinlich, oder?

(Herr Dr. Strauss (Bayer Vital): Ja!)

Sie haben das ja so verstanden, dass IQWiG prinzipiell sämtliche dort breit vorgestellten und intensiv im Detail diskutierten Methoden für Cross-over-Adjustierung ablehnt. Ich habe nur die Frage, ob ich das vielleicht falsch verstanden habe. Ich habe mitgenommen, dass es zwar keine allgemein anwendbare Methode gibt, mit der man hier sozusagen mit einem Fingerschnipsen adjustieren kann, aber dass es, wenn man sorgfältig die Voraussetzungen dafür prüft, durchaus komplexe Methoden gibt, die man diskutieren und im Einzelfall sehr wohl anwenden kann. Bloß: Was es nicht gibt, ist eine Methode, mit der man das einfach erhält, indem man kurz rechnet. So habe ich das verstanden. Ich kann mich nicht erinnern, dass das IQWiG – korrigieren Sie mich! – gesagt hat: Das ist nicht akzeptabel.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Strauss, Herr Wörmann.

Herr Dr. Strauss (Bayer Vital): Genau diese komplexen Methoden, von denen in diesem Workshop die Rede war, sind ja hier auch zur Anwendung gelangt. Sie können sich vorstellen, dass wir uns in Vorbereitung dieser Anhörung noch mal ganz intensiv damit beschäftigt haben. Ich habe hier eine Folie, die zusammenfassende Folie des seinerzeitigen Symposiums von dem IQWiG-Vortragenden hier vor mir. Da heißt es: Ein Treatment Switch kann erst nach mindestens einer aussagekräftigen Interimsanalyse zu patientenrelevanten Endpunkten Berücksichtigung finden. – Genau das konnte hier ja nicht erfolgen. Patientenrelevanter Endpunkt und Overall Survival konnten ja gerade nicht zu einer Interimsanalyse gelangen, weil das Cross-over unmittelbar bei Progress des Patienten erfolgte – ganz im Gegensatz zu anderen Cross-over-Studien, wo erst nach stattgefundener Interimsanalyse, nachdem sich herausgestellt hat, dass die Studie positiv ist, entblindet wurde und dann das Cross-over erlaubt war. Genau solche Fragestellungen von IQWiG-Seite sind hier gemeint, wenn es darum geht, dass dann die Methode anerkannt werden könnte. Aber genau das konnte ja in unserer Studie nicht gemacht werden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke, dass Sie die zusammenfassende Folie von Herrn Privatdozent Dr. Lange hier noch mal vorgetragen haben. Der hatte das, glaube ich, damals vorgestellt. War er es oder war es nicht?

Herr Dr. Strauss (Bayer Vital): Herr Vervölgyi, steht hier.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ach, Herr Vervölgyi! Der war eben noch hier. Ich dachte, Herr Lange hätte es gemacht. – Das ist ja ganz hübsch. Die Frage wäre gewesen: Wie wären wir damit umgegangen, wenn Sie das, was Sie jetzt vortragen, was in Ihrer Studie gemacht worden ist, hier auf den Tisch gelegt hätten? – Wie das IQWiG es bewertet hätte, das hätte man vielleicht dieser Zusammenfassung entnehmen können. Aber wie gesagt: Ich finde es schade. Denn wir führen hier im Augenblick an vielen Stellen eine Diskussion über die Frage: Wie geht man mit bestimmten, sich zunehmend als Problempunkte abzeichnenden Fragestellungen um? – Da gibt es die eine Möglichkeit, dass man sagt: Ja, wir haben nichts, was diesen hohen Evidenzanforderungen genügt. – Dann legt man gar nichts vor. Dann kommen teilweise die Leute, die identisch sind mit denjenigen, die hohe Evidenzanforderungen formulieren, und sagen: Das ist ja eine Unverschämtheit; jetzt haben Sie gar nichts vorgelegt.

Wir kriegen diese Diskussionen nur vorangetrieben, wenn wir von Fall zu Fall hier versuchen, anhand der Fälle eine gewisse Spruchpraxis zu schaffen, an die wir uns am Ende binden lassen müssen. Die Folge dessen, was wir jetzt haben, dass Sie das antizipieren, wird sein, dass irgendwann eine Regelung geschaffen wird, die besagt: Wenn solche Module fehlen, dann gilt nicht nur der Zusatznutzen als nicht belegt, weil irgendetwas fehlt – dann wird man irgendwo eingepreist –, sondern dann gibt es saftige Abschlüsse oder man wird ganz aus dem Markt geknallt, und das ist nicht mein Interesse. Das will ich an der Stelle nur sagen, damit Sie ein Stück weit verstehen, wieso ich da heute Nachmittag ein bisschen zickig bin. Das liegt nicht an der fortgeschrittenen Zeit, sondern daran, dass wir das spätestens im Plenum wieder um die Ohren gehauen bekommen. Ich gucke genau in die Richtung, aus der es dann kommt. Ich kann sogar den Stuhl nennen. Herr Mayer kann es Ihnen auch sagen, weil es immer vom gleichen Stuhl kommt, und das ärgert mich zunehmend.

Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich wollte nur bestätigen, dass ich das, was Frau Müller sagt, genauso verstanden habe: Die Diskussion ist von „IQWiG im Dialog“; da durfte ich auch vortragen. Die Diskussion mit dem IQWiG haben wir fortgesetzt. Wir haben uns im Oktober mit Frau Wieseler und mit den NICE-Vertretern zusammengesetzt – weil NICE die Methoden hat und auch zum Teil anerkennt –, um da zum Konsens zu kommen, und die Diskussion ist erfreulicherweise nicht abgeschlossen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. – Bitte schön.

Herr Tamoschus (Bayer Vital): Vielleicht doch noch eine kurze Ergänzung zu dem, was Herr Wörmann gerade sagte – Diskussionen, die geführt werden, vielleicht noch nicht abgeschlossen sind –: Für uns wäre es natürlich schön, wenn die Dinge, wenn sie denn schon fortgeschritten sind, auch irgendwann in entsprechende methodische Papiere oder Ähnliches übergehen, sodass man da mehr Substanz hat. Nichtsdestotrotz – das vielleicht als Antwort auf Ihr Plädoyer eben, Herr Hecken – ist es natürlich ein lernendes System: Auch wir hören hier gut zu, auch wir lernen hier in jeder Anhörung viel, und auch wir nehmen die Dinge mit, die hier von Ihnen, von allen Teilnehmern gesagt werden. Vielleicht geht man auch mal anders damit um. Vielleicht sehen wir uns auch zu so einer Substanz noch mal mit einem Dossier wieder. Wir sind ja einigermaßen flexibel in diesem System. Und wie gesagt: Wir hören hier auch gut zu und freuen uns, hier etwas mitnehmen und lernen zu können. Und vielleicht geht man dann in Zukunft anders damit um.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja, nur kann dieser Lernprozess teuer werden. Aber gut, das muss jeder für sich selber beurteilen, wie viel er am Ende für Nachhilfestunden zu zahlen bereit ist.

Patientenzahlen. Fragen dazu? – Keiner mehr da, der mit mir über Patientenzahlen streiten will. Sonstige Fragen? – Keine.

(Herr Tamoschus (Bayer Vital): Außer uns halt, zum Streiten über die Patientenzahlen!)

– Ja, Sie haben ja auch vorgetragen.

(Herr Tamoschus (Bayer Vital): Ja!)

Wir werden uns das anschauen und werden dann sicherlich noch das, was Sie korrigierend vorgetragen haben, entsprechend zu werten haben.

Dann eine Zusammenfassung aus Ihrer Sicht, wenn Sie möchten: Was haben wir heute gelernt? Was können wir für die Zukunft mitnehmen? Wie ist Ihre Einschätzung des Verfahrens?

Herr Tamoschus (Bayer Vital): Zum einen schließe ich mich Herrn Wörmann an, was die Fragestellung angeht: Ist das eine Substanz, die für dieses Patientenkollektiv wichtig ist, die einen Fortschritt darstellt, die in der Praxis entsprechend zur Anwendung kommt? – Ich denke, das sieht man: Es ist ganz klar mit Ja zu beantworten. Nichtsdestotrotz hat sich heute der Disput aufgetan, dass hier kein Modul 4 vorliegt. Dass kein Modul 4 dazu vorliegt, obwohl es hier von Herrn Wörmann als wichtige und fortschrittliche Substanz dargestellt wurde, wirkt natürlich ein bisschen paradox. Gleichmaßen haben wir hier ganz klar erläutert, was für uns die Hintergründe sind und dass es schön wäre, wenn hier in der Diskussion in aller Klarheit eine positive Umgangsweise mit so einer Studie an den Tag gelegt würde, damit es für uns deutlicher wird, vielleicht auch in schriftlichen Dokumenten, Methodenpapieren oder Ähnlichem. Ich denke, dahin muss es sich, was die Thematik Cross-over usw. angeht, entwickeln. Da reicht es nicht, wenn man dazu entsprechende Tagungen und Konferenzen macht, sondern es muss natürlich auch irgendwann mal implementiert werden. Gleichzeitig kann ich das nur noch mal wiederholen: Auch wir lernen hier, und auch wir nehmen hier viel mit. – Das wäre es von meiner Seite. Vielleicht sehen wir uns ja auch hierzu noch mal wieder.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Nur noch der guten Ordnung halber eine Anmerkung: Das IQWiG ist eine selbstständige Stiftung und ein selbstständiges Institut im Geschäftsbereich des Gemeinsamen Bundesausschusses. Das IQWiG kann Methodenpapiere schreiben, kann Workshops machen, kann machen, was es will. Damit ist aber in keiner Weise die Spruchpraxis dieses Hauses präjudiziert. Insofern verstehe ich Ihr Anliegen; aber ob man da jetzt eine Tagung macht oder ob man ein Methodenpapier ändert, sollte für Sie nicht der Maßstab für künftige Nutzenbewertungen sein. Denn wir sind im Augenblick so weit, dass wir in etwa 35 bis 40 Prozent der Fälle von Nutzenbewertungen des IQWiG abweichen – in der Masse nach oben. Vor diesem Hintergrund lohnt immer der Versuch, uns zu überzeugen, auch wenn man weiß, dass man möglicherweise am Methodenpapier des IQWiG scheitert.

Danke, dass Sie da waren. Danke auch an die Mitglieder des Unterausschusses. Wir sehen uns morgen früh um 9 Uhr, machen dann noch ein paar Anhörungen zu Festbetragsgruppen, und dann kommen wir zur Beratung. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 17.19 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2014-09-01-D-134 Regorafenib

Stand: Juli 2014

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA	
Regorafenib zur Behandlung von nicht resezierbaren oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST)	
Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO	
Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	<i>Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“</i>
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	<ul style="list-style-type: none"> – Operation – Ablation
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Es liegen keine Beschlüsse vor.
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche.</i>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Regorafenib L01XE21 Stivarga®	Geplantes Anwendungsgebiet laut EMA „Summary of opinion“ (26. Juni 2014): Stivarga is indicated for treatment of adult patients with: - [...] <ul style="list-style-type: none"> - unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST) who progressed on or are intolerant to prior treatment with imatinib and sunitinib.”
Imatinib L01XE01 Glivec®	Glivec ist angezeigt zur <ul style="list-style-type: none"> - Behandlung c-Kit-(CD 117)-positiver nicht resezierbarer und/oder metastasierter maligner gastrointestinaler Stromatumoren (GIST) bei Erwachsenen. - adjuvanten Behandlung Erwachsener mit signifikantem Risiko eines Rezidivs nach Resektion c-Kit-(CD 117)-positiver GIST. Patienten mit einem niedrigen oder sehr niedrigen Rezidivrisiko sollten keine adjuvante Behandlung erhalten. (Stand: 10/2013)
Sunitinib L01XE04 SUTENT®	Gastrointestinale Stromatumoren (GIST) SUTENT wird bei Erwachsenen zur Behandlung nicht resezierbarer und/oder metastasierter maligner gastrointestinaler Stromatumoren (GIST) eingesetzt, wenn eine Behandlung mit Imatinib wegen Resistenz oder Unverträglichkeit fehlgeschlagen ist. Die Erfahrung mit SUTENT als First-line-Behandlung ist begrenzt (siehe Abschnitt 5.1). (Stand: 01/2014)

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zVT:

Inhalt

Indikation für die Recherche bei Wirkstoff Regorafenib:	4
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:	4
Systematische Recherche:	4
IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse	5
Cochrane Reviews	5
Systematische Reviews	6
Leitlinien	6
Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren	7
Primärstudien	7
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:	8
Literatur:	9

Indikation für die Recherche bei Wirkstoff Regorafenib:

Stivarga is indicated for treatment of adult patients with:

- [...]

- unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST) who progressed on or are intolerant to prior treatment with imatinib and sunitinib.

Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

Imatinib, Sunitinib

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „**gastrointestinale Stromatumoren (GIST)**“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am **11.07.2014** abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of

4

Effects, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP.

Aufgrund der onkologischen Indikation wurde zusätzlich in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgende Organisationen gesucht: CCO, ESMO, NCI.
Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 272 Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Davon wurden 14 Quellen in die Volltextsichtung eingeschlossen. Insgesamt ergab dies 3 Quellen, die in die synoptische Evidenzübersicht aufgenommen wurden.

Abkürzungen

ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
<i>DGHO-Onkopedia</i>	<i>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie</i>
<i>ESMO</i>	<i>European Society for Medical Oncology</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<i>NCCN</i>	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIHR HSC	National Institute for Health Research Horizon Scanning Centre
TRIP	Turn Research into Practice Database

IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse

Zur gesuchten Fragestellung liegen keine IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse vor.

Cochrane Reviews

Zur gesuchten Fragestellung liegen keine Cochrane Reviews vor.

Systematische Reviews

<p>Lai EC, 2012</p> <p>Current management of gastrointestinal stromal tumors--a comprehensive review [1]</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>This review highlights the overall management of GISTs and its recent developments.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p>Population: Menschen mit GIST</p> <p>Intervention: Diagnostik und Therapie</p> <p>Komparator: nicht definiert</p> <p>Endpunkt: nicht definiert</p> <p>Suchzeitraum: January 1995 to December 2011</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): keine Angabe</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>7. Treatment for locally advanced inoperable disease, metastatic disease and recurrent disease (14 Quellen zitiert)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Imatinib: first-line treatment for metastatic or unresectable GIST (Joensuu H (2001) N Engl J Med, van Oosterom AT (2001) Lancet, Verweij J (2003) Eur J Cancer, Demetri GD (2002) N Engl J Med, Blanke CD (2008) J Clin Oncol) • progressive diseases, or intolerant of imatinib, treated with a second-line tyrosine kinase inhibitor, sunitinib malate at a dose of 50 mg per day in a 4-weeks-on/2-weeks-off regimen
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>... Large multi-institutional clinical trials to investigate the efficacy of imatinib as adjuvant or neoadjuvant therapy for GISTs are now required.</p> <p>(5. Im Einzelfall: Hinweise durch FB Med)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Col and funding unclear • no inclusion/exclusion criteria defined • quality of included studies not mentioned • no further therapeutic options (after imatinib/sunitinib) discussed

Leitlinien

Zur gesuchten Fragestellung liegen keine Leitlinien vor, die den methodischen Ansprüchen genügen.

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

<p>NIHR Horizon Scanning Centre (NIHR HSC), 2012 [3] Masitinib for gastrointestinal stromal tumours - second line (Quelle)</p>	<p>Target group Gastrointestinal stromal tumours (GIST): unresectable and/or metastatic – second line, after progression with imatinib.</p> <p>Existing comparators and treatments ... Surgery for advanced or metastatic GIST is not recommended unless there is an immediate clinical need (NICE. Imatinib for the treatment of unresectable and/or metastatic gastrointestinal stromal tumours. Part review of NICE technology appraisal guidance 86. Technology appraisal TA209. 2010). Advanced or metastatic GIST is resistant to conventional cytotoxic chemotherapy and radiotherapy (NICE. Imatinib for the treatment of unresectable and/or metastatic gastro-intestinal stromal tumours. Technology appraisal TA86. 2004).</p> <p>NICE guidelines recommend (NICE. Sunitinib for the treatment of gastrointestinal stromal tumours. Technology appraisal TA179. 2009, NICE 2004):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Imatinib 400mg/day for the first line treatment of people with unresectable and/or metastatic GIST. • Sunitinib for the second line treatment of people with unresectable and/or metastatic GIST, resistant or intolerant to imatinib. <p>Innovation and/or advantages If licensed, masitinib would provide an additional treatment option for this patient group whose therapeutic options are limited.</p>
<p>NIHR Horizon Scanning Centre (NIHR HSC), 2008 [2] Nilotinib (Tasigna) for advanced, unresectable and/or metastatic gastrointestinal stromal tumours - third line.</p>	<p>Target group Gastrointestinal stromal tumours (GISTs).</p> <p>Existing comparators and treatments</p> <ul style="list-style-type: none"> • Imatinib - approved for first line therapy. • Sunitinib - approved for second line therapy. <p>Innovation and/or advantages There are no drugs currently licensed for the third line treatment of advanced GISTs. Nilotinib may improve survival in this group which has a poor prognosis.</p>

Primärstudien

Eine Suche nach Primärstudien wurde nicht durchgeführt.

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) **am 10.07.2014**

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Gastrointestinal stromal tumors] explode all trees
2	Gastrointestinal Stromal:ti,ab,kw
3	Gastrointestinal:ti,ab,kw
4	(cancer*):ti,ab,kw or (tumor*):ti,ab,kw or (tumour*):ti,ab,kw or (carcinoma*):ti,ab,kw or (adenocarcinoma*):ti,ab,kw or (neoplasm*):ti,ab,kw or (lesions*):ti,ab,kw or (mass*):ti,ab,kw or (sarcoma*):ti,ab,kw
5	(#2 or #3) and #4
6	gist*:ti,ab,kw
7	#1 or #5 or #6
8	#7 from 2009 to 2014

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 11.07.2014

#	Suchfrage
1	Gastrointestinal stromal tumor
2	(Gastrointestinal[Title/Abstract] AND Stroma[Title/Abstract])
3	GIST*[Title/Abstract]
4	(((((tumor*[Title/Abstract] OR tumour*[Title/Abstract] OR carcinoma*[Title/Abstract] OR adenocarcinoma*[Title/Abstract] OR neoplasm*[Title/Abstract] OR sarcoma*[Title/Abstract]
5	#2 OR #3
6	#4 AND #5
7	#1 OR #6
8	(#7) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
9	(#7) AND (((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR (((((((HTA[Title/Abstract] OR technology assessment*[Title/Abstract] OR technology report*[Title/Abstract] OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR (((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract] AND (evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract]))))
10	#8 OR #9
11	(#10) AND ("2009/07/01"[PDAT] : "2014/07/11"[PDAT])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 11.07.2014

#	Suchfrage
1	Gastrointestinal stromal tumor
2	(Gastrointestinal[Title/Abstract]) AND Stromal[Title/Abstract]
3	GIST*[Title/Abstract]
4	(((tumor*[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract]) OR adenocarcinoma*[Title/Abstract]) OR neoplasm*[Title/Abstract]) OR sarcoma*[Title/Abstract]
5	#2 OR #3
6	#4 AND #5
7	#1 OR #6
12	(#7) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] AND guideline*[Title])
13	(#12) AND ("2009/07/01"[PDAT] : "2014/07/11"[PDAT])

Literatur:

1. **Lai EC, Lau SH, Lau WY.** Current management of gastrointestinal stromal tumors: a comprehensive review. *Int J Surg* 2012; 10 (7): 334-40.
2. **NIHR Horizon Scanning Centre (NIHR HSC).** Nilotinib (Tasigna) for advanced, unresectable and/ or metastatic gastrointestinal stromal tumours - third line. Birmingham (UK): NIHR HSC 2008; <http://www.hsc.nihr.ac.uk/topics/nilotinib-tasigna-for-advanced-unresectable-and-or/>, Zugriff am 10.07.2014.
3. **NIHR Horizon Scanning Centre (NIHR HSC).** Masitinib for gastrointestinal stromal tumours - second line. Birmingham (UK): NIHR HSC 2012; <http://www.hsc.nihr.ac.uk/topics/masitinib-for-gastrointestinal-stromal-tumours-and/>, Zugriff am 10.07.2014.