



(20050) STIVARGA, Bayer (Schweiz) AG

Befristete Aufnahme und Erweiterung der Limitierung in der Spezialitätenliste (SL) per 1. August 2018

1 Zulassung Swissmedic

STIVARGA wurde von Swissmedic per 27. Februar 2013 mit folgender Indikation zugelassen:

„STIVARGA ist indiziert zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (CRC), die zuvor eine fluoropyrimidin-, oxaliplatin- und irinotecanbasierte Chemotherapie, eine anti-VEGF-Therapie und – bei Vorliegen eines RAS-Wildtyps – eine anti-EGFR-Therapie erhalten haben.“

STIVARGA wurde von Swissmedic per 13. November 2014 mit folgender Indikation zugelassen:

„STIVARGA ist indiziert zur Behandlung von Patienten mit metastasierten oder inoperablen gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die zuvor mit zwei Tyrosinkinase Inhibitoren (Imatinib und Sunitinib) behandelt wurden.“

STIVARGA wurde von Swissmedic per 15. März 2018 mit folgender Indikation zugelassen:

„STIVARGA ist indiziert zur Behandlung von Patienten mit Leberzellkarzinom (HCC), die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden. Zur untersuchten Studienpopulation siehe Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» und «Eigenschaften/Wirkungen».“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Studie 1 – Adenis et al. BMC Cancer 2016 16:412; Erratum in: BMC Cancer 2016;16(1):518

Survival, safety, and prognostic factors for outcome with Regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies: results from a multicenter study (REBECCA) nested within a compassionate use program.

Design: Multizentrische Kohortenstudie innerhalb der Zentren/Patienten, die Stivarga im Rahmen des „Compassionate Use Programs“ (ATU: vor der Kassenzulässigkeit in Frankreich) erhalten haben.

Intervention: STIVARGA gemäss klinischer Praxis

Primärer Endpunkt: Nicht definiert (Kohortenstudie)

Die Studie analysierte die folgenden Parameter:

- Gesamtüberleben (OS)
- Progressionsfreies Überleben (PFS)
- Sicherheit
- Prognostische Faktoren für Gesamtüberleben

Die Ergebnisse der Wirksamkeitsdaten von OS und PFS bestätigen gemäss Zulassungsinhaberin die Daten der CORRECT Studie (OS 6.4 Mt., PFS 1.9 Mt.):

	OS [Mt.]	PFS [Mt.]
REBECCA	5.6	2.7

Verträglichkeit, UAW:

Bei 80% der Patienten traten UAWs auf, welche in Zusammenhang mit STIVARGA gebracht wurden. Folgende Tabelle beschreibt die Häufigkeit.

UAW	Gesamtaufreten [%]	Davon Grad 3-4 [%]
Ermüdung	41.4	14.5
Hand-Fuss-Haut-Reaktion	28.9	9
Diarrhoe	18.8	4.3
Anorexie	14.7	2.9
Bluthochdruck	11	4.6
Mukositis	11	1.2

Es gab zwei Todesfälle, bei denen ein Zusammenhang mit STIVARGA nicht ausgeschlossen werden konnte (Hirnblutung und Darmperforation).

Sekundärer Endpunkt: Nicht definiert (Kohortenstudie)

Studie 2: Ben-Ami et al. 2016, Annals of Oncology 00: 1-6

Long-term follow-up results of the multicenter phase II trial of regorafenib in patients with metastatic and/or unresectable GI stromal tumor after failure of standard tyrosine kinase inhibitor therapy

Design: Investigator-initiierte, multizentrische, offene Phase II Studie

Intervention: 160mg d1-21 oral, gefolgt von 1 Woche Pause (Zyklus 28d)

Primärer Endpunkt: Klinischer Nutzen („Clinical Benefit Rate“, CBR), definiert als Anteil der Patienten mit vollständigem Ansprechen oder Stabilisierung des Krankheitsverlaufs über mind. 16 Wochen.

33 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, die mediane Untersuchungsdauer betrug 41 Monate. Bei 76% (25 Patienten) konnte ein klinischer Nutzen unter STIVARGA erreicht werden. Davon 18% (6 Patienten) mit einem teilweisen Ansprechen und 58% (19 Patienten) mit einer Stabilisierung des Krankheitsverlaufes.

Sekundärer Endpunkt: PFS, OS

PFS: 13.2 Mt., wobei 4 Patienten bis zum Studienende (seit mehr als 3 Jahren) progressionsfrei waren
OS: 25 Mt., wobei 9 Patienten bis zum Studienende noch am Leben waren (mediane Untersuchungsdauer 41 Monate)

Studie 3 – Bruix et al. Lancet 2017 389: 56-66

Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial.

Design: Multizentrische, randomisierte (2:1), doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie mit 573 Patienten.

Auswahl an Patienten-Charakteristika:

- ECOG Leistungsstatus von 0: 66 % oder ECOG Leistungsstatus von 1: 34 %
- Child-Pugh A: 98 %, Child-Pugh B: 2 %
- Krankheitsursachen umfassten Hepatitis B (38 %), Hepatitis C (21 %), nicht-alkoholische Steatohepatitis (NASH, 7 %), Alkohol Missbrauch (25%)
- Abwesenheit sowohl von makroskopischer vaskularer Invasion und extrahepatischer Tumorausbreitung: 19 %

- Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Stadium B: 13 %; BCLC Stadium C: 87 %
- Loko-regionale transarterielle Embolisation oder Chemoinfusionsverfahren: 61 %
- Strahlentherapie vor der Behandlung mit STIVARGA: 15 %
- Mediane Dauer der Sorafenib-Behandlung: 7,8 Monate

Intervention: STIVARGA 160mg/d bzw. Placebo während 21d, danach 1 Woche Pause (Zyklus 28d) plus bestmöglich unterstützende Behandlung (BSC)

Therapieunterbrüche und Dosisreduktion waren aufgrund UAW möglich. Das genaue Vorgehen war im Studienprotokoll definiert und unterschied sich je nach Art, Schweregrad und Häufigkeit des Auftretens der spezifischen UAW.

Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben (OS)

Ergebnisse: Der Zusatz von STIVARGA zur bestmöglich unterstützenden Behandlung (BSC) ergab eine statistisch signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens (OS) im Vergleich zu Placebo plus BSC mit einer Hazard Ratio von 0,624 [95 % KI 0,498, 0,782], $p = 0,000017$ im stratifizierten Log-Rank-Test und einem medianen Gesamtüberleben von 10,6 Monaten vs. 7,8 Monaten.

Sekundäre Endpunkte: Progressionsfreies Überleben (PFS), Zeit bis zur Progression (TTP), Objektive Ansprechrare (ORR), Krankheitskontrollrate (DCR), Sicherheit, Lebensqualität

Ergebnisse:

Wirksamkeits-Parameter	Hazard Ratio* (95 % KI)	p-Wert (einseitig)	Median (95 % KI)	
			Stivarga plus BSC [§] (n = 379)	Placebo plus BSC [§] (n = 194)
Gesamtüberleben	0,624 (0,498, 0,782)	0,000017	10,6 Mt. (9,1, 12,1)	7,8 Mt. (6,3, 8,8)
Progressionsfreies Überleben **	0,453 (0,369, 0,555)	< 0,000001	3,1 Mt. (2,8, 4,2)	1,5 Mt. (1,4, 1,6)
Zeitspanne bis zur Progression **	0,439 (0,355, 0,542)	< 0,000001	3,2 Mt. (2,9, 4,2)	1,5 Mt. (1,4, 1,6)
Prozentwerte				
Objektive Ansprechrare (ORR)**#	NA	0,003650	11%	4%
Krankheitskontrollrate (DCR)**#	NA	< 0,000001	65%	36%

§ Best Supportive Care (BSC)

* Hazard Ratio < 1 favorisiert Stivarga

** basierend auf der Beurteilung des Prüfarztes in Bezug auf das Tumoransprechen nach den modifizierten RECIST-Kriterien

Ansprechrare (vollständiges oder teilweises Ansprechen), Krankheitskontrollrate (DCR) (vollständiges Ansprechen, teilweises Ansprechen und stabiler Krankheitsverlauf über 6 Wochen)

Die Lebensqualität wurde mit Fragebögen gemessen und zeigte keine klinisch bedeutsamen Unterschiede gegenüber der Placebogruppe.

Sicherheit/Verträglichkeit

Das Nebenwirkungsprofil von STIVARGA wird in sämtlichen Studien ähnlich beschrieben.

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen ($\geq 30\%$) bei Patienten unter Stivarga waren Schmerzen, Hand-Fuss-Haut-Reaktion, Asthenie/Erschöpfung, Diarrhoe, Appetitverlust und verminderte Nahrungsaufnahme, Hypertonie und Infektionen.

Die schwerwiegendsten unerwünschten Wirkungen bei Patienten unter STIVARGA waren schwere Leberschäden, Blutungen und gastrointestinale Perforationen und Infektionen. Die schwersten UAW traten jeweils früh in der Behandlung auf (im 1. Zyklus).

In der CORRECT-Studie betrug die nebenwirkungsbedingte Therapieabbruchrate 17.6% in der STIVARGA-Gruppe vs. 12.6% in der Placebo-Gruppe. In der CONCUR-Studie betrug die nebenwirkungsbedingte Therapieabbruchrate 14% in der STIVARGA-Gruppe vs. 6% in der Placebo-Gruppe.

Das Sicherheitsprofil von STIVARGA bei der Indikation HCC war konsistent zum Profil der beiden anderen Indikationen CRC und GIST. Das Nebenwirkungsprofil von STIVARGA wird in sämtlichen Studien ähnlich beschrieben. 10% der STIVARGA-Patienten vs. 4% der Placebo-Patienten brachen die Therapie aufgrund von UAW in der RESORCE-Studie ab, die im Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend beurteilt wurden. Häufiger als in den bisherigen Studien zu CRC und GIST traten in der RESORCE Studie UAW der Leber auf. Diese Ergebnisse sind auf die zugrundeliegende Lebererkrankung zurückzuführen (Leberversagen: STIVARGA 2.4%, Placebo: 4.7%).

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen mit Grad 3 oder 4 bei Patienten mit einem HCC unter STIVARGA vs. Placebo waren Hypertonie (15% vs. 5%), Hand-Fuss-Hautreaktion (13% vs. 1%), Müdigkeit (9% vs. 5%) und Diarrhoe (3% vs. 0%).

Die Nebenwirkungen sind relativ gut kontrollierbar, allenfalls mittels Dosisreduktion. Vor einem Therapiebeginn mit STIVARGA soll eine Abschätzung von Nutzen vs. Nebenwirkungen gemacht werden.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die Zweckmässigkeit ist aus folgenden Gründen gegeben:

Dosisstärken/Packungsgrössen/Dosierung

1 OP STIVARGA 160mg enthält 84 Filmtabletten.

Die Dosierung von STIVARGA beträgt täglich 160mg Regorafenib (4 Tabl./Tag) während 3 Wochen, gefolgt von einer Woche Pause. Somit reicht eine Packung für einen Zyklus von 28 Tagen aus.

Medizinischer Bedarf

Das CRC ist in der Schweiz einer der häufigsten Krebsarten, die Mortalität liegt bei ca. 1'600 Patienten pro Jahr. Die Mortalitätsrate nach 5 Jahren beim metastasierenden GIST liegt zwischen 27-88%. STIVARGA ist die einzige zugelassene Therapieoption nach einer Progression unter der Standardtherapie (Imatinib und Sunitinib) bei GIST. STIVARGA wird bei beiden Indikationen erst im Spätstadium der Krebserkrankung eingesetzt.

STIVARGA bietet neben Lonsurf bei Versagen der Standardtherapien in vorherigen Therapielinien des CRC eine Therapieoption. Die beiden Präparate haben bezüglich Wirksamkeit (OS) in Studien ähnliche Resultate gezeigt, unterscheiden sich im Sicherheitsprofil jedoch stark. Somit bleiben im Endstadium des CRC zwei Therapieoptionen zur Auswahl.

Die Prognosen eines HCC sind ungünstig, bei inoperablen Situationen liegt die Überlebenszeit bei 6-10 Monaten. Nach Versagen der bisherigen Standardtherapie mit Sorafenib ist bis anhin die einzige Therapieoption BSC. Deshalb besteht ein hoher medizinischer Bedarf für neue Therapieoptionen.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- Mit einer Limitierung:
„Indikationsübergreifende Limitatio (CRC, GIST und HCC)
Stivarga wird für alle Indikationen nur nach Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes vergütet.

Für alle Indikationen werden im Falle eines wegen arzneimittelbedingten Nebenwirkungen erforderlichen Therapieabbruchs innert 21 Tagen nach Behandlungsbeginn dem Krankenversicherer von der Bayer (Schweiz) AG die Kosten der gesamten Packung zurückerstattet. Diese Therapieabbrüche sind dem Krankenversicherer durch den behandelnden Arzt unverzüglich und formlos zu

melden, z.B. mit dem Satz «Hiermit bestätige ich den Stivarga Therapieabbruch in den ersten 21 Tagen nach Behandlungsbeginn aufgrund von arzneimittelbedingten Nebenwirkungen».“

Im Falle einer Progression ist die STIVARGA-Behandlung für alle Indikationen abzubrechen.

Für alle Indikationen sind die folgenden Kriterien zur Behandlung zu erfüllen:

- *Performance Status ECOG 0 – 1*
- *Adäquate Funktion von Knochenmark, Leber und Niere*

Kolorektalkarzinom (CRC)

Behandlung von Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (CRC), die zuvor eine fluoropyrimidin-, oxaliplatin- und irinotecanbasierte Chemotherapie, eine anti-VEGF-Therapie und – bei Vorliegen eines RAS-Wildtyps – eine anti-EGFR-Therapie erhalten haben und die oben genannten indikationsübergreifenden Kriterien erfüllen.

Gastrointestinale Stromatumoren (GIST)

Behandlung von Patienten mit metastasierten oder inoperablen gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die zuvor mit zwei Tyrosinkinase-Inhibitoren (Imatinib und Sunitinib) behandelt wurden und neben den oben genannten indikationsübergreifenden zusätzlich folgendes Kriterium erfüllen:

- *mindestens eine neue messbare GIST Läsion (>2 cm) mit CT oder MRI.*

Leberzellkarzinom (HCC)

Behandlung von Patienten mit Leberzellkarzinom (HCC), die zuvor mit Sorafenib behandelt wurden und neben den oben genannten indikationsübergreifenden zusätzlich folgende Kriterien erfüllen:

- *Dokumentierte radiologische Progression unter vorgängiger Sorafenib-Therapie*
- *Toleranz der vorgängigen Sorafenib-Therapie*
- *Bei Vorliegen einer Leberzirrhose einzig bei erhaltener Leberfunktion (max. Child Pugh A)“*

- Aufgrund des Preisvergleiches mit Lonsurf in der Hauptindikation CRC auf der Grundlage der Zyk-luskosten (28 Tage) unter Berücksichtigung der therapeutischen Äquivalenz. Unter Berücksichti-gung einer Körperoberfläche von 1.73m² und einer Anfangsdosierung von 35 mg/m² Lonsurf (120mg Lonsurf Tag 1-5 und Tag 8-12) resultiert ein TQV-Niveau für STIVARGA Filmtabl 40 mg 84 Stk von Fr. 3664.20.
- Unter Berücksichtigung des Auslandpreisvergleichs (APV-Niveau: Fr. 3417.47 für STIVARGA Filmtabl 40 mg 84 Stk), dem die durchschnittlichen Fabrikabgabepreise folgender Referenzländer zu Grunde liegen: DK, NL, GB, SE, FI, BE, FR und AT. Es galten die folgenden Wechselkurse: 1 DKK = Fr. 0.1556, 1 GBP = Fr. 1.31, 1 EUR = Fr. 1.16, 1 SEK = Fr. 0.1168.
- Ohne Innovationszuschlag.
- Unter Berücksichtigung des Auslandpreisvergleichs und des therapeutischen Quervergleichs im Verhältnis 1 zu 1.
- Zu folgenden Preisen:

Galenische Form	GTIN	Fabrikabgabepreis (FAP)	Publikumspreis (PP)
84 Filmtabl 40 mg	7680628080023	Fr. 3540.85	Fr. 3875.35

5 Die Aufnahme und Erweiterung der Limitierung sind befristet bis zum 30. September 2019.