

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Fruquintinib (metastasiertes Kolorektalkarzinom,
vorbehandelte Patienten)

Vom 16. Januar 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Januar 2025 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ BX) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Fruquintinib wie folgt ergänzt:**

Fruquintinib

Beschluss vom: 16. Januar 2025
In Kraft getreten am: 16. Januar 2025
BAnz AT TT. MM JJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 20. Juni 2024):

Fruzaqla als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasierendem kolorektalem Karzinom (mCRC), die bereits früher mit verfügbaren Standardtherapien, einschließlich Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierten Chemotherapien, Anti-VEGF-Arzneimitteln und Anti-EGFR-Arzneimitteln, behandelt wurden und bei denen die Erkrankung nach der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib fortgeschritten ist, oder die diese Behandlung nicht vertragen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. Januar 2025):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mKRC), die bereits mit verfügbaren Standardtherapien behandelt wurden, einschließlich Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierter Chemotherapie, Anti-VEGF-Substanzen und Anti-EGFR-Substanzen und die ein Fortschreiten der Erkrankung unter oder eine Unverträglichkeit gegenüber der Therapie mit Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib¹ aufweisen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Best-Supportive-Care

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

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

¹ in Deutschland außer Verkehr

Studienergebnisse nach Endpunkten:²

Erwachsene mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mKRK), die bereits mit verfügbaren Standardtherapien behandelt wurden, einschließlich Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierter Chemotherapie, Anti-VEGF-Substanzen und Anti-EGFR-Substanzen und die ein Fortschreiten der Erkrankung unter oder eine Unverträglichkeit gegenüber der Therapie mit Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib aufweisen

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied; im Detail Nachteile und ein Vorteil bei spezifischen UE

Erläuterungen:
↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
∅: Es liegen keine Daten vor.
n. b.: nicht bewertbar

Studie FRESCO-2

Vergleich: Fruquintinib versus Best-Supportive-Care (BSC)

Studiendesign: RCT, doppelblind

Datenschnitt: 24.06.2022

² Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A24-74), sofern nicht anders indiziert.

Mortalität

Endpunkt	Fruquintinib		BSC		Fruquintinib versus BSC
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Effektschätzer [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
Gesamtüberleben					
	461	7,4 [6,7; 8,2] 317 (68,8)	230	4,8 [4,0; 5,8] 173 (75,2)	0,66 [0,55; 0,80] < 0,001 ^c AD = + 2,6 Monate

Morbidität

Endpunkt	Fruquintinib		BSC		Fruquintinib versus BSC
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
Progressionsfreies Überleben (PFS)^d					
	461	3,7 [3,5; 3,8] 392 (85,0)	230	1,8 [1,8; 1,9] 213 (92,6)	0,32 [0,27; 0,39] <0,001 ^c AD = + 1,9 Monate
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)					
Es liegen keine geeigneten Daten vor.					
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)					
Es liegen keine geeigneten Daten vor.					

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Fruquintinib		BSC		Fruquintinib versus BSC
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
EORTC QLQ-C30					
Es liegen keine geeigneten Daten vor.					

Nebenwirkungen

Endpunkt	Fruquintinib		BSC		Fruquintinib versus BSC
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a
Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)^e					
	456	0,3 [0,2; 0,3] 450 (98,7)	230	0,5 [0,4; 0,6] 211 (91,7)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)^e					
	456	11,0 [7,8; n.b.] 154 (33,8)	230	n.e. [5,4; n.b.] 72 (31,3)	0,77 [0,58; 1,03] 0,102
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)^e					
	456	2,9 [2,5; 3,7] 277 (60,7)	230	4,1 [3,4; 5,6] 103 (44,8)	1,20 [0,96; 1,51] 0,078
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen^e					
	456	n. e. 85 (18,6)	230	n. e. 40 (17,4)	0,70 [0,47; 1,03] 0,083

(Fortsetzung)

Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Gastrointestinale Perforation (SMQ, UE)					
	456	n. e. 16 (3,5)	230	n. e. 1 (0,4)	4,71 [0,61; 36,47] 0,094
Diarrhö (PT; UE)					
	456	n. e. [10,9; n.b.] 110 (24,1)	230	n. e. 24 (10,4)	2,05 [1,31; 3,20] 0,001
Hand-Fuß-Syndrom (PT, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)) ^f					
	456	n. e. 29 (6,4)	230	n. e. 0 (0)	n.b. ^g < 0,001
Blutungen (SMQ, UE)					
	456	n. e. 65 (14,3)	230	n. e. [5,7; n.b.] 22 (9,6)	1,18 [0,72; 1,92] 0,507
Blutungen (SMQ, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3))					
	456	n. e. 8 (1,8)	230	n. e. 4 (1,7)	0,49 [0,14; 1,73] 0,309
Bluthochdruck (SMQ, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3))					
	456	n. e. 64 (14,0)	230	n. e. 2 (0,9)	16,62 [4,07; 67,94] < 0,001
Mukosale Inflammation (PT, UE)					
	456	n. e. [13,2; n.b.] 62 (13,6)	230	n. e. 6 (2,6)	4,91 [2,12; 11,38] < 0,001
Stomatitis (PT, UE)					
	456	n. e. [18,0; n.b.] 67 (14,7)	230	n. e. 8 (3,5)	4,09 [1,96; 8,53] < 0,001
Dysphonie (PT, UE)					
	456	n. e. 74 (16,2)	230	n. e. 12 (5,2)	3,32 [1,80; 6,13] < 0,001
Abnormale Leberfunktion (SMQ; SUE) ^h					
	456	n. e. 11 (2,4)	230	n. e. 11 (4,8)	0,43 [0,18; 0,99] 0,041

- a. HR und KI wurden mit einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell mit den Stratifikationsfaktoren und der Behandlungsgruppe als Kovariate berechnet. Der p-Wert wurde mit einem stratifizierten Log-Rank-Test berechnet. Die Stratifikationsfaktoren „Vorherige Therapie“ (Trifluridin/Tipiracil versus Regorafenib versus Trifluridin/Tipiracil und Regorafenib), „RAS-Status“ (Wildtyp versus Mutation) und „Dauer der metastasierten Erkrankung“ (≤ 18 Monate versus > 18 Monate) wurden herangezogen.
- b. Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
- c. Die Berechnung von HR und KI erfolgte mit einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell und die Berechnung des p-Werts mit einem stratifizierten Log-Rank-Test. Die Stratifikationsfaktoren „Vorherige Therapie“ (Trifluridin/Tipiracil versus Regorafenib versus Trifluridin/Tipiracil und Regorafenib), „RAS-Status“ (Wildtyp versus Mutation) und „Dauer der metastasierten Erkrankung“ (≤ 18 Monate versus > 18 Monate) wurden herangezogen.
- d. Daten aus Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (Modul 4A) vom 27. Juni 2024
- e. Darstellung ohne Berücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen (nicht berücksichtigt wurden die PTs Krankheitsprogression, Maligne neoplastische Progression, Neoplastische Progression, Metastasiertes Kolorektalkarzinom, Tumorschmerz, Tumorinvasion, Metastase, Meningeosis neoplastica, Lebermetastasen, ZNS-Metastasen, Krebschmerzen und Metastasierter Lungenkrebs)
- f. Operationalisiert über schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) des PT Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom (codiert nach MedDRA)
- g. Eine Effektschätzung war über das vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Cox-Regressionsmodell nicht berechenbar. Für schwere UE der übergeordneten SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“, die überwiegend das PT „Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom“ umfassen, zeigt sich folgendes Ergebnis: 31 (6,8 %) versus 1 (0,4 %); HR: 11,78 [1,60; 86,84]; $p = 0,002$.
- h. Operationalisiert über SUE der SMQ „Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber – umfassende Suche“ (codiert nach MedDRA)

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; BSC = Best-Supportive-Care; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EORTC QLQ-C30 = European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; EQ-5D VAS = European Quality of Life-5 Dimensions – visuelle Analogskala; HR = Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; PT = bevorzugter Begriff; QLQ-C30 = Quality of Life Questionnaire – Core 30; RAS = Rat Sarcoma viral oncogene homolog; SMQ = standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; VAS = visuelle Analogskala

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

Erwachsene mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mKRK), die bereits mit verfügbaren Standardtherapien behandelt wurden, einschließlich Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierter Chemotherapie, Anti-VEGF-Substanzen und Anti-EGFR-Substanzen und die ein Fortschreiten der Erkrankung unter oder eine Unverträglichkeit gegenüber der Therapie mit Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib aufweisen

ca. 645 bis 2 180 Patientinnen und 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 Fruzaqla (Wirkstoff: Fruquintinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. Januar 2025):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/fruzaqla-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Fruquintinib soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Gastroenterologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mKRK), die bereits mit verfügbaren Standardtherapien behandelt wurden, einschließlich Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierter Chemotherapie, Anti-VEGF-Substanzen und Anti-EGFR-Substanzen und die ein Fortschreiten der Erkrankung unter oder eine Unverträglichkeit gegenüber der Therapie mit Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib aufweisen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Fruquintinib	86 069,49 €
Best-Supportive-Care ³	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care ³	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 15. Dezember 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

³ Bei einem Vergleich von Selpercatinib gegenüber Best-Supportive-Care sind die Kosten von Best-Supportive-Care auch für das zu bewertende Arzneimittel zusätzlich zu berücksichtigen.

Erwachsene mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mKRK), die bereits mit verfügbaren Standardtherapien behandelt wurden, einschließlich Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierter Chemotherapie, Anti-VEGF-Substanzen und Anti-EGFR-Substanzen und die ein Fortschreiten der Erkrankung unter oder eine Unverträglichkeit gegenüber der Therapie mit Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib aufweisen

- Keine Benennung von in Kombinationstherapie einsetzbaren Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, da es sich bei dem zu bewertenden Wirkstoff um einen in Monotherapie zugelassenen Wirkstoff handelt.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. Januar 2025 in Kraft.

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

Berlin, den 16. Januar 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken