

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Trifluridin/Tipiracil (neues Anwendungsgebiet:
Kolorektalkarzinom, nach 2 Vortherapien, Kombination mit
Bevacizumab)

Vom 15. Februar 2024

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	4
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	5
3.	Bürokratiekostenermittlung	21
4.	Verfahrensablauf	22
5.	Beschluss	24
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	32
B.	Bewertungsverfahren.....	32
1.	Bewertungsgrundlagen	32
2.	Bewertungsentscheidung	32
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	32
2.2	Nutzenbewertung	32
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	34
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	35
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	39
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	40

4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	40
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	42
5.1	Stellungnahme der Servier Deutschland GmbH	42
5.2	Stellungnahme der Charité Universitätsmedizin Berlin (Hr. Prof Dr. Modest)	91
5.3	Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG.....	97
5.4	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH.....	106
5.5	Stellungnahme der BeiGene Germany GmbH	110
5.6	Stellungnahme der Merck Healthcare Germany GmbH.....	116
5.7	Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e. V.....	121
5.8	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	127
5.9	Stellungnahme der AIO (Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie), DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie), DGVS (Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten)	130
D.	Anlagen	144
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	144
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	156

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 die folgenden 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

Die Wirkstoffkombination Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf) wurde am 15. August 2016 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet.

Am 26. Juli 2023 hat Trifluridin/Tipiracil die Zulassung für ein neues Anwendungsgebiet erhalten, das als größere Änderung des Typs 2 nach Anhang 2 Nummer 2 Buchstabe a der Verordnung (EG) Nummer 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, Satz 7) eingestuft wird.

Der pharmazeutische Unternehmer hat fristgerecht am 14. August 2023 ein Dossier gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA zur Wirkstoffkombination Trifluridin/Tipiracil mit dem neuen Anwendungsgebiet

„Lonsurf wird angewendet in Kombination mit Bevacizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (KRK), die zuvor bereits zwei Krebstherapien erhalten haben. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und/oder Anti-EGFR-Substanzen.“

eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. November 2023 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.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Trifluridin/Tipiracil nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf) gemäß Fachinformation

Lonsurf wird angewendet in Kombination mit Bevacizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (KRK), die zuvor bereits zwei Krebstherapien erhalten haben. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und/oder Anti-EGFR-Substanzen.

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15.02.2024):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (KRK), die zuvor bereits zwei Tumortherapien erhalten haben; diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin-, Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF-Substanzen und/oder Anti-EGFR-Substanzen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Trifluridin/Tipiracil in Kombination mit Bevacizumab:

- Trifluridin/Tipiracil

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

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 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 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.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder

Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Im geplanten Anwendungsgebiet sind die Zytostatika 5-Fluorouracil, Calciumfolinat, Capecitabin, Irinotecan, Mitomycin, Oxaliplatin, Tegafur/Gimeracil/Oteracil und Trifluridin/Tipiracil, die Antikörper Bevacizumab, Cetuximab, Ipilimumab, Nivolumab, Panitumumab, Pembrolizumab und Ramucirumab, die Proteinkinase-Inhibitoren Encorafenib und Regorafenib sowie der Wirkstoff Aflibercept zugelassen.
- zu 2. Es wird davon ausgegangen, dass keine Indikation für eine Behandlung mit kurativer Zielsetzung besteht bzw. eine primäre oder sekundäre Resektabilität vorliegt. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt daher nicht in Betracht.
- zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:
 - Pembrolizumab: Beschluss vom 19. Januar 2023
 - Nivolumab: Beschluss vom 20. Januar 2022
 - Encorafenib: Beschluss vom 17. Dezember 2020
 - Trifluridin/Tipiracil: Beschluss vom 1. Oktober 2020
 - Ramucirumab: Beschluss vom 1. September 2016
 - Regorafenib: Beschluss vom 17. März 2016
 - Aflibercept: Beschluss vom 15. August 2013
- zu 4. Das Behandlungskonzept des metastasierten kolorektalen Karzinoms in der palliativen Therapiesituation ist durch die Abfolge verschiedener Therapielinien charakterisiert. Für die Erst- und Zweitlinientherapie sehen Leitlinien definierte Therapien vor, welche Fluoropyrimidin, Oxaliplatin- bzw. Irinotecan-haltige Chemotherapieregime umfassen und die mit anti-VEGF-Substanzen (Bevacizumab, Aflibercept und Ramucirumab) sowie anti-EGFR-Substanzen (Cetuximab, Panitumumab) entsprechend der jeweiligen Zulassung kombiniert werden können. Ferner ist bei Vorliegen einer BRAF-V600E-Mutation der Einsatz von Encorafenib in Kombination mit Cetuximab für Patientinnen und Patienten, die eine systemische Vortherapie erhalten haben, möglich.

Aus den schriftlichen Äußerungen der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften geht hervor, dass es für die beratungsgegenständliche Therapiesituation, d.h. nach mehrfacher, systemischer Vortherapie (Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-Therapie, Anti-VEGF-Antikörper, Anti-EGFR-Antikörper, BRAF-Inhibitor) keinen einheitlichen Therapiestandard gibt. Die Therapie erfolgt laut den wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften individualisiert nach Maßgabe der behandelnden Ärztinnen und Ärzte. Als Therapieoptionen werden Trifluridin/Tipiracil, Regorafenib, eine gezielte Therapie (Checkpoint-Inhibitor(en) bei MSI-H/dMMR, Anti-HER2 Antikörper, NTRK-Inhibitoren bei NTRK-Mutationen, TKI in Kombination mit einem Antikörper bei BRAF V600E Mutationen), die Wiederholung bzw. Wiederaufnahme einer in der Vortherapie erfolgreichen Therapie und Best-Supportive-Care genannt.

Aus der Evidenz geht hervor, dass für die vorliegende Therapiesituation Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib empfohlen wird.

In der Nutzenbewertung für Trifluridin/Tipiracil für Erwachsene mit metastasiertem kolorektalen Karzinom, die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind, wurde ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen gegenüber Best-Supportive-Care festgestellt (Beschluss vom 1. Oktober 2020).

Der Wirkstoff Regorafenib ist derzeit und seit langem in Deutschland außer Vertrieb und stellt zum jetzigen Zeitpunkt keine Therapieoption im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar. Dies ist zum einen dadurch begründet, dass eine regelhafte Versorgung in Deutschland nicht gewährleistet ist; zum anderen wurde in der Nutzenbewertung kein Zusatznutzen gegenüber Best-Supportive-Care festgestellt (Beschluss vom 17. März 2016).

In der Gesamtschau wird daher Trifluridin/Tipiracil als zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet bestimmt.

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

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil wie folgt bewertet:

Erwachsene mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (KRK), die zuvor bereits zwei Tumortherapien erhalten haben; diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin-, Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF-Substanzen und/oder Anti-EGFR-Substanzen

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Begründung:

Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Trifluridin/Tipiracil zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, die zuvor bereits zwei Krebstherapien erhalten haben, hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie SUNLIGHT vorgelegt.

SUNLIGHT ist eine randomisierte, multizentrische, offene, kontrollierte Phase-III-Studie, in der Trifluridin/Tipiracil in Kombination mit Bevacizumab mit Trifluridin/Tipiracil verglichen wurde. Die Studie hat im November 2020 begonnen und wurde im September 2023 beendet. Sie wurde in 99 Studienzentren und 13 Ländern (Nord- und Südamerika sowie Europa) durchgeführt.

In die Studie wurden Erwachsene mit einem metastasierten kolorektalen Karzinom eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten mussten mit ≤ 2 vorhergehenden Chemotherapie-Regimen zur Behandlung des fortgeschrittenen Kolorektalkarzinoms vorbehandelt worden sein und eine Progression oder Unverträglichkeit nach dem letzten Chemotherapie-Regimes gezeigt haben. Die vorherigen Therapien mussten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin-, Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und / oder Anti-EGFR-Substanzen bei Vorliegen des RAS-Wildtyp des Kolorektalkarzinoms umfassen.

Die 492 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurden 1:1 in den Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab-Arm (N=246) und Trifluridin/Tipiracil-Arm (N=246) randomisiert. Es wurde nach dem RAS-Mutationsstatus (Wildtyp vs. Mutation), die Zeit seit der Diagnose der 1.

Metastase (< 18 Monate vs. ≥ 18 Monate) sowie die geografische Region (Nordamerika vs. Europäische Union vs. Rest der Welt) stratifiziert.

Das mittlere Alter der Studienpopulation, welche vorliegend bereits zwei Krebstherapien erhalten hat, liegt mit 61 Jahren im Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab-Arm und 62 Jahren im Trifluridin/Tipiracil-Arm deutlich unter dem mittleren Erkrankungsalter für das Kolorektalkarzinom in Deutschland mit 71 – 75 Jahren², weshalb davon auszugehen ist, dass die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet durchschnittlich älter sind als die Studienpopulation der SUNLIGHT. Patientinnen und Patienten mit einem Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status von > 1 waren von der Studie ausgeschlossen.

Neben dem primären Endpunkt Gesamtüberleben wurden Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legt im Dossier Ergebnisse von den Datenschnitten vom 5. Juli 2022 und 19. Juli 2022 vor. Der Datenschnitt vom 19. Juli 2022 wird für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Das Gesamtüberleben war in der Studie SUNLIGHT operationalisiert als Zeitraum von der Randomisierung bis zum Tod, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab, der vor dem Hintergrund der fortgeschrittenen Therapiesituation bei schlechter Prognose als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das PFS war in der Studie SUNLIGHT operationalisiert als die Zeit zwischen der Randomisierung und der radiologisch bestätigten Progression der Erkrankung (nach RECIST Version 1.1 beurteilt vom Prüfarzt) oder Tod, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache.

Für das PFS zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunkt-komponente „Mortalität“ wurde in der Studie SUNLIGHT über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST Version 1.1-Kriterien).

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.

Symptomatik

² https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Darmkrebs/darmkrebs_node.html

Die Symptomatik wurde in der Studie SUNLIGHT mittels der Symptomskalen des krebs-spezifischen Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legt Responderanalysen für den Anteil der Patientinnen und Patienten für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung und für die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung vor.

Aufgrund der großen Unterschiede in der Behandlungsdauer zwischen den beiden Behandlungsarmen wurde für die vorliegende Bewertung die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung herangezogen.

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen sowie Schmerzen liegt jedoch eine Effektmodifikation für das Merkmal Geschlecht vor. Demnach ergibt sich für Männer für beide Endpunkte ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab, wohingegen sich für Frauen jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zeigt.

Von den wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften wurde im Rahmen der Stellungnahmen zu der vorliegenden Nutzenbewertung ausgeführt, dass sich hieraus jedoch keine allgemein gültigen Aussagen hinsichtlich eines Vorteils für Männer ableiten lassen können.

Für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen sowie Schmerzen wird infolgedessen keine getrennte Aussage zum Zusatznutzen nach dem Merkmal Geschlecht vorgenommen und insgesamt kein Zusatznutzen festgestellt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der Endpunkt Gesundheitszustand wurde über die visuelle Analogskala (VAS) des EQ-5D erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legt für den Endpunkt Gesundheitszustand Responderanalysen vor, die als Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung oder bis zur bestätigten Verschlechterung operationalisiert sind. Für die vorliegende Bewertung werden die Analysen der Zeit bis zur ersten Verschlechterung herangezogen.

Für den Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil für Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab. Es liegt eine Effektmodifikation für das Merkmal Geschlecht vor, wonach sich für Männer ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab und für Frauen kein statistisch signifikanter Unterschied zeigt.

Wie seitens der wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften im Rahmen der Stellungnahmen ausgeführt wurde, lassen sich hieraus jedoch keine allgemein gültigen Aussagen hinsichtlich eines Vorteils für Männer ableiten. Für den Endpunkt Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) wird daher keine getrennte Aussage zum Zusatznutzen nach dem Merkmal Geschlecht vorgenommen.

Zusammenfassend wird für die Endpunktkategorie Morbidität ein Vorteil für den Endpunkt Gesundheitszustand auf Basis der Gesamtpopulation festgestellt.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie SUNLIGHT mittels der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legt Auswertungen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung und für die Zeit bis zur mehrfach bestätigten Verschlechterung vor.

Auch für die Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität werden entsprechend den obenstehenden Ausführungen zur Symptomatik die Analysen der Zeit bis zur ersten Verschlechterung herangezogen.

Für den Endpunkt Körperliche Funktion zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab. Dieser Vorteil spiegelt sich jedoch in keiner anderen Subskala des EORTC QLQ-C30 wider.

In der Gesamtschau der Endpunktkategorie Lebensqualität wird vor dem Hintergrund des multimodalen Lebensqualitätskonzeptes insgesamt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied abgeleitet.

Nebenwirkungen

Im Dossier für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zu den unerwünschten Ereignissen (UE) vor, aus denen sich u.a. Unklarheiten bezüglich der Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse in den UE-Gesamtraten ergaben.

Sofern unerwünschten Ereignisse in die Erhebung und damit auch in die Auswertung eingehen, die erkrankungsbezogene Ereignisse (z. B. Progression) darstellen, sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben.

Eine Vorab-Definition (Studienprotokoll), welche Ereignisse als erkrankungsbezogene Ereignisse gewertet werden, lag in der Studie SUNLIGHT nicht vor.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legte der pharmazeutische Unternehmer zusätzliche Analysen zu den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse vor, in denen Ereignisse, die nach individueller Einschätzung der Prüferärztin oder des Prüferarztes im Zusammenhang mit der Progression der Grunderkrankung standen, nicht berücksichtigt wurden.

Es fällt jedoch auch bei Betrachtung der UE-Gesamtraten ohne Ereignisse, die nach Einschätzung der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes im Zusammenhang mit der Progression der Grunderkrankung standen, auf, dass sich in der vorliegenden Add-on-Situation im Interventionsarm, in dem die Patientinnen und Patienten zur Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil zusätzlich Bevacizumab erhielten, weniger schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) auftraten als im Kontrollarm, in dem die Patientinnen und Patienten Trifluridin/Tipiracil ohne zusätzliche Gabe von Bevacizumab erhielten. Die Ergebnisse zur Arzneimittelsicherheit sind somit nach wie vor als eine Mischung aus Progression der Grunderkrankung / Symptomatik und Nebenwirkungen zu interpretieren.

Unbenommen davon wird hinsichtlich der bestehenden Datensituation vom G-BA berücksichtigt, dass insbesondere in der vorliegenden Indikation eine Trennung von arzneimittelbedingten unerwünschten Ereignissen und erkrankungsbezogenen Ereignissen einer besonderen Schwierigkeit unterliegen, weshalb die nachgereichten Auswertungen zu den unerwünschten Ereignissen der vorliegenden Bewertung zugrunde gelegt werden.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)

Für den Endpunkt SUE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab.

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UE liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.

Abbruch wegen UE

Für den Abbruch wegen UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen zeigt sich für Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab ein Vorteil bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab zur Behandlung von Erwachsenen mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (KRK), die zuvor bereits zwei Krebstherapien erhalten haben, wobei diese Therapien Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und/oder Anti-EGFR-Substanzen beinhalten, liegen Ergebnisse aus der Studie SUNLIGHT zur Mortalität, Morbidität (Symptomatik und Gesundheitszustand), gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben zeigen, dass durch eine Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab im Vergleich zu Trifluridin/Tipiracil eine Verlängerung des Gesamtüberlebens erzielt wird, die vor dem Hintergrund der fortgeschrittenen Therapiesituation bei schlechter Prognose als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.

In der Endpunktkategorie Morbidität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS) liegt bezüglich des Gesundheitszustandes ein Vorteil für Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab vor.

In der Endpunktkategorie Lebensqualität wird insgesamt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied abgeleitet.

Hinsichtlich der vorgelegten Auswertungen zu den Nebenwirkungen wird vom G-BA berücksichtigt, dass insbesondere in der vorliegenden Indikation eine Trennung von arzneimittelbedingten unerwünschten Ereignissen und erkrankungsbezogenen Ereignissen einer besonderen Schwierigkeit unterliegen. Es zeigt sich auf der Grundlage der vorliegenden Auswertungen für Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab im Vergleich zu Trifluridin/Tipiracil ein Vorteil bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen.

In der Gesamtbetrachtung kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass insbesondere aufgrund der Vorteile im Gesamtüberleben in Verbindung mit den Vorteilen im Gesundheitszustand und in der Vermeidung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen insgesamt eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens vorliegt.

Im Ergebnis wird für Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab zur Behandlung von Erwachsenen mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (KRK), die zuvor bereits zwei Krebstherapien erhalten haben, wobei diese Therapien Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und/oder Anti-EGFR-Substanzen beinhalten, ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Trifluridin/Tipiracil festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen einer Studie. In dieser Studie wurde Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab in einem offenen, randomisierten, kontrollierten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Trifluridin/Tipiracil verglichen.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.

Mit Ausnahme des Endpunktes Gesamtüberleben wird das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial aufgrund des offenen Studiendesigns für die weiteren Endpunkte als hoch eingeschätzt.

Bezüglich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext liegen ferner relevante Unsicherheiten vor, die sich aus dem im Vergleich zur Versorgungsrealität deutlich geringeren Alter der Patientinnen und Patienten in der Studie ergeben.

Ergänzend ergeben sich für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen und den Gesundheitszustand Unsicherheiten aufgrund der vorliegenden Effektmodifikation nach dem Merkmal Geschlecht.

In der Gesamtschau der beschriebenen Limitationen wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie Anhaltspunkt eingestuft.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Trifluridin/Tipiracil.

Trifluridin/Tipiracil ist zugelassen in Kombination mit Bevacizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, die zuvor bereits zwei Krebstherapien erhalten haben. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und/oder Anti-EGFR-Substanzen.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Trifluridin/Tipiracil bestimmt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens liegen aus der offenen, randomisierten, kontrollierten Studie SUNLIGHT Ergebnisse im Vergleich zu Trifluridin/Tipiracil zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich ein Vorteil für Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab, der als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.

In der Endpunktkategorie Morbidität liegt für den Gesundheitszustand ein Vorteil für Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab vor.

In der Endpunktkategorie Lebensqualität wird insgesamt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied abgeleitet.

Hinsichtlich der vorgelegten Auswertungen zu den Nebenwirkungen wird vom G-BA berücksichtigt, dass insbesondere in der vorliegenden Indikation eine Trennung von arzneimittelbedingten unerwünschten Ereignissen und erkrankungsbezogenen Ereignissen einer besonderen Schwierigkeit unterliegen. Es zeigt sich auf der Grundlage der vorliegenden Auswertungen für Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab im Vergleich zu Trifluridin/Tipiracil ein Vorteil bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen.

Insgesamt stellt der G-BA insbesondere aufgrund der Vorteile im Gesamtüberleben in Verbindung mit den Vorteilen im Gesundheitszustand und in der Vermeidung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen einen beträchtlichen Zusatznutzen für Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab fest.

Unsicherheiten verbleiben insbesondere aufgrund des offenen Studiendesigns sowie hinsichtlich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Versorgungsrealität. Die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen wird daher in die Kategorie Anhaltspunkt eingestuft.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA berücksichtigt die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen, die jedoch aufgrund der fehlenden Betrachtung der Patientinnen und Patienten in späteren Therapielinien und Patientinnen und Patienten, die genau zwei Vortherapien erhalten haben, unterschätzt sind. Zudem liegen Unsicherheiten in Bezug auf die verwendeten Quellen vor.

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 Lonsurf (Wirkstoff: Trifluridin/Tipiracil) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 18. Oktober 2023):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lonsurf-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Trifluridin/Tipiracil 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.

2.4. Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Januar 2024).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel:				
Trifluridin/Tipiracil	2 x täglich an Tag 1-5 und Tag 8-12 eines 28-Tage Zyklus	13,0	10	130,0
Bevacizumab	1 x alle 14 Tage	26,1	1	26,1

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie:				
Trifluridin/Tipiracil	2 x täglich an Tag 1-5 und Tag 8-12 eines 28-Tage Zyklus	13,0	10	130,0

Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg). Hieraus ergibt sich eine Körperoberfläche von 1,91 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)³.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Trifluridin/Tipiracil	35 mg/m ² = 66,9 mg	133,8 mg	6 x 15 mg/6,14 mg + 2 x 20 mg/8,19 mg	130,0	780 x 15 mg/6,14 mg + 260 x 20 mg/8,19 mg
Bevacizumab	5 mg/kg = 388,5 mg	388,5 mg	1 x 400 mg	26,1	26,1 x 400 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Trifluridin/Tipiracil	35 mg/m ² = 66,9 mg	133,8 mg	6 x 15 mg/6,14 mg + 2 x 20 mg/8,19 mg	130,0	780 x 15 mg/6,14 mg + 260 x 20 mg/8,19 mg

Kosten:

³ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Trifluridin/Tipiracil 15 mg/6,14 mg	60 FTA	2 348,76 €	2,00 €	0,00 €	2 346,76 €
Trifluridin/Tipiracil 20 mg/8,19 mg	60 FTA	3 112,46 €	2,00 €	0,00 €	3 110,46 €
Bevacizumab 400 mg	1 IFK	1 553,33 €	2,00 €	85,42 €	1 465,91 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Trifluridin/Tipiracil 15 mg/6,14 mg	60 FTA	2 348,76 €	2,00 €	0,00 €	2 346,76 €
Trifluridin/Tipiracil 20 mg/8,19 mg	60 FTA	3 112,46 €	2,00 €	0,00 €	3 110,46 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten; IFK = Infusionslösungskonzentrat					

Stand Lauer-Steuer: 15. Januar 2024

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfssteuer“, wird zur

Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgenden Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 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

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerFO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Erwachsene mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (KRK), die zuvor bereits zwei Tumorthérapien erhalten haben; diese Thérapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin-, Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF-Substanzen und/oder Anti-EGFR-Substanzen

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf); Lonsurf; Stand: Juli 2023

3. Bürokratiekostenermittlung

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 Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. März 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 2. August 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 14. August 2023 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 2 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Trifluridin/Tipiracil beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 15. August 2023 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Trifluridin/Tipiracil beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 13. November 2023 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. November 2023 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 6. Dezember 2023.

Die mündliche Anhörung fand am 8. Januar 2024 statt.

Mit Schreiben vom 9. Januar 2024 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 26. Januar 2024 übermittelt.

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 6. Februar 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. Februar 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	7. März 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	2. August 2023	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	20. Dezember 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. Januar 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen

AG § 35a	17. Januar 2024 31. Januar 2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. Februar 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	15. Februar 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 15. Februar 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende Prof. Hecken

5. 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)

Trifluridin/Tipiracil (neues Anwendungsgebiet: Kolorektalkarzinom, nach 2 Vortherapien, Kombination mit Bevacizumab)

Vom 15. Februar 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Februar 2024 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 18. Januar 2024 (BAnz AT 06.03.2024 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Trifluridin/Tipiracil gemäß dem Beschluss vom 1. Oktober 2020 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:a

Trifluridin/Tipiracil

Beschluss vom: 15. Februar 2024

In Kraft getreten am: 15. Februar 2024

BAnz AT 18.03.2024 B4

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 26. Juli 2023):

Lonsurf wird angewendet in Kombination mit Bevacizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (KRK), die zuvor bereits zwei Krebstherapien erhalten haben. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und/oder Anti-EGFR-Substanzen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. Februar 2024):

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (KRK), die zuvor bereits zwei Tumortherapien erhalten haben; diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin-, Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF-Substanzen und/oder Anti-EGFR-Substanzen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Trifluridin/Tipiracil

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Trifluridin/Tipiracil in Kombination mit Bevacizumab gegenüber Trifluridin/Tipiracil:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (KRK), die zuvor bereits zwei Tumorthérapien erhalten haben; diese Thérapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin-, Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF-Substanzen und/oder Anti-EGFR-Substanzen

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑↑	Vorteil im Gesamtüberleben.
Morbidität	↑	Vorteil beim Gesundheitszustand.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Insgesamt keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede; Vorteil bei der körperlichen Funktion.
Nebenwirkungen	↑	Vorteil im Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.

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 SUNLIGHT:

Trifluridin/Tipiracil in Kombination mit Bevacizumab vs. Trifluridin/Tipiracil

Studiendesign: RCT, offen

Datenschnitt: 19.07.2022

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-85) und dem Addendum (A24-09) sofern nicht anders indiziert.

Mortalität

Endpunkt	Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab		Trifluridin/Tipiracil		Intervention vs. Kontrolle
	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>	Hazard Ratio ^a [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) ^b
Gesamtüberleben					
	246	10,8 [9,4; 11,8] 148 (60,2)	246	7,5 [6,3; 8,6] 183 (74,4)	0,61 [0,49; 0,77]; < 0,001 AD = + 3,3 Monate

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)^c					
	264	5,6 [4,5; 5,9] 206 (83,7)	246	2,4 [2,1; 3,2] 236 (95,9)	0,44 [0,36; 0,54]; < 0,0001 AD = + 3,2 Monate
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung^d)					
Fatigue	246	3,3 [2,7; 4,5] 141 (57,3)	246	2,3 [1,9; 3,0] 145 (58,9)	0,79 [0,62; 1,01]; 0,060
Übelkeit und Erbrechen	246	6,5 [4,7; n. b.] 109 (44,3)	246	6,9 [3,7; n. b.] 96 (39,0)	0,95 [0,72; 1,26]; 0,724
Schmerzen	246	4,6 [3,7; 6,0] 129 (52,4)	246	3,3 [2,8; 5,1] 123 (50,0)	0,87 [0,67; 1,12]; 0,285
Dyspnoe	246	n. e. [9,0; n. b.] 79 (32,1)	246	9,7 [5,8; n. b.] 82 (33,3)	0,76 [0,55; 1,04]; 0,087
Schlaflosigkeit	246	10,6 [8,3; n. b.] 87 (35,4)	246	8,1 [6,9; n. b.] 82 (33,3)	0,88 [0,64; 1,20]; 0,408
Appetitverlust	246	4,7 [3,8; 7,5] 125 (50,8)	246	4,6 [3,7; 6,9] 105 (42,7)	0,97 [0,74; 1,27]; 0,828
Verstopfung	246	n. e. [8,8; n. b.] 87 (35,4)	246	n. e. [10,6; n. b.] 68 (27,6)	1,13 [0,82; 1,56]; 0,459
Diarrhö	246	n. e. [6,5; n. b.] 91 (37,0)	246	n. e. [5,8; n. b.] 77 (31,3)	1,03 [0,75; 1,40]; 0,858
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung^e)					
	246	n. e. [8,1; n. b.] 85 (34,6)	246	7,8 [4,5; n. b.] 87 (35,4)	0,70 [0,51; 0,95]; 0,023

(Fortsetzung)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur 1. Verschlechterung ^f)					
globaler Gesundheitsstatus	246	5,6 [4,2; 9,5] 120 (48,8)	246	5,5 [3,7; 6,7] 109 (44,3)	0,84 [0,64; 1,10]; 0,201
körperliche Funktion	246	6,9 [4,6; 11,3] 108 (43,9)	246	5,0 [3,3; 6,1] 115 (46,7)	0,73 [0,55; 0,95]; 0,020 AD = 1,9 Monate
Rollenfunktion	246	5,0 [3,8; 8,8] 123 (50,0)	246	4,4 [3,3; 6,5] 117 (47,6)	0,80 [0,62; 1,05]; 0,107
emotionale Funktion	246	n. e. [8,3; n. b.] 84 (34,1)	246	7,9 [6,9; n. b.] 83 (33,7)	0,83 [0,61; 1,14]; 0,252
kognitive Funktion	246	8,1 [5,5; n. b.] 101 (41,1)	246	6,9 [4,7; n. b.] 87 (35,4)	0,94 [0,70; 1,26]; 0,675
soziale Funktion	246	6,9 [4,8; 13,2] 107 (43,5)	246	5,8 [4,4; 9,7] 102 (41,5)	0,84 [0,63; 1,11]; 0,225

Nebenwirkungen^g

Endpunkt	Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab		Trifluridin/Tipiracil		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio ^h [95 %-KI] p-Wert
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	246	n. e. 45 (18,3)	246	11,1 [8,8; n. e.] 50 (20,3)	0,59 [0,39; 0,89]; 0,012
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
	246	3,7 [2,8; 4,8] 144 (58,5)	246	2,8 [2,1; 3,3] 133 (54,1)	0,83 [0,65; 1,05]; 0,125
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	246	n. e. 22 (8,9)	246	n. e. 7 (2,8)	2,09 [0,87; 4,99]; 0,091
<p>a Effekt und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test. Jeweils stratifiziert nach RAS-Status (mutiert vs. Wildtyp), der Zeit seit Diagnose der ersten Metastase (< 18 Monate versus ≥ 18 Monate) sowie nach Region (Nordamerika vs. Europäische Union vs. Rest der Welt).</p> <p>b Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung.</p> <p>c Daten aus Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (Modul 4D) vom 18. August 2023.</p> <p>d Eine Zunahme des Scores EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte im Vergleich zu Baseline wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100). Patientinnen und Patienten wurden zum Zeitpunkt des Todes zensiert.</p> <p>e Der pharmazeutische Unternehmer beschreibt in Modul 4 A, dass die ursprünglichen Skalenwerte für die vorliegenden Analysen transformiert wurden, so dass der niedrigste Skalenwert 0 den bestmöglichen Gesundheitszustand und der höchste Skalenwert 100 den schlechtesten Gesundheitszustand abbildet. Eine Zunahme des transformierten Scores auf der VAS um ≥ 15 Punkte im Vergleich zu Baseline wird als</p>					

klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100). Patientinnen und Patienten wurden zum Zeitpunkt des Todes zensiert.

f Eine Abnahme des Scores EORTC QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte im Vergleich zu Baseline wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100). Patientinnen und Patienten wurden zum Zeitpunkt des Todes zensiert.

g Unerwünschte Ereignisse, die nach Einschätzung der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes im Zusammenhang mit der Progression der Grunderkrankung standen, wurden nicht berücksichtigt.

h Effekt und KI: unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: unstratifizierter Log-Rank-Test.

Verwendete Abkürzungen:

AD: Absolute Differenz; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RAS: Rat Sarcoma viral oncogene homolog; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

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

Erwachsene mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (K RK), die zuvor bereits zwei Tumorthérapien erhalten haben; diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin-, Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF-Substanzen und/oder Anti-EGFR-Substanzen

ca. 3 530 – 6 230 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 Lonsurf (Wirkstoff: Trifluridin/Tipiracil) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. Februar 2024):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lonsurf-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Trifluridin/Tipiracil 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 (KRK), die zuvor bereits zwei Tumorthérapien erhalten haben; diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin-, Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF-Substanzen und/oder Anti-EGFR-Substanzen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Trifluridin/Tipiracil	43 986,54 €
Bevacizumab	38 260,25 €
Gesamt:	82 246,79 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Trifluridin/Tipiracil	43 986,54 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Bevacizumab	Herstellung von parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	26,1	2 610 €

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:

Erwachsene mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (KRK), die zuvor bereits zwei Tumorthérapien erhalten haben; diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin-, Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF-Substanzen und/oder Anti-EGFR-Substanzen

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

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 15. Februar 2024 in Kraft.

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

Berlin, den 15. Februar 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 18.03.2024 B4

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 14. August 2023 ein Dossier zum Wirkstoff Trifluridin/Tipiracil eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. November 2023 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 23. Januar 2024 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung, sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

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

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Trifluridin/Tipiracil (Neues Anwendungsgebiet: Kolorektalkarzinom, nach 2 Vortherapien, Kor



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Trifluridin/Tipiracil (Neues Anwendungsgebiet: Kolorektalkarzinom, nach 2 Vortherapien, Kombination mit Bevacizumab)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Trifluridin/Tipiracil
- **Handelsname:** Lonsurf®
- **Therapeutisches Gebiet:** Kolorektalkarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Servier Deutschland GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.08.2023
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.11.2023
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 06.12.2023
- **Beschlussfassung:** Mitte Februar 2024
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 2 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2023-08-15-D-968)

Modul 1

(PDF 444,36 kB)

Modul 2

(PDF 583,28 kB)

Modul 3A

(PDF 1,18 MB)

Modul 4A

(PDF 3,01 MB)

Anlage: Änderungsliste nachzureichender Unterlagen/Angaben zu Modul 4A

(PDF 171,40 kB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1,64 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/985/>

15.11.2023 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Trifluridin/Tipiracil (Neues Anwendungsgebiet: Kolorektalkarzinom, nach 2 Vortherapien, Kor Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf))

Lonsurf wird angewendet in Kombination mit Bevacizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (KRK), die zuvor bereits zwei Krebstherapien erhalten haben. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und/oder Anti-EGFR-Substanzen.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (KRK), die zuvor bereits zwei Tumortherapien erhalten haben; diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin-, Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF-Substanzen und/oder Anti-EGFR-Substanzen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Trifluridin/Tipiracil in Kombination mit Bevacizumab:

- Trifluridin/Tipiracil

Stand der Information: August 2023

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 15.11.2023 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 1,46 MB)

Benennung Kombinationen - Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 244,75 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 06.12.2023
 - Mündliche Anhörung: 08.01.2024
- Bitte melden Sie sich bis zum 02.01.2024 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 37,34 kB)

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 **06.12.2023** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Trifluridin/Tipiracil - 2023-08-15-D-968*). 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. Anlagenverzeichnisses 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 am 08.01.2024 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 02.01.2024 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Februar 2024). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Trifluridin/Tipiracil (Neues Anwendungsgebiet: Kolorektalkarzinom, nach 2 Vortherapien, Kor

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

Verfahren vom 15.08.2016 (Verfahren abgeschlossen) [aufgehoben]

Verfahren vom 15.10.2019 (Verfahren abgeschlossen)

Verfahren vom 01.04.2020 (Verfahren abgeschlossen)

Letzte Änderungen | als RSS-Feed (Tipps zur Nutzung)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 8. Januar 2024 um 13:30 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Trifluridin/Tipiracil**

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
Servier Deutschland GmbH	06.12.2023
Charité Universitätsmedizin Berlin; (Hr. Prof Dr. Modest)	04.12.2023
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	28.11.2023
MSD Sharp & Dohme GmbH	04.12.2023
BeiGene Germany GmbH	04.12.2023
Merck Healthcare Germany GmbH	05.12.2023
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	05.12.2023
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	06.12.2023
AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten	07.12.2023

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Servier Deutschland GmbH						
Hr. Dr. Ezernieks	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Dr. Glaser	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Dr. Reisländer	ja	nein	nein	nein	nein	Ja
Fr. Dr. Wodtke	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Charité Universitätsmedizin Berlin; (Hr. Prof Dr. Modest)						
Hr. Prof. Dr. Modest	nein	ja	ja	ja	ja	nein
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG						
Hr. Dr. Schönig	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Steinbach- Büchert	ja	nein	nein	nein	nein	nein
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Fr. Strahwald	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Dr. Winter	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.						
Fr. Dr. Klein	ja	nein	nein	nein	nein	nein

Fr. Lietz	ja	nein	nein	nein	nein	nein
BeiGene Germany GmbH						
Fr Müller	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Nosss	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Merck Healthcare Germany GmbH						
Fr. Dr. Henkel	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Kirsch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Busilat	ja	nein	nein	nein	nein	nein
AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten						
Hr. Prof. Dr. Arnold	nein	ja	ja	ja	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der Servier Deutschland GmbH

Datum	06.12.2023
Stellungnahme zu	Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®)
Stellungnahme von	Servier Deutschland GmbH

Disclaimer zur Verwendung gendergerechter Sprache

Der Servier Deutschland GmbH sind Inklusion und Vielfalt wichtig. Im vorliegenden Dossier zur Nutzenbewertung hat die verkürzte Sprachform lediglich formale Gründe und beinhaltet keinerlei Wertung. Personenbezeichnungen und personenbezogene Hauptwörter in männlicher Form gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Personen.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Servier Deutschland GmbH (nachfolgend Servier) nimmt im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V (Vorgangsnummer 2023-08-15-D-968) zu der am 15.11.2023 veröffentlichten Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Wirkstoff von Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) in Kombination mit Bevacizumab in der Indikation metastasiertes Kolorektalkarzinom (mKRK) Stellung.</p> <p>Bei dem vorliegenden Verfahren handelt es sich um die Bewertung von Trifluridin/Tipiracil in der folgenden Indikationserweiterung: „Lonsurf® wird angewendet in Kombination mit Bevacizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (KRK), die zuvor bereits zwei Krebstherapien erhalten haben. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (Vascular Endothelial Growth Factor; VEGF)- und/oder Anti-Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor; EGFR)-Substanzen“ (Servier Deutschland GmbH, 2023).</p> <p>Grundlage für die Nutzenbewertung ist die Zulassungsstudie SUNLIGHT. Die Studie SUNLIGHT ist eine randomisierte, kontrollierte, multizentrische, internationale, offene Phase-III-Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) Trifluridin/Tipiracil vergleicht. Damit ist die Studie SUNLIGHT die erste randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie, die bei mKRK-Patienten durchgeführt wurde, die zuvor größtenteils bereits zwei Krebstherapien erhalten haben, und sich gegen einen aktiven Komparator vergleicht. Die</p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung eines neuen Anwendungsgebietes für den Wirkstoff Trifluridin/Tipiracil.</p> <p>Trifluridin/Tipiracil ist zugelassen in Kombination mit Bevacizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, die zuvor bereits zwei Krebstherapien erhalten haben. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und/oder Anti-EGFR-Substanzen.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Trifluridin/Tipiracil bestimmt.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens liegen aus der offenen, randomisierten, kontrollierten Studie SUNLIGHT Ergebnisse im Vergleich zu Trifluridin/Tipiracil zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.</p> <p>Für das Gesamtüberleben zeigt sich ein Vorteil für Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab, der als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.</p> <p>In der Endpunktkategorie Morbidität liegt für den Gesundheitszustand ein Vorteil für Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab vor.</p> <p>In der Endpunktkategorie Lebensqualität wird insgesamt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied abgeleitet.</p>

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ergebnisse der Studie SUNLIGHT besitzen im Hinblick auf die Studienqualität und Validität der Endpunkte überwiegend eine hohe Validität und Aussagekraft.</p> <p>Das Mortalitätsrisiko wurde unter Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab gegenüber der zVT statistisch signifikant und klinisch relevant um 39% reduziert. Die Kombination Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab führte zu einer erheblichen Verlängerung der medianen Überlebensdauer um 3,32 Monate. Durch die Kombination von Trifluridin/Tipiracil mit dem Wirkstoff Bevacizumab eröffnet sich eine neue therapeutische Option für die Betroffenen. In Anbetracht des fortgeschrittenen Erkrankungsstadiums stellt die gezeigte Verlängerung der medianen Überlebensdauer durch Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar.</p> <p>Auch hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens konnte mit Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab eine große Verbesserung gegenüber der zVT erzielt werden. Das Risiko für einen Progress oder Tod wurde durch Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab um mehr als die Hälfte reduziert und die mediane Zeit bis zum Progress oder Tod um mehr als das Doppelte verlängert. Für Patienten stellt vor allem die Angst vor einer Krankheitsprogression einen wichtigen und patientenrelevanten Faktor dar, der mit einer starken psychischen Belastung verbunden ist. Des Weiteren hat die Progression des Tumors in der Regel eine Verkürzung des Gesamtüberlebens, eine Verschlechterung des Befindens und eine Beeinträchtigung der Lebensqualität zur Folge. Das Hinauszögern eines Progresses ist daher von hoher Relevanz für diese Patienten.</p>	<p>Hinsichtlich der vorgelegten Auswertungen zu den Nebenwirkungen wird vom G-BA berücksichtigt, dass insbesondere in der vorliegenden Indikation eine Trennung von arzneimittelbedingten unerwünschten Ereignissen und erkrankungsbezogenen Ereignissen einer besonderen Schwierigkeit unterliegen. Es zeigt sich auf der Grundlage der vorliegenden Auswertungen für Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab im Vergleich zu Trifluridin/Tipiracil ein Vorteil bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen.</p> <p>Insgesamt stellt der G-BA insbesondere aufgrund der Vorteile im Gesamtüberleben in Verbindung mit den Vorteilen im Gesundheitszustand und in der Vermeidung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen einen beträchtlichen Zusatznutzen für Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab fest.</p> <p>Unsicherheiten verbleiben insbesondere aufgrund des offenen Studiendesigns sowie hinsichtlich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Versorgungsrealität. Die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen wird daher in die Kategorie Anhaltspunkt eingestuft.</p>

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Weiterhin werden diese positiven Ergebnisse durch die Vorteile beim Tumoransprechen, insbesondere der Krankheitskontrollrate, unterstützt. Trotz des fortgeschrittenen Tumorstadiums konnte bei zwei Drittel der Patienten durch die Therapie mit Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab eine Kontrolle der Erkrankung erreicht werden.</p> <p>Der Erhalt der Lebensqualität stellt eines der Therapieziele bei der palliativen Behandlung von Patienten mit mKRK dar. Die Daten zur patientenberichteten Lebensqualität zeigten auf Basis der Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Bei der Analyse der Zeit bis zu einer dauerhaften Verschlechterung (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis) zeigte sich insgesamt ein deutlicher Vorteil in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber der zVT in nahezu allen Funktionskalen und dem globalen Gesundheitsstatus des European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30). Insgesamt konnte damit eine mindestens gleichbleibende Lebensqualität erreicht werden, was für die Patienten im vorliegenden Krankheitsstadium eine relevante Bedeutung hat.</p> <p>Die Verträglichkeit der Kombination von Trifluridin/Tipiracil mit Bevacizumab ist konsistent zu den bereits gut untersuchten und bekannten Sicherheitsprofilen der jeweiligen Einzelsubstanzen. Beide Substanzen sind in der Onkologie lang etablierte Wirkstoffe. Dadurch haben Ärzte mit Erfahrung in der Anwendung von</p>	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Krebstherapien gute Kenntnisse im Umgang mit diesen Substanzen und deren Nebenwirkungsprofil. Entsprechend der Anmerkungen des IQWiG wurden neue Analysen für die unerwünschten Ereignisse ohne progressionsbedingte Ereignisse durchgeführt sowie eine Anpassung der Analysen für schwere unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3) vorgenommen. Nach Anpassung der Analysen für die unerwünschten Ereignisse liegt für die Therapie mit Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab gegenüber der zVT weiterhin ein statistisch signifikanter Vorteil bezüglich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse vor. Bei den unerwünschten Ereignissen nach System Organ Class nach MedDRA (SOC) und Preferred Terms nach MedDRA (PT) überwiegen weiterhin die Vorteile zugunsten von Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab. Damit ergibt sich für die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse ein mindestens geringer Vorteil durch eine relevante Vermeidung unerwünschter Ereignisse.</p> <p>Nach Abwägung aller Nutzen- und Schadensaspekte und unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung sowie der Behandlungsziele in der fortgeschrittenen Therapiesituation resultiert somit in der Gesamtschau für die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) in Kombination mit Bevacizumab gegenüber der zVT Trifluridin/Tipiracil in der vorliegenden Indikation ein Hinweis auf einen Zusatznutzen mit mindestens beträchtlichem Ausmaß.</p>	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Durch die Kombinationstherapie Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab steht Patienten mit mKRK, die zuvor bereits zwei Krebstherapien erhalten haben, nun eine weitere hoch wirksame und sichere Therapieoption neben der als Therapiestandard etablierten Monotherapie mit Trifluridin/Tipiracil zur Verfügung.</p>	
<p>Nachfolgend ein Überblick über die Gliederung der Stellungnahme bezüglich der spezifisch adressierten Punkte aus der Nutzenbewertung des IQWiG:</p> <ol style="list-style-type: none">1) Beobachtungsdauern für unerwünschte Ereignisse2) Diskrepanzen zwischen Dossier und Studienbericht bei unerwünschten Ereignissen3) Progressionsereignisse bei den unerwünschten Ereignissen4) Anteil an Patienten mit Folgetherapien5) Patienten mit ECOG-PS ≥ 2	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.26 Z. 1 ff	<p>1. Beobachtungsdauern für unerwünschte Ereignisse Anlage I</p> <p>Nutzenbewertung des IQWiG: <i>Für die UEs ist zudem anzumerken, dass die Nachbeobachtung bis zu 30 Tage nach Behandlungsende geplant war (siehe Tabelle 8). Bei einer medianen Behandlungsdauer von 5,0 vs. 2,1 Monaten im Interventionsarm vs. Vergleichsarm sind die vom pU in Modul 4 A angegebenen medianen Beobachtungsdauern von 8,7 vs. 6,8 Monaten im Interventionsarm vs. Vergleichsarm nicht plausibel.</i></p> <p>Anmerkung: Die Berechnung der im Dossier vorgelegten Beobachtungsdauern für unerwünschte Ereignisse erfolgte unter Berücksichtigung aller im Studienprotokoll definierten Parameter der Sicherheitserhebung („safety measurements“) über den kompletten Studienzeitraum inklusive des Follow-up-Zeitraums (Differenz aus dem Datum der letzten Untersuchung zur Sicherheit und dem Datum der ersten Einnahme der Studienmedikation + 1 Tag). Die Sicherheitsparameter umfassten neben unerwünschten Ereignissen, einschließlich schwerwiegender, auch Begleittherapien, klinische Labortests, 12-Kanal-EKG, ECOG-PS, Vitalparameter, Gewicht und körperliche Untersuchungsergebnisse. So wurde</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>beispielsweise die Begleitmedikation über die 30 Tage nach Einnahmeende der Studienmedikation hinaus erhoben. Es flossen sowohl behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (treatment emergent adverse events) als auch weitere unerwünschte Ereignisse, die nicht behandlungsbedingt waren, in die Berechnung der Beobachtungsdauern ein. Auch die Erhebung der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse bis zum Tod oder dem Ende der Studie wurde entsprechend bei der Berechnung der Beobachtungsdauern berücksichtigt. Inkludiert in die Analysen waren folglich die behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse bis 30 Tage nach Behandlungsende und zusätzlich alle behandlungsbedingten schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse sowie nicht behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse inklusive deren Begleitmedikation und weitere Sicherheitsparameter. Die nicht behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse nach den 30 Tagen nach Behandlungsende wurden allerdings, da die Erfassung laut Protokoll für den Studienarzt nicht verpflichtend war, nur für einzelne Patienten dokumentiert. Die auf diese Weise berechneten Beobachtungsdauern spiegeln somit die Dauer aller sicherheitsbezogenen Ereignisse über den gesamten Studienzeitraum wider. Da in diese Analyse auch Ereignisse einfließen, die zeitlich jenseits der 30 Tage nach Behandlungsende</p>	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dokumentiert wurden, ergeben sich die entsprechend langen medianen Beobachtungsdauern von 8,7 Monaten im Interventionsarm vs. 6,8 Monaten im Vergleichsarm.</p> <p>Um die Beobachtungsdauer für unerwünschte Ereignisse für die im Protokoll definierte, On-treatment-Periode darzustellen und so die Berechnung der Beobachtungsdauern für unerwünschte Ereignisse an die in den Ereigniszeitanalysen enthaltenen Ereignisse anzugleichen, wurde eine Neuberechnung der Beobachtungsdauern für die behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse durchgeführt. Die erneute Berechnung erfolgte als Differenz zwischen dem ersten Ereignis aus Tod, Datenschnitt oder letzte Behandlung + 30 Tage und dem Datum der ersten Behandlung + 1 Tag. Die Ergebnisse sind in Tabelle 1 enthalten und werden den Angaben im Dossier sowie den Behandlungsdauern gegenüber gestellt.</p>	

Tabelle 1: Beobachtungsdauern für die Sicherheit sowie der Behandlungsdauer

	Trifluridin/Tipiracil+ Bevacizumab N=246 Median (Min; Max)	Trifluridin/Tipiracil N=246 Median (Min; Max)
Beobachtungsdauer in Monaten		
- Dossier (Sicherheit)	- 8,7 (0,1; 18,0)	- 6,3 (0,5; 16,9)
- UE (behandlungsbedingt)	- 5,4 (0,1; 18,5)	- 2,5 (0,6; 14,7)
Behandlungsdauer der Interventionen in Monaten		
- Dossier	- 5,0 (0,1; 18,5)	- 2,1 (0,6; 14,3)
- Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Die neu berechneten medianen Beobachtungsdauern für unerwünschte Ereignisse betragen 5,4 Monate im Interventionsarm vs. 2,5 Monate im Vergleichsarm. Bei einer medianen Behandlungsdauer von 5,0 Monaten für Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab vs. 2,1 Monaten für Trifluridin/Tipiracil entsprechen die medianen Beobachtungsdauern den erwarteten Zeiten hinsichtlich einer Nachbeobachtung der unerwünschten Ereignisse bis zu 30 Tage nach Behandlungsende.

Vorgeschlagene Änderung:

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Erläuterungen zu den im Dossier dargestellten Beobachtungsdauern der unerwünschten Ereignisse sowie die neu berechneten Beobachtungsdauern adressieren die Anmerkung des IQWiG. Im Kontext der Behandlungsdauer und der Operationalisierung der unerwünschten Ereignisse sind die neu berechneten Beobachtungsdauern der unerwünschten Ereignisse nun plausibel. Die Ergebnisse der unerwünschten Ereignisse sollten daher für die Bewertung berücksichtigt werden.</p>	
S I.33 Z. 25 ff	<p>2. Diskrepanzen zwischen Dossier und Studienbericht bei unerwünschten Ereignissen Anlage II</p> <p>Nutzenbewertung des IQWiG: <i>Lediglich für den Endpunkt der schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) unterscheiden sich die Ergebnisse der Gesamtraten sowie auch die Ergebnisse auf der SOC/PT-Ebene zwischen Modul 4 (Modul 4 A) und Studienbericht.</i></p> <p>Anmerkung: Die Diskrepanz für die schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) zwischen Dossier und Studienbericht resultierte aus der Verwendung unterschiedlicher Toxizitätsgrade („standard“ vs. „worst“) in den Analysen.</p>	<p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Im Dossier für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zu den unerwünschten Ereignissen (UE) vor, aus denen sich u.a. Unklarheiten bezüglich der Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse in den UE-Gesamtraten ergaben.</p> <p>Sofern unerwünschten Ereignisse in die Erhebung und damit auch in die Auswertung eingehen, die erkrankungsbezogene Ereignisse (z. B. Progression) darstellen, sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)) zusätzliche UE-Analysen</p>

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die im Dossier vorgelegten Analysen zu schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) wurden unter Verwendung des Toxizitätsgrads „standard“ berechnet. Bei der Verwendung des Toxizitätsgrads „standard“ wird in den Analysen der Schweregrad des ersten dokumentierten Ereignisses berücksichtigt.</p> <p>Für die Analysen des Studienberichts wurde der Toxizitätsgrad „worst“ verwendet. Dieser basiert auf dem Ereignis mit dem höchsten Schweregrad der während des Beobachtungszeitraums dokumentiert wurde.</p> <p>Mit der Stellungnahme werden zusätzliche Analysen unter Verwendung des Toxizitätsgrad = „worst“ nachgereicht. Die ausführlichen Ergebnisse (Gesamtraten sowie unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT) sind im Anhang dargestellt (siehe Anhang 1). Eine Gegenüberstellung auf Ebene der Gesamtraten hinsichtlich der im Dossier enthaltenen Daten (Toxizitätsgrad = „standard“), der neu berechneten Analyse (Toxizitätsgrad = „worst“) sowie der im Studienbericht dargestellten Auswertungen (Toxizitätsgrad = „worst“) ist in Tabelle 2 enthalten. Nach Anpassung der Analysen auf den Toxizitätsgrad = „worst“ entsprechen die Zahlen für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) den Angaben im Studienbericht. Damit liegen nun ausführliche Analysen vor, in denen die Diskrepanz zum Studienbericht behoben wurde</p>	<p>durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben.</p> <p>Eine Vorab-Definition (Studienprotokoll), welche Ereignisse als erkrankungsbezogene Ereignisse gewertet werden, lag in der Studie SUNLIGHT nicht vor.</p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legte der pharmazeutische Unternehmer zusätzliche Analysen zu den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse vor, in denen Ereignisse, die nach individueller Einschätzung der Prüferin oder des Prüfers im Zusammenhang mit der Progression der Grunderkrankung standen, nicht berücksichtigt wurden.</p> <p>Es fällt jedoch auch bei Betrachtung der UE-Gesamtraten ohne Ereignisse, die nach Einschätzung der Prüferin bzw. des Prüfers im Zusammenhang mit der Progression der Grunderkrankung standen, auf, dass sich in der vorliegenden Add-on-Situation im Interventionsarm, in dem die Patientinnen und Patienten zur Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil zusätzlich Bevacizumab erhielten, weniger schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) auftraten als im Kontrollarm, in dem die Patientinnen und Patienten Trifluridin/Tipiracil ohne zusätzliche Gabe von Bevacizumab erhielten. Die Ergebnisse zur Arzneimittelsicherheit sind somit nach wie vor als eine Mischung aus Progression der Grunderkrankung / Symptomatik und Nebenwirkungen zu interpretieren.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
	<p><i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i></p> <p>und somit bezüglich der Ergebnisse für die schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nachvollziehbare Konsistenz geschaffen wurde.</p> <p>Tabelle 2: Gesamtraten für schwere unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 – Dossier vs. Neuberechnung vs. Studienbericht</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Endpunkt</th> <th>T/T+B</th> <th>T/T</th> <th rowspan="2">T/T+B vs. T/T HR [95%-KI], p-Wert^a</th> </tr> <tr> <th>n/N (%)</th> <th>n/N (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>- Schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 - Toxizität=standard (Dossier)</td> <td>- 1 54/246 (62,6)</td> <td>- 1 56/246 (63,4)</td> <td>- 0,74 [0,59; 0,93], 0,0096</td> </tr> <tr> <td>- Schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 Toxizität=worst</td> <td>- 1 78/246 (72,4)</td> <td>- 1 71/246 (69,5)</td> <td>- 0,84 [0,67; 1,04], 0,1092</td> </tr> <tr> <td>- Studienbericht Toxizität=worst</td> <td>- 1 78/246 (72,4)</td> <td>- 1 71/246 (69,5)</td> <td>- Nicht berechnet</td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt	T/T+B	T/T	T/T+B vs. T/T HR [95%-KI], p-Wert ^a	n/N (%)	n/N (%)	- Schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 - Toxizität=standard (Dossier)	- 1 54/246 (62,6)	- 1 56/246 (63,4)	- 0,74 [0,59; 0,93], 0,0096	- Schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 Toxizität=worst	- 1 78/246 (72,4)	- 1 71/246 (69,5)	- 0,84 [0,67; 1,04], 0,1092	- Studienbericht Toxizität=worst	- 1 78/246 (72,4)	- 1 71/246 (69,5)	- Nicht berechnet	<p>Unbenommen davon wird hinsichtlich der bestehenden Datensituation vom G-BA berücksichtigt, dass insbesondere in der vorliegenden Indikation eine Trennung von arzneimittelbedingten unerwünschten Ereignissen und erkrankungsbezogenen Ereignissen einer besonderen Schwierigkeit unterliegen, weshalb die nachgereichten Auswertungen zu den unerwünschten Ereignissen der vorliegenden Bewertung zugrunde gelegt werden.</p> <p><i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</i></p> <p>Für den Endpunkt SUE zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab.</p> <p><i>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</i></p> <p>Für den Endpunkt schwere UE liegt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor.</p> <p><i>Abbruch wegen UE</i></p> <p>Für den Abbruch wegen UE zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>In der Gesamtschau der Ergebnisse zu den Nebenwirkungen zeigt sich für Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab ein Vorteil bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen.</p>
Endpunkt	T/T+B		T/T	T/T+B vs. T/T HR [95%-KI], p-Wert ^a																
	n/N (%)	n/N (%)																		
- Schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 - Toxizität=standard (Dossier)	- 1 54/246 (62,6)	- 1 56/246 (63,4)	- 0,74 [0,59; 0,93], 0,0096																	
- Schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 Toxizität=worst	- 1 78/246 (72,4)	- 1 71/246 (69,5)	- 0,84 [0,67; 1,04], 0,1092																	
- Studienbericht Toxizität=worst	- 1 78/246 (72,4)	- 1 71/246 (69,5)	- Nicht berechnet																	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<div data-bbox="349 475 1171 678" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <ul style="list-style-type: none"> - a: HR und 95%-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test - - Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. - Datenschnitt: 19.07.2022 </div> <p>Vorgeschlagene Änderung: Erneute Prüfung der Daten für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) und Berücksichtigung für die Ableitung des Zusatznutzens für Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab. Da für die unerwünschten Ereignisse (inklusive der schweren unerwünschten Ereignisse [CTCAE-Grad ≥ 3]) eine weitere Anpassung der Analysen hinsichtlich der progressionsbedingten Ereignisse erfolgte, befindet sich eine konkrete Ableitung des Zusatznutzens unter Punkt 3 dieser Stellungnahme.</p>	
S. I.33 Z. 15 ff	<p>3. Progressionsereignisse bei den unerwünschten Ereignissen</p> <p>Nutzenbewertung des IQWiG: <i>Der pU beschreibt zu den Ergebnissen der UEs in Modul 4 A zwar, dass UEs, die nach Einschätzung der Prüferin bzw. des Prüfers im Zusammenhang mit der Progression der Grunderkrankung standen, in den Auswertungen der Gesamtraten nicht berücksichtigt</i></p>	<p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Im Dossier für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zu den unerwünschten Ereignissen (UE) vor, aus denen sich u.a. Unklarheiten bezüglich der</p>

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wurden. Weitere Angaben dazu, um welche Ereignisse es sich bei den aus den Gesamtraten herausgerechneten Ereignissen konkret handelt, macht der pU nicht.</p> <p>Zudem finden sich für die im Studienbericht dargestellten Ergebnisse zu den UEs in den Studienunterlagen keine Angaben, dass Ereignisse im Zusammenhang mit der Progression der Grunderkrankung in den dargestellten Ergebnissen nicht berücksichtigt wurden. Dennoch sind die Ergebnisse der Gesamtraten für SUEs und für Abbruch wegen UEs zwischen Modul 4 A und dem Studienbericht identisch.</p> <p>Anmerkung: Unerwünschte Ereignisse, die im Zusammenhang mit der Progression der Grunderkrankung standen, waren entgegen der Angaben in der Operationalisierung des Dossiers (Tabelle 4-41) in den Analysen der unerwünschten Ereignisse enthalten.</p> <p>Mit der Stellungnahme werden zusätzliche Analysen unter Ausschluss von unerwünschten Ereignissen, die im Zusammenhang mit der Progression der Grunderkrankung standen, nachgereicht.</p> <p>Es wurden Ereignisse ausgeschlossen, die nach Einschätzung des Prüfarztes im Zusammenhang mit der Progression der Grunderkrankung standen. Im eCRF (electronical Case Report Form)</p>	<p>Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse in den UE-Gesamtraten ergaben.</p> <p>Sofern unerwünschten Ereignisse in die Erhebung und damit auch in die Auswertung eingehen, die erkrankungsbezogene Ereignisse (z. B. Progression) darstellen, sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben.</p> <p>Eine Vorab-Definition (Studienprotokoll), welche Ereignisse als erkrankungsbezogene Ereignisse gewertet werden, lag in der Studie SUNLIGHT nicht vor.</p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legte der pharmazeutische Unternehmer zusätzliche Analysen zu den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse vor, in denen Ereignisse, die nach individueller Einschätzung der Prüferärztin oder des Prüfarztes im Zusammenhang mit der Progression der Grunderkrankung standen, nicht berücksichtigt wurden.</p> <p>Es fällt jedoch auch bei Betrachtung der UE-Gesamtraten ohne Ereignisse, die nach Einschätzung der Prüferärztin bzw. des Prüfarztes im Zusammenhang mit der Progression der Grunderkrankung standen, auf, dass sich in der vorliegenden Add-on-Situation im Interventionsarm, in dem die Patientinnen und Patienten zur Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil zusätzlich</p>

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>hatte der Behandler die Option, nach eigenem Ermessen anzugeben, ob ein unerwünschtes Ereignis im Zusammenhang mit einer Krankheitsprogression steht (Frage: „Is this event related to disease progression?“). Eine Liste der ausgeschlossenen Ereignisse findet sich im Anhang (siehe Anhang 2).</p> <p>Weiterhin ist anzumerken, dass es in vielen Fällen klinisch schwierig sein dürfte, krankheits- bzw. progressionsbedingte Symptome von medikationsbedingten Ereignissen eindeutig zu unterscheiden. Aus Patientenperspektive ist zudem die An- oder Abwesenheit eines Symptoms vordergründig relevant und nicht notwendigerweise der vermutete Kausalbezug.</p> <p>Die ausführlichen Ergebnisse (Gesamtraten sowie unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT) sind im Anhang dargestellt (siehe Anhang 1). Eine Gegenüberstellung auf Ebene der Gesamtraten hinsichtlich der im Dossier enthaltenen Daten (ohne Ausschluss progressionsbezogener Ereignisse) sowie der neu berechneten Analyse (mit Ausschluss progressionsbezogener Ereignisse) sind in Tabelle 3 enthalten. Für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) wurde für diese Analysen zudem, analog zum Studienbericht, der Toxizitätsgrad „worst“ verwendet.</p>	<p>Bevacizumab erhielten, weniger schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) auftraten als im Kontrollarm, in dem die Patientinnen und Patienten Trifluridin/Tipiracil ohne zusätzliche Gabe von Bevacizumab erhielten. Die Ergebnisse zur Arzneimittelsicherheit sind somit nach wie vor als eine Mischung aus Progression der Grunderkrankung / Symptomatik und Nebenwirkungen zu interpretieren.</p> <p>Unbenommen davon wird hinsichtlich der bestehenden Datensituation vom G-BA berücksichtigt, dass insbesondere in der vorliegenden Indikation eine Trennung von arzneimittelbedingten unerwünschten Ereignissen und erkrankungsbezogenen Ereignissen einer besonderen Schwierigkeit unterliegen, weshalb die nachgereichten Auswertungen zu den unerwünschten Ereignissen der vorliegenden Bewertung zugrunde gelegt werden.</p>

Tabelle 3: Gesamtraten für unerwünschte Ereignisse – Dossier vs. Neuberechnung

Endpunkt	T/T+B	T/T	T/T+B vs. T/T HR [95%-KI], p-Wert ^a
	n/N (%)	n/N (%)	
- SUE (Dossier)	- 6 1/246 (24,8)	- 77 /246 (31,3)	- 0,51 [0,36; 0,72], 0,0001
- SUE ohne progr. bez. Ereignisse	- 4 5/246 (18,3)	- 50 /246 (20,3)	- 0,59 [0,39; 0,89], 0,0118

Endpunkt	T/T+B	T/T	T/T+B vs. T/T HR [95%-KI], p-Wert ^a
	n/N (%)	n/N (%)	
- Schwere UE mit CTCAE-Grad ≥3 - Toxizität=standard (Dossier)	- 1 54/246 (62,6)	- 15 6/246 (63,4)	- 0,74 [0,59; 0,93], 0,0096
- Schwere UE mit CTCAE-Grad ≥3 Toxizität =worst & ohne progr. bez. Ereignisse	- 1 67/246 (67,9)	- 14 5/246 (58,9)	- 0,96 [0,77; 1,21], 0,7474
- UE, die zum Therapieabbruch führten (Dossier)	- 3 6/246 (14,6)	- 31 /246 (12,6)	- 0,75 [0,46; 1,24], 0,2678

- UE, die zum Therapieabbruch führten ohne progr. Ereignisse	- 2/246 (8,9)	- 7/246 (2,8)	- 2,09 [0,87; 4,99], 0,0913
<ul style="list-style-type: none"> - a: HR und 95%-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test - Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. - Datenschnitt: 19.07.2022 			

Für die Kombinationstherapie ergibt sich nach der Neuberechnung der unerwünschten Ereignisse ohne progressionsbezogene Ereignisse weiterhin ein statistisch signifikanter Vorteil hinsichtlich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (Hazard Ratio [HR] [95%-Konfidenzintervall [KI]]: 0,59 [0,39; 0,89]; p=0,0118) gegenüber der zVT. Bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) und den Therapieabbrüchen aufgrund eines unerwünschten Ereignisses zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab und der zVT.

Hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten von unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT zeigen sich in allen Kategorien sowohl Vorteile als auch Nachteile für die Therapie mit Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab, wobei jedoch die Vorteile überwiegen (Details siehe **Anhang 1**). Untenstehend sind die SOC und PT mit statistisch signifikantem und klinisch relevantem Vor- oder Nachteil zusammenfassend aufgeführt.

Vorteile:

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> ○ Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Gesamt) ○ Anämie <p><i>Nachteile:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Hypertonie <p>Bei den unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT überwiegen auch nach Anpassung der Analysen die Vorteile zugunsten von Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab.</p> <p>Insgesamt betrachtet ergibt sich durch die neuen Analysen für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse ein Hinweis auf einen mindestens geringen Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab gegenüber der zVT.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Erneute Prüfung der Daten zu unerwünschten Ereignissen und deren Berücksichtigung für die Ableitung des Zusatznutzens für Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab.</p>	
S. I.39 Z. 14 ff	<p>4. Anteil an Patienten mit Folgetherapien</p> <p>Nutzenbewertung des IQWiG: <i>Es bleibt unklar, wie viele der Patientinnen und Patienten keine Folgetherapie erhalten haben, obwohl diese für sie infrage</i></p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>gekommen wäre. So haben insgesamt 87% der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 98% der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm die Therapie abgebrochen (siehe Tabelle 9), eine Folgetherapie erhalten hat nur knapp die Hälfte der Patientinnen und Patienten.</i></p> <p>Anmerkung: Die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet befinden sich in der palliativen Therapiesituation einer sehr schweren Erkrankung und sind mehrfach vorbehandelt. Entsprechend sind viele Patienten aufgrund des fortgeschrittenen Verlaufs ihrer metastasierten Erkrankung für eine erneute Therapie nicht mehr geeignet oder möchten keine weitere Therapie erhalten.</p> <p>In der Studie SUNLIGHT gab es keine Einschränkungen hinsichtlich der Verabreichung von Folgetherapien. Es ist daher davon auszugehen, dass alle Patienten, die für eine Folgetherapie in Frage kamen, auch entsprechend eine weitere Therapie erhielten.</p> <p>Betrachtet man sich diesbezüglich die Zahlen aus dem Versorgungsalltag, ist festzustellen, dass unter den Patienten mit mKRK lediglich 21% grundsätzlich noch eine Viertlinientherapie bekommen (Schnell et al., 2017). Weitere retrospektive Analysen aus der Versorgung zeigen, dass weniger als die Hälfte (46-48%) der</p>	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten in der Drittlinie später auch noch eine Viertlinientherapie erhalten (Abrams et al., 2014; Tampellini et al., 2017; Kennecke et al., 2019).</p> <p>Da etwa die Hälfte der Patienten der Studie SUNLIGHT eine Folgetherapie im Anschluss an die Studienmedikation erhielten – also einer Viertlinientherapie zugeführt wurden – spiegelt die Studie SUNLIGHT diesbezüglich den aktuellen Versorgungskontext sehr gut wider.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Keine Änderung.</p>	
S. I.20 Z. 6 ff	<p>5. Patienten mit ECOG-PS ≥ 2</p> <p>Nutzenbewertung des IQWiG: <i>Die Patientinnen und Patienten sollten zu Studienbeginn einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von ≤ 1 aufweisen, weshalb sich aus der Studie SUNLIGHT keine Aussagen zu Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 ableiten lassen.</i></p> <p>Anmerkung: Gemäß der aktuellen deutschen S3-Leitlinie ist die Frage der Therapiefähigkeit entscheidend für die Therapieentscheidung. Im</p>	<p>Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Trifluridin/Tipiracil zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, die zuvor bereits zwei Krebstherapien erhalten haben, hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie SUNLIGHT vorgelegt.</p> <p>SUNLIGHT ist eine randomisierte, multizentrische, offene, kontrollierte Phase-III-Studie, in der Trifluridin/Tipiracil in Kombination mit Bevacizumab mit Trifluridin/Tipiracil verglichen wurde. Die Studie hat im November 2020 begonnen und wurde im September 2023 beendet. Sie wurde in 99 Studienzentren und 13 Ländern (Nord- und Südamerika sowie Europa) durchgeführt.</p>

<p>Vordergrund für die Therapiewahl steht der Allgemeinzustand des Patienten. Eine intensive Therapie wird im palliativen Setting schon für die Erstlinie im Allgemeinen nur bei einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0-1 empfohlen. Die Therapieempfehlungen für Patienten mit eingeschränktem Allgemeinzustand (ECOG-PS ≥ 2) sind dagegen bereits in der Erstlinie stark limitiert (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019). Davon unberührt bleiben individuelle Therapieentscheidungen bei Patienten in schlechterem Allgemeinzustand. Der geringe Anteil an Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 spiegelt sich auch in der deutschen Studie TALLISUR wider (Servier Deutschland GmbH, 2020; Weiss et al., 2022). In dieser nicht randomisierten Studie wurden Patienten ohne Beschränkung des ECOG-PS eingeschlossen. Dennoch hatte nur ein kleiner Teil der Patienten im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm einen ECOG-PS ≥ 2 (Servier Deutschland GmbH, 2020; Weiss et al., 2022). Dies bestätigt die Aussage der S3-Leitlinie und die Beobachtung, dass in der deutschen Versorgungspraxis nur wenige Patienten mit ECOG-PS ≥ 2 jenseits der Zweitlinie behandelt werden. Damit ist der Anteil der Patienten mit ECOG-PS ≥ 2, die tatsächlich in dieser Situation ohne evidenzbasierte Therapieoptionen behandelt werden, sehr niedrig. Die Daten der Studie SUNLIGHT spiegeln in Bezug auf den ECOG-PS den deutschen Versorgungskontext somit hinreichend wider.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Aussagesicherheit der Ergebnisse der Studie SUNLIGHT ist nicht eingeschränkt und die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Verorgungskontext ist gegeben.</p>	<p>In die Studie wurden Erwachsene mit einem metastasierten kolorektalen Karzinom eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten mussten mit ≤ 2 vorhergehenden Chemotherapie-Regimen zur Behandlung des fortgeschrittenen Kolorektalkarzinoms vorbehandelt worden sein und eine Progression oder Unverträglichkeit nach dem letzten Chemotherapie-Regimes gezeigt haben. Die vorherigen Therapien mussten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin-, Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und / oder Anti-EGFR-Substanzen bei Vorliegen des RAS-Wildtyp des Kolorektalkarzinoms umfassen.</p> <p>Die 492 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurden 1:1 in den Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab-Arm (N=246) und Trifluridin/Tipiracil-Arm (N=246) randomisiert. Es wurde nach dem RAS-Mutationsstatus (Wildtyp vs. Mutation), die Zeit seit der Diagnose der 1. Metastase (< 18 Monate vs. ≥ 18 Monate) sowie die geografische Region (Nordamerika vs. Europäische Union vs. Rest der Welt) stratifiziert.</p> <p>Das mittlere Alter der Studienpopulation, welche vorliegend bereits zwei Krebstherapien erhalten hat, liegt mit 61 Jahren im Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab-Arm und 62 Jahren im Trifluridin/Tipiracil-Arm deutlich unter dem mittleren Erkrankungsalter für das Kolorektalkarzinom in Deutschland mit 71 – 75 Jahren⁵, weshalb davon auszugehen ist, dass die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet durchschnittlich älter sind als die Studienpopulation der SUNLIGHT. Patientinnen und Patienten mit einem Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status von > 1 waren von der Studie ausgeschlossen.</p>
---	--

⁵ https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Darmkrebs/darmkrebs_node.html

Abkürzungen

Abkürzung	Bedeutung
BSC	Best Supportive Care
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG(-PS)	Eastern Cooperative Oncology Group (Performance Status)
eCRF	Electronical Case Report Form
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)
EKG	Elektrokardiogramm
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
KRK	Kolorektales Karzinom
Max	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
Min	Minimum
mKRK	Metastasiertes kolorektales Karzinom
N	Anzahl ausgewerteter Patienten
n	Anzahl Patienten mit Ereignis
N.B.	Nicht berechenbar

Abkürzung	Bedeutung
NE	Nicht erreicht
PT	Preferred Terms nach MedDRA
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
SAS	Safety-Analysis-Set
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SUE	Schwerwiegendes UE
T/T	Trifluridin/Tipiracil
T/T+B	Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab
UE	Unerwünschtes Ereignis
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (Vascular Endothelial Growth Factor)
vs.	versus
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Literaturverzeichnis

1. Abrams, T. A., Meyer, G., Schrag, D., Meyerhardt, J. A., Moloney, J. & Fuchs, C. S. 2014. Chemotherapy Usage Patterns in a US-Wide Cohort of Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 106(2).
2. Kennecke, H., Berry, S., Maroun, J., Kavan, P., Aucoin, N., Couture, F., et al 2019. A retrospective observational study to estimate the attrition of patients across lines of systemic treatment for metastatic colorectal cancer in Canada. *Curr Oncol*, 26(6), e748-e54.
3. Leitlinienprogramm Onkologie. 2019. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1. Stand: Januar 2019. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-007OLI_S3_Kolorektales-Karzinom-KRK_2019-01.pdf [Zugriff am: 19.06.2023]
4. Schnell, R., Uhlig, J., Eggers, E., Jänicke, M., Fleitz, A., Wetzel, N., et al 2017. P587: Systemic palliative treatment and outcome in later lines in patients with metastatic colorectal cancer – Real-life data from the clinical Tumour Registry Colorectal Cancer (TKK). *Oncol Res Treat*, 40(suppl 3), 1–168.
5. Servier Deutschland GmbH. 2020. Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Monotherapie mit Trifluridin/Tipiracil zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen. Modul 4 A. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3629/2020-03-30_Modul4A_Trifluridin-Tipiracil.pdf [Zugriff am: 21.06.2023]
6. Servier Deutschland GmbH. 2023. Fachinformation Lonsurf®, Stand Juli 2023.
7. Tampellini, M., Di Maio, M., Baratelli, C., Anania, L., Brizzi, M. P., Sonetto, C., et al 2017. Treatment of Patients With Metastatic Colorectal Cancer in a Real-World Scenario: Probability of Receiving Second and Further Lines of Therapy and Description of Clinical Benefit. *Clin Colorectal Cancer*, 16(4), 372-6.
8. Weiss, L., Karthaus, M., Riera-Knorrenschild, J., Kretzschmar, A., Welslau, M., Vehling-Kaiser, U., et al 2022. Efficacy, safety and quality-of-life data from patients with pre-treated metastatic colorectal cancer receiving trifluridine/tipiracil: results of the TALLISUR trial. *Esmo Open*, 7(1), 100391.

Anhang

Anhang 1: Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse und häufigste unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT

Im Folgenden werden jeweils die bereits im Dossier enthaltenen Ergebnisse und die für die vorliegende Stellungnahme neu durchgeführten Analysen dargestellt.

Unerwünschte Ereignisse, die nach Einschätzung des Prüfarztes im Zusammenhang mit der Progression der Grunderkrankung standen, wurden in den neuen Auswertungen der Gesamtraten nicht mehr berücksichtigt.

Für die Analysen der schweren unerwünschten Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 wurde in den neuen Analysen der Toxizitätsgrad „worst“ verwendet. Zur besseren Nachvollziehbarkeit werden zusätzlich Analysen mit Toxizitätsgrad „worst“ unter Einschluss der unerwünschten Ereignisse mit Progressionsbezug (analog zum Studienbericht) dargestellt.

Wenn für eine der genannten Varianten ein statistisch signifikantes Ergebnis vorliegt, werden alle anderen Varianten unabhängig von statistischer Signifikanz und Häufigkeit der Ereignisse dargestellt.

- Die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven und Subgruppenanalysen sind als Anlage beigelegt (Anlagen\Studienunterlagen). Die Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse unabhängig vom Schweregrad wurden als nicht bewertungsrelevant eingestuft und werden daher nicht dargestellt oder abgelegt.

Die vollständige Liste der häufigen schwerwiegenden und schweren unerwünschten Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 nach SOC und PT wurden ebenfalls mit der Anlage abgelegt (Anlagen\Studienunterlagen).

Tabelle 4: Ergebnisse für Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS) – Dossier vs. Neuberechnungen

Endpunkt	Trifluridin/Tipiracil +Bevacizumab		Trifluridin/Tipiracil		Trifluridin/Tipiracil +Bevacizumab versus Trifluridin/Tipiracil HR [95%-KI], p-Wert ^b
	n/N (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	n/N (%)	Median in Monaten ^a [95%-KI]	
- SUE (Dossier)	- 6 1/246 (24,8)	- NE [12,91; NE]	- 7 7/246 (31,3)	- 8,74 [5,75; NE]	- 0,51 [0,36; 0,72], 0,0001
- SUE ohne progr. bez. Ereignisse	- 4 5/246 (18,3)	- NE [NE; NE]	- 5 0/246 (20,3)	- 11,10 [8,80; NE]	- 0,59 [0,39; 0,89], 0,0118
- Schwere UE mit CTCAE- Grad ≥3 - Toxizität= standard - (Dossier)	- 1 54/246 (62,6)	- 3,02 [2,56; 4,14]	- 1 56/246 (63,4)	- 2,10 [1,91; 2,79]	- 0,74 [0,59; 0,93], 0,0096
- Schwere UE mit CTCAE- Grad ≥3 - Toxizität= worst - (Studienb ericht)	- 1 78/246 (72,4)	- 2,07 [1,84; 2,73]	- 1 71/246 (69,5)	- 1,87 [1,68; 2,07]	- 0,84 [0,67; 1,04], 0,1092
- Schwere UE mit CTCAE- Grad ≥3 Toxizität=worst & ohne progr. bez. Ereignisse	- 1 67/246 (67,9)	- 2,23 [1,87; 2,79]	- 1 45/246 (58,9)	- 2,10 [1,87; 2,83]	- 0,96 [0,77; 1,21], 0,7474
- UE, die zum Therapieabbruch führten (Dossier)	- 3 6/246 (14,6)	- NE [NE; NE]	- 3 1/246 (12,6)	- NE [11,70; NE]	- 0,75 [0,46; 1,24], 0,2678
- UE, die zum Therapieabbruch führten ohne progr. bez. Ereignisse	- 2 2/246 (8,9)	- NE [NE; NE]	- 7 /246 (2,8)	- NE [NE; NE]	- 2,09 [0,87; 4,99], 0,0913
<ul style="list-style-type: none"> - a: Kaplan-Meier-Schätzung - b: HR und 95%-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test - - Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. - Datenschnitt: 19.07.2022 					

Tabelle 5: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 5% oder die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1% der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS) – Dossier vs. Neuberechnungen

Endpunkt	Trifluridin/Tipiracil Bevacizumab		Trifluridin/Tipiracil		Behandlungseffekt (Trifluridin/ Tipiracil +Bevacizumab versus Trifluridin/ Tipiracil
	n/N (%)	Median (Monate) ^a [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) ^a [95%-KI]	HR [95%-KI], p-Wert ^b
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Gesamt					
- Dossier	- 18/2 46 (7,3)	- NE [NE; NE]	- 20/2 46 (8,1)	- NE [NE; NE]	- 0,48 [0,24; 0,93], 0,0277
- Ohne progr. bez. Ereignisse	- 16/2 46 (6,5)	- NE [NE; NE]	- 16/2 46 (6,5)	- NE [NE; NE]	- 0,52 [0,25; 1,08], 0,0739
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)					
Gesamt					
Dossier	10/246 (4,1)	NE [NE; NE]	18/246 (7,3)	NE [9,82; NE]	0,36 [0,16; 0,81], 0,0101
Ohne progr. bez. Ereignisse	0/246	N.B.	1/246 (0,4)	N.B.	N.B.
Progression einer bösartigen Neubildung (PT)					
Dossier	6/246 (2,4)	NE [NE; NE]	11/246 (4,5)	NE [9,82; NE]	0,37 [0,13; 1,02], 0,0465
Ohne progr. bez. Ereignisse	0	N.B.	0	N.B.	N.B.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
Gesamt					
Dossier	5/246 (2,0)	NE [NE; NE]	15/246 (6,1)	NE [NE; NE]	0,25 [0,09; 0,69], 0,0041
Ohne progr. bez. Ereignisse	5/246 (2,0)	NE [NE; NE]	13/246 (5,3)	NE [NE; NE]	0,29 [0,10; 0,82], 0,0135
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Gesamt					
Dossier	2/246 (0,8)	NE [NE; NE]	10/246 (4,1)	NE [NE; NE]	0,11 [0,02; 0,57], 0,0023
Ohne progr. bez. Ereignisse	1/246 (0,4)	N.B.	4/246 (1,6)	N.B.	N.B.

Endpunkt	Trifluridin/Tipiracil Bevacizumab		Trifluridin/Tipiracil		Behandlungseffekt (Trifluridin/ Tipiracil +Bevacizumab versus Trifluridin/ Tipiracil)
	n/N (%)	Median (Monate) ^a [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) ^a [95%-KI]	
-	a: Kaplan-Meier-Schätzung				
-	b: HR und 95%-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert aus Log-Rank-Test				
-					
-	Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				
-	Datenschnitt: 19.07.2022				

Tabelle 6: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses mit CTCAE-Grad ≥ 3 nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 5% oder die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1% der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS)

Endpunkt	Trifluridin/Tipiracil Bevacizumab		Trifluridin/Tipiracil		Behandlungseffekt (Trifluridin/ Tipiracil +Bevacizumab versus Trifluridin/ Tipiracil)
	n/N (%)	Median (Monate) ^a [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) ^a [95%-KI]	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems					
Anämie (PT)					
Dossier Toxizität=standard	2/246 (0,8)	NE [NE; NE]	12/246 (4,9)	NE [NE; NE]	0,10 [0,02; 0,49], 0,0007
Studienbericht Toxizität=worst	15/246 (6,1)	NE [NE; NE]	27/246 (11,0)	NE [NE; NE]	0,39 [0,21; 0,76], 0,0039
Toxizität=worst & ohne progr. bez. Ereignisse	15/246 (6,1)	NE [NE; NE]	25/246 (10,2)	NE [NE; NE]	0,42 [0,22; 0,82], 0,0089
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Dossier Toxizität=standard	18/246 (7,3)	NE [NE; NE]	18/246 (7,3)	NE [NE; NE]	0,54 [0,27; 1,07], 0,0720
Studienbericht Toxizität=worst	19/246 (7,7)	NE [NE; NE]	19/246 (7,7)	NE [NE; NE]	0,51 [0,26; 1,01], 0,0493
Toxizität=worst & ohne progr. bez. Ereignisse	17/246 (6,9)	NE [NE; NE]	14/246 (5,7)	NE [NE; NE]	0,60 [0,28; 1,26], 0,1742

Endpunkt	Trifluridin/Tipiracil Bevacizumab		Trifluridin/Tipiracil		Behandlungseffekt (Trifluridin/ Tipiracil +Bevacizumab versus Trifluridin/ Tipiracil)
	n/N (%)	Median (Monate) ^a [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) ^a [95%-KI]	HR [95%-KI], p-Wert ^b
Gefäßerkrankungen					
Gesamt					
Dossier Toxizität=standard	15/246 (6,1)	NE [NE; NE]	4/246 (1,6)	NE [NE; NE]	2,91 [0,96; 8,88], 0,0493
Studienbericht Toxizität=worst	16/246 (6,5)	NE [NE; NE]	4/246 (1,6)	NE [NE; NE]	3,17 [1,05; 9,58], 0,0314
Toxizität=worst & ohne progr. bez. Ereignisse	16/246 (6,5)	NE [NE; NE]	4/246 (1,6)	NE [NE; NE]	3,17 [1,05; 9,58], 0,0314
Hypertonie (PT)					
Dossier Toxizität=standard	13/246 (5,3)	NE [NE; NE]	3/246 (1,2)	NE [NE; NE]	3,59 [1,01; 12,74], 0,0348
Studienbericht Toxizität=worst	14/246 (5,7)	NE [NE; NE]	3/246 (1,2)	NE [NE; NE]	3,93; [1,12; 13,82], 0,0214
Toxizität =worst & ohne progr. bez. Ereignisse	14/246 (5,7)	NE [NE; NE]	3/246 (1,2)	NE [NE; NE]	3,93; [1,12; 13,82], 0,0214
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Gesamt					
Dossier Toxizität=standard	9/246 (3,7)	NE [NE; NE]	20/246 (8,1)	NE [10,09; NE]	0,30 [0,13; 0,69], 0,0028
Studienbericht Toxizität=worst	14/246 (5,7)	NE [NE; NE]	25/246 (10,2)	NE [10,09; NE]	0,40 [0,20; 0,80], 0,0071
Toxizität=worst & ohne progr. bez. Ereignisse	13/246 (5,3)	NE [NE; NE]	12/246 (4,9)	NE [NE; NE]	0,86 [0,39; 1,93], 0,7192
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)					
Gesamt					
Dossier Toxizität=standard	9/246 (3,7)	NE [NE; NE]	16/246 (6,5)	NE [9,82; NE]	0,37 [0,16; 0,86], 0,0164
Studienbericht Toxizität=worst	9/246 (3,7)	NE [NE; NE]	17/246 (6,9)	NE [9,82; NE]	0,35 [0,15; 0,80], 0,0102
Toxizität=worst & ohne progr. bez. Ereignisse	0/246	N.B.	1/246 (0,4)	N.B.	N.B.

Endpunkt	Trifluridin/Tipiracil Bevacizumab		Trifluridin/Tipiracil		Behandlungseffekt (Trifluridin/ Tipiracil +Bevacizumab versus Trifluridin/ Tipiracil
	n/N (%)	Median (Monate) ^a [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) ^a [95%-KI]	HR [95%-KI], p-Wert ^b
<ul style="list-style-type: none"> - a: Kaplan-Meier-Schätzung - b: HR und 95%-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert aus Log-Rank-Test - - Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. - Datenschnitt: 19.07.2022 					

Subgruppen

Bei den vom IQWiG berücksichtigten Subgruppen gab es keine signifikanten Subgruppeninteraktionen für die unerwünschten Ereignisse.

Anhang 2: Progressionsbedingte Ereignisse nach Einschätzung des Prüfarztes nach SOC und PT

© JANSSEN / TOI - Clinical Study Report - 02 December 2022 - Confidential

1356/016

3-01 - Treatment emergent AE related to disease progression by SOC and PT - Safety Set (N = 492)

System Organ Class Preferred Term	S95005+Bevacizumab (N = 246)			S95005 (N = 246)		
	NEAE	n	%	NEAE	n	%
ALL	92	53	21.5	196	85	34.6
Gastrointestinal disorders	27	22	8.9	40	24	9.8
Nausea	4	4	1.6	8	8	3.3
Abdominal pain	4	4	1.6	5	5	2.0
Ascites	3	3	1.2	3	3	1.2
Intestinal obstruction	3	3	1.2	2	2	0.8
Large intestinal obstruction	2	2	0.8	-	-	-
Abdominal pain upper	1	1	0.4	4	4	1.6
Constipation	1	1	0.4	4	4	1.6
Vomiting	1	1	0.4	4	4	1.6
Diarrhoea	1	1	0.4	2	2	0.8
Ileus	1	1	0.4	1	1	0.4
Abdominal distension	1	1	0.4	-	-	-
Abdominal hernia	1	1	0.4	-	-	-
Enterocutaneous fistula	1	1	0.4	-	-	-
Enterovesical fistula	1	1	0.4	-	-	-
Gastrointestinal perforation	1	1	0.4	-	-	-
Intestinal perforation	1	1	0.4	-	-	-
Abdominal discomfort	-	-	-	2	2	0.8
Abdominal pain lower	-	-	-	1	1	0.4
Colitis	-	-	-	1	1	0.4
Mesenteric vein thrombosis	-	-	-	1	1	0.4
Oral disorder	-	-	-	1	1	0.4
Subileus	-	-	-	1	1	0.4
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	15	14	5.7	23	20	8.1
Malignant neoplasm progression	6	6	2.4	11	11	4.5
Cancer pain	3	3	1.2	-	-	-

Program: S95005/CL3-95005-007/EXP1-STAT/PROD/PROGRAM_FORM3_PGM1/FORM3-01_AE.SAS
 Output: T_FORM3-01_STD_REAE_PD_SAF_BY2LEVELS.RTF (generated on 09SEP2022 16:45:05)
 ADaM source data: AD5G5T01.ADAE page 1/5

CL3-95005-007

T trifuridine/epirubicin (FTD/TP1)

CL3-95005-007 - Main clinical study report

© JANSSEN / TOI - Clinical Study Report - 02 December 2022 - Confidential

1357/016

3-01 - Treatment emergent AE related to disease progression by SOC and PT - Safety Set (N = 492)

System Organ Class Preferred Term	S95005+Bevacizumab (N = 246)			S95005 (N = 246)		
	NEAE	n	%	NEAE	n	%
Metastases to meninges	2	2	0.8	-	-	-
Metastases to liver	1	1	0.4	-	-	-
Metastases to spine	1	1	0.4	-	-	-
Oncologic complication	1	1	0.4	-	-	-
Tumour pain	1	1	0.4	-	-	-
Metastases to central nervous system	-	-	-	4	4	1.6
Malignant pleural effusion	-	-	-	2	2	0.8
Metastases to bone	-	-	-	1	1	0.4
Metastases to diaphragm	-	-	-	1	1	0.4
Metastases to ovary	-	-	-	1	1	0.4
Metastases to skin	-	-	-	1	1	0.4
Metastases to spleen	-	-	-	1	1	0.4
Tumour invasion	-	-	-	1	1	0.4
General disorders and administration site conditions	13	11	4.5	32	29	11.8
Asthenia	6	6	2.4	12	12	4.9
Fatigue	3	3	1.2	7	7	2.8
Pain	3	3	1.2	1	1	0.4
Hyperthermia	1	1	0.4	-	-	-
Pyrexia	-	-	-	4	4	1.6
General physical health deterioration	-	-	-	2	2	0.8
Multiple organ dysfunction syndrome	-	-	-	2	2	0.8
Oedema peripheral	-	-	-	2	2	0.8
Hernia pain	-	-	-	1	1	0.4
Performance status decreased	-	-	-	1	1	0.4
Hepatobiliary disorders	7	6	2.4	22	17	6.9
Jaundice	3	3	1.2	5	5	2.0
Hyperbilirubinaemia	1	1	0.4	5	5	2.0

Program: S95005/CL3-95005-007/EXP1-STAT/PROD/PROGRAM_FORM3_PGM1/FORM3-01_AE.SAS
 Output: T_FORM3-01_STD_REAE_PD_SAF_BY2LEVELS.RTF (generated on 09SEP2022 16:45:05)
 ADaM source data: AD5G5T01.ADAE page 2/5

CL3-95005-007

T trifuridine/epirubicin (FTD/TP1)

CL3-95005-007 - Main clinical study report

3-01 - Treatment emergent AE related to disease progression by SOC and PT - Safety Set (N = 492)

System Organ Class Preferred Term	S95005+ Bevacizumab (N = 246)			S95005 (N = 246)		
	NEAE	n	%	NEAE	n	%
Jaundice cholestatic	1	1	0.4	1	1	0.4
Biliary dilatation	1	1	0.4	-	-	-
Liver disorder	1	1	0.4	-	-	-
Hepatic failure	-	-	-	6	6	2.4
Cholestasis	-	-	-	2	2	0.8
Cholangitis	-	-	-	1	1	0.4
Hepatic cytolysis	-	-	-	1	1	0.4
Hepatomegaly	-	-	-	1	1	0.4
Metabolism and nutrition disorders	6	6	2.4	18	14	5.7
Decreased appetite	3	3	1.2	9	9	3.7
Hypoalbuminaemia	2	2	0.8	2	2	0.8
Hyperglycaemia	1	1	0.4	-	-	-
Cachexia	-	-	-	3	3	1.2
Hyponatraemia	-	-	-	2	2	0.8
Dehydration	-	-	-	1	1	0.4
Hypokalaemia	-	-	-	1	1	0.4
Investigations	9	6	2.4	22	13	5.3
Aspartate aminotransferase increased	3	3	1.2	3	3	1.2
Alanine aminotransferase increased	2	2	0.8	4	4	1.6
Blood bilirubin increased	2	2	0.8	2	2	0.8
Weight decreased	1	1	0.4	4	4	1.6
Gamma-glutamyltransferase increased	1	1	0.4	2	2	0.8
Blood alkaline phosphatase increased	-	-	-	2	2	0.8
International normalised ratio increased	-	-	-	2	2	0.8
Blood creatine increased	-	-	-	1	1	0.4
Eastern Cooperative Oncology Group performance status worsened	-	-	-	1	1	0.4
Platelet count decreased	-	-	-	1	1	0.4

Program: S95005/CL3-95005-007/EXP1-STAT/PROD/PROGRAM_FORM3_PGM1/FORM3-01_AE.SAS
 Output: T_FORM3-01_STD_REAE_PD_SAF_BYLEVELS.RTF (generated on 09SEP2022 16:45:05)
 ADaM source data: AD5GSTO1.ADAE

page 3/5

CL3-95005-007

3-01 - Treatment emergent AE related to disease progression by SOC and PT - Safety Set (N = 492)

System Organ Class Preferred Term	S95005+ Bevacizumab (N = 246)			S95005 (N = 246)		
	NEAE	n	%	NEAE	n	%
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	2	2	0.8	8	7	2.8
Pleural effusion	1	1	0.4	4	3	1.2
Pulmonary embolism	1	1	0.4	-	-	-
Dyspnoea	-	-	-	3	3	1.2
Hydrothorax	-	-	-	1	1	0.4
Infections and infestations	2	2	0.8	7	6	2.4
Postoperative abscess	1	1	0.4	-	-	-
Septic shock	1	1	0.4	-	-	-
Infection	-	-	-	2	2	0.8
Abdominal infection	-	-	-	1	1	0.4
Klebsiella sepsis	-	-	-	1	1	0.4
Liver abscess	-	-	-	1	1	0.4
Sepsis	-	-	-	1	1	0.4
Urosepsis	-	-	-	1	1	0.4
Nervous system disorders	3	2	0.8	2	2	0.8
Central nervous system lesion	1	1	0.4	-	-	-
Headache	1	1	0.4	-	-	-
Hypoaesthesia	1	1	0.4	-	-	-
Hepatic encephalopathy	-	-	-	1	1	0.4
Iliad nerve paresis	-	-	-	1	1	0.4
Cardiac disorders	3	2	0.8	-	-	-
Cardiac failure	1	1	0.4	-	-	-
Pericardial effusion	1	1	0.4	-	-	-
Pericarditis	1	1	0.4	-	-	-
Blood and lymphatic system disorders	1	1	0.4	6	6	2.4
Neutropenia	1	1	0.4	-	-	-
Anaemia	-	-	-	5	5	2.0

Program: S95005/CL3-95005-007/EXP1-STAT/PROD/PROGRAM_FORM3_PGM1/FORM3-01_AE.SAS
 Output: T_FORM3-01_STD_REAE_PD_SAF_BYLEVELS.RTF (generated on 09SEP2022 16:45:05)
 ADaM source data: AD5GSTO1.ADAE

page 4/5

CL3-95005-007

3-01 - Treatment emergent AE related to disease progression by SOC and PT - Safety Set (N = 492)

System Organ Class Preferred Term	S95005+Bevacizumab (N = 246)			S95005 (N = 246)		
	NEAE	n	%	NEAE	n	%
Abdominal lymphadenopathy	-	-	-	1	1	0.4
Musculoskeletal and connective tissue disorders	1	1	0.4	6	6	2.4
Muscular weakness	1	1	0.4	-	-	-
Back pain	-	-	-	2	2	0.8
Pain in extremity	-	-	-	2	2	0.8
Sacral pain	-	-	-	1	1	0.4
Spinal pain	-	-	-	1	1	0.4
Renal and urinary disorders	1	1	0.4	4	4	1.6
Proteinuria	1	1	0.4	1	1	0.4
Acute kidney injury	-	-	-	1	1	0.4
Chronic kidney disease	-	-	-	1	1	0.4
Urinary tract obstruction	-	-	-	1	1	0.4
Psychiatric disorders	1	1	0.4	2	2	0.8
Confusional state	1	1	0.4	-	-	-
Insomnia	-	-	-	1	1	0.4
Psychomotor retardation	-	-	-	1	1	0.4
Injury, poisoning and procedural complications	1	1	0.4	1	1	0.4
Spinal compression fracture	1	1	0.4	-	-	-
Gastrointestinal stoma complication	-	-	-	1	1	0.4
Reproductive system and breast disorders	-	-	-	3	3	0.8
Vaginal haemorrhage	-	-	-	2	2	0.8
Pelvic pain	-	-	-	1	1	0.4

NEAE: Number of events
Percentages are based on N
Adverse events were coded using MedDRA 25.0

5.1.1. Ergänzende Stellungnahme der Servier Deutschland GmbH nach der mündlichen Anhörung

Datum	15. Januar 2024
Stellungnahme zu	Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®)
Stellungnahme von	Servier Deutschland GmbH

Disclaimer zur Verwendung gendergerechter Sprache

Der Servier Deutschland GmbH sind Inklusion und Vielfalt wichtig. Im vorliegenden Dossier zur Nutzenbewertung hat die verkürzte Sprachform lediglich formale Gründe und beinhaltet keinerlei Wertung. Personenbezeichnungen und personenbezogene Hauptwörter in männlicher Form gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Personen.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Rahmen der mündlichen Anhörung am 8. Januar 2024 zum Wirkstoff Trifluridin/Tipiracil (neues Anwendungsgebiet: Kolorektalkarzinom, nach 2 Vortherapien, Kombination mit Bevacizumab, Vorgangsnummer 2023-08-15-D-968) sind zusätzliche Fragestellungen an die Servier Deutschland GmbH (nachfolgend Servier) herangetragen worden. Diese wurden mit einer E-Mail vom 9. Januar 2024 vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) weiter ausgeführt und betreffen insbesondere die progressionsbezogenen unerwünschten Ereignisse.</p>	<p>Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Nachfolgend ein Überblick über die Gliederung der Stellungnahme unter den spezifischen Aspekten:</p> <ol style="list-style-type: none">1) Time-to-Event-Analyse der Gesamtraten der Patienten mit schweren unerwünschten Ereignissen Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad ≥ 3 (Toxizität „standard“) ergänzt durch die Analyse ohne progressionsbezogene Ereignisse2) Time-to-Event Analysen der Patienten mit progressionsbezogenen Ereignissen<ol style="list-style-type: none">a. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)b. Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)c. Unerwünschte Ereignisse (UE), die zum Therapieabbruch führten	<p>Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>3) Detailaufstellung der vom Untersucher als progressionsbezogen gewerteten unerwünschten Ereignisse nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT) nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), die bei den jeweiligen Analysen ohne Progressionsbezug ausgeschlossen wurden.</p> <ul style="list-style-type: none">a. SUEb. Schwere unerwünschte Ereignisse (UE CTCAE-Grad ≥ 3)c. UE, die zum Therapieabbruch führten <p>4) Zusammenfassung</p> <p>Anhang</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>1) Nachforderung der Time-to-Event-Analyse der Gesamtraten für Patienten mit schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) ergänzt durch die Analyse <u>ohne</u> progressionsbezogene Ereignisse, Toxizitätsgrad „standard“</p> <p>Anmerkung: In der Anhörung wurden die Definitionen der schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach Toxizitätsgrad „standard“ und „worst“ geklärt. Die Darstellung der bisher vorgelegten Daten auf Ebene der Gesamtraten hinsichtlich der im Dossier enthaltenen Daten (Toxizitätsgrad = „standard“) und der Analyse (Toxizitätsgrad = „worst“) aus der schriftlichen Stellungnahme wird in Tabelle 1 durch die Ergebnisse der schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3), Toxizitätsgrad „standard“ ohne progressionsbezogene Ereignisse ergänzt.</p> <p>Die detaillierte Auflistung der ausgeschlossenen progressionsbezogenen schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) nach SOC und PT, aufgeschlüsselt nach Schweregrad, findet sich unter Punkt 3).</p> <p>Konsistent zu den bisher vorgelegten Analysen zeigt sich auch bei den Time-to-Event Ergebnissen zu schweren unerwünschten Ereignissen mit CTCAE ≥ 3, Toxizitätsgrad „standard“ ohne progressionsbezogene Ereignisse ein mindestens numerischer Vorteil für die Kombination von Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab (T/T+Bev).</p>	<p>Im Dossier für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zu den unerwünschten Ereignissen (UE) vor, aus denen sich u.a. Unklarheiten bezüglich der Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse in den UE-Gesamtraten ergaben.</p> <p>Sofern unerwünschten Ereignisse in die Erhebung und damit auch in die Auswertung eingehen, die erkrankungsbezogene Ereignisse (z. B. Progression) darstellen, sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben.</p> <p>Eine Vorab-Definition (Studienprotokoll), welche Ereignisse als erkrankungsbezogene Ereignisse gewertet werden, lag in der Studie SUNLIGHT nicht vor.</p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legte der pharmazeutische Unternehmer zusätzliche Analysen zu den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse vor, in denen Ereignisse, die nach individueller Einschätzung der Prüferin oder des Prüfers im</p>

Tabelle 7: Gesamtraten für schwere unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 – (Toxizität „standard“ und „worst“, jeweils mit- und ohne progressionsbezogenen Ereignissen)

Endpunkt	T/T+Bev	T/T	T/T+Bev vs. T/T HR [95%-KI], p-Wert ^a
	n/N (%)	n/N (%)	
Schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 Toxizität=standard	154/24 6 (62,6)	156/24 6 (63,4)	0,74 [0,59; 0,93], 0,0096
Schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 Toxizität=standard <u>ohne</u> progr. bez. E.	144/24 6 (58,5)	133/24 6 (54,1)	0,83 [0,65;1,05] 0,1252
Schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 Toxizität=worst	178/24 6 (72,4)	171/24 6 (69,5)	0,84 [0,67; 1,04], 0,1092
Schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 Toxizität=worst <u>ohne</u> progr. bez. E.	167/24 6 (67,9)	145/24 6 (58,9)	0,96 [0,77; 1,21], 0,7474

a: HR und 95%-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Datenschnitt: 19.07.2022

Zusammenhang mit der Progression der Grunderkrankung standen, nicht berücksichtigt wurden.

Es fällt jedoch auch bei Betrachtung der UE-Gesamtraten ohne Ereignisse, die nach Einschätzung der Prüferin bzw. des Prüfers im Zusammenhang mit der Progression der Grunderkrankung standen, auf, dass sich in der vorliegenden Add-on-Situation im Interventionsarm, in dem die Patientinnen und Patienten zur Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil zusätzlich Bevacizumab erhielten, weniger schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) auftraten als im Kontrollarm, in dem die Patientinnen und Patienten Trifluridin/Tipiracil ohne zusätzliche Gabe von Bevacizumab erhielten. Die Ergebnisse zur Arzneimittelsicherheit sind somit nach wie vor als eine Mischung aus Progression der Grunderkrankung / Symptomatik und Nebenwirkungen zu interpretieren.

Unbenommen davon wird hinsichtlich der bestehenden Datensituation vom G-BA berücksichtigt, dass insbesondere in der vorliegenden Indikation eine Trennung von arzneimittelbedingten unerwünschten Ereignissen und erkrankungsbezogenen Ereignissen einer besonderen Schwierigkeit unterliegen, weshalb die nachgereichten Auswertungen zu den unerwünschten Ereignissen der vorliegenden Bewertung zugrunde gelegt werden.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)														
	<p>Vorgeschlagene Änderung: Erneute Prüfung der Daten für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) und Berücksichtigung für die quantifizierbare Ableitung des Zusatznutzens für Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab.</p>															
	<p>2) Time-to-Event-Analysen für Patienten <u>mit progressionsbezogenen Ereignissen</u> Anmerkung: Im Folgenden werden zur besseren Beurteilbarkeit der unerwünschten Ereignisse neu berechnete Time-to-Event-Analysen für Ereignisse, die vom Prüfarzt als progressionsbezogen gewertet wurden, vorgelegt (Tabelle 2). Tabelle 8: Ereigniszeitanalysen für progressionsbezogene unerwünschte Ereignisse</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Endpunkt</th> <th>T/T+Bev</th> <th>T/T</th> <th rowspan="2">T/T+Bev vs. T/T HR [95%-KI], p-Wert^a</th> </tr> <tr> <th>n/N (%)</th> <th>n/N (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SUE</td> <td>28/246 (11,4)</td> <td>38/246 (15,4)</td> <td>0,50 [0,30; 0,82], 0,0055</td> </tr> <tr> <td>Schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 Toxizität=standard</td> <td>27/246 (11,0)</td> <td>45/246 (18,3)</td> <td>0,38 [0,23; 0,62], <0,0001</td> </tr> </tbody> </table>	Endpunkt	T/T+Bev	T/T	T/T+Bev vs. T/T HR [95%-KI], p-Wert ^a	n/N (%)	n/N (%)	SUE	28/246 (11,4)	38/246 (15,4)	0,50 [0,30; 0,82], 0,0055	Schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 Toxizität=standard	27/246 (11,0)	45/246 (18,3)	0,38 [0,23; 0,62], <0,0001	<p>Im Dossier für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zu den unerwünschten Ereignissen (UE) vor, aus denen sich u.a. Unklarheiten bezüglich der Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse in den UE-Gesamtraten ergaben.</p> <p>Sofern unerwünschten Ereignisse in die Erhebung und damit auch in die Auswertung eingehen, die erkrankungsbezogene Ereignisse (z. B. Progression) darstellen, sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben.</p> <p>Eine Vorab-Definition (Studienprotokoll), welche Ereignisse als erkrankungsbezogene Ereignisse gewertet werden, lag in der Studie SUNLIGHT nicht vor.</p>
Endpunkt	T/T+Bev		T/T	T/T+Bev vs. T/T HR [95%-KI], p-Wert ^a												
	n/N (%)	n/N (%)														
SUE	28/246 (11,4)	38/246 (15,4)	0,50 [0,30; 0,82], 0,0055													
Schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 Toxizität=standard	27/246 (11,0)	45/246 (18,3)	0,38 [0,23; 0,62], <0,0001													

Schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 Toxizität =worst	33/246 (13,4)	51/246 (20,7)	0,40 [0,25; 0,63], <0,0001	Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legte der pharmazeutische Unternehmer zusätzliche Analysen zu den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse vor, in denen Ereignisse, die nach individueller Einschätzung der Prüferin oder des Prüfers im Zusammenhang mit der Progression der Grunderkrankung standen, nicht berücksichtigt wurden.
UE, die zum Therapieabbruch führten	14/246 (5,7)	24/246 (9,8)	0,37 [0,19; 0,74], 0,0036	
<p>a: HR und 95%-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Datenschnitt: 19.07.2022</p>				<p>Es fällt jedoch auch bei Betrachtung der UE-Gesamtraten ohne Ereignisse, die nach Einschätzung der Prüferin bzw. des Prüfers im Zusammenhang mit der Progression der Grunderkrankung standen, auf, dass sich in der vorliegenden Add-on-Situation im Interventionsarm, in dem die Patientinnen und Patienten zur Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil zusätzlich Bevacizumab erhielten, weniger schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) auftraten als im Kontrollarm, in dem die Patientinnen und Patienten Trifluridin/Tipiracil ohne zusätzliche Gabe von Bevacizumab erhielten. Die Ergebnisse zur Arzneimittelsicherheit sind somit nach wie vor als eine Mischung aus Progression der Grunderkrankung / Symptomatik und Nebenwirkungen zu interpretieren.</p>
<p>a) <u>schwerwiegende</u> progressionsbezogene UE traten insgesamt im Kombinationsarm T/T+Bev seltener auf als im Monotherapie-Arm (11,4% vs. 15,4%). Die Zeit bis zum Auftreten eines progressionsbezogenen SUE war im Kombinationsarm signifikant länger als im Monotherapie-Arm (HR [95%-KI]: 0,50 [0,30;0,82], p=0,0055).</p> <p>b) <u>schwere</u> progressionsbezogene unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) traten insgesamt im Kombinationsarm T/T+Bev seltener auf als im Monotherapie-Arm (Toxizitätsgrad „standard“ 11,0 vs. 18,3%; „worst“ 13,4% vs. 20,7%). Das Risiko für ein <u>schweres</u> progressionsbezogenes unerwünschtes Ereignis (CTCAE-Grad ≥ 3) war im Kombinationsarm signifikant niedriger als im Monotherapie-Arm (Toxizitätsgrad „standard“ HR [95%-KI]: 0,38 [0,23;0,62], p<0,0001; „worst“ HR [95%-KI]: 0,40 [0,25;0,63], p<0,0001).</p> <p>c) UE, die zum <u>Therapieabbruch</u> führten, traten insgesamt im Kombinationsarm T/T+Bev seltener auf als im Monotherapie-Arm (5,7 vs. 9,8%). Das Risiko für einen Therapieabbruch aufgrund eines UE war im Kombinationsarm signifikant niedriger als im Monotherapie-Arm (HR [95%-KI]: 0,37 [0,19;0,74], p=0,0036).</p>				

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Insgesamt zeigt sich bei den progressionsbezogenen unerwünschten Ereignissen ein konsistentes Bild zum Gesamtergebnis der Studie mit häufigeren und früher auftretenden Ereignissen mit Progressionsbezug im Monotherapie-Arm. Die Einschätzung der Prüfarzte der Studie SUNLIGHT erscheint plausibel und die Time-to-Event-Analysen für progressionsbezogene unerwünschte Ereignisse spiegeln die Vorteile für T/T+Bev hinsichtlich des Endpunkt PFS wider.</p>	<p>unerwünschten Ereignissen der vorliegenden Bewertung zugrunde gelegt werden.</p>
	<p>3) Detailaufstellung der vom Prüfarzt als progressionsbezogen gewerteten unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT, die bei den jeweiligen Analysen ohne Progressionsbezug ausgeschlossen wurden</p> <p>Anmerkung: Um eine weitere Beurteilung der progressionsbezogenen Ereignisse zu erlauben, wurden jeweils die Ereignisse nach SOC und PT sowie die Einteilung nach Schweregrad (CTCAE-Grad 1-5) dargestellt. Anbei erfolgt eine Zusammenfassung der häufigsten SOC und PT. Die vollständigen Listen der progressionsbezogenen unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT sind im Anhang dargestellt.</p> <p>a) Der Anteil an schwerwiegenden progressionsbezogenen unerwünschten Ereignissen lag für T/T+Bev bei 37 Ereignissen sowie 28/246 (11,4%) Patienten und für T/T bei 62 Ereignissen, betreffend 38/246 (15,4%) Patienten. Bei den schwerwiegenden progressionsbezogenen UE trat am häufigsten die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (T/T+Bev: 13 Ereignisse, 13/246 (5,3%) Patienten; T/T: 9 Ereignisse, 7/246 (2,8%) Patienten) auf. Am häufigsten war in dieser SOC der PT „Darmverschluss“ vertreten. Weitere häufige progressionsbezogene Ereignisse lagen in der</p>	<p>Im Dossier für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zu den unerwünschten Ereignissen (UE) vor, aus denen sich u.a. Unklarheiten bezüglich der Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse in den UE-Gesamtraten ergaben.</p> <p>Sofern unerwünschten Ereignisse in die Erhebung und damit auch in die Auswertung eingehen, die erkrankungsbezogene Ereignisse (z. B. Progression) darstellen, sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben.</p> <p>Eine Vorab-Definition (Studienprotokoll), welche Ereignisse als erkrankungsbezogene Ereignisse</p>

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ vor. Am häufigsten war in dieser SOC der PT „Progress einer bösartigen Neubildung“ vertreten.</p> <p>b) Der Anteil an schweren progressionsbezogenen unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) mit Toxizitätsgrad „standard“ bezogen auf alle progressionsbezogenen UE jeglichen Schweregrades lag für T/T+Bev bei 39/92 (42,4%) und für T/T bei 79/196 (40,3%). Für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) mit Toxizitätsgrad „standard“ wurde am häufigsten die SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ unter T/T+Bev 14/92 (15,2%) dokumentiert. Am häufigsten war in dieser SOC der PT „Darmverschluss“ vertreten. Für T/T 15/196 (7,7%) trat am häufigsten die SOC „Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)“ auf. Am häufigsten war hier der PT „Progress einer bösartigen Neubildung“ vertreten. Bei der Auswertung mit dem Toxizitätsgrad „worst“ lag der Anteil an schweren progressionsbezogenen unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) bezogen auf alle progressionsbezogenen UE jeglichen Schweregrades unter T/T+Bev bei 46/92 (50,0%) und unter T/T bei 90/192 (45,9%). Für schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) mit Toxizitätsgrad „worst“ zeigte sich bezüglich der häufigsten aufgetretenen SOC und PT ein vergleichbares Bild zur Auswertungen mit Toxizitätsgrad „standard“.</p> <p>c) Der Anteil an progressionsbezogenen UE, die zum Therapieabbruch führten, lag unter T/T+Bev bei 19 Ereignissen bei 14/246 (5,7%) Patienten und unter</p>	<p>gewertet werden, lag in der Studie SUNLIGHT nicht vor.</p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legte der pharmazeutische Unternehmer zusätzliche Analysen zu den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse vor, in denen Ereignisse, die nach individueller Einschätzung der Prüferärztin oder des Prüferarztes im Zusammenhang mit der Progression der Grunderkrankung standen, nicht berücksichtigt wurden.</p> <p>Es fällt jedoch auch bei Betrachtung der UE-Gesamtraten ohne Ereignisse, die nach Einschätzung der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes im Zusammenhang mit der Progression der Grunderkrankung standen, auf, dass sich in der vorliegenden Add-on-Situation im Interventionsarm, in dem die Patientinnen und Patienten zur Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil zusätzlich Bevacizumab erhielten, weniger schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) auftraten als im Kontrollarm, in dem die Patientinnen und Patienten Trifluridin/Tipiracil ohne zusätzliche Gabe von Bevacizumab erhielten. Die Ergebnisse zur Arzneimittelsicherheit sind somit nach wie vor als eine Mischung aus Progression der Grunderkrankung</p>

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>T/T bei 33 Ereignissen bei 24/246 (9,8%). Bei den progressionsbezogenen UE, die zum Therapieabbruch führten, waren die häufigsten progressionsbezogenen Ereignisse in der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (T/T+Bev: 5 Ereignisse bei 5/246 (2,0%) Patienten; T/T: 10 Ereignisse bei 6/246 (2,4%) Patienten) zu verzeichnen. Am häufigsten war in dieser SOC der PT „Darmverschluss“ vertreten.</p> <p>Insgesamt zeigt sich bei den progressionsbezogenen unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT ein recht einheitliches Bild hinsichtlich der dokumentierten SOC und PT. Es sind primär Kategorien betroffen, die den Gastrointestinaltrakt betreffen bzw. direkt mit bösartigen Neubildungen in Zusammenhang stehen.</p> <p>Die dokumentierten SOC und PT der progressionsbezogenen Ereignisse lassen sich medizinisch mit einem Progress in Zusammenhang bringen. Die in der Studie SUNLIGHT erfassten SOC und PT spiegeln typische Beschwerden wider, die beim Fortschreiten eines Kolorektalkarzinoms auftreten (DGHO, 2022a; DGHO, 2022b) und können damit auf einen Progress hindeuten. Die Einschätzung der Prüfarzte bezüglich der progressionsbezogenen Ereignisse erscheint daher plausibel.</p>	<p>/ Symptomatik und Nebenwirkungen zu interpretieren.</p> <p>Unbenommen davon wird hinsichtlich der bestehenden Datensituation vom G-BA berücksichtigt, dass insbesondere in der vorliegenden Indikation eine Trennung von arzneimittelbedingten unerwünschten Ereignissen und erkrankungsbezogenen Ereignissen einer besonderen Schwierigkeit unterliegen, weshalb die nachgereichten Auswertungen zu den unerwünschten Ereignissen der vorliegenden Bewertung zugrunde gelegt werden.</p>
	<p>4) Zusammenfassung In der Nutzenbewertung des IQWiG wurden drei Aspekte zu den Ergebnissen zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen angemerkt, die dazu führten, dass die Ergebnisse insgesamt als nicht geeignet erachtet wurden (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2023).</p>	<p>Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Im Rahmen der Stellungnahme legte Servier zu diesen Aspekten neue Analysen vor. Folgende Themen wurden dabei adressiert:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Beobachtungsdauern für unerwünschte Ereignisse 2) Diskrepanzen zwischen Dossier und Studienbericht bei unerwünschten Ereignissen 3) Progressionsbezogene Ereignisse bei den unerwünschten Ereignissen <p>Die mit der Stellungnahme eingereichten Erklärungen und Analysen zu den Beobachtungsdauern für unerwünschte Ereignisse wurden in der Anhörung als plausibel erachtet (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2024). Bezüglich der Beobachtungsdauern wurde die Anmerkung des IQWiG aus der Nutzenbewertung hinreichend adressiert.</p> <p>Auch die Diskrepanz der Analysen zwischen Dossier und Studienbericht bei unerwünschten Ereignissen konnte durch die nachgereichten Analysen und weitere Erläuterungen in der Anhörung geklärt werden. Die Diskrepanz für die schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) zwischen Dossier und Studienbericht resultierte aus der Verwendung unterschiedlicher Toxizitätsgrade („standard“ vs. „worst“) in den Analysen. Die Analysen mit dem Toxizitätsgrad „standard“ wurden in der Anhörung als relevant konsentiert (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2024). Da die Auswertung mit dem Toxizitätsgrad „standard“ als Bewertungsrelevant erachtet wird, hat Servier nach der Anhörung die Ergebnisse für die schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) erneut berechnet und im vorliegenden Dokument die Auswertung für den Toxizitätsgrad „standard“ ohne</p>	

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>progressionsbezogene Ereignisse dargestellt. Damit liegt nun auch für die schweren unerwünschten Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) die als relevant erachtete Auswertung vor und kann für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p> <p>Im Rahmen der Stellungnahme hat Servier Analysen für die unerwünschten Ereignisse ohne progressionsbezogene Ereignisse eingereicht. In der Anhörung traten diesbezüglich zusätzliche Fragestellungen auf, die im vorliegenden Dokument adressiert wurden. Bei den progressionsbezogenen unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT (SUE, schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3) und UE, die zum Therapieabbruch führten) zeigte sich insgesamt ein recht einheitliches Bild hinsichtlich der dokumentierten SOC und PT. Es handelt sich hauptsächlich um Kategorien, die den Gastrointestinaltrakt betreffen oder in direktem Zusammenhang mit bösartigen Neubildungen stehen. Die dokumentierten SOC und PT der progressionsbezogenen Ereignisse lassen sich daher medizinisch mit einem Progress in Zusammenhang bringen. Die Einschätzung der Prüfarzte bezüglich der progressionsbezogenen Ereignisse erscheint daher plausibel.</p> <p>Die vom IQWiG in der Nutzenbewertung angemerkten Aspekte wurden nun mit der schriftlichen Stellungnahme, durch Erläuterungen in der Anhörung sowie durch die anbei nachgereichten Analysen adressiert. Insgesamt sind somit die Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen für die Nutzenbewertung und der Quantifizierung des Zusatznutzens von Trifluridin/Tipiracil (neues Anwendungsgebiet:</p>	

Kolorektalkarzinom, nach 2 Vortherapien, Kombination mit Bevacizumab) zu berücksichtigen.

Abschließend werden die relevanten Ergebnisse zu den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse in Tabelle 3 nochmals zusammengefasst. Für die Kombinationstherapie ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil hinsichtlich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse gegenüber der zVT. Bei den schweren unerwünschten Ereignissen (CTCAE-Grad ≥ 3) und den Therapieabbrüchen aufgrund eines unerwünschten Ereignisses zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab und der zVT.

Insgesamt betrachtet ergibt sich durch die Analysen für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (ohne progressionsbezogene Ereignisse) ein **Hinweis auf einen mindestens geringen Zusatznutzen** von Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab gegenüber der zVT.

Tabelle 9: Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse ohne progressionsbezogene Ereignisse

Endpunkt	T/T+Bev	T/T	T/T+Bev vs. T/T HR [95%-KI], p-Wert ^a
	n/N (%)	n/N (%)	
SUE <u>ohne</u> progr. bez. E.	45/246 (18,3)	50/246 (20,3)	0,59 [0,39; 0,89], 0,0118
Schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 Toxizität=standard	144/246 (58,5)	133/246 (54,1)	0,83 [0,65;1,05] 0,1252

Stellungnehmer: Servier Deutschland GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
	<table border="1"> <tr> <td><u>ohne</u> progr. bez. E.</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	<u>ohne</u> progr. bez. E.							
<u>ohne</u> progr. bez. E.									
	<table border="1"> <tr> <td>UE, die zum Therapieabbruch führten</td> <td>22/246 (8,9)</td> <td>7/246 (2,8)</td> <td>2,09 [0,87; 4,99], 0,0913</td> </tr> </table>	UE, die zum Therapieabbruch führten	22/246 (8,9)	7/246 (2,8)	2,09 [0,87; 4,99], 0,0913				
UE, die zum Therapieabbruch führten	22/246 (8,9)	7/246 (2,8)	2,09 [0,87; 4,99], 0,0913						
	<p>a: HR und 95%-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Datenschnitt: 19.07.2022</p>								
	<p>Für die Therapie mit Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab zeigen sich anhand der Studie SUNLIGHT in der Gesamtschau folgende Vorteile:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ein Überlebensvorteil mit erheblichem Zusatznutzen • ein statistisch signifikanter Vorteil in der Morbidität (EQ-5D VAS) • ein geringer Zusatznutzen bei der Lebensqualität (EORTC-QLQ C30: Körperliche Funktion) • ein geringer Zusatznutzen bei den SUE <p>Insgesamt ist damit für Trifluridin/Tipiracil in Kombination mit Bevacizumab ein quantifizierbarer und mindestens beträchtlicher Zusatznutzen abzuleiten.</p>								

Literaturverzeichnis

1. DGHO. 2022a. Rektumkarzinom – Leitlinie – Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: August 2022. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/rektumkarzinom/@@guideline/html/index.html> [Zugriff am: 15.01.2024]
2. DGHO. 2022b. Kolonkarzinom – Leitlinie – Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: Juli 2022. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@@guideline/html/index.html> [Zugriff am: 15.01.2024]
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2024. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: Trifluridin/Tipiracil (D-968). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-985/2024-01-08_Wortprotokoll_Trifluridin-Tipiracil_D-968.pdf [Zugriff am: 15.01.2024]
4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2023. IQWiG-Berichte – Nr. 1673. Trifluridin/Tipiracil (Kolonrektalkarzinom; Kombination mit Bevacizumab) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6936/2023-08-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Trifluridin-Tipiracil_D-968.pdf [Zugriff am: 15.01.2024]

5.2 Stellungnahme der Charité Universitätsmedizin Berlin (Hr. Prof Dr. Modest)

Datum	04.12.2023
Stellungnahme zu	Trifluridin/Tipiracil und Bevacizumab
Stellungnahme von	Prof. Dr. med. Dominik Paul Modest Medizinische Klinik m.S. Hämatologie, Onkologie und Tu- morimmunologie Campus Virchow Klinikum (CVK) Charité Universitätsmedizin Berlin Augustenburger Platz 1 13353 Berlin

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Modest

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die vom IQWiG festgestellten Anmerkungen zu möglichen Folgetherapien erscheinen in der Argumentation unzutreffend und sich nicht durch verfügbare Daten erklärt.	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof Modest

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung (IQWiG): <i>Insgesamt erhielten 43,9% der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 45,9% der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine antineoplastische Folgetherapie. [...] Es bleibt unklar, wie viele der Patientinnen und Patienten keine Folgetherapie erhalten haben, obwohl diese für sie infrage gekommen wäre.</i></p> <p>Stellungnahme</p> <p>Die Bewertung erscheint hier auf der Annahme zu fußen, dass alle Patienten weiterhin behandelt werden können und wollen. Dies erscheint nicht zutreffend. Folgende Gründe sprechen gegen diese Annahme:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Viele Patienten hatten angesichts der strikten Einschlusskriterien keine zugelassene weitere Therapieoption. - Therapieoptionen nach der Sunlight-Studie werden vor allem im Rahmen von Re-Challenges (bspw. EGFR-AK) und anderen innovativen Konzepten behandelt worden sein, falls die Patienten außerhalb von Studien behandelt wurden 	<p>Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Prof Modest

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> - Die Tatsache, dass beide Arme eine nahezu idente Quote an weiterer Therapie aufweisen, suggeriert, dass hier nach Möglichkeit und Bedarf therapiert wurde und nicht im Zuge einer irgendwie gearteten „Disbalance“. - Daten aus Registern und Studien belegen, dass die Population von Patienten mit metastasiertem Darmkrebs von Therapielinie zu Therapielinie sich kontinuierlich reduziert und auch, dass die Effektivität über die „Linien“ hinweg eine klare Reduktion erlebt. Insofern erscheinen die Daten der Sunlight-Studie auch aus dieser Perspektive plausibel (1-3). <p>Das Studienprotokoll der SUNLIGHT Studie schrieb darüber hinaus keine Einschränkung bezüglich der möglichen Folgetherapien vor. Über die Folgetherapie wurde entsprechend dem lokal üblichen Vorgehen in solch einer Therapiesituation in Absprache zwischen Behandler und Patient bzw. Patientin entschieden. Demnach spiegelt der Anteil der Patientinnen und Patienten aus der SUNLIGHT Studie, die eine Folgetherapie erhielten, den Behandlungsalltag wieder. Die Kombinationstherapie aus Trifluridin/Tipiracil und Bevacizumab schränkt demnach nicht den Einsatz einer Folgetherapie ein.</p>	

Stellungnehmer: Prof Modest

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Vorgeschlagene Änderung: <i>Insgesamt erhielten vergleichbare Anteile der Studienpopulation (43,9% der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 45,9% der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine antineoplastische Folgetherapie), so dass die beobachteten Unterschiede im Gesamtüberleben nicht durch eine Imbalance an durchgeführten Folgetherapien erklärt wird.</i>	

Literaturverzeichnis

- [1] Rossini D, Germani MM, Lonardi S, Pietrantonio F, Dell'Aquila E, Borelli B, Allegrini G, Maddalena G, Randon G, Marmorino F, Zaniboni A, Buonadonna A, Boccaccino A, Conca V, Antoniotti C, Passardi A, Masi G and Cremolini C, Treatments after second progression in metastatic colorectal cancer: A pooled analysis of the TRIBE and TRIBE2 studies. *European Journal of Cancer* 2022, Volume 170, Pages 64 – 72
- [2] Schnell R, Uhlig J, Eggers E, Jänicke M, Fleitz A, Wetzel N and Marschner N, for the TKK registry group, Systemic palliative treatment and outcome in later lines in patients with metastatic colorectal cancer – Real-life data from the clinical Tumour Registry Colorectal Cancer (TKK). *Oncology Research and Treatment* 2017, Volume 40 (suppl 3), Pages 1 – 168.
- [3] Modest DP, Ricard I, Stintzing S, Fischer von Weikersthal L, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran SE, Heintges T, Kahl C, Seipelt G, Kullmann F, Scheithauer W, Moehler M, Westphalen CB, Holch JW, von Einem JC, Held S, Heinemann V; for FIRE-3/AIOKRK0306-investigators. Evaluation of survival across several treatment lines in metastatic colorectal cancer: Analysis of the FIRE-3 trial (AIO KRK0306). *Eur J Cancer*. 2017 Oct;84:262-269

5.3 Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	01.12.2023
Stellungnahme zu	Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®)
Stellungnahme von	AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG Mainzer Straße 81 65189 Wiesbaden

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. November 2023 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) (Servier Deutschland GmbH) in der Indikation Kolorektalkarzinom veröffentlicht (https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/985/).</p> <p>Die AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (nachfolgend AbbVie) nimmt Stellung zur Nutzenbewertung des IQWiG nach §35a SGB V (IQWiG Bericht-Nr 1673).</p> <p>Trifluridin/Tipiracil wird angewendet in Kombination mit Bevacizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (KRK), die zuvor bereits zwei Krebstherapien erhalten haben. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und/oder Anti-EGFR-Substanzen (1).</p> <p>Der G-BA hat folgende Population und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für das Indikationsgebiet festgelegt:</p> <ul style="list-style-type: none">• Kombinationstherapie mit Bevacizumab zur Behandlung von Erwachsenen mit mKRK, die zuvor bereits 2 Krebstherapien erhalten haben. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin-, Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF Substanzen und/oder Anti-EGFR-Substanzen:<ul style="list-style-type: none">- Trifluridin/Tipiracil	<p>Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. I.15/ I.16	<p>Studie IIT-95005-006-DNK</p> <p>Die Investigator-initiierte Studie IIT-95005-006-DNK wurde nach Angaben von Modul 4A vom pU unterstützt. Dieser schließt diese Studie mit dem Einschlusskriterium „Population“ komplett aus, ohne einen weiteren Grund hierbei zu nennen. Das IQWiG merkt an, dass die Einschlusskriterien dieser Studie weitgehend denen der SUNLIGHT Studie entsprechen. Es gab jedoch keine Einschränkung in Bezug auf die spezifische Anzahl der Vortherapien im metastasierten Stadium. Dementsprechend ist die Gesamtpopulation der Studie IIT-95005-006-DNK nicht explizit auf Patienten mit 2 Vortherapien beschränkt. Die Gesamtpopulation dieser Studie ist allerdings weniger als ein Fünftel so groß wie die SUNLIGHT Studie, sodass laut IQWiG der Einfluss auf die Ergebnisse der Nutzenbewertung gering ist.</p> <p>Zusätzlich beschreibt das IQWiG, dass es entsprechend den Anmerkungen in Modul 5 dem pU nicht möglich war, Daten für die Teilpopulation (exakt 2 Vortherapien im metastasierten Stadium) einzusehen und diese Ergebnisse darzustellen.</p>	<p>Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Trifluridin/Tipiracil zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, die zuvor bereits zwei Krebstherapien erhalten haben, hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie SUNLIGHT vorgelegt.</p> <p>SUNLIGHT ist eine randomisierte, multizentrische, offene, kontrollierte Phase-III-Studie, in der Trifluridin/Tipiracil in Kombination mit Bevacizumab mit Trifluridin/Tipiracil verglichen wurde. Die Studie hat im November 2020 begonnen und wurde im September 2023 beendet. Sie wurde in 99 Studienzentren und 13 Ländern (Nord- und Südamerika sowie Europa) durchgeführt.</p> <p>In die Studie wurden Erwachsene mit einem metastasierten kolorektalen Karzinom eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten mussten mit ≤ 2 vorhergehenden Chemotherapie-Regimen zur Behandlung des fortgeschrittenen Kolorektalkarzinoms vorbehandelt worden sein und eine Progression oder Unverträglichkeit nach dem letzten Chemotherapie-Regimes gezeigt haben. Die</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Fazit AbbVie begrüßt die Position des IQWiG stimmt mit dem IQWiG überein, dass eine Darstellung der Teilpopulation dieser Studie nicht möglich ist, wenn keine exakte Zuordnung der Patienten auf exakt zwei Vortherapien im metastasierten Stadium möglich war.	vorherigen Therapien mussten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin-, Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und / oder Anti-EGFR-Substanzen bei Vorliegen des RAS-Wildtyp des Kolorektalkarzinoms umfassen.
	PFS ist ein patientenrelevanter Endpunkt AbbVie stimmt dem pharmazeutischen Unternehmer zu, dass das progressionsfreie Überleben (PFS, progression free survival) ein eigenständiger, patientenrelevanter Endpunkt ist, und betont folgende Punkte: Die Onkologie umfasst sehr unterschiedliche Erkrankungen und Erkrankungsverläufe. Eine Bewertung von Endpunkten sollte daher immer indikationsspezifisch vorgenommen werden. Insbesondere bei der palliativen Therapie des metastasierten KRK sollte aufgrund der hohen Symptombelastung ein zentrales Ziel die Verbesserung der krankheitsspezifischen Symptome sein. Eine Verbesserung dieser Symptome steht in direkter Beziehung mit einer Therapieantwort, die einerseits objektiv durch die objektive Ansprechrates (ORR, objective response rate) und das PFS, sowie andererseits subjektiv durch Patientenfragebögen erfasst werden kann. Die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens trägt zu einer Verringerung der ständigen Angst vor einem Fortschreiten der Erkrankung und der damit verbundenen emotionalen	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Belastung bei. Die Ergebnisse einer Analyse konnten zeigen, dass eine durch die Therapie erzielte Stabilisierung der Tumorerkrankung mit einer Verbesserung der Lebensqualität assoziiert ist (2).</p> <p>Ein wesentlicher Vorteil der Messung des PFS ist zudem, dass dieser Endpunkt nicht durch Crossover oder Nachfolgetherapien beeinflusst wird. Dies ist insbesondere wichtig für onkologische Studien, da den teilnehmenden Patienten andere, erfolgversprechende Folgetherapien nach der Therapie mit der Prüfsubstanz aus ethischen Gründen nicht vorenthalten werden dürfen.</p> <p>Die europäische Arzneimittelagentur (EMA, European Medicines Agency) bewertet das PFS als eigenständigen, patientenrelevanten Endpunkt in Abhängigkeit von der Effektgröße und dem Risiko-Nutzen-Verhältnis, insbesondere, wenn positive Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL, health-related quality of life) den Nutzen der Prüfsubstanz zusätzlich unterstützen (3).</p> <p>Das IQWiG hingegen sieht das PFS als nicht patientenrelevant an, da zur Bestimmung nur bildgebende Verfahren verwendet werden. Hierzu ist anzumerken, dass die EMA in ihrer "Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man", Appendix 1 "Methodological consideration for using progression free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials" anerkannte Kriterien zur Bestimmung einer Progression, wie die in der Phase-III-Studie von Trifluridin/Tipiracil in Kombination mit Bevacizumb im Vergleich mit Trifluridin/Tipiracil (SUNLIGHT Studie) verwendeten Response Criteria In Solid</p>	

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Tumors (RECIST, Version 1.1), fordert (4). Gerade bei einer unverblindeten Studie ist die objektive Feststellung einer Progression (zusätzlich mit unabhängigem und verblindetem radiologischen Review) besonders wichtig, um mögliche Verzerrungen durch subjektive Einschätzungen des Krankheitsverlaufs durch den Prüfarzt zu vermeiden. Auf diese Weise kann durch den Endpunkt PFS der Zusatznutzen einer Therapie mit erhöhter Sicherheit geschätzt werden. Das PFS ist daher in diesem Setting der anerkannteste Endpunkt, um die Effektivität einer Therapie zu messen. Dadurch werden die Analysen von subjektiven Endpunkten wie der HRQoL, welche u.a. die Symptome, die mit einem Progress bei metastasiertem Kolorektalkarzinom einhergehen, messen, gut ergänzt.</p> <p>Fazit</p> <p>Zusammenfassend ist daher festzuhalten, dass eine signifikante Verlängerung des PFS einen eigenständigen, patientenrelevanten Endpunkt, insbesondere in der palliativen Versorgung von Patienten mit mKRC, darstellt.</p>	
S. I.50 / I.51	<p>Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Das IQWiG leitet für Trifluridin/Tipiracil in Kombination mit Bevacizumab gegenüber der Therapie von Trifluridin/Tipiracil einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab, mit der Ergänzung, dass in der vorliegenden Situation davon ausgegangen wird, dass das Ausmaß des Zusatznutzen mindestens beträchtlich ist. Der nicht quantifizierbare Zusatznutzen wird</p>	<p>Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben zeigen, dass durch eine Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab im Vergleich zu Trifluridin/Tipiracil eine Verlängerung des Gesamtüberlebens erzielt wird, die vor dem Hintergrund der fortgeschrittenen Therapiesituation bei schlechter Prognose als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ausgesprochen, da die Ergebnisse zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen auf Grund unklarer Angaben zur Erhebung nicht in der Bewertung berücksichtigt werden (können).</p> <p>Die ergänzend dargestellten, aber von der Bewertung unberücksichtigten Nebenwirkungen deuten in keiner Weise auf einen Schaden der Therapie von Trifluridin/Tipiracil in Kombination mit Bevacizumab gegenüber der Therapie mit Trifluridin/Tipiracil hin. Das IQWiG schreibt selbst, dass nicht davon ausgegangen werden kann, dass die erheblichen Vorteile im Gesamtüberleben durch die Ergebnisse der Nebenwirkungen vollständig in Frage gestellt werden würden.</p> <p>Fazit</p> <p>AbbVie folgt dem IQWiG in der Begründung, dass nicht davon ausgegangen werden kann, dass die erheblichen Vorteile im Gesamtüberleben durch die Ergebnisse der Nebenwirkungen in Frage gestellt werden würden, und sieht in der vorliegenden Nutzenbewertung einen quantifizierbaren Zusatznutzen mit mindestens beträchtlichem Ausmaß.</p>	<p>In der Endpunktkategorie Morbidität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS) liegt bezüglich des Gesundheitszustandes ein Vorteil für Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab vor.</p> <p>In der Endpunktkategorie Lebensqualität wird insgesamt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied abgeleitet.</p> <p>Hinsichtlich der vorgelegten Auswertungen zu den Nebenwirkungen wird vom G-BA berücksichtigt, dass insbesondere in der vorliegenden Indikation eine Trennung von arzneimittelbedingten unerwünschten Ereignissen und erkrankungsbezogenen Ereignissen einer besonderen Schwierigkeit unterliegen. Es zeigt sich auf der Grundlage der vorliegenden Auswertungen für Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab im Vergleich zu Trifluridin/Tipiracil ein Vorteil bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen.</p> <p>In der Gesamtbetrachtung kommt der G-BA zu dem Ergebnis, dass insbesondere aufgrund der Vorteile im Gesamtüberleben in Verbindung mit den Vorteilen im Gesundheitszustand und in der Vermeidung von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen insgesamt eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens vorliegt.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Im Ergebnis wird für Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab zur Behandlung von Erwachsenen mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (KRK), die zuvor bereits zwei Krebstherapien erhalten haben, wobei diese Therapien Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und/oder Anti-EGFR-Substanzen beinhalten, ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen gegenüber Trifluridin/Tipiracil festgestellt.

Literaturverzeichnis

1. Servier Deutschland GmbH. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) - Lonsurf®. Stand der Information: Juli 2023. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriffsdatum: 24.11.2023]
2. Siena S., Peeters M., Van Cutsem E., Humblet Y., Conte P., Bajetta E., et al. Association of progression-free survival with patient-reported outcomes and survival: results from a randomised phase 3 trial of panitumumab. *Br J Cancer*. 2007;97(11):1469-74.
3. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. 15. Dezember 2011 [Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf].
4. European Medicines Agency. Appendix 1 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man - methodological consideration for using progression-free survival (PFS) or disease-free survival (DFS) in confirmatory trials. 2013.

5.4 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	04. Dezember 2023
Stellungnahme zu	Trifluridin/Tipiracil / Lonsurf®
Stellungnahme von	MSD Sharp & Dohme GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
II.10, ab Zeile 12	<p>Anmerkung: Zur Berechnung der Zielpopulation zog der pharmazeutische Unternehmer einen gewichteten Mittelwert (55 %) heran, um den Anteil der Patientinnen und Patienten mit mKRK, die genau 2 Vortherapien erhalten haben, zu bestimmen. Das IQWiG führt aus, dass Unsicherheiten zu den bestehenden Quellen existieren und der Anteil von 55 % zu einer Unterschätzung führt.</p> <p>Im Nutzenbewertungsverfahren von Pembrolizumab (Kolorektalkarzinom mit MSI-H oder dMMR, 2022-08-01-D-838), hat MSD für die Schätzung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit mKRK, die genau 2 Vortherapien erhalten haben, 50,9 % hergeleitet, was einer vergleichbaren Größenordnung entspricht. Die entsprechend hergeleitete Zielpopulation wurde vom G-BA mit Beschluss vom 19.01.2023 übernommen und damit bestätigt.</p> <p>Zusammenfassend handelt es sich bei den 55 % um eine nachvollziehbare Größenordnung für den oben beschriebenen Rechenschritt zur Herleitung der Zielpopulation.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>Der G-BA berücksichtigt die im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers angegebenen Patientenzahlen, die jedoch aufgrund der fehlenden Betrachtung der Patientinnen und Patienten in späteren Therapielinien und Patientinnen und Patienten, die genau zwei Vortherapien erhalten haben, unterschätzt sind. Zudem liegen Unsicherheiten in Bezug auf die verwendeten Quellen vor.</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.5 Stellungnahme der BeiGene Germany GmbH

Datum	04. Dezember 2023
Stellungnahme zu	Trifluridin/Tipiracil / Lonsurf® IQWiG-Bericht – Nr. 1673 Projekt: A23-85 Version: 1.0 Stand: 13.11.2023 Veröffentlichung: 15.11.2023
Stellungnahme von	BeiGene Germany GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BioGene

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die BeiGene Germany GmbH möchte im Folgenden Stellung zur Nutzenbewertung von Trifluridin/Tipiracil nach § 35a SGB V (2023-08-15-D-968) als Kombinationstherapie mit Bevacizumab zur Behandlung von Erwachsenen mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, die zuvor bereits zwei Krebstherapien (Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und/oder Anti-EGFR-Substanzen) erhalten haben, nehmen.</p> <p>Hierzu wird auf den folgenden Aspekt der Nutzenbewertung näher eingegangen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf Erwachsene mit ECOG-PS \geq 2 	<p>Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf Erwachsene mit ECOG-PS \geq 2</p> <p><u>Nutzenbewertung des IQWiG (1):</u></p> <p>„Der pU beschreibt weiter, dass laut Einschlusskriterien der Studie SUNLIGHT nur Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1 an der Studie teilnehmen konnten. Jedoch würden Daten aus dem Härtefallprogramm zu Trifluridin/Tipiracil und der nicht-randomisierten vergleichenden Studie TALLISUR [11] zeigen, dass in der deutschen Versorgungspraxis nur wenige Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS \geq 2 jenseits der Zweitlinie behandelt werden würden. Damit sei der Anteil der Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS \geq 2 in dieser Therapiesituation so niedrig, dass in Bezug auf den ECOG-PS die Daten der Studie SUNLIGHT auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar seien.“ (S. 41)</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Bei der Studie SUNLIGHT handelt es sich um eine offene randomisierte Studie zum Vergleich von Trifluridin/Tipiracil in Kombination mit Bevacizumab gegenüber Trifluridin/Tipiracil als Monotherapie. Eingeschlossen wurden Erwachsene mit einem histologisch bestätigten, inoperablen Adenokarzinom des Kolons oder des Rektums</p>	<p>Für den Nachweis eines Zusatznutzens von Trifluridin/Tipiracil zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, die zuvor bereits zwei Krebstherapien erhalten haben, hat der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der Studie SUNLIGHT vorgelegt.</p> <p>SUNLIGHT ist eine randomisierte, multizentrische, offene, kontrollierte Phase-III-Studie, in der Trifluridin/Tipiracil in Kombination mit Bevacizumab mit Trifluridin/Tipiracil verglichen wurde. Die Studie hat im November 2020 begonnen und wurde im September 2023 beendet. Sie wurde in 99 Studienzentren und 13 Ländern (Nord- und Südamerika sowie Europa) durchgeführt.</p> <p>In die Studie wurden Erwachsene mit einem metastasierten kolorektalen Karzinom eingeschlossen. Die Patientinnen und Patienten mussten mit \leq 2</p>

Stellungnehmer: BioGene

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mit bekanntem Rat Sarcoma viral oncogene homolog (RAS)-Mutationsstatus. Die Patientinnen und Patienten sollten mit zwei Chemotherapieregime zur Behandlung des fortgeschrittenen Kolorektalkarzinoms vorbehandelt worden sein und eine Progression oder Unverträglichkeit nach dem letzten Chemotherapieregime gezeigt haben. Die vorherigen Therapien mussten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin-, Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und / oder bei Vorliegen eines RAS-Wildtyps Anti-EGFR Substanzen beinhalten. Zusätzlich wurden nur Erwachsene mit einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von ≤ 1 eingeschlossen.</p> <p>Gemäß der aktuellen deutschen S3-Leitlinie ist die Beurteilung der Therapiefähigkeit beim Kolorektalkarzinom von entscheidender Bedeutung für die Wahl der Therapie. Im palliativen Umfeld wird eine intensive Therapie in der Regel nur für die Erstlinienbehandlung empfohlen, wenn der ECOG-PS der Erwachsenen zwischen 0 und 1 liegt. Für Patientinnen und Patienten mit eingeschränktem Gesundheitszustand (ECOG-PS ≥ 2) sind die Therapieempfehlungen bereits stark eingeschränkt. Allerdings bleiben individuelle Therapieentscheidungen bei Erwachsenen mit schlechterem Gesamtzustand davon unberührt (2).</p> <p>Im vorliegenden Setting ist es in Studien üblich, den Einschluss von Erwachsenen auf diejenigen mit einem ECOG-PS 0 oder 1 zu beschränken, da nur wenige, stark vortherapierte Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS ≥ 2 jenseits der Zweitlinie im Versorgungsalltag eine Behandlung mit einer intensiven Therapie erhalten. Dies unterstreichen die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier dargestellten Daten des Härtefallprogramms zu Trifluridin/Tipiracil und die in Modul 4 präsentierten Charakteristika der Studie TALLISUR zum Anteil der eingeschlossenen Erwachsenen mit ECOG-PS ≥ 2.</p>	<p>vorhergehenden Chemotherapie-Regimen zur Behandlung des fortgeschrittenen Kolorektalkarzinoms vorbehandelt worden sein und eine Progression oder Unverträglichkeit nach dem letzten Chemotherapie-Regimes gezeigt haben. Die vorherigen Therapien mussten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin-, Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und / oder Anti-EGFR-Substanzen bei Vorliegen des RAS-Wildtyp des Kolorektalkarzinoms umfassen.</p> <p>Die 492 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wurden 1:1 in den Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab-Arm (N=246) und Trifluridin/Tipiracil-Arm (N=246) randomisiert. Es wurde nach dem RAS-Mutationsstatus (Wildtyp vs. Mutation), die Zeit seit der Diagnose der 1. Metastase (< 18 Monate vs. ≥ 18 Monate) sowie die geografische Region (Nordamerika vs. Europäische Union vs. Rest der Welt) stratifiziert.</p> <p>Das mittlere Alter der Studienpopulation, welche vorliegend bereits zwei Krebstherapien erhalten hat, liegt mit 61 Jahren im Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab-Arm und 62 Jahren im Trifluridin/Tipiracil-Arm deutlich unter dem mittleren Erkrankungsalter für das Kolorektalkarzinom in Deutschland mit 71 – 75 Jahren⁶, weshalb davon auszugehen ist, dass die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet durchschnittlich älter sind als die Studienpopulation der SUNLIGHT. Patientinnen und</p>

⁶ https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Darmkrebs/darmkrebs_node.html

Stellungnehmer: BioGene

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Aufgrund des geringen Anteils an Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS ≥ 2 , die in dieser Therapiesituation noch eine Therapieempfehlung erhalten, ist die Übertragbarkeit der Studie SUNLIGHT in Bezug auf den ECOG-PS auf den deutschen Versorgungsalltag gegeben.	Patienten mit einem Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status von > 1 waren von der Studie ausgeschlossen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BioGene

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen.** Trifluridin/Tipiracil (Kolorektalkarzinom; Kombination mit Bevacizumab); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [Online]. 2023 [Zugriff: 04.12.2023]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A23-85>.

2. **Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF).** S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom; Langversion 2.1 [Online]. Januar 2019 [Zugriff: 04.12.2023]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Kolorektales_Karzinom/Version_2/LL_KRK_Langversion_2.1.pdf.

5.6 Stellungnahme der Merck Healthcare Germany GmbH

Datum	06.12.2023
Stellungnahme zu	Trifluridin/Tipiracil in Kombination mit Bevacizumab
Stellungnahme von	Merck Healthcare Germany GmbH Waldstraße 3 64331 Weiterstadt

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Merck Healthcare Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 15.11.2023 wurde die IQWiG Nutzenbewertung von Trifluridin/Tipiracil in Kombination mit Bevacizumab auf der Internetseite des G-BA veröffentlicht [1].</p> <p>Trifluridin/Tipiracil in Kombination mit Bevacizumab wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, die zuvor bereits zwei Krebstherapien erhalten haben. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und/oder Anti-EGFR-Substanzen. [2]</p> <p>Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) in diesem Anwendungsgebiet ist Trifluridin/Tipiracil in Monotherapie.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer (pU) legt die offene, randomisierte kontrollierte Studie SUNLIGHT vor, welche die Wirksamkeit und Sicherheit der Kombination Trifluridin/Tipiracil und Bevacizumab gegenüber der zVT Trifluridin/Tipiracil vergleicht.</p> <p>Das IQWiG stellt in der Gesamtschau einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren, mindestens beträchtlichen Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil in Kombination mit Bevacizumab fest. [1]</p> <p>Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer (pU) mit Zulassung für Cetuximab zur Behandlung des metastasierenden, EGFR (epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor) exprimierenden Kolorektalkarzinoms mit Ras-Wildtyp1, bezieht die Merck Healthcare Germany GmbH hiermit Position.</p>	<p>Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Merck Healthcare Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG sieht für Erwachsenen mit metastasiertem Kolorektalkarzinom einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen im Gesamtüberleben. Für den Endpunkt körperliche Funktion in der Kategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigt sich ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Zusätzlich zeigen sich Anhaltspunkte für einen geringen bzw. beträchtlichen Zusatznutzen in weiteren Endpunkten (Übelkeit / Erbrechen und Gesundheitszustand) spezifisch für Männer [1].</p> <p>Das IQWiG erachtet die vorgelegten Daten zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen aufgrund von Inkonsistenzen zwischen Modul 4 A und den Studienunterlagen als nicht geeignet. Spezifisch handelt es sich um Unklarheiten bezüglich der Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse in der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse. Auch seien die Angaben zu Nachuntersuchungen von UEs unklar. Eine Quantifizierung des Zusatznutzens sei basierend darauf nicht möglich. [1]</p>	<p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Im Dossier für die Nutzenbewertung legte der pharmazeutische Unternehmer Auswertungen zu den unerwünschten Ereignissen (UE) vor, aus denen sich u.a. Unklarheiten bezüglich der Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse in den UE-Gesamtraten ergaben.</p> <p>Sofern unerwünschten Ereignisse in die Erhebung und damit auch in die Auswertung eingehen, die erkrankungsbezogene Ereignisse (z. B. Progression) darstellen, sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben.</p> <p>Eine Vorab-Definition (Studienprotokoll), welche Ereignisse als erkrankungsbezogene Ereignisse gewertet werden, lag in der Studie SUNLIGHT nicht vor.</p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legte der pharmazeutische Unternehmer zusätzliche Analysen zu den Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse vor, in denen Ereignisse, die nach individueller Einschätzung der Prüferin oder des Prüfers im Zusammenhang mit der Progression der Grunderkrankung standen, nicht berücksichtigt wurden.</p> <p>Es fällt jedoch auch bei Betrachtung der UE-Gesamtraten ohne Ereignisse, die nach Einschätzung der Prüferin bzw. des Prüfers im Zusammenhang mit der Progression der Grunderkrankung standen, auf, dass sich in der</p>

Stellungnehmer: Merck Healthcare Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Das IQWiG betont jedoch, dass nicht davon auszugehen sei, dass das erhebliche Ausmaß des Zusatznutzens in der Kategorie Gesamtüberleben durch Unsicherheiten in der Kategorie Nebenwirkungen vollständig infrage zu stellen wäre und schätzt das Ausmaß des Zusatznutzens als mindestens beträchtlich ein [1]. Damit folgt es der Einschätzung des pUs [3].</p> <p>Aufgrund der signifikanten Ergebnisse in der Kategorie Gesamtüberleben spricht sich die Merck Healthcare Germany für die Quantifizierung des Zusatznutzens aus und sieht ein beträchtliches Ausmaß des Zusatznutzens.</p>	<p>vorliegenden Add-on-Situation im Interventionsarm, in dem die Patientinnen und Patienten zur Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil zusätzlich Bevacizumab erhielten, weniger schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) auftraten als im Kontrollarm, in dem die Patientinnen und Patienten Trifluridin/Tipiracil ohne zusätzliche Gabe von Bevacizumab erhielten. Die Ergebnisse zur Arzneimittelsicherheit sind somit nach wie vor als eine Mischung aus Progression der Grunderkrankung / Symptomatik und Nebenwirkungen zu interpretieren.</p> <p>Unbenommen davon wird hinsichtlich der bestehenden Datensituation vom G-BA berücksichtigt, dass insbesondere in der vorliegenden Indikation eine Trennung von arzneimittelbedingten unerwünschten Ereignissen und erkrankungsbezogenen Ereignissen einer besonderen Schwierigkeit unterliegen, weshalb die nachgereichten Auswertungen zu den unerwünschten Ereignissen der vorliegenden Bewertung zugrunde gelegt werden.</p>

Literaturverzeichnis

- [1] IQWiG, „Trifluridin/Tipiracil (Kolorektalkarzinom; Kombination mit Bevacizumab) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V,“ 13 11 2023. [Online]. Available: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6936/2023-08-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Trifluridin-Tipiracil_D-968.pdf. [Zugriff am 01 12 2023].
- [2] Servier Deutschland GmbH, „FACHINFORMATION (ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS),“ 07 2023. [Online]. Available: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021073/Lonsurf%C2%AE>. [Zugriff am 01 12 2023].
- [3] Servier Deutschland GmbH, „Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V,“ 16 12 2021. [Online]. Available: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6934/2023_08_14_Modul4A_Trifluridin_Tipiracil.pdf. [Zugriff am 01 12 2023].

5.7 Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Datum	05. Dezember 2023
Stellungnahme zu	Trifluridin/Tipiracil / Handelsname: Lonsurf®
Stellungnahme von	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15.11.2023 die Nutzenbewertung des IQWiG für den Wirkstoff Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) in Kombination mit Bevacizumab auf seiner Homepage veröffentlicht.</p> <p>Lonsurf® ist seit 2016 in der EU zugelassen in den Indikationsgebieten metastasiertes Kolorektalkarzinom und metastasiertes Magenkarzinom.</p> <p>Für die vorliegende Stellungnahme ist folgende Zulassungserweiterung/Indikation relevant:</p> <p>Trifluridin/Tipiracil wird angewendet in Kombination mit Bevacizumab zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (KRK), die zuvor bereits 2 Krebstherapien erhalten haben. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und / oder Anti-EGFR-Substanzen.</p>	<p>Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Das IQWiG führt auf Seite I.10 der Dossierbewertung aus: <i>„Für die patientenberichteten Endpunkte der Symptomatik (European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core-30 [EORTC QLQ-C30]), des Gesundheitszustands (visuelle Analogskale [VAS] des EQ-5D) sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30) ergibt sich ein hohes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aus dem offenen Studiendesign. Zudem liegen aufgrund der an die Behandlungsdauer geknüpften Beobachtungsdauer und eines möglichen Zusammenhangs zwischen Endpunkt und Therapieabbruchgrund unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vor.“</i></p> <p>Weiterhin heißt es auf Seite I.21 der Dossierbewertung: <i>„Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 4 Wochen für Endpunkte der</i></p>	<p><u>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</u></p> <p>Die vorliegende Bewertung basiert auf den Ergebnissen einer Studie. In dieser Studie wurde Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab in einem offenen, randomisierten, kontrollierten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Trifluridin/Tipiracil verglichen.</p> <p>Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als niedrig eingestuft.</p> <p>Mit Ausnahme des Endpunktes Gesamtüberleben wird das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial aufgrund des</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität bzw. 30 Tage für Nebenwirkungen) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.“</i></p> <p>An mehreren Stellen sieht das IQWiG ein Verzerrungspotential der Studie SUNLIGHT durch die unterschiedliche Beobachtungsdauer der Endpunkte (außer OS) und der Anlehnung des Beobachtungszeitraums an die Behandlungsdauer.</p> <p>Was aus rein methodischer Sicht folgerichtig sein mag, lässt sich im Studien-Alltag aus praktischen Gründen häufig nicht umsetzen.</p> <p>Die unterschiedliche Behandlungsdauer ist wie in der vorliegenden Studie durch die beträchtliche und patientenrelevante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Lonsurf plus Bevacizumab Arm determiniert, der Unterschied würde auch bei einer längeren Beobachtung durch das frühere Ableben im Vergleichsarm bestehen bleiben.</p> <p>Prinzipiell wird dieser Umstand durch Time-to-Event Analysen adressiert.</p> <p>Eine engmaschige Beobachtung der Patienten bis nahe zum Todesereignis ist zudem in der Praxis oft nicht umzusetzen. Nach Abbruch der Studientherapie geht der Kontakt zwischen Studienzentrum und Patienten häufig verloren. Aus Patientensicht wiederum ist in einem weit fortgeschrittenen Erkrankungsstadium das Ausfüllen von PRO Erhebungen nicht mehr von zentralem Interesse.</p> <p>Studienergebnisse, deren unterschiedliche Beobachtungsdauern auf einer deutlich überlegenen Wirksamkeit der zu untersuchenden neuen Intervention beruhen, sollten nicht als potentielle Verzerrung gewertet werden, die zur Herabstufung führt. Zudem sollten methodische Ansprüche an Beobachtungszeiträume in einer Studie für End-of-Life Situationen angepasst werden.</p>	<p>offenen Studiendesigns für die weiteren Endpunkte als hoch eingeschätzt.</p> <p>Bezüglich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext liegen ferner relevante Unsicherheiten vor, die sich aus dem im Vergleich zur Versorgungsrealität deutlich geringeren Alter der Patientinnen und Patienten in der Studie ergeben.</p> <p>Ergänzend ergeben sich für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen und den Gesundheitszustand Unsicherheiten aufgrund der vorliegenden Effektmodifikation nach dem Merkmal Geschlecht.</p> <p>In der Gesamtschau der beschriebenen Limitationen wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie Anhaltspunkt eingestuft.</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG führt auf Seite I.51 aus: „In der Studie SUNLIGHT wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Des Weiteren war die Studie SUNLIGHT beschränkt auf Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 bzw. mit anderen Tumortypen übertragen werden können.“</p> <p>Entsprechend der DGHO-Leitlinie⁷ ist die Therapieentscheidung beim metastasierten Kolonkarzinom in den meisten Fällen palliativ, abhängig von erkrankungsunabhängigen Faktoren wie dem biologischen Alter und der Komorbidität.</p> <p>Im Falle eines ECOG 2 ist von einer deutlichen Einschränkung der Leistungsfähigkeit des Patienten auszugehen, wobei der individuelle Grund der ECOG-Einschränkung sehr heterogen sein kann.</p> <p>6. Eine Chemotherapie oder gar Kombinationstherapie ist in dieser Behandlungssituation somit als individuelle Einzelentscheidung zu sehen, eine generelle Übertragung von Studienergebnissen auf den Einzelfall ist nicht regelhaft möglich.</p> <p>Zu den Tumortypen stellt das IQWiG selbst fest, dass es sich bei 95% der Karzinome im Kolon um Adenokarzinome handelt. Laut DGHO sind „andere seltene Tumore im Kolon [sind] neuroendokrine Tumoren, Lymphome, Sarkome oder Plattenepithelkarzinome“, auf die auch in der Leitlinie Kolonkarzinom nicht abgehoben wird.</p> <p>Die Beschränkung der eingeschlossenen Patienten auf einen ECOG 0-1 und Adenokarzinome ist daher als adäquat anzusehen.</p>	<p>Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.</p>

⁷ Kolonkarzinom – Leitlinie – Empfehlungen der Fachgesellschaften. Stand: Juli 2022. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@@guideline/html/index.html> (zuletzt abgerufen am 05.12.2023)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Kolonkarzinom – Leitlinie – Empfehlungen der Fachgesellschaften. Stand: Juli 2022.

Verfügbar unter:

<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@@guideline/html/index.html> (zuletzt abgerufen am 05.12.2023)

5.8 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	06.12.2023
Stellungnahme zu	Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. November 2023 eine Nutzenbewertung zu Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf) von Servier Deutschland GmbH veröffentlicht.</p> <p>Trifluridin/Tipiracil wird angewendet in Kombination mit Bevacizumab zur Behandlung von erwachsenen Patient:innen mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (KRK), die zuvor bereits 2 Krebstherapien erhalten haben. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und/oder Anti-EGFR-Substanzen. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA Trifluridin/Tipiracil fest. Das IQWiG sieht einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen (mind. beträchtlich), da eine Quantifizierung des Zusatznutzens aufgrund unklarer Angaben zur Erhebung der Endpunkte in der Kategorie Nebenwirkungen nicht möglich sei.</p>	<p>Die Ausführung wrd zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichs-therapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte In-formationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweck-mäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die 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.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.9 Stellungnahme der AIO (Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie), DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie), DGVS (Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten)

Datum	6. Dezember 2023
Stellungnahme zu	Trifluridin Tipiracil (Lonsurf)
Stellungnahme von	AIO, DGHO, DGVS

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																			
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Trifluridin / Tipiracil (Lonsurf®) ist ein weiteres Verfahren der frühen Nutzenbewertung für ein neues Arzneimittel zur systemischen Therapie des kolorektalen Karzinoms. Trifluridin / Tipiracil wird angewendet in Kombination mit Bevacizumab zur Behandlung von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (KRK), die zuvor bereits zwei Krebstherapien erhalten haben. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und/oder Anti-EGFR-Substanzen. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Pembrolizumab</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppen</th> <th rowspan="2">ZVT</th> <th colspan="2">pU</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Keine</td> <td>Trifluridin / Tipiracil</td> <td>beträchtlich</td> <td>-</td> <td>nicht quantifizierbar, mindestens beträchtlich</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> Die zweckmäßige Therapie entspricht unseren Empfehlungen bei Pat. ohne Option für gezielt wirksame Arzneimittel. 		Subgruppen	ZVT	pU		IQWiG		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Keine	Trifluridin / Tipiracil	beträchtlich	-	nicht quantifizierbar, mindestens beträchtlich	-	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.			
Subgruppen	ZVT			pU		IQWiG															
		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																
Keine	Trifluridin / Tipiracil	beträchtlich	-	nicht quantifizierbar, mindestens beträchtlich	-																

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Basis der frühen Nutzenbewertung ist SUNLIGHT, eine internationale, randomisierte, offene Phase-III-Studie zur Wirksamkeit von Trifluridin / Tipiracil + Bevacizumab versus Trifluridin / Tipiracil bei Pat. mit refraktärem, metastasiertem, kolorektalem Karzinom. • Trifluridin / Tipiracil + Bevacizumab führte gegenüber Trifluridin / Tipiracil zur signifikanten Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit, nicht zur Steigerung der Ansprechraten. • Trifluridin / Tipiracil + Bevacizumab führte ebenfalls zur Verlängerung der Zeit zur Verschlechterung von Parametern der Lebensqualität und des Patient-Reported-Outcome. • Das Nebenwirkungsprofil von Trifluridin / Tipiracil + Bevacizumab entspricht den bisherigen Erfahrungen mit diesen beiden Arzneimitteln. Die Raten schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE-Grad 3/4 und die Therapieabbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse waren in den beiden Studienarmen nicht unterschiedlich. • In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Trifluridin / Tipiracil auf der Basis von SUNLIGHT den Grad 4 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)). <p>Trifluridin / Tipiracil + Bevacizumab ist der neue Standard bei Pat. mit refraktärem, metastasiertem, kolorektalem Karzinom und ersetzt Trifluridin / Tipiracil.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Das kolorektale Karzinom ist bei Frauen der zweit- und bei Männern der dritthäufigste maligne Tumor in den deutschsprachigen Ländern. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 70-75 Jahren. Personen mit genetischer Belastung können schon im frühen Erwachsenenalter erkranken.</p> <p>Die Prognose von Pat. mit Kolonkarzinom ist abhängig vom Krankheitsstadium bei Erstdiagnose und weiteren biologischen Risikofaktoren. Die Therapie orientiert sich an den Stadien. Für die Mehrzahl von Pat. im Stadium</p>	<p>Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IV ist das primäre Therapieziel die Kontrolle der Tumorerkrankung, d.h. die Linderung oder Vermeidung von Symptomen und die Verlängerung der Überlebenszeit.</p> <p>Die Fortschritte in der Diagnostik und Therapie der kolorektalen Karzinome haben in den vergangenen 10 Jahren zu einer kontinuierlichen Abnahme der Sterblichkeit geführt.</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Auch nach unterschiedlichen und intensiven Vortherapien sind viele Pat. mit fortgeschrittenem, metastasiertem, kolorektalem Karzinom in einem guten Allgemeinzustand und haben einen Therapiewunsch [1, 2]. Die weitere Behandlung wird von der Art, Dauer und der Effektivität der Vortherapie, dem klinischen Therapieziel, dem Allgemeinzustand einschl. Komorbiditäten und von der (molekular)pathologischen Konstellation bestimmt. Auch bei Pat. mit metastasiertem, kolorektalen Karzinom nach Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierter Chemotherapie, Anti-VEGF-Therapie und Anti-EGFR-Therapie gibt es zugelassene Therapieoptionen. Dazu gehören Trifluridin/Tipiracil [3-5], Regorafenib [6, 7], Encorafenib / Cetuximab bei Pat. mit BRAF^{V600E}-Mutation [8], Nivolumab / Ipilimumab bei Pat. mit MSI-H-Tumoren [9], NTRK-Inhibitoren bei Nachweis einer NTRK-Fusion [10, 11] sowie RET-Inhibitoren bei Nachweis einer RET-Fusion [12, 13]. Bei Pat. mit HER2-Positivität (insbesondere nach Anti-EGFR Therapie und bei linksseitigen Tumoren) kann Trastuzumab/Tucatinib [14] oder Trastuzumab-Deruxtecan im Off-Label-Use eingesetzt werden [15].</p> <p>Trifluridin / Tipiracil ist ein chemotherapeutischer Wirkstoff. Es wird als Thymidin-Analogon in die DNS eingebaut und führt zu Doppelstrangbrüchen. Trifluridin ist in einem festen molekularen Verhältnis mit Tipiracil kombiniert. Tipiracil hemmt die Thymidinphosphorylase und verbessert damit die Bioverfügbarkeit der Wirksubstanz Trifluridin durch Hemmung des Abbaus. Jetzt wurde die Wirksamkeit in Kombination mit Bevacizumab getestet. Daten sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p><i>Tabelle 2: Therapie mit Trifluridin / Tipiracil in Kombination mit Bevacizumab beim kolorektalen Karzinom</i></p>	<p>Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜLZ ⁵ (HR ⁴)	
SUNLIGHT [17], Dossier	Metastasiertes, refraktäres, kolorektales Karzinom	Trifluridin / Tipiracil	Trifluridin / Tipiracil + Bevacizumab	592	1,2 vs 6,1 ⁶ p = 0,004	2,40 vs 5,55 0,44 ⁷ p < 0,0001	7,46 vs 10,78 0,61 p < 0,0001	

¹ N - Anzahl Pat.; ² RR - Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie;

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Trifluridin / Tipiracil</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</p> <p>Der G-BA hat Trifluridin / Tipiracil als ZVT festgelegt. Das ist nachvollziehbar. Ebenfalls für die Gesamtpopulation geeignet wäre Regorafenib.</p>	<p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Trifluridin/Tipiracil bestimmt.</p>
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist SUNLIGHT, eine internationale, randomisierte, offene, Phase III-Studie. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.</p> <p>Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [16].</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens liegen aus der offenen, randomisierten, kontrollierten Studie SUNLIGHT Ergebnisse im Vergleich zu Trifluridin/Tipiracil zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen vor.</p>
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Mortalität</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Pat. mit rezidiviertem/refraktären, kolorektalen Karzinomen. Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Die Gesamtüberlebenszeit wurde signifikant verlängert (HR 0,61; Median 3,32 Monate). Die Kurven in der Kaplan-Meyer-Analyse divergieren schon nach 2 Monaten und konvergieren in der bisherigen Verlaufsbeobachtung nicht. Auch nach 18 Monaten liegt die Überlebensrate im Bevacizumab-Arm deutlich höher als im Kontrollarm.</p>	<p>Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben zeigen, dass durch eine Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab im Vergleich zu Trifluridin/Tipiracil eine Verlängerung des Gesamtüberlebens erzielt wird, die vor dem Hintergrund der fortgeschrittenen Therapiesituation bei schlechter Prognose als eine deutliche Verbesserung bewertet wird.</p>

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate</p> <p>Das progressionsfreie Überleben war ein sekundärer Endpunkt von SUNLIGHT. Sie wurde signifikant verlängert (HR 0,44; Median 3,15 Monate). Die Ansprechraten waren in beiden Armen sehr niedrig.</p>	<p>In der Endpunktkategorie Morbidität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EQ-5D VAS) liegt bezüglich des Gesundheitszustandes ein Vorteil für Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab vor.</p>
	<p>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Daten zur Lebensqualität und zum Patient-Reported Outcome wurden mittels der visuellen Analog-Skala EQ-5D VAS und dem validierten Fragebogen EORTC QLQ-C30 erhoben.</p> <p>Im EQ-5D zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Trifluridin / Tipiracil + Bevacizumab. Bei den Symptomskalen und den Einzelsymptomen des EORTC QLQ-C30 zeigte sich in der Zeit bis zu dauerhaften Verschlechterung ein signifikanter Unterschied zugunsten von Trifluridin / Tipiracil + Bevacizumab beim Endpunkt körperliche Funktion sowie in verschiedenen Symptomskalen: Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe und Schlaflosigkeit.</p>	<p>In der Endpunktkategorie Lebensqualität wird insgesamt kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied abgeleitet.</p>
	<p>4. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Schwere unerwünschte Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 wurden bei 72,4% der Pat. im Trifluridin / Tipiracil + Bevacizumab – Arm und bei 69,5% im Chemotherapie-Arm berichtet. Im Trifluridin / Tipiracil + Bevacizumab – Arm traten häufiger Hypertonie (alle Schweregrade 10,2%), Übelkeit (alle Schweregrade 37,0%) und Neutropenie (alle Schweregrade 62,2%) auf.</p>	<p>Hinsichtlich der vorgelegten Auswertungen zu den Nebenwirkungen wird vom G-BA berücksichtigt, dass insbesondere in der vorliegenden Indikation eine Trennung von arzneimittelbedingten unerwünschten Ereignissen und erkrankungsbezogenen Ereignissen einer besonderen Schwierigkeit unterliegen. Es zeigt sich auf der Grundlage der vorliegenden Auswertungen für Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab</p>

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen lag in beiden Armen bei 12,6%. Die Nebenwirkungsraten sind in der Originalpublikation übersichtlich zusammengefasst, siehe Abbildung 1.</p> <p>Abbildung 1: Nebenwirkungen in SUNLIGHT [17]</p>	<p>im Vergleich zu Trifluridin/Tipiracil ein Vorteil bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen.</p>

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																				
	<p>Table 2. Adverse Events.*</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Event</th> <th colspan="2">FTD-TPI plus Bevacizumab (N = 246)</th> <th colspan="2">FTD-TPI (N = 246)</th> </tr> <tr> <th>Any Grade</th> <th>Grade 3 or 4</th> <th>Any Grade</th> <th>Grade 3 or 4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td colspan="4" style="text-align: center;"><i>number of patients (percent)</i></td> </tr> <tr> <td>Neutropenia</td> <td>153 (62.2)</td> <td>106 (43.1)</td> <td>126 (51.2)</td> <td>79 (32.1)</td> </tr> <tr> <td>Nausea</td> <td>91 (37.0)</td> <td>4 (1.6)</td> <td>67 (27.2)</td> <td>4 (1.6)</td> </tr> <tr> <td>Anemia</td> <td>71 (28.9)</td> <td>15 (6.1)</td> <td>78 (31.7)</td> <td>27 (11.0)</td> </tr> <tr> <td>Asthenia</td> <td>60 (24.4)</td> <td>10 (4.1)</td> <td>55 (22.4)</td> <td>10 (4.1)</td> </tr> <tr> <td>Fatigue</td> <td>53 (21.5)</td> <td>3 (1.2)</td> <td>40 (16.3)</td> <td>9 (3.7)</td> </tr> <tr> <td>Diarrhea</td> <td>51 (20.7)</td> <td>2 (0.8)</td> <td>46 (18.7)</td> <td>6 (2.4)</td> </tr> <tr> <td>Decreased appetite</td> <td>50 (20.3)</td> <td>2 (0.8)</td> <td>38 (15.4)</td> <td>3 (1.2)</td> </tr> <tr> <td>Vomiting</td> <td>46 (18.7)</td> <td>2 (0.8)</td> <td>36 (14.6)</td> <td>4 (1.6)</td> </tr> <tr> <td>Thrombocytopenia</td> <td>42 (17.1)</td> <td>7 (2.8)</td> <td>28 (11.4)</td> <td>3 (1.2)</td> </tr> <tr> <td>Neutrophil count decreased</td> <td>34 (13.8)</td> <td>22 (8.9)</td> <td>17 (6.9)</td> <td>13 (5.3)</td> </tr> <tr> <td>Abdominal pain</td> <td>29 (11.8)</td> <td>5 (2.0)</td> <td>27 (11.0)</td> <td>4 (1.6)</td> </tr> <tr> <td>Constipation</td> <td>27 (11.0)</td> <td>0</td> <td>28 (11.4)</td> <td>2 (0.8)</td> </tr> <tr> <td>Stomatitis</td> <td>27 (11.0)</td> <td>1 (0.4)</td> <td>9 (3.7)</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Hypertension</td> <td>25 (10.2)</td> <td>14 (5.7)</td> <td>5 (2.0)</td> <td>3 (1.2)</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Shown are adverse events of any cause that occurred in at least 10% of the patients in the group that received FTD-TPI plus bevacizumab during the treatment period; data are included for all the patients who received at least one dose of a trial treatment.</p>	Event	FTD-TPI plus Bevacizumab (N = 246)		FTD-TPI (N = 246)		Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4		<i>number of patients (percent)</i>				Neutropenia	153 (62.2)	106 (43.1)	126 (51.2)	79 (32.1)	Nausea	91 (37.0)	4 (1.6)	67 (27.2)	4 (1.6)	Anemia	71 (28.9)	15 (6.1)	78 (31.7)	27 (11.0)	Asthenia	60 (24.4)	10 (4.1)	55 (22.4)	10 (4.1)	Fatigue	53 (21.5)	3 (1.2)	40 (16.3)	9 (3.7)	Diarrhea	51 (20.7)	2 (0.8)	46 (18.7)	6 (2.4)	Decreased appetite	50 (20.3)	2 (0.8)	38 (15.4)	3 (1.2)	Vomiting	46 (18.7)	2 (0.8)	36 (14.6)	4 (1.6)	Thrombocytopenia	42 (17.1)	7 (2.8)	28 (11.4)	3 (1.2)	Neutrophil count decreased	34 (13.8)	22 (8.9)	17 (6.9)	13 (5.3)	Abdominal pain	29 (11.8)	5 (2.0)	27 (11.0)	4 (1.6)	Constipation	27 (11.0)	0	28 (11.4)	2 (0.8)	Stomatitis	27 (11.0)	1 (0.4)	9 (3.7)	0	Hypertension	25 (10.2)	14 (5.7)	5 (2.0)	3 (1.2)	
Event	FTD-TPI plus Bevacizumab (N = 246)		FTD-TPI (N = 246)																																																																																			
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4																																																																																		
	<i>number of patients (percent)</i>																																																																																					
Neutropenia	153 (62.2)	106 (43.1)	126 (51.2)	79 (32.1)																																																																																		
Nausea	91 (37.0)	4 (1.6)	67 (27.2)	4 (1.6)																																																																																		
Anemia	71 (28.9)	15 (6.1)	78 (31.7)	27 (11.0)																																																																																		
Asthenia	60 (24.4)	10 (4.1)	55 (22.4)	10 (4.1)																																																																																		
Fatigue	53 (21.5)	3 (1.2)	40 (16.3)	9 (3.7)																																																																																		
Diarrhea	51 (20.7)	2 (0.8)	46 (18.7)	6 (2.4)																																																																																		
Decreased appetite	50 (20.3)	2 (0.8)	38 (15.4)	3 (1.2)																																																																																		
Vomiting	46 (18.7)	2 (0.8)	36 (14.6)	4 (1.6)																																																																																		
Thrombocytopenia	42 (17.1)	7 (2.8)	28 (11.4)	3 (1.2)																																																																																		
Neutrophil count decreased	34 (13.8)	22 (8.9)	17 (6.9)	13 (5.3)																																																																																		
Abdominal pain	29 (11.8)	5 (2.0)	27 (11.0)	4 (1.6)																																																																																		
Constipation	27 (11.0)	0	28 (11.4)	2 (0.8)																																																																																		
Stomatitis	27 (11.0)	1 (0.4)	9 (3.7)	0																																																																																		
Hypertension	25 (10.2)	14 (5.7)	5 (2.0)	3 (1.2)																																																																																		

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>In der Gesamtschau sieht der Bericht ausschließlich positive Effekte von Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab im Vergleich zu Trifluridin/Tipiracil. Allerdings werden die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen als nicht für die Bewertung geeignet eingestuft. Konkret geht es um potenzielle Inkonsistenzen in der Datenerhebung zwischen den Angaben in Modul 4 A und den Studienunterlagen.</p> <p>Im Bericht werden Effektmodifikation durch das Geschlecht bei den Parametern Übelkeit und Schmerzen sowie im EQ-5D identifiziert, siehe Abschnitt 7. Diskussion in dieser Stellungnahme.</p> <p>Der Bericht wurde ohne Patientenbeteiligung erstellt.</p>	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.
	<p>5. Klinische Bewertung des Nutzens</p> <p>Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patientenorientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Trifluridin / Tipiracil anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [17].</p> <p>ESMO-MCBS v1.1 Trifluridin / Tipiracil + Bevacizumab: 4</p>	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.
	<p>6. Kombination</p> <p>Trifluridin/Tipiracil wird in Kombination mit Bevacizumab eingesetzt.</p>	Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>7. Diskussion</p> <p>Bei Pat. mit metastasiertem, kolorektalem Karzinom und Refraktärität nach Therapie mit Chemotherapie (Fluorpyrimidine, Oxaliplatin, Irinotecan), Anti-VEGF- und/oder Anti-EGFR-Substanzen besteht ein großer ungedeckter medizinischer Bedarf. Viele Pat. sind auch in dieser fortgeschrittenen Krankheitssituation für weitere Therapien geeignet und motiviert.</p> <p>Trifluridin / Tipiracil ist eine der empfohlenen Therapieoptionen in dieser Situation. Jetzt wurde in SUNLIGHT gezeigt, dass die Kombination von Trifluridin / Tipiracil mit Bevacizumab zur signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit gegenüber der Therapie mit Trifluridin / Tipiracil führt.</p> <p>Im Kontext dieser Nutzenbewertung zu diskutieren sind:</p> <p><u>Endpunkte</u></p> <p>Ziel der Therapie in dieser Behandlungsphase ist die Verlängerung der Überlebenszeit mit Verbesserung oder zumindest Erhalt der Lebensqualität. Das wird durch Trifluridin / Tipiracil + Bevacizumab erreicht. Die im IQWiG-Bericht thematisierten Inkonsistenzen der Datenerhebung müssen methodisch geklärt werden.</p> <p>Die deutlichen Unterschiede in der Dauer der Datenerhebung sind ein rekurrendes und nicht lösbares Thema: Im Vergleichsarm liegt der Median des progressionsfreien Überlebens nur bei 2,4 Monaten. Pat. mit Progress ihrer metastasierten Erkrankung haben andere Probleme als die Sorge um ausgefüllte Bögen zur Lebensqualität im Rahmen der Studie.</p>	<p>Die Ausführung wird zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die Remissionsraten liegen auch in der Kombination Trifluridin / Tipiracil + Bevacizumab sehr niedrig und zeigen den weiterhin bestehenden, medizinischen Bedarf an.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Das Spektrum der unerwünschten Ereignisse liegt im Rahmen der bisher beschriebenen Nebenwirkungen sowohl von Trifluridin / Tipiracil als auch von Bevacizumab. Letzteres führt zur erhöhten Hypertonie-Rate. Diese Komplikation ist zwischenzeitlich allgemein bekannt und wird durch engmaschige Überwachung und ggf. antihypertensiver Therapie beherrscht. Die identische Abbruchrate in beiden Studienarmen bestätigt das handhabbare Sicherheitsprofil der Kombination.</p> <p>Die im IQWiG-Bericht identifizierten Effektmodifikationen durch das Geschlecht sind z. T. überraschend. Eine höhere Rate an hämatologischer und gastrointestinaler Toxizität bei Frauen unter Therapie mit Fluoropyrimidinen ist beschrieben [18], die Unterschiede beim Symptom Schmerzen sind uns nicht bekannt. Auch eine potenziell etwas niedrigere Wirksamkeit von Bevacizumab bei Frauen im Vergleich zu Männern wurde in einer Metaanalyse identifiziert [19]. Allerdings sind inzwischen weitere genetische Faktoren identifiziert worden, die die Rate an Bevacizumab-induzierter Hypertonie und Proteinurie beeinflussen, vor allem ein Single-Nukleotid-Polymorphismus im KCNAB1-Gen [20]. Hier sind weitere und differenzierte Untersuchungen erforderlich, bevor klinische Schlussfolgerungen gezogen werden.</p> <p>Trifluridin / Tipiracil + Bevacizumab ist der neue Standard bei Pat. mit refraktärem, metastasiertem, kolorektalem Karzinom und ersetzt Trifluridin / Tipiracil.</p>	

Literaturverzeichnis

1. S3 - Leitlinie Kolorektales Karzinom, Januar 2019, <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/021-007OL.html>
2. Kolonkarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Juli 2022. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@@guideline/html/index.html>
3. Mayer R, Van Cutsem E, Falcone A et al.: Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 372:1909-1919, 2015. DOI: [10.1056/NEJMoa1414325](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1414325)
4. Xu J, Kim TW, Shen L et al.: Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Trial of Trifluridine/Tipiracil (TAS-102) Monotherapy in Asian Patients With Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: The TERRA Study. *J Clin Oncol* 36:350-358, 2018. DOI: [10.1200/JCO.2017.74.3245](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.3245)
5. Tabernero J, Van Cutsem E, Ohtsu A et al.: QTWiST analysis of the RECURSE trial of trifluridine/tipiracil in metastatic colorectal cancer. *ESMO Open* 22:000284, 2017. DOI: [10.1136/esmoopen-2017-000284](https://doi.org/10.1136/esmoopen-2017-000284)
6. Grothey A, van Cutsem E, Sobrero A et al.: Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 381:303-312, 2013. DOI: [10.1016/S0140-6736\(12\)61900-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61900-X)
7. Li J, Qin S, Xu R et al.: Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 16:619-629, 2015. DOI: [10.1016/S1470-2045\(15\)70156-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70156-7)
8. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R et al.: Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in *BRAF* V600E-Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 381:1632-1643, 2019. DOI: [10.1056/NEJMoa1908075](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908075)
9. Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, et al.: Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2018 Mar 10;36(8):773-779. DOI:[10.1200/JCO.2017.76.9901](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.9901)
10. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S et al.: Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med* 378:731-739, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1714448](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714448)
11. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L et al.: Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 21:271-282, 2020. DOI: [10.1016/S1470-2045\(19\)30691-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30691-6)

12. Subbiah V, Cassier PA, Siena S et al.: Pan-cancer efficacy of pralsetinib in patients with RET fusion-positive solid tumors from the phase 1/2 ARROW trial. *Nat Med* Aug 12, 2022. DOI: [10.1038/s41591-022-01931-y](https://doi.org/10.1038/s41591-022-01931-y)
13. Subbiah V, Wolf J, Konda B et al.: Tumour-agnostic efficacy and safety of selpercatinib in patients with RET fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid tumours (LIBRETTO-001): a phase 1/2, open-label, basket trial. *Lancet Oncol* 23:1261-1273, 2022. DOI: [10.1016/S1470-2045\(22\)00541-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00541-1)
14. Strickler JH, Cercek A, Siena S et al.: Tucatinib plus trastuzumab for chemotherapy-refractory, HER2-positive, RAS wild-type unresectable or metastatic colorectal cancer (MOUNTAINEER): a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 24:496-508, 2023. DOI: [10.1016/S1470-2045\(23\)00150-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00150-X)
15. Siena S, Di Bartolomeo M, Raghav K et al.: Trastuzumab deruxtecan (DS-8201) in patients with HER2-expressing metastatic colorectal cancer (DESTINY-CRC01): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 22:779-789, 2021. DOI: [10.1016/S1470-2045\(21\)00086-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00086-3)
16. Prager GW, Taieb J, Fakih M et al.: Trifluridine-Tipiracil and Bevacizumab in Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 388:1657-1667, 2023. DOI: [10.1056/NEJMoa2214963](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2214963)
17. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)
18. Abdel-Rahman O: Impact of Sex on Chemotherapy Toxicity and Efficacy Among Patients With Metastatic Colorectal Cancer: Pooled Analysis of 5 Randomized Trials. *Clin Colorectal Cancer* 18:110-115.e2, 2019. DOI: [10.1016/j.clcc.2018.12.006](https://doi.org/10.1016/j.clcc.2018.12.006)
19. Margalit O, Harmsen WS, Shmueli ES et al.: Evaluating sex as a predictive marker for response to bevacizumab in metastatic colorectal carcinoma: Pooled analysis of 3,369 patients in the ARCAD database. *Eur J Cancer* 178:162-170, 2023. DOI: [10.1016/j.ejca.2022.10.022](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.10.022)
20. Quintanilha JCF, Wang J, Sibley AB et al.: Bevacizumab-induced hypertension and proteinuria: a genome-wide study of more than 1000 patients. *Br J Cancer* 126:265-274, 2022. DOI: [10.1038/s41416-021-01557-w](https://doi.org/10.1038/s41416-021-01557-w)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Trifluridin/Tipiracil

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 8. Januar 2024

von 13.33 Uhr bis 14.20 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Servier Deutschland GmbH**:

Herr Dr. Ezernieks

Frau Dr. Wodtke

Herr Dr. Reisländer

Frau Glaser

Angemeldeter Teilnehmender der **Charité Universitätsmedizin Berlin**:

Herr Prof. Dr. Modest

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Arnold

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG**:

Frau Dr. Steinbach-Büchert

Herr Dr. Schöning

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH**:

Herr Dr. Winter

Frau Strahwald

Angemeldete Teilnehmende der Firma **BeiGene Germany GmbH**:

Frau Müller

Herr Noss

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Merck Healthcare Germany GmbH**:

Frau Dr. Henkel

Herr Kirsch

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller (vfa)**:

Herr Bussilliat

Angemeldete Teilnehmende des **Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)**:

Frau Dr. Klein

Frau Lietz

Beginn der Anhörung: 13:33 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschusses Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Ich wünsche Ihnen ein frohes und hoffentlich gesundes und glückliches neues Jahr 2024. Wir haben wieder Montag, Anhörungstag, jetzt Anhörung nach § 35 a, neues Anwendungsgebiet von Trifluridin/Tipiracil als Kombination eingesetzt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom, die zuvor bereits zwei Krebstherapien erhalten haben. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 30. November 2023, zu der wir Stellungnahmen bekommen haben vom pharmazeutischen Unternehmer Servier Deutschland GmbH, von der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, von Herrn Professor Dr. Dominik Paul Modest von der Medizinischen Klinik für Hämatologie, Onkologie und Tumormimmunologie vom Campus Virchow Klinikum. Als weitere pharmazeutische Unternehmer haben AbbVie, BeiGene, Merck und MSD Stellungnahmen abgegeben, ebenso der Verband Forschender Arzneimittelhersteller und der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Servier Deutschland müssten anwesend sein Herr Dr. Ezernieks, Frau Dr. Wodtke, Herr Dr. Reisländer und Frau Glaser, für die Charité Universitätsmedizin Berlin Herr Professor Dr. Modest, für die DGHO Herr Professor Dr. Arnold, für AbbVie Frau Dr. Steinbach-Büchert und Herr Dr. Schönig, für MSD Sharp & Dohme Herr Winter und Frau Strahwald, für BeiGene Germany Frau Müller und Herr Noss – er fehlt –, für Merck Healthcare Germany Frau Henkel und Herr Kirsch, für den vfa Herr Bussilliat und für den BPI Frau Klein – sie fehlt – und Frau Lietz. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, einzuführen. Wer macht das für Servier?

Herr Dr. Ezernieks (Servier): Das mache ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Dr. Ezernieks.

Herr Dr. Ezernieks (Servier): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einleitenden Worte. Zunächst kurz zum Team: Frau Doris Glaser betreute federführend die Erstellung des Nutzendossiers. Herr Dr. Timo Reißländer ist für medizinische und Frau Dr. Ursula Wodtke für alle Fragen rund um die Zulassung von Lonsurf zuständig. Mein Name ist Juris Ezernieks, ich leite die Abteilung Marktzugang bei Servier.

Bei dem vorliegenden Verfahren handelt es sich wie gesagt um die Bewertung der Indikationserweiterung von Trifluridin/Tipiracil, im Weiteren Lonsurf genannt, das seit Mitte letzten Jahres nun auch in Kombination mit Bevacizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom, die zuvor bereits zwei Krebstherapien erhalten haben, zugelassen ist. Die Patienten in dieser Therapiesituation sind in einem weit fortgeschrittenen Krankheitsstadium und wurden zum Zeitpunkt der Therapie mit Lonsurf bereits intensiv vorbehandelt, und zwar im Regelfall ohne Aussicht auf Heilung.

Das primäre Ziel der Therapie sind also Linderung und Vermeidung von Symptomen sowie insbesondere die Verlängerung des Überlebens. Den hohen klinischen Stellenwert der Kombination von Lonsurf mit Bevacizumab haben die Kliniker und medizinischen Fachgesellschaften durch die frühzeitige Empfehlung bereits in der ESMO-Leitlinie mit einem MCBS-Skalenwert von 4 von 5 Punkten als einen substanziellen Nutzen unterstrichen. Ebenso

erkennt das IQWiG den therapeutischen Wert der Lonsurf-Kombination an, indem es das Großmaß der gezeigten Effekte als mindestens beträchtlich einstuft.

Nachfolgend möchten wir einen kurzen Überblick über die Eckpunkte der IQWiG-Bewertung geben: Grundlage für die Nutzenbewertung ist die Zulassungsstudie SUNLIGHT, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Lonsurf in Kombination mit Bevacizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, also Lonsurf als Monotherapie, nachgewiesen hat. Zur Wirksamkeit: In der SUNLIGHT-Studie konnte Lonsurf in Kombination mit Bevacizumab das Mortalitätsrisiko gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie statistisch signifikant und klinisch relevant um 39 Prozent reduzieren. Dabei ist zu erwähnen, dass das obere Ende des Konfidenzintervalls der Hazard Ratio bei 0,77 liegt und damit einem erheblichen Zusatznutzen entspricht.

Es konnte eine Verlängerung der medianen Überlebensdauer um 3,32 Monate zu einer medianen Gesamtüberlebensdauer von fast 11 Monaten gezeigt werden. Wir sprechen hier von einem Effekt, der bis heute in anderen Studien in dieser dritten Linie so noch nicht gezeigt werden konnte. Neben den erheblichen Mortalitätsvorteilen konnte für die Kombination eine Verzögerung der dauerhaften Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in fast allen Subskalen gezeigt werden. Das bedeutet für die Patienten, dass diese unter der Behandlung mit Lonsurf in Kombination mit Bevacizumab auch eine wertvolle Verlängerung des Überlebens erfahren können.

Nachfolgend möchte ich auf den wohl wichtigsten Punkt der heutigen Diskussion eingehen, nämlich die Wertbarkeit der Nebenwirkungen: Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung in der Gesamtschau zu einem nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, und zwar im Wesentlichen auf der Basis von zwei Kritikpunkten bezüglich der Darstellung der unerwünschten Ereignisse, in deren Folge eine vollumfassende Bewertung der Kategorie Nebenwirkungen sowie eine Quantifizierung des Zusatznutzens in der Gesamtschau nicht möglich gewesen war. Das waren erstens Unterschiede in der Darstellung der unerwünschten Ereignisse zwischen Studienbericht und dem Dossier sowie die unklare Differenzierung von Krankheitsprogression und unerwünschten Ereignissen und zweitens die laut IQWiG unplausible Darstellung der Beobachtungsdauer der unerwünschten Ereignisse.

Wir haben hierzu erneute Analysen durchgeführt sowie ausführliche Erläuterungen in unserer schriftlichen Stellungnahme dargelegt. Zum einen wurde die Unsicherheit der SUNLIGHT-Studie vollständig und umfänglich adressiert, weshalb die Quantifizierung des Zusatznutzens nun aus unserer Sicht möglich ist. Zum anderen ergeben sich auf Basis der neuen Auswertungen keine Änderungen für den im Dossier beantragten Zusatznutzen. Die Kombination zeigt weiterhin Vorteile in den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, weshalb die erheblichen Effekte im Gesamtüberleben nicht herabzustufen sind. In der Gesamtschau stellt Lonsurf plus Bevacizumab eine hochwirksame, das Überleben verlängernde Therapieoption mit Vorteilen bei der Verträglichkeit für die betroffenen Patienten dar, die mit einer sehr schlechten Prognose konfrontiert sind. Wir haben alle durch das IQWiG geäußerten Unsicherheiten vollumfänglich adressiert, weshalb wir weiterhin einen quantifizierbaren Zusatznutzen mit dem Ausmaß mindestens „beträchtlich“ von Lonsurf in Kombination mit Bevacizumab sehen. Wir freuen uns nun auf die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Einführung, Herr Dr. Ezernieks. Wer hat Fragen? – Herr Schmidt, bitte.

Herr Schmidt: Schönen guten Tag! Herr Hecken, vielen Dank, dass ich hier reden darf. Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie haben im Rahmen der Literaturrecherche die von Ihnen mitfinanzierte Studie IIT 95005 usw. identifiziert. Das IQWiG ist hier zu dem Ergebnis gekommen, dass die Einschlusskriterien dieser Studie weitestgehend denen der Studie SUNLIGHT entsprechen. Zumindest die Ergebnisse der Patientinnen und Patienten, die zwei vorangegangene Krebstherapien im metastasierten Stadium hatten, wären für die Nutzenbewertung potenziell relevant gewesen. Vielleicht können Sie uns

mitteilen, warum Sie diese Studie hier nicht eingeschlossen haben und dazu keine Ergebnisse vorgelegt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schmidt. Wer beantwortet das? – Ich sehe, Herr Doktor Reisländer hat sich gemeldet.

Herr Dr. Reisländer (Servier): Vielen Dank für die Frage. Die Einschlusskriterien haben sich in den beiden Studien teilweise überschritten. In der von Ihnen angesprochenen Studie sollten die Patienten mindestens zwei Vortherapien haben. In der Zulassungsstudie SUNLIGHT für die Kombinationstherapie waren maximal zwei Vortherapien zugelassen. Uns liegen leider die Rohdaten der von Ihnen genannten Studie nicht vor, um eine solche Analyse durchzuführen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Herr Schmidt, Nachfrage?

Herr Schmidt: Ja. Vielen Dank, dass Sie unsere Einschätzung bestätigt haben, dass es hier eine Schnittmenge gegeben hätte. Hätten Sie im Vorfeld nicht die Möglichkeit gehabt, beim Dienstleister, der die Daten zur Verfügung stellt, nachzufragen, ob man für die Nutzenbewertung nicht eine Auswertung hätte vorlegen können? Ich hätte im Anschluss noch eine Frage. Wir haben trotz einiger Bemühungen keine Informationen zu dieser Studie finden können. Kann man die irgendwo einsehen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Reisländer.

Herr Dr. Reisländer (Servier): Die Studie, die Sie erwähnt haben, ist publiziert. Die Daten liegen vor. Sie müssten auf einer der gängigen Plattformen hinterlegt sein, zum Beispiel bei ClinicalTrials.gov.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Glaser, ergänzend.

Frau Glaser (Servier): Wir hatten die Daten angefragt, weil wir auch im Headquarter konferiert haben, weil die Studie teils von Servier unterstützt worden ist, auch über die Filiale vor Ort, und haben eine schriftliche Auskunft bekommen, dass es nicht vorgesehen ist, dass Servier die Daten weiterverwerten kann. Wir hätten die Rohdaten haben müssen, um diese Subgruppe auszuwerten. Man hätte das für uns machen müssen, und das war vonseiten des Studieninitiators nicht gewünscht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schmidt, okay?

Herr Schmidt: Ja. Vielen Dank für die Rückmeldung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Es ist wie es ist. – Frau Teupen, PatV, bitte.

Frau Teupen: Wir haben eine Frage zu den Endpunkten, und zwar neben den Mortalitätsvorteilen auch Vorteile in der Morbidität. Insbesondere bei den VAS, Gesundheitszustand, Übelkeit sehen wir Effektmodifikationen hinsichtlich Vorteile beim männlichen Geschlecht. Vielleicht können Sie etwas dazu sagen, ob das für die Versorgung relevant ist oder wie man diese Unterschiede bei Männern und Frauen erklären kann. Oder sind die artifiziell?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich schaue einmal in Richtung der Kliniker. Ist das plausibel, dass es hier Effektmodifikationen gibt? – Herr Arnold, bitte.

Herr Prof. Dr. Arnold (DGHO): Das ist eine interessante Frage in der genderorientierten Medizin. Gerade in der Auswertung von Studien des kolorektalen Karzinoms beschäftigen wir uns mit der Frage, ohne hier ein einheitliches Bild für die Substanzgruppen dieser Chemotherapie – in Klammern – (Fluoropyrimidine) oder dieser molekularen Therapie – in Klammern – (Bevacizumab), also Anti-VEGF-Therapie zu sehen. Das heißt, wir sehen über die vielen Studien, die wir mit den Substanzgruppen haben, kein einheitliches Bild einer Genderbezogenheit oder eines genderabhängigen Effekts, sodass ich glaube, dass es sich hier um ein zufälliges Ergebnis handelt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Herr Professor Arnold. – Herr Professor Modest.

Herr Prof. Dr. Modest (Charité): Ich habe dem wenig hinzuzufügen. Ich halte das für einen Zufallseffekt, den ich nicht weiter beachten würde. Dafür sind die Studien überhaupt nicht ausgelegt und die Interaktion hier zu klein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Teupen?

Frau Teupen: Vielen Dank für die Antwort.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Potthast vom IQWiG, bitte, danach Herr Bartmann von der KBV.

Frau Dr. Potthast: Ich möchte gern noch einmal auf die Studiendaten zu sprechen kommen. Es ist richtig, wir haben den Zusatznutzen als nicht quantifizierbar eingeschätzt, weil uns Angaben zu den unerwünschten Ereignissen fehlten. Das hat der pharmazeutische Unternehmer gerade klargestellt. Die Angaben zu den Beobachtungsdauern wurden uns nachgeliefert. Die waren im Dossier für uns nicht plausibel. Das ist jetzt mit der Stellungnahme mit der Korrektur der Beobachtungsdauern für uns plausibel. Was ebenfalls nachgereicht wurde, sind Analysen zu den schweren UE. In der Nutzenbewertung hatten wir darauf hingewiesen, dass es unterschiedliche Ergebnisse gibt und dass die sich zwischen den Angaben im Modul 4 und im Studienbericht unterscheiden.

In Ihrer Stellungnahme erläutern Sie nun, dass sich die Unterschiede dadurch ergeben, dass es zwei unterschiedliche Auswertarten sind. Dieser Unterschied ergibt sich daraus, dass unterschiedliche Schweregrade in den Analysen berücksichtigt wurden. Das bezeichnen Sie als Standard und Worst. Bei beiden Analysen ist für uns unklar, ob diese tatsächlich das abbilden, was für unsere Bewertung der schweren UE erforderlich gewesen wäre. Was uns interessiert, ist die Zeit, bis bei einer Patientin, einem Patienten ein Ereignis mit dem CTCAE-Schweregrad von mindestens drei auftritt. Daher unsere Nachfrage zu Ihren Analysen:

In den Analysen mit dem Schweregrad „standard“ wird laut Ihrer Stellungnahme der Schweregrad des ersten dokumentierten Ereignisses berücksichtigt. Heißt das, dass wenn eine Patientin, ein Patient als erstes Ereignis ein UE mit dem CTCAE-Grad 1 oder 2 hatte und erst danach ein Ereignis mit dem CTCAE-Grad 3 oder höher, in der Auswertung der schweren unerwünschten Ereignisse mit dem Schweregrad „standard“, die Sie uns nachgereicht haben, nicht berücksichtigt wären? Das wäre problematisch, weil das keine vollständige Analyse für die schweren UE darstellt.

Die weitere Analyse, in der der Schweregrad „worst“ berücksichtigt wird, basiert laut Ihrer Stellungnahme auf dem Ereignis mit dem höchsten Schweregrad, der während des Beobachtungszeitraums dokumentiert wurde. Da ist unsere Frage, ob dies heißt, wenn eine Patientin, ein Patient früh ein Ereignis mit dem CTCAE-Grad 3, aber erst später oder danach ein Ereignis mit dem Grad 4 erleidet, dass dann nicht die Zeit bis zu diesem frühen Ereignis mit Grad 3, das für den Endpunkt relevant wäre, gewertet wird, sondern die Zeit bis zu dem später auftretenden UE mit Grad 4, weil das das Worst-Ereignis darstellt. Wenn beide Analysen tatsächlich so ausgewertet wurden, wie wir das aus Ihrer Stellungnahme verstehen, bilden beide vorgelegten Analysen nicht das ab, was uns interessiert. Wie gesagt, uns interessiert die Zeit bis zum Auftreten aller schweren UE mit einem CTCAE-Grad von mindestens 3.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wer ist vom pU sprechfähig? – Frau Glaser.

Frau Glaser (Servier): Wir hatten genau die gleichen Fragen gestellt und bei der Statistik hinterfragt. Wir haben gefragt, welche Analysen notwendig wären, dass man die Zeit bis zum ersten CTCAE 3-Ergebnis sieht. Uns wurde rückgemeldet, das wäre diese Standardanalyse, wobei Worst im Studienbericht vorausgeplant war; also die Standardanalyse, die wir im Dossier dargestellt haben, Worst haben wir im vorausgeplanten Studienbericht dargestellt

und deshalb analog zum SAP etc. und der Studie noch einmal nachgereicht. Wir haben das so verstanden, dass Ihnen die Übereinstimmung im Studienbericht fehlt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Potthast.

Frau Dr. Potthast: Ich muss sagen, ich habe es akustisch teilweise nicht gut verstanden. Habe ich es richtig verstanden, dass in die Auswertung mit dem Schweregrad „standard“ nicht die Grad-1- und -2-Ereignisse eingetreten sind, sondern sobald ein Ereignis des Schweregrads mindestens 3 aufgetreten ist, wird dieser Patient in der Auswertung berücksichtigt. Habe ich das richtig verstanden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Glaser.

Frau Glaser (Servier): Die Statistiker haben uns das genauso bestätigt, dass das so ausgewertet worden ist. Wir hatten allerdings in der Stellungnahme vor allem auf die Inkonsistenzen zum Studienbericht hin geantwortet und hier entsprechend die „worst“ analog zur vorausgeplanten Analyse nachgereicht. In den Daten, die wir im Dossier hatten, hat man gesehen, dass sich letztlich über die gesamte Palette der Nebenwirkungen oder der unerwünschten Ereignisse für die Kombinationstherapie Vorteile ergeben, die wir bei der Zusatznutzenforderung berücksichtigt hatten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Potthast, okay?

Frau Dr. Potthast: Okay.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich habe eine Nachfrage dazu. Wie ich Sie jetzt verstanden habe, ist Ihre sogenannte Standardanalyse Zeit bis zum ersten Auftreten eines Ereignisses CTCAE mindestens Grad 3 gewesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): So habe ich es verstanden.

Frau Dr. Müller: Wenn das erste Mal Grad 4 aufgetreten ist, ist es Grad 4, aber nur dann. Ist das richtig?

Frau Glaser (Servier): So hat uns das die Statistik in der Auswertung beschrieben, genau.

Frau Dr. Müller: Okay, dann wäre das korrekt. Mich hat das gewundert, weil Sie in der Auswertung Worst-Event, die Sie vorher eingereicht hatten, ein Ereignis erst zu dem Zeitpunkt gewertet haben, zu dem es den allerhöchsten schwere Grad erreicht hatte, sodass ein Ereignis, das erst Grad 3, dann Grad 4 hatte und dann vielleicht zum Tod führte, Grad 5, erst zum Zeitpunkt von Grad 5 erfasst wäre. Ist das bei Ihnen eine Standardauswertung? Ich bin dem, ehrlich gesagt, so noch nie begegnet. Ich kann mich auch nicht erinnern, dass wir mit dieser Fragestellung je Probleme gehabt hätten.

Frau Glaser (Servier): Ich muss Ihnen ehrlich sagen, wir hatten vorher auch noch keine Probleme mit dieser Fragestellung. Wir haben das intern mehrmals diskutiert, und manche Kollegen sagten, „standard“ wäre Standard, und manche sagen, „worst“ wäre der Standard. Dazu könnte ich eher ans IQWiG verweisen, ob Sie dort Erfahrungen mit der Auswertung haben. Auf jeden Fall haben wir die Daten so und so vorgelegt, bzw. nachgereicht und gehen davon aus, dass die Frage damit geklärt ist.

Frau Dr. Müller: Noch eine Nachfrage: Die Frage ist, ob die disease-related events aus dieser Auswertung heraus sind. Das war notwendig. Das war der zweite Kritikpunkt des IQWiG.

Frau Glaser (Servier): In der nachgereichten Auswertung haben wir die disease-related events insgesamt berücksichtigt. Es verschiebt sich hier und dort ein wenig, aber insgesamt muss man sagen, dass wir weiterhin mindestens numerische und je nach Betrachtungsweise auch signifikante Vorteile für die Patienten in der Time-to-Event-Analyse beim CTCAE-Grad über drei sehen. Vor allem bei den schwerwiegenden Ereignissen hat die Gesamtanalyse einen signifikanten Vorteil gezeigt, auch in der Nachanalyse nach dem Herausrechnen der

progressbezogenen Ereignisse haben Sie bei den schwerwiegenden Ereignissen noch einen klaren signifikanten Vorteil in der Kombinationsgruppe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, Frau Glaser. – Jetzt Herr Ezernieks und dann Frau Potthast.

Herr Dr. Ezernieks (Servier): Ich ziehe zurück, es ist schon beantwortet worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Potthast, IQWiG, danach noch einmal Frau Müller.

Frau Dr. Potthast: Weil Sie gerade die Ergebnisse zu den Auswertungen ohne Berücksichtigung der Ereignisse zur Progression der Grunderkrankung erwähnt haben: Die Problematik, zu entscheiden, ob ein klinisches Ereignis tatsächlich als unerwünschtes Ereignis oder als Symptom eines klinischen Progresses einzustufen, ist uns bewusst. Für manche Ereignisse ist es relativ eindeutig zuzuordnen, wie beispielsweise beim Auftreten von Metastasen. Bei anderen mag das nicht so klar sein, wie beispielsweise in der vorliegenden Indikation bei dem Ereignis Diarrhoe. Optimalerweise wird in den Studien vorab festgelegt, welche Ereignisse als Symptome der Progression eingeschätzt werden. Das war in der Studie SUNLIGHT nicht der Fall. Hier wurde die Einschätzung von den Prüferinnen und Prüfern vorgenommen und für jedes einzelne Ereignis festgestellt. Es ist zu beachten, dass es sich hier um eine offene Studie handelt.

Mit der Stellungnahme haben Sie uns, wie Sie gerade sagten, die zusätzlichen Analysen zu den unerwünschten Ereignissen übermittelt. In denen sind die Ereignisse ausgeschlossen, die nach der Einschätzung der Prüfer im Zusammenhang mit der Grunderkrankung standen. Uns liegt auch eine Liste vor, um welche Ereignisse es sich dabei handelt. Allerdings enthält die Liste zwar alle ausgeschlossenen Ereignisse, aber unabhängig von deren Schweregrad. Aus der Stellungnahme ist für uns somit nicht ersichtlich, welche Ereignisse konkret aus der Gesamtrate der schwerwiegenden und unerwünschten Ereignisse herausgerechnet wurden und welche aus der Gesamtrate der schweren UE. Diese Angaben fehlen noch für die Bewertung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Was kann der pU dazu sagen?

Frau Glaser (Servier): Aus unserer Sicht können wir nur sagen, diese Angaben können wir jetzt hier nicht vorlegen. Ich verstehe Ihre Nachfrage. Aus unserer Sicht müssen wir sagen, wir sind davon ausgegangen, dass das so für die Bewertung durchaus trotzdem relevant ist. Ich verstehe, Sie wollen differenzieren, ob es Morbidität oder ein unerwünschtes Ereignis ist. Aus Patientensicht ist es wahrscheinlich ein wenig Jacke wie Hose, um es salopp zu sagen. Wir nehmen trotzdem an, dass die Auswertung für eine relevante und quantifizierbare Entscheidung zumindest eine solide Grundlage bilden wird, nachdem die Effekte, wie gesagt, aus Patientensicht, zumindest wie wir es beurteilen würden, auch nicht klar zu differenzieren sind. Was man aus den Ergebnissen sieht, ist, dass, egal, wie man es anschaut, die Kombinationsgruppe einen Vorteil zeigt und dass sie im Zusammenhang mit dem Plan Overall Survival für uns, wie Herr Dr. Ezernieks einleitend gesagt hat, für einen quantifizierbaren und mindestens für einen beträchtlichen Zusatznutzen reichen sollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller, eine Nachfrage dazu.

Frau Dr. Müller: Für uns wäre es wichtig, zu wissen, wie viele Ereignisse, die als disease-related eingestuft wurden, nach Prüferinschätzung konkret auf unsere Kriterien zutreffen, also schwere UE sind. Das müsste, wenn man die Rohdaten hat, relativ schnell herauszubekommen sein. Vielleicht können Sie das noch einmal prüfen, und auch, ob Sie die Daten nicht doch haben. Eigentlich müssten die da sein, weil Sie wissen, vorher waren so viele Ereignisse. Sie haben eine Auswertung, eine Standardauswertung, die wir brauchen; einmal mit den disease-related events und einmal ohne. Da kann man sehen, wie viel weniger Ereignisse es sind. Wie viele sind da raus? Ich sage es einmal etwas salopp. So stelle ich es mir zumindest vor, dass es möglich sein sollte.

Die zweite Sache, weil Sie meinten, es ist für den Patienten in jedem Fall relevant: Ja, selbstverständlich. Deshalb sind es auch adverse events. Aber was wir bei einer Auswertung nach Möglichkeit minimieren wollen – ganz vermeiden können wir es nicht –, ist, dass wir dasselbe Ereignis einmal bei der Morbidität und einmal bei der Safety erfassen. Diese Art von Doppelerfassung kann dazu führen, dass wir entweder einen Nachteil oder einen Vorteil doppelt verbuchen – einfach noch einmal zum Verständnis. Okay, Sie prüfen das noch einmal. Das wäre schön.

Herr Dr. Ezernieks (Servier): Ja, das prüfen wir. Wie gesagt, Frau Glaser hat es ausgeführt, aber wir prüfen noch einmal, ob wir das zusammenzählen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wenn es so einfach ginge, wäre es angezeigt, wenn Sie es täten; denn wir brauchen nicht drum herum zu reden, es geht um die Frage, ob Sie einen quantifizierten Zusatznutzen oder einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen bekommen. Den Unterschied brauche ich Ihnen mit Blick auf diverse gesetzliche Regelungen nicht zu erklären. Vor dem Hintergrund würde ich jedenfalls versuchen, diese noch offene Frage irgendwie ins Lot zu bringen; denn der erste Teil der Kritik ist einigermaßen weggeräumt. Die Doppelerfassungen sind immer ein Problem. Das haben wir sehr häufig. – Herr Schmidt, GKV-SV, bitte.

Herr Schmidt: Ich hätte noch eine Frage zu einem anderen Themenkomplex. Im EPAR ist vor dem Hintergrund des Anwendungsgebietes kritisiert worden, dass Patienten mit einem ECOG-Performance-Status über 1 aus dieser Studie ausgeschlossen wurden. Uns interessiert, und das ist eine Frage an die Kliniker, ob es Daten dazu gibt, wie viele der Patienten in der dritten Linie noch einen guten Allgemeinzustand aufweisen. Das ist meine erste Frage. Die zweite Frage wäre im Anschluss daran: Wie hoch ist in diesem Anwendungsgebiet schätzungsweise der Anteil der Patienten mit einem ECOG-Performance-Status größer 1, der noch eine Antitumorthérapie erhalten würde?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte zuerst antworten? – Herr Professor Arnold, bitte.

Herr Prof. Dr. Arnold (DGHO): Das ist eine gute Frage. Der Frage voranstehend ist vor allem, wie weit eine gute Einordnung oder Diskriminierung zwischen einem ECOG-Performance-Status 1 und einem ECOG-Performance-Status 0 in dieser Situation tatsächlich sinnvoll und gewinnbringend ist. Ich sehe die Grenze eher zwischen ECOG-Performance-Status 1 und ECOG-Performance-Status 2, wo ich klinisch eine relevante Grenze ziehen und das klinisch sicher diskriminieren würde.

Jetzt zu Ihrer Frage: Den letzten Teil Ihrer Frage habe ich schon beantwortet. Ich sehe hinsichtlich der Therapieeignung Patienten im ECOG-Status 1 in der gleichen Situation wie im ECOG-Status 0. Beim ECOG-Status 2 würde ich mehr Einschränkungen machen. Da wird sicher nicht die überwiegende Anzahl von Patienten therapiefähig sein. Bei 0 oder 1 würde ich sagen, sind es unabhängig von 0 oder 1 fast 100 Prozent, dass die Patienten diese Therapie mit diesem Nebenwirkungsprofil erhalten können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Entschuldigung, nur zur Präzisierung: Ich hatte Herrn Schmidt so verstanden, dass er gerade die Grenze zwischen 1 und 2 gezogen hat. Er hat nur die Frage gestellt: Wie realistisch ist es, dass Patienten in der dritten Linie noch im Einser-Status sind – so habe ich die Frage verstanden –, und wenn sie im Einser-Status sind, wie viele es sind, wie viele im Zweier-Status sind und ob die im Zweier-Status noch behandelbar sind. Also wäre die Differenzierung zwischen 1 und 2 der entscheidende Punkt. Den Rest weiß Herr Schmidt selber.

Herr Prof. Dr. Arnold (DGHO): Dann bekommen Sie eine gefühlte Quantität, die wir durch epidemiologische Kohortenstudien belegen können. Ich glaube, dass 70 Prozent der Patienten im ECOG-Status 0 oder 1 sind, dass von diesen 70 Prozent diese Therapie 100 Prozent der

Patienten haben können, und von den 30 Prozent im ECOG-Status 2, würde ich sagen, ist immer noch gut die Hälfte der Patienten für eine entsprechende Therapie geeignet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. Das war das, was Sie wissen wollten, Herr Schmidt.

Herr Schmidt: Genau. Jetzt ist es klar geworden. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Modest, haben Sie ähnliche Zahlen, sage ich einmal, nach Bauchevidenz oder Epidemiologie?

Herr Prof. Dr. Modest (Charité): Ja. Ich glaube, das ist auch der Grund, warum wir letzten Endes diese Studien gegen aktive Kontrolle gemacht haben. Wir haben beim Kolonkarzinom sogar noch weit in die 4., 5. Therapielinie Patienten mit ECOG 0 und 1. Das unterscheidet das Kolonkarzinom massiv von allen anderen gastrointestinalen Tumoren, dass diese Patienten sehr lange fit bleiben. Die sind nicht so sehr von Kachexie bedroht wie die upper GI-Tumoren. Das ist, glaube ich, ein wenig das Kerncharakteristikum der Erkrankung. Ich würde mich der Einschätzung anschließen und sagen, dass die Hälfte der Zweier das, denke ich, auch tun kann. Wir haben keine sonderlich belastende Therapie in diesen Settings. Da wäre ich eher noch etwas optimistischer als der Kollege Arnold, aber ich bin mit den Zahlen einverstanden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schmidt, okay?

Herr Schmidt: Wunderbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Haben Sie weitere Fragen, Herr Schmidt?

Herr Schmidt: Wenn ich darf. Ich war von der Aussage der Kliniker zur Effektmodifikation bezüglich des Geschlechts doch etwas überrascht. Dazu hatte ich die Stellungnahme etwas anders gelesen. Ich habe Sie so verstanden, dass Sie eigentlich einige der Effekte, vor allem mit Blick auf eine hämatologische Toxizität, relativ gut einordnen können, was die Fluoropyrimidine angeht, was, wie Sie schreiben, in Studien bereits gut berichtet wird. Offensichtlich gibt es hier Unterschiede in der Metabolisierung zwischen Männern und Frauen. Sie haben auch geschrieben, dass Sie von einigen Symptomen überrascht sind. Vermutlich bezieht sich das auf das Symptom Schmerz. Wir waren, ehrlich gesagt, von der Effektmodifikation nicht überrascht, weil diese für die Nebenwirkungen, so zum Beispiel für FU, relativ gut beschrieben ist und auch der Umstand, dass wir keine Effektmodifikation im Gesamtüberleben sehen. Insofern war ich überrascht, dass Sie, obwohl die Studien nicht auf diese Fragestellung ausgerichtet waren, so kategorisch gesagt haben, dass Sie das eigentlich für nahezu zufällig halten, wenn ich Sie richtig verstanden habe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): So hatte ich es ebenfalls verstanden. – Herr Professor Modest hat sich als erster gemeldet, danach Herr Arnold.

Herr Prof. Dr. Modest (Charité): Herr Arnold hat das vorhin eigentlich ganz gut formuliert. Wir sehen immer wieder, so würde ich das einmal sagen, gesetzte Fahnen, dass es zu Unterschieden kommen kann. Und ja, es gibt auch Berichte über Metabolisierungsunterschiede. Fakt ist, wenn man das in größeren Datenbanken anschaut, fehlt bisher ein wenig die Beweislast. Man kann aus diesen einzelnen Puzzlesteinen, die Sie alle richtig aufzählen, finde ich, bisher diese Wahrheit nicht machen. Deshalb haben wir das so eingeordnet. Wir sind einfach nicht an dem Punkt.

Was die SUNLIGHT-Studie angeht, muss man ganz ehrlich sagen, sind die ganzen Fluoropyrimidine egal. Die hatten alle. Mit Bevacizumab – das ist der Randomisationsfaktor – haben wir bisher ehrlicherweise überhaupt keinen Anhalt gehabt, dass wir da zu Unterschieden kommen. Dass wir uns in der Onkologie letzten Endes massiv und auch mit Worth um genderspezifische Versorgungsstrukturen kümmern müssen, das stimmt. Dass wir aber an dem Punkt wären, dass wir wirklich anfangen können, Therapieentscheidungen nach Geschlecht zu stratifizieren, das ist definitiv noch nicht real, und dafür fehlt auch, finde ich, gerade jede Beweislast. Da sind wir einfach noch nicht an der Informationsfront, wo wir hin

müssen und mit dieser Studie schon gar nicht. Erfreulicherweise macht sie es uns einmal einfach.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Modest. – Herr Professor Arnold.

Herr Prof. Dr. Arnold (DGHO): Das Thema der hämatologischen Toxizität, um darauf einzugehen, ist in dieser Studie sicher eine Funktion der Therapiedauer. Wir haben eine mehr als doppelt so lange Therapiedauer, zumindest im progressionsfreien Überleben, in der Therapie mit Bevacizumab, und wir haben bei vorbehandelnden Patienten eine gewisse Kumulation der Wahrscheinlichkeit, dass man mit steigender Therapiedauer die hämatologische Toxizität eines Chemotherapeutikums – in Klammern – (eines Fluoropyrimidins) sieht. Ich glaube, die Unterschiede sind am ehesten über den Therapie-dauereffekt erklärbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Schmidt, Nachfrage?

Herr Schmidt: Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt noch einmal Frau Müller von der KBV.

Frau Dr. Müller: Ich wollte noch einmal nachfragen, so ganz habe ich es immer noch nicht verstanden. Der Effekt, dieser Vorteil bei Männern ist sehr deutlich. Bei Frauen ist nichts zu sehen. Ich verstehe das mit der Therapiedauer nicht so ganz, weil die Therapiedauer im Verumarm länger war. Hier handelt es sich um Unterschiede zwischen Männern und Frauen. Übelkeit und Erbrechen sind hier zwar unter Morbidität verortet, werden aber vermutlich doch eher eine typische Nebenwirkung sein. Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen. Schmerzen sind ein Symptom und der allgemeine Gesundheitszustand auch, denke ich. Ich weiß, dass wir im Moment nichts haben, worauf wir sicher einen Finger legen können, aber mir kommen bei solchen extremen, also sehr stark ausgeprägten Effektmodifikationen, die sich über mehrere Endpunkte zeigen – vielleicht kann der pU etwas dazu sagen – auch Dosierungsfragen im Kopf. Inwieweit haben Sie Dosierungen untersucht? Die Metabolisierung ist das eine, ob es da Unterschiede gibt, das andere ist die Dosierung bezüglich Gewicht, Muskelmasse usw. im Vergleich zu anderen Kompartimenten, Verteilungsvolumina usw. Haben Sie sich das einmal angeschaut, weil es schon sehr auffällig ist? Es geht nicht darum, einen getrennten Nutzen abzuleiten, aber die Frage ist, ob man da nachbessern kann, dass Frauen möglicherweise in dem Bereich auch profitieren. Haben Sie sich das einmal genauer angeschaut?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Frau Glaser hat sich als erstes gemeldet.

Frau Glaser (Servier): Wir hatten das auch bei unserem präklinischen Team nachgefragt. Es gibt hier keine Unterschiede oder keine rationalen ... (akustisch unverständlich) bekannt. Es ist bisher in dem Maße nichts aufgetreten. Wir haben auf Veranlassung durch die IQWiG-Bewertung noch einmal in die unerwünschten Ereignisse hineingeschaut, ob es hier bei den Männern Korrelationen gibt. Wenn man ganz top-line schaut, hat man vielleicht den Eindruck, dass man hier numerisch irgendetwas sieht. Es ist aber nicht signifikant. Wenn man näher hineinschaut, ist das wirklich extrem heterogen. Sie haben den Vorteil bei den Männern einmal dadurch, dass in der Monogruppe mehr Ereignisse auftreten und ein andermal dadurch, dass bei den Frauen in der Kombi-Gruppe mehr Ereignisse auftreten.

Aus unserer Sicht gab es hier kein stringentes Bild, weshalb wir hätten sagen können, die Männer der Kombigruppe haben durchgehend irgendwo einen Vorteil. Was wir aber in den Zahlen sehen, das war vor allem in den patientenberichteten Ergebnissen, wir haben sowohl in den Morbiditätsdaten der VAS, auch in der gesamten Gruppe, einen signifikanten Vorteil für die gesamte Gruppe, also für den Gesundheitszustand, aber auch im QLQ-C30 für die körperliche Funktion insgesamt ein signifikant positives Ergebnis. Wir haben sowohl bei der Morbidität als auch bei der Lebensqualität zumindest in diesen Bereichen auch in den

Ergebnissen, die das IQWiG bewertet hat, nämlich Zeit bis zur ersten Verschlechterung, signifikante Vorteile.

Wir hatten im Dossier primär die Zeit bis zur endgültigen Verschlechterung dargelegt. Da war der Vorteil letztlich für die Kombigruppe durch sämtliche Dimensionen hindurch, aber wie gesagt, auch bei der jetzt als relevant herangezogenen Überlebensanalyse ist sowohl bei der Morbidität als auch bei der Lebensqualität ein signifikanter Vorteil für die Kombinationsgruppe zu sehen, sodass wir hieraus schließen, dass man mit ziemlicher Sicherheit sagen kann, dass die Verlängerung des Überlebens mit einem Erhalt der körperlichen Allgemeinfunktion, Lebensqualität einhergeht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Glaser. Möchten die Kliniker etwas ergänzen? – Ich sehe keine Wortmeldung. Dann sind wir wieder bei Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich lasse das so stehen. Ich nehme mit, dass Sie auf jeden Fall geschaut haben, Frau Glaser. Sie haben sich das angesehen. Sie haben heterogene Effekte, mal in die eine, mal in die andere Richtung – das haben die Kliniker auch berichtet – und sind nicht weitergekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gibt es weitere Fragen? – Keine. Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, aus seiner Sicht zusammenzufassen, wenn es gewünscht ist. Herr Ezernieks, ich nehme an, Sie machen das wieder.

Herr Dr. Ezernieks (Servier): Sehr gerne.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

Herr Dr. Ezernieks (Servier): Ich möchte mich ganz herzlich bei den Anwesenden für die Diskussion bedanken. Es hat sich aus meiner Sicht sogar herauskristallisiert, dass die Kombination von Lonsurf mit Bevacizumab eine hochwirksame, überlegene, erheblich lebensverlängernde Therapieoption mit Vorteilen bei den unerwünschten Ereignissen ist. Diese steht nun seit dem letzten Jahr für die betroffenen Patienten zur Verfügung, die mit einer sehr schlechten Prognose, wie eben gesagt, konfrontiert sind. Der relevante klinische Stellenwert dieser Kombination ist heute deutlich zum Ausdruck gebracht worden und findet sich auch in den klinischen Leitlinien wieder.

Ferner ist heute klar geworden, dass wir es hier mit einer besonderen Konstellation zu tun haben, nämlich einer Nutzbewertung, wie Sie, Herr Hecken, ausführten, in der wir die Kombination von Lonsurf mit Bevacizumab mit Lonsurf als Monotherapie vergleichen. Das ... (Nutzenbewertungsverfahren? - akustisch unverständlich) hat für solch eine Gemengelage auf Basis der gesetzlichen Rahmenbedingungen entsprechend an Bedeutung gewonnen. Daher freuen wir uns umso mehr, dass wir die Unsicherheiten für die abschließende Nutzenbewertung durch den G-BA umfänglich adressiert ausräumen konnten und mit der entsprechenden Nachlieferung ausräumen werden. Insofern ist aus Sicht von Servier der Zusatznutzen von Lonsurf zum einen quantifizierbar, und zum anderen ist das Ausmaß des Zusatznutzens als mindestens beträchtlich einzustufen. Vielen herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich bedanke mich bei den Vertretern des pU, bei unseren beiden klinischen Experten und selbstverständlich bei allen, die Fragen gestellt haben. Wir werden das zu wägen haben. Wie gesagt, wir schauen uns sehr genau an, was noch nachgereicht wurde. Meine Bitte wäre, das bis Ende der Woche, spätestens Anfang nächster Woche einzureichen, weil das in den weiteren Beratungen jetzt sehr zackig gehen muss. Herzlichen Dank, und damit beenden wir diese Anhörung. Ich wünsche denjenigen, die uns verlassen, noch einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 14:20 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**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2022-B-348 Trifluridin/Tipiracil

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Trifluridin/Tipiracil [zur Behandlung des metastasierten Kolonkarzinoms]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe „Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“ Arzneimittel zur Erstlinienbehandlung des metastasierten Kolonkarzinoms wurden entsprechend des geplanten Anwendungsgebiets nicht berücksichtigt.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Nicht angezeigt.
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: <ul style="list-style-type: none">- Pembrolizumab: Beschluss vom 19. Januar 2023- Nivolumab: Beschluss vom 20. Januar 2022- Encorafenib: Beschluss vom 17. Dezember 2020- Trifluridin/Tipiracil: Beschluss vom 1. Oktober 2020- Ramucirumab: Beschluss vom 1. September 2016- Regorafenib: Beschluss vom 17. März 2016- Afibercept: Beschluss vom 15. August 2013
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Trifluridin/ Tipiracil L01BC59 Lonsurf	Anwendungsgebiet laut positive Opinion: Lonsurf wird angewendet in Kombination mit Bevacizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (KRK), die zuvor bereits zwei Krebstherapien erhalten haben. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und/oder Anti-EGFR-Substanzen.
Zytostatika	
5-Fluorouracil L01BC02 generisch	Fortgeschrittenes und/oder metastasiertes kolorektales Karzinom
Calciumfolinat V03AF03 generisch	Calciumfolinat ist indiziert: <ul style="list-style-type: none"> • in Kombination mit 5-Fluorouracil in der zytotoxischen Therapie <ul style="list-style-type: none"> ○ bei fortgeschrittenem oder metastasiertem kolorektalem Karzinom
Capecitabin L01BC06 generisch	Xeloda wird angewendet: <ul style="list-style-type: none"> • zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms
Irinotecan L01CE02 generisch	Irinomedac ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem kolorektalen Karzinom: <ul style="list-style-type: none"> • als Monotherapie bei Patienten, die auf eine Vorbehandlung mit einem etablierten 5-Fluorouracil-haltigen Regime nicht angesprochen haben, • in Kombination mit 5-Fluorouracil und Folinsäure bei Patienten ohne vorherige Chemotherapie einer fortgeschrittenen Erkrankung. In Kombination mit Cetuximab ist Irinomedac zur Behandlung von Patienten mit EGFR (epidermal growth factor receptor)-exprimierendem metastasierendem kolorektalem Karzinom mit KRAS-Wildtyp ohne vorherige Behandlung oder nach Versagen einer Irinomedac enthaltenden zytotoxischen Therapie angezeigt.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Mitomycin L01DC03 generisch</p>	<p>Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Die intravenöse Anwendung von Mitomycin ist in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei Erwachsenen mit folgenden Erkrankungen angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • fortgeschrittenes kolorektales Karzinom
<p>Oxaliplatin L01XA03 generisch</p>	<p>Oxaliplatin wird in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU) und Folinsäure (FA) angewendet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zur Behandlung des metastasierenden kolorektalen Karzinoms
<p>Tegafur/ Gimeracil/ Oteracil L01BC53 Teysono</p>	<p>Teysono ist bei Erwachsenen indiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • als Monotherapie oder in Kombination mit Oxaliplatin oder Irinotecan, mit oder ohne Bevacizumab, für die Behandlung von Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, bei denen die Behandlung mit einem anderen Fluoropyrimidin nicht fortgesetzt werden kann, weil sich in einem adjuvanten oder metastasierten Setting ein Hand-Fuß-Syndrom oder eine kardio-vaskuläre Toxizität entwickelt hat.
<p>Trifluridin/ Tipiracil L01BC59 Lonsurf</p>	<p>Kolorektales Karzinom Lonsurf wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (KRK), die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen.</p>
<p>Antikörper</p>	
<p>Bevacizumab L01FG01 Avastin</p>	<p>Bevacizumab wird in Kombination mit einer Chemotherapie auf Fluoropyrimidin-Basis zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolon- oder Rektumkarzinom angewendet.</p>
<p>Cetuximab L01FE01 Erbix</p>	<p>Erbix ist indiziert zur Behandlung des metastasierenden, EGFR (epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor) exprimierenden Kolorektalkarzinoms mit Ras-Wildtyp</p> <ul style="list-style-type: none"> • in Kombination mit einer Irinotecan-basierten Chemotherapie, • [...] • als Monotherapie bei Patienten, bei denen die Therapie mit Oxaliplatin und Irinotecan versagt hat und die Irinotecan nicht vertragen.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Ipilimumab L01FX04 Yervoy	Ipilimumab ist in Kombination mit Nivolumab zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms mit Mismatch-Reparatur-Defizienz oder hoher Mikrosatelliteninstabilität bei Erwachsenen nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie indiziert
Nivolumab L01FF01 Opdivo	Nivolumab ist in Kombination mit Ipilimumab zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms mit Mismatch-Reparatur-Defizienz oder hoher Mikrosatelliteninstabilität bei Erwachsenen nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie indiziert
Panitumumab L01FE02 Vectibix	<p>Vectibix ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mCRC, metastatic colorectal cancer) mit RAS-Wildtyp</p> <ul style="list-style-type: none"> • [...] • in der Zweitlinientherapie in Kombination mit FOLFIRI bei Patienten, die in der Erstlinientherapie eine Fluoropyrimidin-haltige Chemotherapie erhalten haben (ausgenommen Irinotecan). • als Monotherapie nach Versagen von Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-haltigen Chemotherapieregimen.
Pembrolizumab L01FF02 Keytruda	<p>Keytruda ist als Monotherapie des Kolorektalkarzinoms mit MSI-H oder mit einer dMMR wie folgt bei Erwachsenen angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zur Behandlung des nicht resezierbaren oder metastasierenden Kolorektalkarzinoms nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Kombinationstherapie.
Ramucirumab L01FG02 Cyramza	Cyramza ist in Kombination mit FOLFIRI (Irinotecan, Folinsäure und 5-Fluorouracil) indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom (mKRC) mit Tumorprogress während oder nach vorausgegangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin.
Proteinkinase-Inhibitoren	
Encorafenib L01EC03 Braftovi	<p>Encorafenib ist angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • in Kombination mit Cetuximab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom (CRC) mit einer BRAF-V600E-Mutation, die eine systemische Vortherapie erhalten haben.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Regorafenib L01EX05 Stivarga ¹	Stivarga ist angezeigt als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit: <ul style="list-style-type: none">• 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.
Weitere Antineoplastische Wirkstoffe	
Aflibercept L01XX44 Zaltrap	ZALTRAP in Kombination mit einer Chemotherapie, bestehend aus Irinotecan/5-Fluorouracil/Folinsäure (FOLFIRI), wird angewendet bei Erwachsenen mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (MCRC), das unter oder nach einem Oxaliplatin-haltigen Regime fortgeschritten ist.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

¹ Derzeit nicht in Deutschland in Verkehr.

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2022-B-348 (Trifluridin/Tipiracil)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 30. Januar 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	5
2 Systematische Recherche.....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 Cochrane Reviews.....	6
3.2 Systematische Reviews.....	6
3.3 Leitlinien.....	8
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	19
Referenzen.....	22

Abkürzungsverzeichnis

5-FU	5-Fluorouracil
AE	Adverse Event/s
AK	Antikörper
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BEV	Bevacizumab
CAPOX/XELOX	Capecitabine + Oxaliplatin
CI	Konfidenzintervall
CIMP	CPG-island methylation phenotype
CR	Complete response
CT	Chemotherapy
DNA/DNS	Desoxyribonukleinsäure
DPD	Dihydropyrimidin-Dehydrogenase
DPYD	Dihydropyrimidin-Dehydrogenase Genotypisierung
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR(i)	Epidermal growth factor receptor (inhibitor)
FACT-C	Functional Assessment of Cancer Therapy – Colorectal Cancer
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
FOLFIRI	Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan
FOLFIRINOX	Folinsäure + 5-Fluorouracil + Irinotecan + Oxaliplatin
FOLFOX	Folinsäure + 5-Fluorouracil + Oxaliplatin
FOLFOXIRI	Folinsäure + 5-Fluorouracil + Oxaliplatin + Irinotecan
FP	Fluorpyrimidine/s
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations
HER2	Human epidermal growth factors receptor 2
HIA	Hepatic intra-arterial chemotherapy
HIPEC	Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy
HNPCC	Hereditäres Koloektales Karzinom ohne Polyposis
HR	Hazard Ratio
HRAS	Harvey rat sarcoma viral oncogene homolog
HRQoL	Health-related Quality of Life
HTA	Health Technology Assessments
IFL	Irinotecan + Folinsäure + 5-Fluorouracil
IgG	Immunglobulin G
IHC	Immunhistochemische Untersuchung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IV	Intravenös
KI	Konfidenzintervall
KRAS	Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog

LoE	Level of Evidence
LV	Lederfolin
MAB	Monoclonal Kolorektalkarzinom
mCRC	metastasierendes Kolorektalkarzinom
MDT	Multidisciplinary team
MEK	MP-Kinase MEK1 und MEK2 Inhibitor
MERGE	Method for Evaluating Reserch and Guideline Evidence
MMR	Mismatch-repair Gen
MMRd	defekte Mismatch Reparatur
MMRp	profiziente Mismatch Reparatur
MRI	Magnetic resonance imaging
MSI	Mikrosatelliteninstabilität
MSS	Mikrosatellitenstabilität
MT	Mutant
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NRAS	Neuroblastoma RAS viral oncogene homolog
OR	Odds Ratio
ORR	Overall response rate
OS	Overall survival
PD	Programmed death
PFS	Progression free survival
PR	Partial Response
QoL	Quality of Life
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie/n
RR	Relatives Risiko
SD	Stable disease
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TKI	Tyrosine kinase inhibitor
TRIP	Turn Research into Practice Database
UGT1A1	UDP-Glucuronosyltransferase 1 Polypeptid A1
VEGF	Vascular endothelial growth factor
VEGFi	Vascular endothelial growth factor inhibitor
WHO	World Health Organization
WT	wild-type

1 Indikation

Lonsurf wird angewendet in Kombination mit Bevacizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (KRK), die zuvor bereits zwei systemische Therapien erhalten haben.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Kolorektalkarzinom* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.startpage.com>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Die Erstrecherche wurde am 21.04.2022 durchgeführt, die folgende am 24.11.2022. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 2599 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt drei Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Reviews identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Chen D et al., 2018 [2].

Efficacy and safety of TAS-102 in refractory metastatic colorectal cancer: a meta-analysis

Fragestellung

This meta-analysis is designed to assess the efficacy and safety of TAS-102 in patients with mCRC.

Methodik

Population:

- Patients with refractory mCRC

Intervention:

- TAS-102 (Trifluridine/tipiracil)

Komparator:

- Standard Chemotherapy

Endpunkte:

- OS, PFS

Recherche/Suchzeitraum:

- Until 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration's tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 3

Charakteristika der Population:

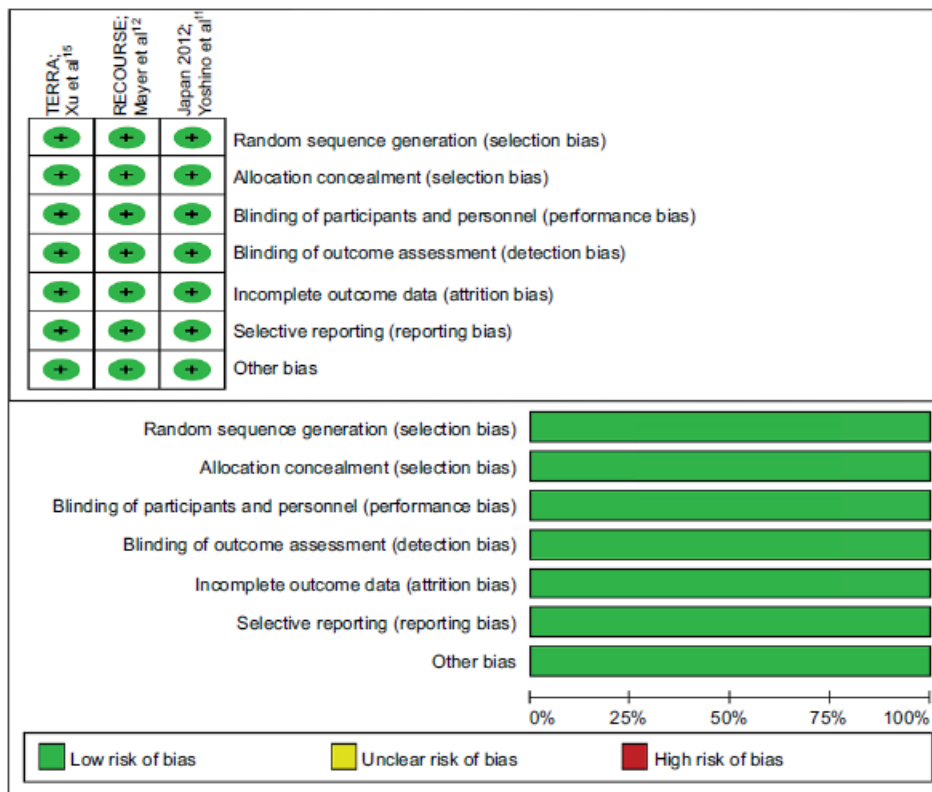
Table 1 Characteristics of three RCTs

Trials	Arms	Study phase	Primary end point	Patients enrolled	ECOG PS	Sample size	Average age (years)	Histology	KRAS mutational status		Time since diagnosis of first metastasis (months)	
									Wild type	Mutant	<18	≥18
Japan 2012; Yoshino et al ¹¹	TAS-102	II	OS	Refractory or intolerant to standard chemotherapies*	0–2	112	63	Adenocarcinoma	54	45	NR	NR
	Placebo								24	26	NR	NR
RECURSE; Mayer et al ¹²	TAS-102	III	OS	Refractory or intolerant to standard chemotherapies*	0–I	534	63	Adenocarcinoma	262	272	111	423
	Placebo								131	135	55	211
TERRA; Xu et al ¹³	TAS-102	III	OS	Refractory or intolerant to standard chemotherapies*	0–I	271	58	Adenocarcinoma	172	99	134	137
	Placebo								85	50	52	83

Notes: *Patients have received chemotherapy with each of the following agents: fluoropyrimidine, oxaliplatin and irinotecan. The blue shading highlights that the primary endpoint is critical to assessing the accuracy of RCTs results, and that the meta-analysis also considers the consistency of the primary endpoint for pooled outcomes.

Abbreviations: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; NR, not reported; OS, overall survival; RCT, randomized controlled trial.

Qualität der Studien:



Studienergebnisse:

- OS
 - OS was the primary end point of three trials, and the pooled HR showed that TAS-102 decreased the risk of death by 30% compared with placebo (HR 0.70, 95% CI 0.62–0.79, I²=24%; Figure 3). The subgroup analyses were performed. Remarkably, TAS-102 had statistically significant OS benefits in patients with both KRAS mutation (HR 0.76, 95% CI 0.63–0.92, I²=44%) and wild-type KRAS (HR 0.66, 95% CI 0.55–0.79, I²=2%; Figure 4). TAS-102 prolonged OS in patients whether with one or two metastatic sites (HR 0.75, 95% CI 0.62–0.90, I²=20%) or more than three metastatic sites (HR 0.67, 95% CI 0.55–0.83, I²=0%). Interestingly, patients with >18 months since diagnosis of the first metastasis had OS improvement (HR 0.65, 95% CI 0.55–0.77, I²=0%), but the benefit was not observed in patients with <18 months since diagnosis of the first metastasis (HR 0.85, 95% CI 0.66–1.11, I²=0%).

- Progression-free survival (PFS)
 - PFS was significantly improved in patients who were treated with TAS-102 (HR 0.46, 95% CI 0.40–0.52, $I_2=0\%$; Figure 5). No more relevant data were recorded about PFS
 - in the subgroup patients, so we could not perform deeper subgroup analysis.

Anmerkung/Fazit der Autoren

TAS-102 plays a significant role in improving OS and PFS with a favorable safety profile in mCRC patients who are refractory or intolerant to standard treatment including fluorouracil, irinotecan, oxaliplatin, anti-VEGF and anti-EGFR. According to subgroup analysis results, these effects are not related to KRAS gene status and the number of metastatic sites. However, patients who have been >18 months since the diagnosis of first metastases seem to have survival benefits, which requires further researches to explore. In a word, TAS- 102 is a viable option in salvage therapy.

Kommentare zum Review

- Limitation: Nur drei eingeschlossene Studien

3.3 Leitlinien

Morris, V. K. et al., 2022 [3].

American Society of Clinical Oncology

Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: ASCO Guideline

Zielsetzung/Fragestellung

This guideline provides a review of the evidence for areas of uncertainty in the treatment of mCRC, including indications for targeted therapy, and treatment options for oligometastatic and liver-limited disease.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Keine Konsensusprozesse angewendet, externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed and Cochrane Library until June 20, 2022.

LoE

TABLE A2. Recommendation Rating Definitions

Term	Definitions
Quality of evidence	
High	We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect
Moderate	We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low	Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect
Very low	We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

GoR

Strength of recommendation	
Strong	<p>In recommendations for an intervention, the desirable effects of an intervention outweigh its undesirable effects</p> <p>In recommendations against an intervention, the undesirable effects of an intervention outweigh its desirable effects</p> <p>All or almost all informed people would make the recommended choice for or against an intervention</p>
Weak	<p>In recommendations for an intervention, the desirable effects probably outweigh the undesirable effects, but appreciable uncertainty exists</p> <p>In recommendations against an intervention, the undesirable effects probably outweigh the desirable effects, but appreciable uncertainty exists. Most informed people would choose the recommended course of action, but a substantial number would not</p>

Empfehlungen

Clinical Question 4

For patients with previously treated BRAF V600E–mutant mCRC, does treatment with encorafenib plus cetuximab result in better outcomes compared with chemotherapy plus targeted therapy?

Recommendation 4.1. Encorafenib plus cetuximab should be offered to patients with previously treated BRAF V600E–mutant mCRC that has progressed after at least one previous line of therapy (Type: Evidence-based, benefits outweigh harms; Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Strong).

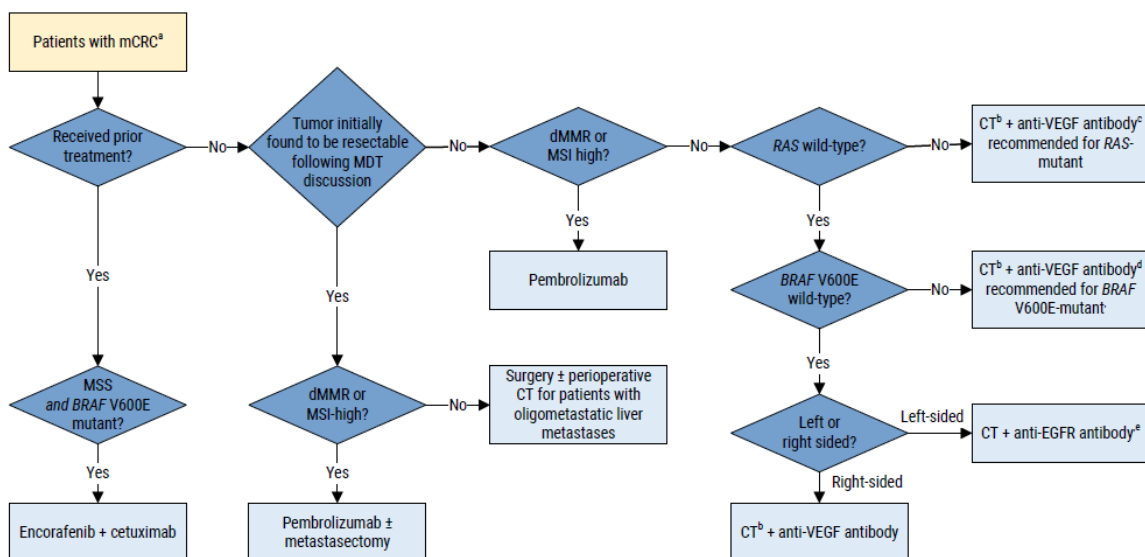
Literature review.

Approximately 8% of patients with mCRC have BRAF V600E mutations, and these patients have poorer prognoses compared with patients with wild-type disease.⁵⁵ The BEACON phase III RCT with 441 patients met the inclusion criteria for treatment options for patients with previously treated BRAF V600E mCRC.⁵⁶ In the encorafenib plus cetuximab group, 95% received prior oxaliplatin, and within the control group (cetuximab plus irinotecan-based chemotherapy), 91% received prior oxaliplatin.⁵⁷ Nine percent and five percent within the encorafenib plus cetuximab group and the chemotherapy group were MSI-H, respectively. OS (HR, 0.61; 95% CI, 0.48 to 0.77), PFS (HR, 0.44; 95% CI, 0.35 to 0.55), and ORR (RR, 13.18; 95% CI, 4.64 to 37.42) were significantly improved in the encorafenib plus cetuximab group, compared with cetuximab plus chemotherapy. There were significantly fewer grade 3 or greater adverse events in the encorafenib plus cetuximab group, compared with the control group (Data Supplement).

Clinical interpretation.

On the basis of positive results from the BEACON trial, the Expert Panel agrees that the combination of BRAF inhibitor encorafenib plus anti-EGFR monoclonal antibodies cetuximab or panitumumab are recommended for patients with BRAF V600E-mutant mCRC previously treated with chemotherapy.

Systemic Therapy for Metastatic Colorectal Cancer (mCRC) Algorithm



^a Decisions regarding treatment options and sequencing for all patients with mCRC should be made within the context of an MDT.
^b Doublet CT should be offered, or triplet CT may be offered. Shared decision-making is recommended, including a discussion of the potential for benefit and risk of harm; while survival and recurrence outcomes are improved, grade 3 or greater adverse events are more frequent with triplet CT, compared to doublet CT.
^c Anti-EGFR therapy is not recommended for patients with RAS-mutant mCRC.
^d Anti-EGFR therapy is not recommended as a lone biologic agent for treatment-naïve patients with BRAF V600E-mutant mCRC.
^e Although anti-EGFR therapy is preferred, anti-VEGF therapy remains an active treatment option for patients with left-sided treatment-naïve RAS wild-type mCRC.
Abbreviations: CT: chemotherapy; dMMR: deficient mismatch repair; Doublet CT: FOLFOX, CAPOX or FOLFIRI. MDT: multidisciplinary team; MSI: microsatellite instability; MSS: microsatellite stable; Triplet CT: FOLFOXIRI.

This algorithm is derived from recommendations in *Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: ASCO Guideline*. This is a tool based on an ASCO Guideline and is not intended to substitute for the independent professional judgment of the treating physician. Practice guidelines do not account for individual variation among patients. This tool does not purport to suggest any particular course of medical treatment. Use of the guideline and this tool are voluntary.

www.asco.org/gastrointestinal-cancer-guidelines ©American Society of Clinical Oncology 2022. All rights reserved.
 For licensing opportunities, contact licensing@asco.org

55. Van Cutsem E, Huijberts S, Grothey A, et al: Binimetinib, encorafenib, and cetuximab triplet therapy for patients with BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer: Safety lead-in results from the phase III BEACON colorectal cancer study. *J Clin Oncol* 37:1460-1469, 2019

56. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, et al: Encorafenib, binimetinib, and cetuximab in BRAF V600E-mutated colorectal cancer. *N Engl J Med* 381:1632-1643, 2019

57. Scott Kopetz DA, Grothey A, Van Cutsem E, et al: Overall survival (OS) with encorafenib (enco) 1 cetuximab (cetux) in BEACON CRC: Effect of prior therapy for

Alberta Health Services, 2021 [1].

Alberta Health Services (AHS)

Metastatic colorectal cancer.

Zielsetzung/Fragestellung

What are the recommended treatment regimens for adult patients with metastatic colorectal cancer?

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium; trifft zu
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt; trifft zu
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz; trifft zu
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt; trifft zu
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt; trifft zu
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed and MEDLINE from 1990 forward

LoE/GoR

Levels of Evidence

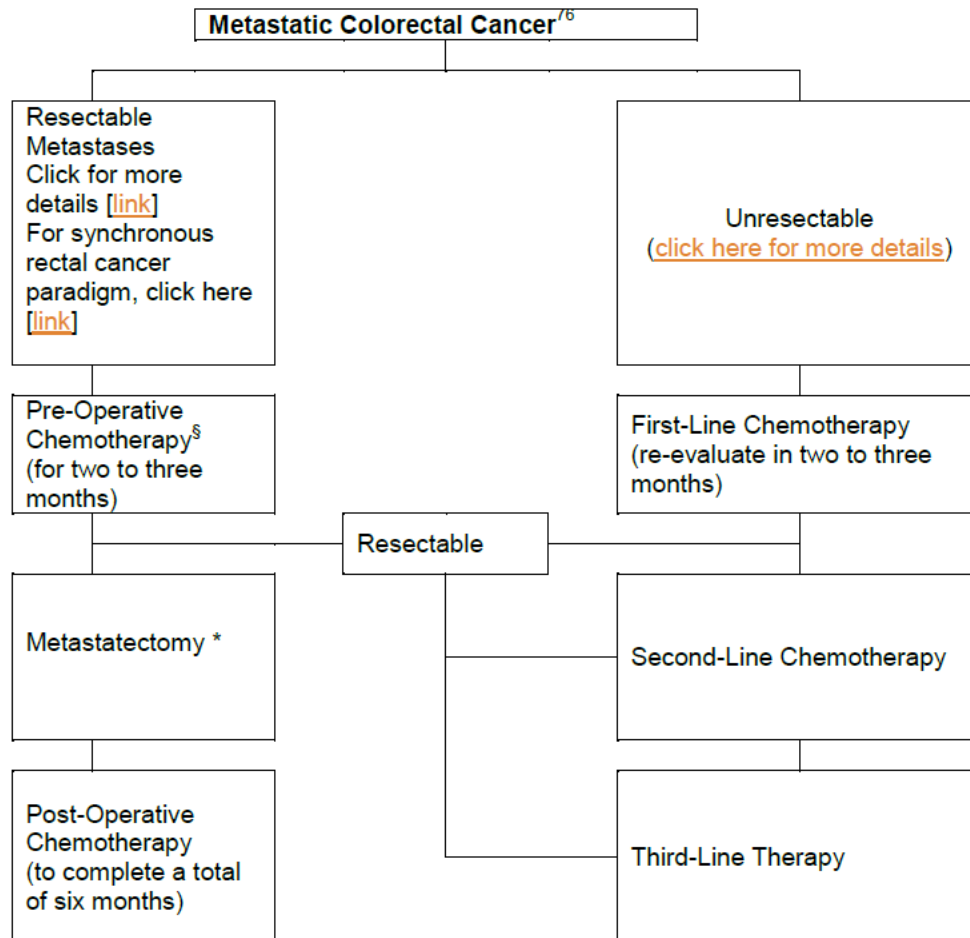
I	Evidence from at least one large randomized, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomized trials without heterogeneity
II	Small randomized trials or large randomized trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity
III	Prospective cohort studies
IV	Retrospective cohort studies or case-control studies
V	Studies without control group, case reports, expert opinion

Strength of Recommendations

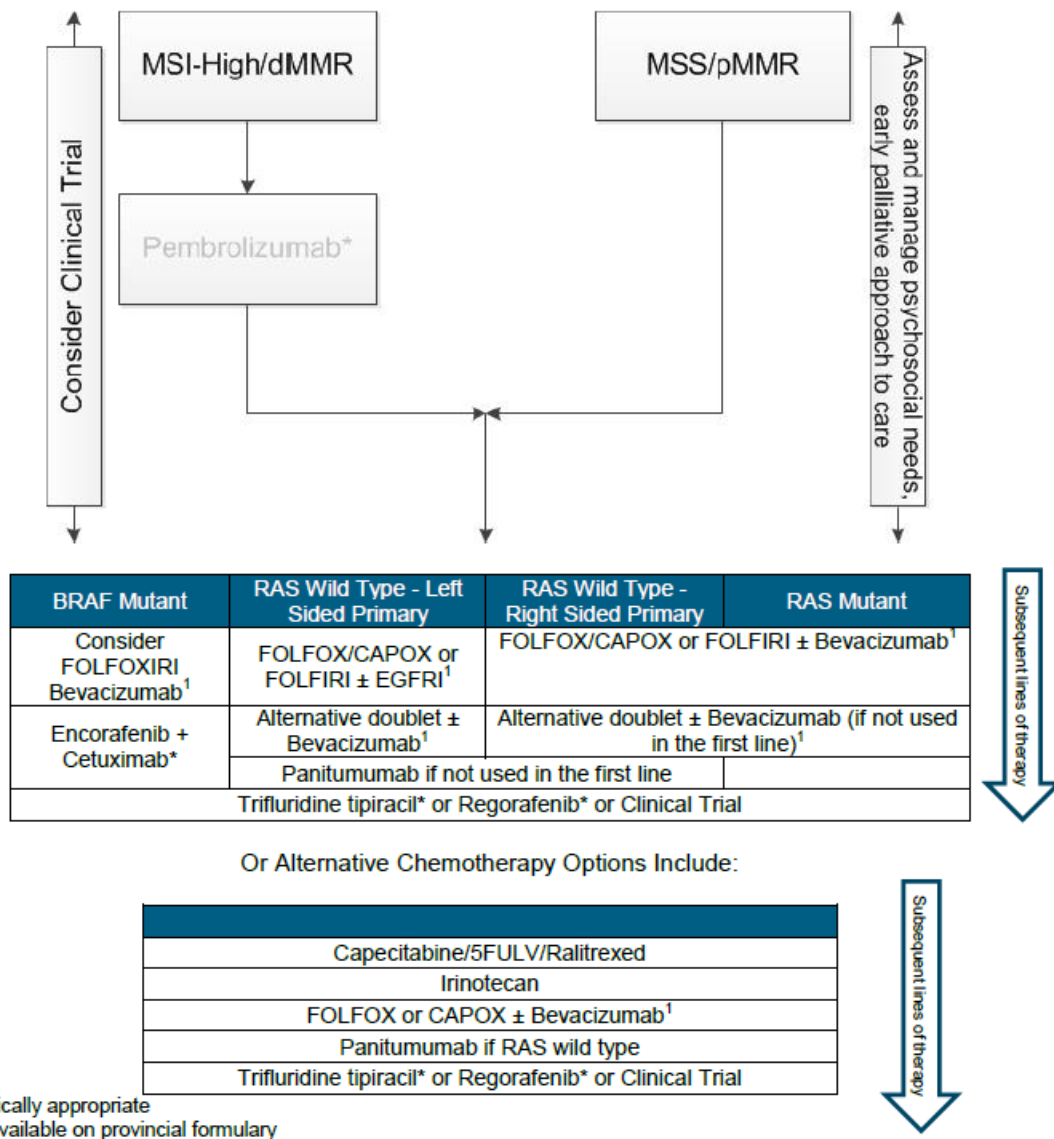
A	Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit; strongly recommended
B	Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit; generally recommended
C	Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs, etc.); optional
D	Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome; generally not recommended
E	Strong evidence against efficacy or for adverse outcome; never recommended

Recommendations

- Algorithm for metastatic cancer treatment



- Chemotherapy options for Unresectable Metastatic Colorectal Cancer Consider an Early Palliative Approach to Care



- 4. Standard palliative chemotherapy regimens to consider are described in Table 2.

Table 2. Palliative Chemotherapy Regimens for Patients with Metastatic Colorectal Cancer.

Regimen	Details
FOLFIRI ¹²	<ul style="list-style-type: none"> • Involves the administration of Irinotecan (180 mg/m² IV) and Leucovorin (400 mg/m² IV) concurrently over two hours followed by 5-Fluorouracil (400 mg/m² IV bolus and then an IV infusion of 2,400 mg/m² over forty-six hours) in every two-week cycle. This regimen requires placement of a port, central venous catheter (CVC), or peripherally inserted central catheter (PICC). • For patients who have complications with, or contraindications to, placement of a port, CVC, or PICC along with the capacity to tolerate the potential for
	<p>greater toxicity, consider CAPIRI (administers Irinotecan 200 mg/m² IV over ninety minutes followed by Capecitabine 800 mg/m² PO Q12h for fourteen days in every twenty-one day cycle).⁷⁸</p> <ul style="list-style-type: none"> • Supplement with Bevacizumab, where appropriate (see below). • Consider a switch to FOLFOX6 (or CAPOX) at progression, provided it is medically reasonable and the patient wishes further therapy. The sequence of FOLFIRI followed by FOLFOX6 is equivalent to the sequence of FOLFOX6 followed by FOLFIRI¹². • Due to Oxaliplatin's propensity to cause a cumulative peripheral sensory neuropathy, consider a non-Oxaliplatin-containing regimen before an Oxaliplatin-based regimen. <p>Irinotecan should be considered relatively contraindicated (or consider a dose modification) for patients with an elevated bilirubin due to metastatic disease or Gilbert's syndrome</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gilbert's syndrome results from impaired activity of uridine diphosphate glucuronyl-transferase isoform 1A1 (UGT_{1A1}). It delays the metabolism of <u>Irinotecan</u> and thereby increases the risk of severe toxicity.
CAPOX and FOLFOX6 ¹²⁻¹⁴	<ul style="list-style-type: none"> • CAPOX involves the administration of Oxaliplatin (130 mg/m² IV over two hours) and Capecitabine 1,000 mg/m² PO Q12h for fourteen days in every twenty-one day cycle. • FOLFOX6 involves the administration of Oxaliplatin (100 mg/m² IV) and Leucovorin (400 mg/m² IV) concurrently over two hours followed by 5-Fluorouracil (400 mg/m² IV bolus and then an intravenous infusion of 2,400 mg/m² over forty-six hours) in every two-week cycle. This regimen requires placement of a port, central venous catheter (CVC), or peripherally inserted central catheter (PICC). • Supplement with Bevacizumab, where appropriate (see below). • Consider a switch to FOLFIRI or Irinotecan at progression, provided it is medically reasonable and the patient wishes further therapy. The sequence of FOLFIRI followed by FOLFOX6 is equivalent to the sequence of FOLFOX6 followed by FOLFIRI¹². • Due to Oxaliplatin's propensity to cause a cumulative peripheral sensory neuropathy, consider a non-Oxaliplatin-containing regimen before an Oxaliplatin-based regimen. • For patients with persistent grade ≥ 2 peripheral neuropathy, considering holding or reducing the doses of Oxaliplatin.
FOLFOXIRI ¹⁵	<ul style="list-style-type: none"> • Involves the administration of a 90 minute infusion of Irinotecan (165 mg/m²), a 120 minute infusion of Oxaliplatin (85 mg/m²), and a concomitant 120 minute infusion of Leucovorin (400 mg/m²), followed by a 48-hour continuous infusion 5-Fluorouracil (total dose 3200 mg/m²) in every two-week cycle. This regimen requires placement of a port, central venous catheter (CVC), or peripherally inserted central catheter (PICC). • Supplement with Bevacizumab, where appropriate (see below). • FOLFOXIRI is usually reserved for patients with excellent performance status

Regimen	Details															
	as the progression free survival and overall survival improvement associated with FOLFOXIRI and Bevacizumab in the TRIBE study were accompanied with increased toxicity ¹⁵ .															
Capecitabine ¹⁶	<ul style="list-style-type: none"> • Involves the administration of Capecitabine 1,250 mg/m² PO Q12h for fourteen days in every twenty-one day cycle. Refer to "Capecitabine: A Guide for Patient Care." • Supplement with Bevacizumab, where appropriate (see below). 															
Irinotecan ¹⁷	<ul style="list-style-type: none"> • Involves the administration of Irinotecan (350 mg/m² IV over ninety minutes) in every three-week cycle. • Decrease the dose by 20% for patients over seventy years of age or for patients who have received prior radiotherapy to the pelvis. <p>Irinotecan should be considered relatively contraindicated (or consider a dose modification) for patients with an elevated bilirubin due to metastatic disease or Gilbert's syndrome</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gilbert's syndrome results from impaired activity of uridine diphosphate glucuronyl-transferase isoform 1A1 (UGT_{1A1}). It delays the metabolism of <u>Irinotecan</u> and thereby increases the risk of severe toxicity. 															
5-Fluorouracil (simplified LV5FU2)	<ul style="list-style-type: none"> • Involves the administration of Leucovorin (400 mg/m² IV over two hours) followed by 5-Fluorouracil (400 mg/m² IV bolus and then an intravenous infusion of 2,400 mg/m² over forty-six hours) in every two-week cycle. • This regimen requires placement of a port, central venous catheter (CVC), or peripherally inserted central catheter (PICC). • Supplement with Bevacizumab, where appropriate (see below). 															
Raltitrexed ¹⁸	<ul style="list-style-type: none"> • Considered for patients intolerant of 5-Fluorouracil • Involves the administration of Raltitrexed IV at a dose and frequency that is based on the patient's creatinine clearance. <table border="1" data-bbox="485 1077 1347 1323"> <thead> <tr> <th>Creatinine Clearance</th> <th>Dose as Percentage of 3 mg/m²</th> <th>Interval</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>> 65 mL/minute</td> <td>100%</td> <td>Q3weeks</td> </tr> <tr> <td>55 to 65 mL/minute</td> <td>75%</td> <td>Q4weeks</td> </tr> <tr> <td>25 to 54 mL/minute</td> <td>% Equivalent to Creatinine Clearance</td> <td>Q4weeks</td> </tr> <tr> <td>< 25 mL/minute</td> <td>No therapy</td> <td>Not applicable</td> </tr> </tbody> </table>	Creatinine Clearance	Dose as Percentage of 3 mg/m ²	Interval	> 65 mL/minute	100%	Q3weeks	55 to 65 mL/minute	75%	Q4weeks	25 to 54 mL/minute	% Equivalent to Creatinine Clearance	Q4weeks	< 25 mL/minute	No therapy	Not applicable
Creatinine Clearance	Dose as Percentage of 3 mg/m ²	Interval														
> 65 mL/minute	100%	Q3weeks														
55 to 65 mL/minute	75%	Q4weeks														
25 to 54 mL/minute	% Equivalent to Creatinine Clearance	Q4weeks														
< 25 mL/minute	No therapy	Not applicable														
Bevacizumab ¹ 6,19-23	<ul style="list-style-type: none"> • Bevacizumab interrupts VEGF-mediated angiogenesis — a critical factor in tumor growth and progression. It is thought to decrease the interstitial pressure in tumors, to normalize tumor vasculature, and to improve the delivery of chemotherapy. • Bevacizumab is contraindicated in patients with: <ul style="list-style-type: none"> · Radiological or clinical evidence of invasion of the tumor into a major blood vessel; · Major surgical procedure or significant trauma within preceding twenty-eight days; · Major surgical procedure anticipated within forthcoming four to six weeks; 															

Regimen	Details																																												
	<ul style="list-style-type: none"> - Uncontrolled hypertension; - Clinically significant cardio- or cerebro-vascular disease (e.g.: myocardial infarction or cerebrovascular accident within six months, unstable angina, congestive heart failure, use of a thrombolytic agent within six months, serious dysrhythmia); - Inherited bleeding diathesis, coagulopathy, or esophageal varices; - Significant proteinuria or renal dysfunction; - Non-healing wound, ulcer, or bone fracture; - Metastases within central nervous system or ophthalmologic abnormalities; and - Pregnancy, lactation, or childbearing potential without effective contraception. <ul style="list-style-type: none"> • If the medical oncologist feels the benefits outweigh the risks, it may be combined with chemotherapy in patients with a good performance status (ECOG ≤2). It can be administered over ten minutes at 5 mg/kg IV (Q2week chemotherapy schedule) or over fifteen minutes at 7.5 mg/kg IV (Q3week chemotherapy schedule). <table border="1" style="margin: 10px auto; border-collapse: collapse; width: 80%;"> <thead> <tr> <th rowspan="2" style="background-color: #005596; color: white;">Toxicities</th> <th colspan="2" style="background-color: #005596; color: white;">Summary Incidence</th> <th colspan="2" style="background-color: #005596; color: white;">Relative Risk</th> </tr> <tr> <th style="background-color: #005596; color: white;">All-Grade Events</th> <th style="background-color: #005596; color: white;">High-Grade Events</th> <th style="background-color: #005596; color: white;">All-Grade Events</th> <th style="background-color: #005596; color: white;">High-Grade Events</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Arterial Thromboembolic Events¹⁹</td> <td>3.3%</td> <td>2.0%</td> <td>HR 2.08</td> <td>HR 1.29</td> </tr> <tr> <td> Cardiac Ischemia</td> <td></td> <td>1.5%</td> <td></td> <td>HR 2.14</td> </tr> <tr> <td> Cerebrovascular Ischemia</td> <td></td> <td>1.2%</td> <td></td> <td>HR 1.37</td> </tr> <tr> <td>Proteinuria²²</td> <td>—</td> <td>1.0%</td> <td>HR 1.40</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>Hypertension²²</td> <td>—</td> <td>8.7%</td> <td>—</td> <td>HR 3.00</td> </tr> <tr> <td>Wound Healing Complications^{20,21,24}</td> <td>4.9%</td> <td>3.7%</td> <td>—</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>Gastrointestinal Perforation²⁵</td> <td>—</td> <td>0.9%</td> <td>—</td> <td>HR 2.15</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> • Discrepant results exist as to the risk of venous thromboembolic events^{23,26} • It is not indicated for monotherapy and it is currently not funded by the Alberta Health Services Cancer Drug Benefit Program for treatment beyond progression. <ul style="list-style-type: none"> • Refer to the Bevacizumab Administration Guidelines. 	Toxicities	Summary Incidence		Relative Risk		All-Grade Events	High-Grade Events	All-Grade Events	High-Grade Events	Arterial Thromboembolic Events ¹⁹	3.3%	2.0%	HR 2.08	HR 1.29	Cardiac Ischemia		1.5%		HR 2.14	Cerebrovascular Ischemia		1.2%		HR 1.37	Proteinuria ²²	—	1.0%	HR 1.40	—	Hypertension ²²	—	8.7%	—	HR 3.00	Wound Healing Complications ^{20,21,24}	4.9%	3.7%	—	—	Gastrointestinal Perforation ²⁵	—	0.9%	—	HR 2.15
Toxicities	Summary Incidence		Relative Risk																																										
	All-Grade Events	High-Grade Events	All-Grade Events	High-Grade Events																																									
Arterial Thromboembolic Events ¹⁹	3.3%	2.0%	HR 2.08	HR 1.29																																									
Cardiac Ischemia		1.5%		HR 2.14																																									
Cerebrovascular Ischemia		1.2%		HR 1.37																																									
Proteinuria ²²	—	1.0%	HR 1.40	—																																									
Hypertension ²²	—	8.7%	—	HR 3.00																																									
Wound Healing Complications ^{20,21,24}	4.9%	3.7%	—	—																																									
Gastrointestinal Perforation ²⁵	—	0.9%	—	HR 2.15																																									
EGFR inhibitor and chemotherapy ²⁷⁻²⁹	<ul style="list-style-type: none"> • First-line anti-EGFR therapies may include: <ol style="list-style-type: none"> a. Cetuximab with FOLFIRI²⁷ b. Panitumumab with FOLFOX²⁸ c. Panitumumab with FOLFIRI (based on extrapolation from data in second-line treatment)²⁹ 																																												
	<ul style="list-style-type: none"> • EGFR inhibitors should not be given with bevacizumab as clinical trials with combinations of both EGFR inhibitor and bevacizumab give worse outcome^{30,31}. • Refer to Panitumumab and Cetuximab: Toxicity Management Guidelines 																																												

- 8. Whether treatment is with combination chemotherapy or sequential monotherapy (with or without Bevacizumab) depends upon the patient's goals, their physical status, and other life circumstances, as assessed by their treating oncologist. Sequences of therapy may include:
 - a. FOLFIRI followed by CAPOX/FOLFOX6
 - b. CAPOX/FOLFOX6 followed by FOLFIRI or Irinotecan
 - c. Capecitabine followed by Irinotecan followed by CAPOX/FOLFOX6

- 9. In the situation where a liver metastatectomy would be facilitated by a reduction in the size of the liver metastasis, patients should only be treated with chemotherapy until optimal resectability rather than to maximal response or progression. Only a limited number of cycles of chemotherapy should be delivered so as to minimize the consequences to the liver and their adverse effects. Oxaliplatin-based therapy is less likely to impact on post-metastatectomy mortality than Irinotecan-based therapy³⁹.
- 14. Patients who have progressed on all standard therapy should be encouraged to participate in clinical trials.
- The following trials have been conducted in patients who have progressed on or were intolerant to a fluoropyrimidine, oxaliplatin, irinotecan, bevacizumab, and an EGFR inhibitor (if KRAS/NRAS wild type):
- The phase III CORRECT trial randomized 760 patients who progressed on standard therapy to best supportive care with placebo or regorafenib. OS for patients on regorafenib was 6.4 months versus 5.0 months for the placebo arm (HR 0.77, 95% CI 0.64–0.94, p=0.005). PFS improved modestly but significantly (1.9 months versus 1.7 months; HR 0.49, 95% CI 0.42 – 0.58, p<0.000001). The most common adverse events observed in the trial were hand-foot skin reactions (17%), fatigue (10%), hypertension (7%), diarrhea (7%) and rash/desquamation (6%). Regorafenib is currently not funded by the Alberta Health Services Outpatient Cancer Drug Benefit Program.
- The phase III RECURSE trial randomized 800 patients to trifluridine-tipiracil or placebo. Median OS was significantly prolonged in patients treated with trifluridine-tipiracil compared to placebo (7.1 versus 5.3 months, HR 0.68, 95% CI 0.58- 0.81; P<0.001), and this benefit was irrespective of prior regorafenib use. Trifluridine-tipiracil is currently not funded by the Alberta Health Services Outpatient Cancer Drug Benefit Program⁴⁰

Referenzen aus Leitlinien

1. Kanas GP, Taylor A, Primrose JN, Langeberg WJ, Kelsh MA, Mowat FS, et al. Survival after liver resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. *Clin Epidemiol* 2012;4:283-301.
6. Berber E, Pelley R, Siperstein AE. Predictors of survival after radiofrequency thermal ablation of colorectal cancer metastases to the liver: a prospective study. *J Clin Oncol* 2005 Mar 1;23(7):1358-1364.
12. Tournigand C, Andre T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004 Jan 15;22(2):229-237.
13. Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008 Apr 20;26(12):2006-2012.
14. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, Fuchs CS, Ramanathan RK, Williamson SK, et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004 Jan 1;22(1):23-30.
15. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, Lupi C, Sensi E, Lonardi S, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol* 2015 Oct;16(13):1306-1315.
16. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004 Jun 3;350(23):2335-2342.
17. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007 Apr 20;25(12):1539-1544.
18. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008 Apr 20;26(12):2013-2019.

19. Ranpura V, Hapani S, Chuang J, Wu S. Risk of cardiac ischemia and arterial thromboembolic events with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Acta Oncol* 2010 Apr;49(3):287-297.
20. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, Sharif S, Colangelo LH, Lopa SH, et al. Initial safety report of NSABP C-08: A randomized phase III study of modified FOLFOX6 with or without bevacizumab for the adjuvant treatment of patients with stage II or III colon cancer. *J Clin Oncol* 2009 Jul 10;27(20):3385-3390.
21. Bose D, Meric-Bernstam F, Hofstetter W, Reardon DA, Flaherty KT, Ellis LM. Vascular endothelial growth factor targeted therapy in the perioperative setting: implications for patient care. *Lancet Oncol* 2010 Apr;11(4):373-382.
22. Zhu X, Wu S, Dahut WL, Parikh CR. Risks of proteinuria and hypertension with bevacizumab, an antibody against vascular endothelial growth factor: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2007 Feb;49(2):186-193.
23. Nalluri SR, Chu D, Keresztes R, Zhu X, Wu S. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA* 2008 Nov 19;300(19):2277-2285.
24. Okines A, Puerto OD, Cunningham D, Chau I, Van Cutsem E, Saltz L, et al. Surgery with curative-intent in patients treated with first-line chemotherapy plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer First BEAT and the randomised phase-III NO16966 trial. *Br J Cancer* 2009 Oct 6;101(7):1033-1038.
25. Hapani S, Chu D, Wu S. Risk of gastrointestinal perforation in patients with cancer treated with bevacizumab: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2009 Jun;10(6):559-568.
26. Hurwitz HI, Saltz LB, Van Cutsem E, Cassidy J, Wiedemann J, Sirzen F, et al. Venous thromboembolic events with chemotherapy plus bevacizumab: a pooled analysis of patients in randomized phase II and III studies. *J Clin Oncol* 2011 May 1;29(13):1757-1764.
27. Van Cutsem E, Kohne CH, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien CR, Makhson A, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009 Apr 2;360(14):1408-1417.
28. Douillard JY, Oliner KS, Siena S, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013 Sep 12;369(11):1023-1034.
29. Peeters M, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, Hotko Y, et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010 Nov 1;28(31):4706-4713.
30. Saltz L, Badarinarath S, Dakhil S, Bienvenu B, Harker WG, Birchfield G, et al. Phase III trial of cetuximab, bevacizumab, and 5-fluorouracil/leucovorin vs. FOLFOX-bevacizumab in colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2012 Jun;11(2):101-111.
31. Tol J, Koopman M, Cats A, Rodenburg CJ, Creemers GJ, Schrama JG, et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009 Feb 5;360(6):563-572.
32. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, Zalberg JR, Tu D, Au HJ, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2007 Nov 15;357(20):2040-2048.
33. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Tu D, Tebbutt NC, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008 Oct 23;359(17):1757-1765.
34. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, Humblet Y, Hendlisz A, Neyns B, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007 May 1;25(13):1658-1664.
35. Amado RG, Wolf M, Peeters M, Van Cutsem E, Siena S, Freeman DJ, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008 Apr 1;26(10):1626-1634.
36. Loupakis F, Cremolini C, Salvatore L, Masi G, Sensi E, Schirripa M, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab as first-line treatment in BRAF mutant metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2014 Jan;50(1):57-63.
37. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, Van Cutsem E, Desai J, Yoshino T, et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2019 Oct 24;381(17):1632-1643.
38. Corcoran RB, Andre T, Atreya CE, Schellens JHM, Yoshino T, Bendell JC, et al. Combined BRAF, EGFR, and MEK Inhibition in Patients with BRAF(V600E)-Mutant Colorectal Cancer. *Cancer Discov* 2018 Apr;8(4):428-443.
39. Vauthey JN, Pawlik TM, Ribero D, Wu TT, Zorzi D, Hoff PM, et al. Chemotherapy regimen predicts steatohepatitis and an increase in 90-day mortality after surgery for hepatic colorectal metastases. *J Clin Oncol* 2006 May 1;24(13):2065-2072.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 11 of 12, November 2022) am 24.11.2022

#	Suchfrage
1	[mh ^"colorectal neoplasms"]
2	(colon OR colorectal OR rectal):ti,ab,kw
3	(cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma*):ti,ab,kw
4	#1 OR (#2 AND #3)
5	#4 with Cochrane Library publication date from Nov 2017 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 24.11.2022

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 02.01.2020.

#	Suchfrage
1	colorectal neoplasms/therapy[majr]
2	colon[tiab] OR colorectal[tiab] OR rectal[tiab]
3	tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab]
4	#2 AND #3
5	((#4) AND ((treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab])))
6	#1 OR #5
7	neoplasm metastasis[mh] OR advanced[tiab] OR metastat*[tiab] OR metastas*[tiab] OR recurren*[tiab] OR unresectab*[tiab]
8	#6 AND #7
9	((#8) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta] OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR

#	Suchfrage
	validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR ((((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))))))))))
10	((#9) AND ("2017/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
11	(#10) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 24.11.2022

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	colorectal neoplasms[majr]
2	colon[ti] OR colorectal[ti] OR rectal[ti]
3	tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab]
4	#1 OR (#2 AND #3)
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
6	((#5) AND ("2017/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 24.11.2022

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- National Cancer Institute (NCI)

- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Alberta Health Services (AHS)**. Metastatic colorectal cancer [online]. 02.2021. Edmonton (CAN): AHS; 2021. [Zugriff: 28.11.2022]. (Clinical practice guideline GI-003, Version 12). URL: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gi003-colorectal-metastatic.pdf>.
2. **Chen D, Wu YS, Lin H, Wang Y, Li L, Zhang T**. Efficacy and safety of TAS-102 in refractory metastatic colorectal cancer: a meta-analysis. *Cancer Manag Res* 2018;10:2915-2924.
3. **Morris VK, Kennedy EB, Baxter NN, Benson AB, 3rd, Cercek A, Cho M, et al**. Treatment of metastatic colorectal cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2022;Jco2201690.

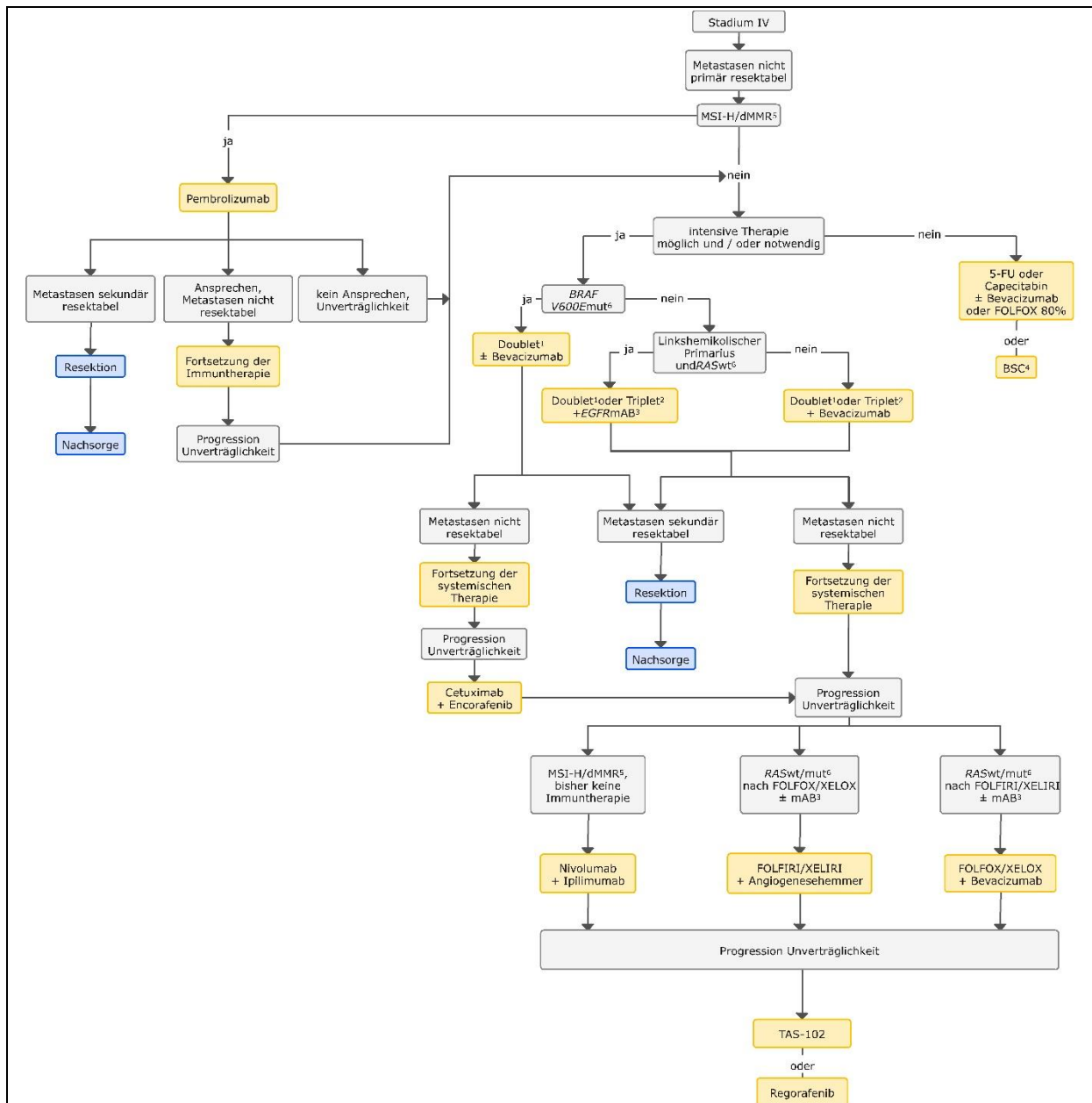
-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al**. PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C**. PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Verfahrens-Nr.: 2022-B-348

Verfasser	
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie	
Datum der Erstellung	22. Februar 2023

Indikation
Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (KRK), die zuvor bereits zwei systemische Therapien erhalten haben
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
<p>Zusammenfassung</p> <p>Die Formulierung der Anfrage entspricht nicht dem Versorgungsalltag. Dort sind weniger die Anzahl der Vortherapien als die Art der spezifisch eingesetzten Arzneimittel auf der Basis der Biologie der Erkrankung sowie der Grund für das Absetzen der Therapien (Progression versus kumulative Toxizität) entscheidend.</p> <p>Für Patientinnen und Patienten (Pat.), deren Tumorerkrankung nach einer Zweitlinientherapie fortschreitet, wird die weitere Behandlung von der Vortherapie, vom Therapieziel, dem <i>BRAF</i>- sowie dem <i>RAS</i>-Status und dem <i>MSI</i>-Status bestimmt. Die Therapie erfolgt individualisiert nach ärztlicher Maßgabe.</p> <p>Stand des Wissens</p> <p>Auch nach unterschiedlichen und intensiven Vortherapien sind viele Pat. mit fortgeschrittenem, metastasiertem, kolorektalem Karzinom in einem guten Allgemeinzustand und haben einen Therapiewunsch [1, 2]. Die weitere Behandlung wird von der Art, Dauer und der Effektivität der Vortherapie, dem klinischen Therapieziel, dem Allgemeinzustand einschl. Komorbiditäten und vom molekularen Subtyp bestimmt. Ein aktueller Therapiealgorithmus ist in Abbildung 1 dargestellt [2].</p> <p><i>Abbildung 1: Therapiestruktur im Stadium IV bei primär nicht resektablen Metastasen [2]</i></p>



¹ Doublet – Kombination von Fluoropyrimidin plus entweder Oxaliplatin oder Irinotecan,

² Triplet – Kombination von Fluoropyrimidin plus Oxaliplatin und Irinotecan,

³ mAB – monoklonarer Antikörper,

⁴ BSC – Best Supportive Care

⁵ MSI-H/dMMR – microsatellite instability-high/deficient DNA mismatch repair;

⁶ mut - mutiert; wt - Wildtyp (unmutiert)

Folgende Grundsätze sollten Beachtung finden [2]:

- Nach Therapie mit einer Irinotecan-basierten Erstlinientherapie sollte Oxaliplatin in Kombination mit einem Fluoropyrimidin eingesetzt werden.
- Nach Vortherapie mit Oxaliplatin sollte Irinotecan mit einem Fluoropyrimidin kombiniert werden.

- Sollte in der Erstlinientherapie eine Bevacizumab-freie Irinotecan-basierte Therapie gewählt worden sein, sollte in der Zweitlinientherapie FOLFOX+ Bevacizumab Einsatz finden.
- Eine Fortführung von Bevacizumab über den Progress in der Erstlinientherapie hinaus, führt zu einer signifikanten Verlängerung der Gesamt-Überlebenszeit.
- Für Pat., die zuvor mit einer Oxaliplatin-basierter Therapie behandelt wurden, kann eine FOLFIRI-Chemotherapie mit dem antiangiogenetisch wirksamen Aflibercept kombiniert werden. Dies führt zu einer statistisch signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit.
- In der Zweitlinientherapie führt die Kombination des antiangiogenetisch wirksamen Antikörpers Ramucirumab mit FOLFIRI bei Pat., die mit einer Oxaliplatin- und Bevacizumab-basierter Erstlinientherapie behandelt worden waren, zu einer Verlängerung der Überlebenszeit.
- Ramucirumab oder Aflibercept sollten bei Pat. mit einem nur kurzen first line PFS unter einer Bevacizumab-haltigen Therapie präferiert werden.
- Pat. mit *RAS* Wildtyp, die in der Erstlinientherapie keinen Anti-*EGFR*-Antikörper erhalten haben und für die Zweitlinientherapie einen Remissionsdruck aufweisen, sollten mit einer Kombination aus Anti-*EGFR*-Antikörper plus Chemotherapie behandelt werden. Das schließt auch einen Wechsel des Zytostatikums ein.
- Cetuximab und Panitumumab sollten bevorzugt in der Erstlinientherapie eingesetzt werden. Wenn ein erstmaliger Einsatz bei Chemotherapie-refraktären Pat. erfolgt, so sind beide Substanzen äquieffektiv. Der Einsatz von Panitumumab, nach Versagen von Cetuximab-basierten Schemata, stellt keinen Therapiestandard dar, das gilt auch vice versa. Eine Re-Challenge von Cetuximab oder Panitumumab sollte nur bei Pat. erfolgen, bei denen im Rahmen einer Liquid Biopsy keine *RAS* (und/oder *BRAF* Mutationen) nachweisbar sind.
- Bei Pat. mit *BRAF-V600E*-Mutation führt der zulassungskonforme Einsatz einer Kombination aus Encorafenib und Cetuximab in der Zweit- und Drittlinientherapie zu einer Verlängerung des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens [3].
- Nach Vorbehandlung mit einer Chemotherapie kann bei Pat. mit MSI-Tumoren zulassungskonform die Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab eingesetzt werden [4].
- Bei Versagen aller etablierten Chemotherapien und monoklonalen Antikörper führen der orale Multikinase-Inhibitor Regorafenib [5, 6] oder Trifluridin/Tipiracil [7-9] zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit.
- Für Pat. mit *HER2*-Positivität (insbesondere nach anti-*EGFR* Therapie und bei linksseitigen Tumoren) besteht eine Therapieoption mit Trastuzumab/Lapatinib, Trastuzumab/Pertuzumab oder Trastuzumab-Deruxtecan [10]. Zulassungen dieser Medikamente für diese Behandlungssituation stehen aber aus.
- Pat., deren Tumor eine *NTRK* Fusion aufweist, können zulassungskonform mit den Tyrosinkinasehemmern Larotrectinib und Entrectinib behandelt werden [11, 12].

Für alle Phasen der medikamentösen Tumorthherapie gilt, dass das Auftreten unerwünschter Wirkungen regelmäßig, d. h. bei jedem Therapiezyklus, durch Anamnese, klinische Untersuchung und Laboranalysen überwacht werden sollte. Das Ansprechen auf die medikamentöse Tumorthherapie

wird alle 2 bis 3 Monate mittels klinischer Untersuchung und gezielter, bildgebender Diagnostik kontrolliert.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Ja, diese sind oben dargestellt.

Referenzliste:

1. S3 - Leitlinie Kolorektales Karzinom 2019, <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/021-0070L.html>
2. Kolonkarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGM0 und SGH+SSH, Status Juli 2022. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@@guideline/html/index.html>
3. Taberero J, Grothey A, Van Cutsem E, et al.: Encorafenib Plus Cetuximab as a New Standard of Care for Previously Treated BRAF V600E-Mutant Metastatic Colorectal Cancer: Updated Survival Results and Subgroup Analyses from the BEACON Study. J Clin Oncol. 2021 Feb 1;39(4):273-284. DOI: [10.1200/JCO.20.02088](https://doi.org/10.1200/JCO.20.02088)
4. Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, et al.: Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. J Clin Oncol. 2018 Mar 10;36(8):773-779. DOI: [10.1200/JCO.2017.76.9901](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.9901)
5. Taberero J, Van Cutsem E, Ohtsu A et al.: QTWIST analysis of the RECURSE trial of trifluridine/tipiracil in metastatic colorectal cancer. ESMO Open 22:000284, 2017. DOI: [10.1136/esmoopen-2017-000284](https://doi.org/10.1136/esmoopen-2017-000284)
6. Grothey A, van Cutsem E, Sobrero A et al.: Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 381:303-312, 2013. DOI: [10.1016/S0140-6736\(12\)61900-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61900-X)
7. Mayer R, Van Cutsem E, Falcone A et al.: Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 372:1909-1919, 2015. DOI: [10.1056/NEJMoa1414325](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1414325)
8. Xu J, Kim TW, Shen L et al.: Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Trial of Trifluridine/Tipiracil (TAS-102) Monotherapy in Asian Patients With Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: The TERRA Study. J Clin Oncol 36:350-358, 2018. DOI: [10.1200/JCO.2017.74.3245](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.3245)
9. Li J, Qin S, Xu R et al.: Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 16:619-629, 2015. DOI: [10.1016/S1470-2045\(15\)70156-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70156-7)
10. Siena S, Di Bartolomeo MD, Raghav K et al.: Trastuzumab deruxtecan (DS-8201) in patients with HER2-expressing metastatic colorectal cancer (DESTINY-CRC01): a multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 22:779-789, 2021. DOI: [10.1016/S1470-2045\(21\)00086-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00086-3)
11. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S et al.: Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. N Engl J Med 378:731-739, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1714448](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714448)
12. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L et al.: Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. Lancet Oncol 21:271-282, 2020. DOI: [10.1016/S1470-2045\(19\)30691-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30691-6)