

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):

Fruquintinib (Kolorektalkarzinom, vorbehandelte Patienten)

Vom 16. Januar 2025

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung	18
4.	Verfahrensablauf	18
5.	Beschluss	20
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	29
B.	Bewertungsverfahren.....	36
1.	Bewertungsgrundlagen	36
2.	Bewertungsentscheidung	36
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	36
2.2	Nutzenbewertung	36
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	37
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	38
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	44
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	45
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	45
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	46
5.1	Stellungnahme der Takeda GmbH.....	46
5.2	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH.....	97
5.3	Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG.....	101

5.4	Stellungnahme der Merck Healthcare Germany GmbH	116
5.5	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	122
5.6	Stellungnahme der AIO, der DGHO und der DGVS	126
D.	Anlagen	148
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	148
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	164

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel 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

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Fruquintinib am 15. Juli 2024. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 28. Juni 2024 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 15. Oktober 2024 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 Fruquintinib 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 vorgetragene Stellungnahmen 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 Fruquintinib 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 Fruquintinib (Fruzaqla) gemäß Fachinformation

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16.01.2025):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mKRC), die bereits mit verfügbaren Standardtherapien behandelt wurden, einschließlich Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierter Chemotherapie, Anti-VEGF-Substanzen und Anti-EGFR-Substanzen und die ein Fortschreiten der Erkrankung unter oder eine Unverträglichkeit gegenüber der Therapie mit Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib² aufweisen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Fruquintinib als Monotherapie:

– Best-Supportive-Care

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Absatz 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 Absatz 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

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

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

² in Deutschland außer Verkehr

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 Absatz 3 VerfO und § 6 Absatz 2 AM-NutzenV:

zu 1. Neben Fruquintinib sind im vorliegenden Anwendungsgebiet 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.

Arzneimittel mit expliziter Zulassung für die Erstlinienbehandlung wurden entsprechend des vorliegenden Anwendungsgebiets nicht berücksichtigt.

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.

zu 3. Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

- Trifluridin/Tipiracil (Kombination mit Bevacizumab): Beschluss vom 15. Februar 2024
- 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. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Zu Fragen der Vergleichstherapie in der vorliegenden Indikation wurden zudem, gemäß § 35a Absatz 7 SGB V, die wissenschaftlich-medizinischen Fachgesellschaften (im Folgenden: Fachgesellschaften) und die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) schriftlich beteiligt (siehe „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“). Es liegt keine schriftliche Rückmeldung von Fachgesellschaften oder AkdÄ zur Frage der Vergleichstherapie vor.

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-Vaskulärer Endothelialer Wachstumsfaktor-(VEGF)-Substanzen (Bevacizumab, Aflibercept und Ramucirumab) sowie anti-Epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor-(EGFR)-Substanzen (Cetuximab, Panitumumab) entsprechend der jeweiligen Zulassung kombiniert werden können.

Gemäß der in den Leitlinien empfohlenen Therapieabfolge wird vorausgesetzt, dass Patientinnen und Patienten beim Vorliegen einer BRAF-V600E-Mutation oder hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) bereits mit entsprechenden, zielgerichteten Wirkstoffen behandelt wurden.

Das Anwendungsgebiet für Fruquintinib beschreibt ein Behandlungsstadium des metastasierenden kolorektalen Karzinoms, in dem Patientinnen und Patienten bereits mit verfügbaren Standardtherapien behandelt worden sein müssen, einschließlich Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierter Chemotherapie, Anti-VEGF-Therapie, Anti-EGFR-Therapie (bei RAS-Wildtyp), sowie Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib.

Für die Behandlung von Patientinnen und Patienten, deren Krebserkrankung nach vorheriger Therapie mit Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib fortschreitet, lässt sich aus den Leitlinien keine konkrete Therapieempfehlung für eine weitere antineoplastische Therapie ableiten. Die weitere Behandlung adressiert somit regelhaft die Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität, weshalb eine Best-Supportive-Care eine geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt.

Laut der gemeinsamen Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO), der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) entspricht eine Best-Supportive-Care im vorliegenden Erkrankungsstadium den aktuellen Empfehlungen.

Im Ergebnis wird somit eine Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet bestimmt.

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

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 Absatz 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Fruquintinib wie folgt bewertet:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Begründung:

Der Nutzenbewertung von Fruquintinib zur Behandlung von Erwachsenen mit metastasierendem kolorektalem Karzinom, die bereits früher mit verfügbaren Standardtherapien behandelt worden sind, einschließlich Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierten Chemotherapien, Anti-VEGF-Arzneimitteln und Anti-EGFR-Arzneimitteln, und bei denen die Erkrankung nach der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib fortgeschritten ist, oder die diese Behandlung nicht vertragen, werden die Ergebnisse der Studie FRESCO-2 zugrunde gelegt.

Die FRESCO-2 ist eine doppelblinde, randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie zum Vergleich von Fruquintinib + BSC (im Folgenden: Fruquintinib) mit BSC.

In die Studie wurden insgesamt 691 Erwachsene mit einem histologisch oder zytologisch bestätigtem, metastasierendem Adenokarzinom des Kolons oder des Rektums eingeschlossen. 461 Patientinnen und Patienten wurden in den Interventionsarm und 230 Patientinnen und Patienten in den Kontrollarm im Verhältnis von 2:1 randomisiert. Alle Patientinnen und Patienten mussten eine Vorbehandlung mit Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierten Chemotherapien, sowie eine Anti-VEGF-Therapie erhalten haben. Bei einem RAS-Wildtyp mussten die Patientinnen und Patienten zusätzlich mit einer Anti-EGFR-Therapie, bei Tumoren mit MSI-H oder dMMR mit Checkpoint-Inhibitoren, sowie bei Tumoren mit BRAF-Mutation mit einem BRAF-Inhibitor vorbehandelt sein. Des Weiteren musste eine Progression unter oder eine Unverträglichkeit von Trifluridin/Tipiracil und / oder Regorafenib vorliegen. Weitere Voraussetzungen für einen Studieneinschluss waren ein Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 sowie eine erwartete Überlebenszeit von > 12 Wochen.

Die Studie FRESCO-2 wurde von 2020 bis 2022 in 124 Studienzentren in Asien, Australien, Europa und Nordamerika durchgeführt.

Der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zum 2. Datenschnitt (finale Analyse) vom 24. Juni 2022 zugrunde gelegt.

Limitationen der Studie und Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

In die Studie FRESCO-2 wurden nur Patienten mit Adenokarzinom eingeschlossen, wobei dieser histologische Typ mit über 95% den überwiegenden Anteil des metastasierten Kolorektalkarzinoms bildet.

Das Alter der Studienpopulation liegt im Mittel mit 62 Jahren in der Studie FRESCO-2 deutlich unter dem mittleren Erkrankungsalter für das vorbehandelte metastasierte Kolorektalkarzinom in Deutschland, weshalb davon auszugehen ist, dass die Patientinnen und

Patienten im Anwendungsgebiet durchschnittlich älter sind als die in der Studie untersuchten Patientinnen und Patienten. Zudem waren Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von > 1 ausgeschlossen.

Studiendurchführung (Protokollverletzungen)

Während der Studiendurchführung der FRESCO-2 trat bei 89 % der Studienteilnehmenden mindestens eine wichtige Protokollverletzung auf. Am häufigsten kam es zu Abweichungen bezüglich versäumter Studienprozeduren (53 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm versus 44 % im Vergleichsarm), der Dosierung der Studienmedikation (51 % versus 40 %), sowie der Ein- und Ausschlusskriterien (36 % versus 35 %).

Im Dossier wurden vom pharmazeutischen Unternehmer keine Informationen zu den Protokollabweichungen in der Studie FRESCO-2 vorgelegt. Mit der Stellungnahme wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Angaben zur Definition und Klassifikation von Protokollabweichungen nachgereicht. Fehlende Daten wurden mit der Stellungnahme lediglich zu versäumten Studienprozeduren vorgelegt, während Analysen zur Dosierung der Studienmedikation oder Ein- und Ausschlusskriterien weiter fehlen. Auf Basis der vorliegenden Unterlagen bleibt somit unklar, wie im Detail von der Studienplanung abgewichen wurde. Für Abweichungen bezüglich versäumter Studienprozeduren und Dosierung der Studienmedikation bestehen zudem Differenzen zwischen den Studienarmen. Insgesamt bleibt unklar, wie sich die Protokollabweichungen auf die vorliegenden Ergebnisse der Studie FRESCO-2 auswirken.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Das Gesamtüberleben war in der Studie FRESCO-2 definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit zugunsten von Fruquintinib gegenüber BSC. Unter Berücksichtigung des fortgeschrittenen Krankheits- und Behandlungsstadiums wird die erzielte Verlängerung in der Überlebenszeit als eine relevante, jedoch nicht über ein geringes Ausmaß hinausgehende Verbesserung bewertet.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das PFS wird in der Studie FRESCO-2 operationalisiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Das Auftreten einer Krankheitsprogression wurde mittels RECIST-Kriterien (Version 1.1) erhoben.

Es zeigt sich für das PFS ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Fruquintinib.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden 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 (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) und Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)

Die Symptomatik der Patientinnen und Patienten wurde in der Studie FRESCO-2 mit dem EORTC QLQ-C30 erhoben. Der Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legt mit dem Dossier sowohl Responderanalysen, operationalisiert als die Zeit bis zur ersten Verbesserung beziehungsweise Verschlechterung, als auch stetige Auswertungen für den EORTC QLQ-C30 sowie die EQ-5D VAS vor.

Bereits frühzeitig im Studienverlauf lag ein stark sinkender Rücklauf von Fragebögen vor. Zudem zeigen sich deutliche Unterschiede in den Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsarmen. Aufgrund des geringen Anteils der Patientinnen und Patienten, für die Daten erhoben wurden, sind daher keine validen Aussagen möglich. Im Ergebnis sind die vorgelegten Daten für die Nutzenbewertung nicht verwertbar.

Lebensqualität

Die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten wurde in der Studie FRESCO-2 mit dem EORTC QLQ-C30 erhoben.

Der pharmazeutische Unternehmer legt mit dem Dossier sowohl Responderanalysen, operationalisiert als die Zeit bis zur ersten Verbesserung beziehungsweise Verschlechterung, als auch stetige Auswertungen für den EORTC QLQ-C30 vor.

Bereits frühzeitig im Studienverlauf lag ein stark sinkender Rücklauf von Fragebögen vor. Zudem zeigen sich deutliche Unterschiede in den Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsarmen. Aufgrund des geringen Anteils der Patientinnen und Patienten, für die Daten erhoben wurden, sind daher keine validen Aussagen möglich. Im Ergebnis sind die vorgelegten Daten für die Nutzenbewertung nicht verwertbar.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse gesamt

Bei 98,7 % der Patientinnen und Patienten im Fruquintinib-Arm und bei 91,7 % der Patientinnen und Patienten im BSC-Arm traten unerwünschte Ereignisse auf. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ werden nur ergänzend dargestellt.

Schwerwiegende UE (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapieabbruch aufgrund von UE

Für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche aufgrund von UE zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Spezifische UE

Abnormale Leberfunktion (SMQ, SUE)

Für den Endpunkt Abnormale Leberfunktion (SMQ, SUE) zeigt sich ein Vorteil für Fruquintinib gegenüber dem Kontroll-Arm.

Gastrointestinale Perforation (SMQ, UE) und Blutungen (SMQ, UE, schwere UE)

Für die Endpunkte Gastrointestinale Perforation (SMQ, UE) und Blutungen (SMQ, UE, schwere UE) zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Diarrhö (TT, UE), Hand-Fuß-Syndrom (PT, schwere UE), Bluthochdruck (SMQ, schwere UE), Mukosale Inflammation (PT, UE), Stomatitis (PT, UE) und Dysphonie (PT, UE)

Für die Endpunkte Diarrhö (TT, UE), Hand-Fuß-Syndrom (PT, schwere UE), Bluthochdruck (SMQ, schwere UE), Mukosale Inflammation (PT, UE), Stomatitis (PT, UE) und Dysphonie (PT, UE) zeigt sich jeweils ein Nachteil von Fruquintinib gegenüber BSC.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen ergibt sich in der Gesamtbetrachtung kein relevanter Unterschied. Im Detail zeigen sich bei spezifischen UE Nachteile und ein Vorteil.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Fruquintinib zur Behandlung von Erwachsenen mit metastasierendem kolorektalem Karzinom, die bereits früher mit verfügbaren Standardtherapien behandelt worden sind, einschließlich Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierten Chemotherapien, Anti-VEGF-Arzneimitteln und Anti-EGFR-Arzneimitteln, und bei denen die Erkrankung nach der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib fortgeschritten ist, oder die diese Behandlung nicht vertragen, liegen Daten aus der doppelblinden, randomisierten Studie FRESCO-2 zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen gegenüber BSC vor.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit zugunsten von Fruquintinib, die als eine relevante, jedoch nicht über ein geringes Ausmaß hinausgehende Verbesserung bewertet wird.

Für die Endpunkte zu Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) und Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) liegen keine bewertbaren Daten vor. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen ebenfalls keine bewertbaren Daten vor. Dem liegt zugrunde, dass bereits frühzeitig im Studienverlauf ein stark sinkender Rücklauf von Fragebögen vorlag, wobei sich zudem deutliche Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigen. Folglich wurden für einen nur geringen Anteil der Patientinnen und Patienten Daten erhoben, weshalb keine validen Aussagen für die jeweiligen Endpunkte möglich sind. Aussagen zu Symptomatik und Lebensqualität wird in der vorliegenden fortgeschrittenen, palliativen Therapiesituation ein besonders hoher Stellenwert beigemessen.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen ergibt sich in der Gesamtbetrachtung kein relevanter Unterschied. Im Detail zeigen sich bei spezifischen UE Nachteile und ein Vorteil.

In der Gesamtbewertung wird ein geringer Zusatznutzen von Fruquintinib gegenüber Best-Supportive-Care festgestellt.

Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der doppelblinden, randomisierten Phase-III-Studie FRESCO-2.

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

Im Anschluss an die Studie FRESCO-2 erhielt ein relevanter Anteil sowohl der Patientinnen und Patienten, die mit Fruquintinib behandelt worden waren (29,4 %), als auch der Patientinnen und Patienten, die eine Best-Supportive-Care erhalten haben (34,3 %), mindestens eine antineoplastische Folgetherapie, so dass Unsicherheiten bestehen, ob für die Patientinnen und Patienten in der Studienpopulation nur noch eine BSC als Therapie infrage kam und inwiefern diese dem Zulassungstext entsprechend bereits mit allen (damalig) verfügbaren Therapien vortherapiert waren und somit der Zielpopulation laut Anwendungsgebiet entspricht.

Darüber hinaus verbleiben aufgrund einer hohen Anzahl an wichtigen Protokollverletzungen in der Studie, für die unklar bleibt, inwieweit sie die Ergebnisse der Studie FRESCO-2 beeinflussen, Unsicherheiten.

Insgesamt ist die vorliegende Datengrundlage mit relevanten Unsicherheiten behaftet. Somit 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 des neuen Arzneimittels Fruzaqla mit dem Wirkstoff Fruquintinib.

Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet:

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

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Best-Supportive-Care bestimmt.

Für die Bewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die doppelblinde, randomisierte Phase-III-Studie FRESCO-2 zum Vergleich von Fruquintinib mit BSC vor.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Fruquintinib. Die erzielte Überlebenszeitverlängerung wird als eine relevante, jedoch nicht über ein geringes Ausmaß hinausgehende Verbesserung bewertet.

Für die Endpunkte zu Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) und Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) liegen keine bewertbaren Daten vor. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen ebenfalls keine bewertbaren Daten vor. Dem liegt zugrunde, dass bereits frühzeitig im Studienverlauf ein stark sinkender Rücklauf von Fragebögen vorlag, wobei sich zudem deutliche Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigen. Folglich wurden für einen nur geringen Anteil der Patientinnen und Patienten Daten erhoben, weshalb keine validen Aussagen für die jeweiligen Endpunkte möglich sind. Aussagen zu Symptomatik und Lebensqualität wird in der vorliegenden fortgeschrittenen, palliativen Therapiesituation ein besonders hoher Stellenwert beigemessen.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen ergibt sich in der Gesamtbetrachtung kein relevanter Unterschied. Im Detail zeigen sich bei spezifischen UE Nachteile und ein Vorteil.

In der Gesamtbewertung wird ein geringer Zusatznutzen von Fruquintinib gegenüber Best-Supportive-Care festgestellt.

Aufgrund relevanter Unsicherheiten in Bezug auf die Studiendurchführung sowie hinsichtlich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Versorgungsrealität wird die

Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen insgesamt als „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 von Patientinnen und Patienten mit Erstdiagnose im Vorjahr und einer ambulanten Diagnose im Folgejahr und der fehlenden Betrachtung von Anteilen von Patientinnen und Patienten, für die eine Folgetherapie in Frage kommt, unterschätzt sind. Zudem liegen Unsicherheiten durch eine unklare Beschreibung der methodischen Vorgehensweise in mehreren Schritten 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 Fruzaqla (Wirkstoff: Fruquintinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. Januar 2025):

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

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

2.4 Therapiekosten

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

Die Therapiekosten für eine Best-Supportive-Care sind patientenindividuell unterschiedlich. Da Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden ist, wird Best-Supportive-Care auch bei dem zu bewertenden Arzneimittel abgebildet. Dabei kann die Best-Supportive-Care in Art und Umfang bei dem zu bewertenden Arzneimittel und der Vergleichstherapie in einem unterschiedlichen Ausmaß anfallen.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Fruquintinib	1 x an Tag 1-21 eines 28 -Tage Zyklus	13,0	21	273,0
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			

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.

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					
Fruquintinib	5 mg	5 mg	1 x 5 mg	273,0	273 x 5 mg
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a 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					
Fruquintinib 5 mg	21 HKP	7 020,37 €	2,00 €	397,64 €	6 620,73 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzungen: HKP = Hartkapseln					

Stand Lauer-Taxe: 15. Dezember 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.

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

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

Referenzen:

Fachinformation zu Fruquintinib (Fruzaqla); Takeda Fruzaqla Hartkapseln; Stand: Juni 2024

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 6. Juni 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 28. Juni 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Fruqintinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 10. Juli 2024 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 Fruqintinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 11. Oktober 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 15. Oktober 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 5. November 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 25. November 2024 statt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 7. Januar 2025 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Januar 2025 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	6. Juni 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	19. November 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	25. November 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	03.12.2024; 17.12.2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. Januar 2025	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Januar 2025	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 16. Januar 2025

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)

Fruquintinib (metastasiertes Kolorektalkarzinom, vorbehandelte Patienten)

Vom 16. Januar 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Januar 2025 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 19. Dezember 2024 (BAnz AT 24.01.2025 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

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

Fruquintinib

Beschluss vom: 16. Januar 2025

In Kraft getreten am: 16. Januar 2025

BAnz AT 05.02.2025 B4

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 20. Juni 2024):

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

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

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mKRK), die bereits mit verfügbaren Standardtherapien behandelt wurden, einschließlich Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierter Chemotherapie, Anti-VEGF-Substanzen und Anti-EGFR-Substanzen, und die ein Fortschreiten der Erkrankung unter oder eine Unverträglichkeit gegenüber der Therapie mit Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib³ aufweisen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Best-Supportive-Care

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

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁴

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

³ in Deutschland außer Verkehr

⁴ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A24-74), sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n.b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied; im Detail Nachteile und ein Vorteil bei spezifischen UE
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

Studie FRESKO-2

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

Studiendesign: RCT, doppelblind

Datenschnitt: 24. Juni 2022

Mortalität

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

Morbidität

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

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Nebenwirkungen

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

(Fortsetzung)

Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Gastrointestinale Perforation (SMQ, UE)					
	456	n. e. 16 (3,5)	230	n. e. 1 (0,4)	4,71 [0,61; 36,47] 0,094
Diarrhö (PT; UE)					
	456	n. e. [10,9; n.b.] 110 (24,1)	230	n. e. 24 (10,4)	2,05 [1,31; 3,20] 0,001
Hand-Fuß-Syndrom (PT, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)) ^f					
	456	n. e. 29 (6,4)	230	n. e. 0 (0)	n.b. ^g < 0,001
Blutungen (SMQ, UE)					
	456	n. e.	230	n. e.	1,18

		65 (14,3)		[5,7; n.b.] 22 (9,6)	[0,72; 1,92] 0,507
Blutungen (SMQ, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3))					
	456	n. e. 8 (1,8)	230	n. e. 4 (1,7)	0,49 [0,14; 1,73] 0,309
Bluthochdruck (SMQ, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3))					
	456	n. e. 64 (14,0)	230	n. e. 2 (0,9)	16,62 [4,07; 67,94] < 0,001
Mukosale Inflammation (PT, UE)					
	456	n. e. [13,2; n.b.] 62 (13,6)	230	n. e. 6 (2,6)	4,91 [2,12; 11,38] < 0,001
Stomatitis (PT, UE)					
	456	n. e. [18,0; n.b.] 67 (14,7)	230	n. e. 8 (3,5)	4,09 [1,96; 8,53] < 0,001
Dysphonie (PT, UE)					
	456	n. e. 74 (16,2)	230	n. e. 12 (5,2)	3,32 [1,80; 6,13] < 0,001
Abnormale Leberfunktion (SMQ; SUE) ^h					
	456	n. e. 11 (2,4)	230	n. e. 11 (4,8)	0,43 [0,18; 0,99] 0,041
<p>a. HR und KI wurden mit einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell mit den Stratifikationsfaktoren und der Behandlungsgruppe als Kovariate berechnet. Der p-Wert wurde mit einem stratifizierten Log-Rank-Test berechnet. Die Stratifikationsfaktoren „Vorherige Therapie“ (Trifluridin/Tipiracil versus Regorafenib versus Trifluridin/Tipiracil und Regorafenib), „RAS-Status“ (Wildtyp versus Mutation) und „Dauer der metastasierten Erkrankung“ (≤ 18 Monate versus > 18 Monate) wurden herangezogen.</p> <p>b. Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung</p> <p>c. Die Berechnung von HR und KI erfolgte mit einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell und die Berechnung des p-Werts mit einem stratifizierten Log-Rank-Test. Die Stratifikationsfaktoren „Vorherige Therapie“ (Trifluridin/Tipiracil versus Regorafenib versus Trifluridin/Tipiracil und Regorafenib), „RAS-Status“ (Wildtyp versus Mutation) und „Dauer der metastasierten Erkrankung“ (≤ 18 Monate versus > 18 Monate) wurden herangezogen.</p> <p>d. Daten aus Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (Modul 4A) vom 27. Juni 2024</p> <p>e. Darstellung ohne Berücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen (nicht berücksichtigt wurden die PTs Krankheitsprogression, Maligne neoplastische Progression, Neoplastische Progression, Metastasiertes Kolorektalkarzinom, Tumorschmerz, Tumorinvasion, Metastase, Meningeosis neoplastica, Lebermetastasen, ZNS-Metastasen, Krebschmerzen und Metastasierter Lungenkrebs)</p> <p>f. Operationalisiert über schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) des PT Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom (codiert nach MedDRA)</p> <p>g. Eine Effektschätzung war über das vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Cox-Regressionsmodell nicht berechenbar. Für schwere UE der übergeordneten SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“, die überwiegend das PT „Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom“ umfassen, zeigt sich folgendes Ergebnis: 31 (6,8 %) versus 1 (0,4 %); HR: 11,78 [1,60; 86,84]; p = 0,002.</p> <p>h. Operationalisiert über SUE der SMQ „Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber – umfassende Suche“ (codiert nach MedDRA)</p>					
Verwendete Abkürzungen:					

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

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

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

circa 645 bis 2 180 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Fruzaqla (Wirkstoff: Fruquintinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. Januar 2025):

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Fruquintinib	86 069,49 €
Best-Supportive-Care ⁵	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care ³	patientenindividuell unterschiedlich

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

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

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

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

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

⁵ Bei einem Vergleich von Selpercatinib gegenüber Best-Supportive-Care sind die Kosten von Best-Supportive-Care auch für das zu bewertende Arzneimittel zusätzlich zu berücksichtigen.

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

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

Berlin, den 16. Januar 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Fruquintinib
(metastasiertes Kolorektalkarzinom, vorbehandelte Patienten)

Vom 16. Januar 2025

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Januar 2025 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 19. Dezember 2024 (BAnz AT 24.01.2025 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Fruquintinib wie folgt ergänzt:

Fruquintinib

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 20. Juni 2024):

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

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

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

- Best-Supportive-Care

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

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen

¹ in Deutschland außer Verkehr



Studienergebnisse nach Endpunkten:²

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

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

Erläuterungen:

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

Studie FRESCO-2

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

Studiendesign: RCT, doppelblind

Datenschnitt: 24. Juni 2022

Mortalität

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

Morbidität

Endpunkt	Fruquintinib		BSC		Fruquintinib versus BSC
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a Absolute Differenz (AD) ^b
Progressionsfreies Überleben (PFS) ^d	461	3,7 [3,5; 3,8] 392 (85,0)	230	1,8 [1,8; 1,9] 213 (92,6)	0,32 [0,27; 0,39] < 0,001 ^c AD = + 1,9 Monate

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Es liegen keine geeigneten Daten vor.

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



Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Es liegen keine geeigneten Daten vor.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Fruquintinib		BSC		Fruquintinib versus BSC
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a

EORTC QLQ-C30

Es liegen keine geeigneten Daten vor.

Nebenwirkungen

Endpunkt	Fruquintinib		BSC		Fruquintinib versus BSC
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert ^a

Unerwünschte Ereignisse (ergänzend dargestellt)^e

	456	0,3 [0,2; 0,3] 450 (98,7)	230	0,5 [0,4; 0,6] 211 (91,7)	–
--	-----	---------------------------------	-----	---------------------------------	---

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)^e

	456	11,0 [7,8; n. b.] 154 (33,8)	230	n. e. [5,4; n. b.] 72 (31,3)	0,77 [0,58; 1,03] 0,102
--	-----	------------------------------------	-----	------------------------------------	-------------------------------

Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)^e

	456	2,9 [2,5; 3,7] 277 (60,7)	230	4,1 [3,4; 5,6] 103 (44,8)	1,20 [0,96; 1,51] 0,078
--	-----	---------------------------------	-----	---------------------------------	-------------------------------

Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen^e

	456	n. e. 85 (18,6)	230	n. e. 40 (17,4)	0,70 [0,47; 1,03] 0,083
--	-----	--------------------	-----	--------------------	-------------------------------

Spezifische unerwünschte Ereignisse

Gastrointestinale Perforation (SMQ, UE)

	456	n. e. 16 (3,5)	230	n. e. 1 (0,4)	4,71 [0,61; 36,47] 0,094
--	-----	-------------------	-----	------------------	--------------------------------

Diarrhö (PT; UE)

	456	n. e. [10,9; n. b.] 110 (24,1)	230	n. e. 24 (10,4)	2,05 [1,31; 3,20] 0,001
--	-----	--------------------------------------	-----	--------------------	-------------------------------

Hand-Fuß-Syndrom (PT, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3))^f

	456	n. e. 29 (6,4)	230	n. e. 0 (0)	n. b. ^g < 0,001
--	-----	-------------------	-----	----------------	-------------------------------



Blutungen (SMQ, UE)

	456	n. e. 65 (14,3)	230	n. e. [5,7; n. b.] 22 (9,6)	1,18 [0,72; 1,92] 0,507
--	-----	--------------------	-----	-----------------------------------	-------------------------------

Blutungen (SMQ, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3))

	456	n. e. 8 (1,8)	230	n. e. 4 (1,7)	0,49 [0,14; 1,73] 0,309
--	-----	------------------	-----	------------------	-------------------------------

Bluthochdruck (SMQ, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3))

	456	n. e. 64 (14,0)	230	n. e. 2 (0,9)	16,62 [4,07; 67,94] < 0,001
--	-----	--------------------	-----	------------------	-----------------------------------

Mukosale Inflammation (PT, UE)

	456	n. e. [13,2; n. b.] 62 (13,6)	230	n. e. 6 (2,6)	4,91 [2,12; 11,38] < 0,001
--	-----	-------------------------------------	-----	------------------	----------------------------------

Stomatitis (PT, UE)

	456	n. e. [18,0; n. b.] 67 (14,7)	230	n. e. 8 (3,5)	4,09 [1,96; 8,53] < 0,001
--	-----	-------------------------------------	-----	------------------	---------------------------------

Dysphonie (PT, UE)

	456	n. e. 74 (16,2)	230	n. e. 12 (5,2)	3,32 [1,80; 6,13] < 0,001
--	-----	--------------------	-----	-------------------	---------------------------------

Abnormale Leberfunktion (SMQ; SUE)^h

	456	n. e. 11 (2,4)	230	n. e. 11 (4,8)	0,43 [0,18; 0,99] 0,041
--	-----	-------------------	-----	-------------------	-------------------------------

a HR und KI wurden mit einem unstratifizierten Cox-Regressionsmodell mit den Stratifikationsfaktoren und der Behandlungsgruppe als Kovariate berechnet. Der p-Wert wurde mit einem stratifizierten Log-Rank-Test berechnet. Die Stratifikationsfaktoren „Vorherige Therapie“ (Trifluridin/Tipiracil versus Regorafenib versus Trifluridin/Tipiracil und Regorafenib), „RAS-Status“ (Wildtyp versus Mutation) und „Dauer der metastasierten Erkrankung“ (≤ 18 Monate versus > 18 Monate) wurden herangezogen.

b Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung

c Die Berechnung von HR und KI erfolgte mit einem stratifizierten Cox-Regressionsmodell und die Berechnung des p-Werts mit einem stratifizierten Log-Rank-Test. Die Stratifikationsfaktoren „Vorherige Therapie“ (Trifluridin/Tipiracil versus Regorafenib versus Trifluridin/Tipiracil und Regorafenib), „RAS-Status“ (Wildtyp versus Mutation) und „Dauer der metastasierten Erkrankung“ (≤ 18 Monate versus > 18 Monate) wurden herangezogen.

d Daten aus Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (Modul 4A) vom 27. Juni 2024

e Darstellung ohne Berücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen (nicht berücksichtigt wurden die PTs Krankheitsprogression, Maligne neoplastische Progression, Neoplastische Progression, Metastasiertes Kolorektalkarzinom, Tumorschmerz, Tumorinvasion, Metastase, Meningeosis neoplastica, Lebermetastasen, ZNS-Metastasen, Krebschmerzen und Metastasierter Lungenkrebs)

f Operationalisiert über schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) des PT Palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom (codiert nach MedDRA)

g Eine Effektschätzung war über das vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegte Cox-Regressionsmodell nicht berechenbar. Für schwere UE der übergeordneten SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“, die überwiegend das PT „Palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom“ umfassen, zeigt sich folgendes Ergebnis: 31 (6,8 %) versus 1 (0,4 %); HR: 11,78 [1,60; 86,84]; p = 0,002.

h Operationalisiert über SUE der SMQ „Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber – umfassende Suche“ (codiert nach MedDRA)

Verwendete Abkürzungen:

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



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

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

circa 645 bis 2 180 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Fruzaqla (Wirkstoff: Fruquintinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. Januar 2025):

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

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

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

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

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

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

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

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

II.

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

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



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

Berlin, den 16. Januar 2025

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 28. Juni 2024 ein Dossier zum Wirkstoff Fruqintinib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 15. Oktober 2024 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

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 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



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Fruquintinib (Kolorektalkarzinom, vorbehandelte Patienten)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Fruquintinib
- **Handelsname:** Fruzaqla
- **Therapeutisches Gebiet:** Kolorektalkarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Takeda GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 15.07.2024
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 15.10.2024
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 05.11.2024
- **Beschlussfassung:** Mitte Januar 2025
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2024-07-15-D-1076)

Modul 1

(PDF 610,73 kB)

Modul 2

(PDF 417,95 kB)

Modul 3

(PDF 1,35 MB)

Modul 4

(PDF 21,03 MB)

Anhang zu Modul 4

(PDF 662,55 MB)

Anhang zu Modul 4 – Abschnitt 4.2.6A

(PDF 44,65 MB)

Anhang zu Modul 4 – Abschnitt 4.2.6B

(PDF 15,38 MB)

Anhang zu Modul 4 – Abschnitt 4.2.6C

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1099/>

16.10.2024 - Seite 1 von 5

Anhang zu Modul 4 – Abschnitt 4.2.6D
(PDF 113,75 MB)

Anhang zu Modul 4 – Abschnitte 1-3
(PDF 18,49 MB)

Anhang zu Modul 4 – Abschnitte 4.1-4.2.3
(PDF 135,82 MB)

Anhang zu Modul 4 – Abschnitte 4.2.4-4.2.5
(PDF 198,66 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
(PDF 1,34 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Fruquintinib (Fruzaqla)

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

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Fruquintinib als Monotherapie:

- Best-Supportive-Care

* = in Deutschland außer Verkehr

Stand der Information: Juni 2024

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 15.10.2024 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG
(PDF 1,67 MB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 05.11.2024
 - Mündliche Anhörung: 25.11.2024
- Bitte melden Sie sich bis zum 18.11.2024 **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 Ärztgesellschaften 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 **05.11.2024** 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 - Fruquintinib - 2024-07-15-D-1076*). 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 25.11.2024 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 18.11.2024 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 Januar 2025). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

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

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 25. November 2024 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

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

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
Takeda GmbH	05.11.2024
MSD Sharp & Dohme GmbH	29.10.2024
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG	01.11.2024
Merck Healthcare Germany GmbH	04.11.2024
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	05.11.2024
AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten	05.11.2024

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
Takeda GmbH						
Hr. Dr. Petschulies	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Pfadenhauer	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. PD Dr. Hahn	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Dr. Granold	ja	nein	nein	nein	nein	nein
MSD Sharp & Dohme GmbH						
Fr. Kadow	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Hr. Dr. Arnold	ja	nein	nein	nein	nein	ja
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG						
Fr. Raup	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Fr. Kullnigg	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Merck Healthcare Germany GmbH						
Fr. Dr. Beyer	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Dr. Henkel	ja	nein	nein	nein	nein	ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Bussilliat	ja	nein	nein	nein	nein	nein
AIO, DGHO, DGVS						
Hr. Prof. Dr. Arnold	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Hr. Prof. Dr. Wörmann	nein	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der Takeda GmbH

Datum	05.11.2024
Stellungnahme zu	Fruquintinib (FRUZAQLA®)
Stellungnahme von	<i>Takeda GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Oktober 2024 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung zu Fruquintinib (FRUZAQLA®) veröffentlicht (1).</p> <p>Fruquintinib als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit metastasierendem kolorektalem Karzinom (mCRC), die bereits früher mit verfügbaren Standardtherapien, einschließlich Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierten Chemotherapien, Anti-VEGF-Arzneimitteln und Anti-EGFR-Arzneimitteln, behandelt wurden und bei denen die Erkrankung nach der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib fortgeschritten ist, oder die diese Behandlung nicht vertragen (2).</p> <p>Die Bewertung des IQWiG erfolgte auf Grundlage der zulassungsbegründenden, randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie FRESCO-2, in der bei insgesamt 691 Patientinnen und Patienten eine Behandlung mit Fruquintinib in Kombination mit Best Supportive Care (BSC) gegenüber einer Behandlung mit Placebo in Kombination mit BSC untersucht wurde.</p> <p>Das IQWiG hat in seiner Nutzenbewertung die hohe Wirksamkeit von Fruquintinib gewürdigt und für das Gesamtüberleben einen erheblichen Zusatznutzen abgeleitet. In der Gesamtbewertung spricht sich das IQWiG für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Fruquintinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC aus (1).</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Nachfolgend nimmt Takeda Stellung zu folgenden spezifischen Aspekten der IQWiG-Bewertung zu Fruquintinib und der Studie FRESCO-2:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie2. Patientenberichtete Endpunkte3. Q-TWiST-Analyse4. Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext5. Protokollabweichungen6. Nachreichung von Sicherheitsanalysen7. Aussage zum Zusatznutzen	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Takeda 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)
I.26, Z.17 bis I.27, Z.20	<p>1. <u>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</u></p> <p>Anmerkung des IQWiG</p> <p><i>„Wie bereits im Textabschnitt zum Studiendesign beschrieben, erhielten die Patientinnen und Patienten in der Studie FRESCO-2 zwar eine unterstützende Begleitbehandlung, die unter anderem hämatologische Unterstützungstherapien, Antiemetika und palliative Strahlentherapien zur Symptomkontrolle umfassen konnte, sofern diese die Tumorbeurteilung der Zielläsionen nicht beeinträchtigten. Jegliche weiteren antineoplastischen Therapien einschließlich Chemotherapien waren als Begleitbehandlung jedoch nicht erlaubt. Dies steht im Widerspruch zur Leitlinie zur Palliativmedizin [9], die bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung hervorhebt, dass die Kontrolle und Linderung von belastenden Symptomen zentraler Bestandteil palliativmedizinischen Handelns ist. Dabei können symptomorientierte Maßnahmen allein oder gleichzeitig mit tumorbezogenen oder ursächlichen Therapien durchgeführt werden. Ein Entweder-oder ist laut Leitlinie nicht zielführend, weshalb eine Abwägung tumorspezifischer Maßnahmen (z. B. Strahlentherapie, operative Verfahren, medikamentöse</i></p>	<p>Aus den Tragenden Gründen S. 3 zur Zweckmäßigen Vergleichstherapie:</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p><u>Erwachsene mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mKRK), die bereits mit verfügbaren Standardtherapien behandelt wurden, einschließlich Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierter Chemotherapie, Anti-VEGF-Substanzen und Anti-EGFR-Substanzen und die ein Fortschreiten der Erkrankung unter oder eine Unverträglichkeit gegenüber der Therapie mit Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib2 aufweisen</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Fruquintinib als Monotherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Best-Supportive-Care <p>[...]</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Takeda 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>Tumorthérapien) mit dem primären oder alleinigen Therapieziel der Symptomlinderung erfolgen sollte. Der Ausschluss weiterer antineoplastischer Therapien einschließlich Chemotherapien in der Studie bedeutet damit potenziell eine Einschränkung der palliativen Therapie. Angaben zu Folgetherapien zeigen zudem, dass ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten sowohl im Interventionsarm (29 %) als auch im Vergleichsarm (34 %) nach Beendigung der Studienmedikation mindestens eine weitere antineoplastische Folgetherapie erhalten haben (siehe Tabelle 11), darunter auch Chemotherapien. Bei einem Anteil von 95 % bzw. 99 % Patientinnen und Patienten mit Therapieabbruch (siehe Tabelle 9) hat somit etwa ein Drittel der Patientinnen und Patienten mit Therapieabbruch Folgetherapie(n) erhalten. Dieser hohe Anteil zeigt, dass nach dem Ende der randomisierten Studienmedikation ein weiterer Behandlungsbedarf auch an systemischen Therapien bestand. Es bleibt unklar, ob die Gabe zusätzlicher Therapieoptionen im Vergleichsarm der Studie möglicherweise schon während der randomisierten Studienbehandlung angezeigt gewesen wäre. Vor diesem Hintergrund besteht insgesamt eine Unsicherheit, ob BSC in der Studie FRESCO-2 vollständig umgesetzt wurde oder potenziell eine Unterbehandlung bei einem Teil der Patientinnen und Patienten vorlag. Diese Unsicherheit wird bei der Beurteilung der Aussagesicherheit berücksichtigt (siehe Abschnitt I 4.2).“</i></p>	<p>Chemotherapieregime umfassen und die mit anti-Vaskulärer Endothelialer Wachstumsfaktor-(VEGF)-Substanzen (Bevacizumab, Aflibercept und Ramucirumab) sowie anti-Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-(EGFR)-Substanzen (Cetuximab, Panitumumab) entsprechend der jeweiligen Zulassung kombiniert werden können.</p> <p>Gemäß der in den Leitlinien empfohlenen Therapieabfolge wird vorausgesetzt, dass Patientinnen und Patienten beim Vorliegen einer BRAF-V600E-Mutation oder hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) bereits mit entsprechenden, zielgerichteten Wirkstoffen behandelt wurden. Das Anwendungsgebiet für Fruquintinib beschreibt ein Behandlungsstadium des metastasierenden kolorektalen Karzinoms, in dem Patientinnen und Patienten bereits mit verfügbaren Standardtherapien behandelt worden sein müssen, einschließlich Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierter Chemotherapie, Anti-VEGFTherapie, Anti-EGFR-Therapie (bei RAS-Wildtyp), sowie Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib.</p> <p>Für die Behandlung von Patientinnen und Patienten, deren Krebserkrankung nach vorheriger Therapie mit Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib fortschreitet, lässt sich aus den Leitlinien keine konkrete Therapieempfehlung für eine weitere antineoplastische Therapie ableiten. Die weitere Behandlung adressiert somit</p>

Stellungnehmer: Takeda 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>Position Takeda</p> <p>Die Kritik des IQWiG an der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht nachvollziehbar. Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet leiden an einem mehrfach refraktären, metastasierten kolorektalen Karzinom und haben alle verfügbaren Therapien ausgeschöpft. In der Studie FRESCO-2 hatten 73 % der Patientinnen und Patienten vier oder mehr Vortherapien erhalten, darunter Standard-Chemotherapien, Anti-VEGF-Therapien und, falls indiziert, Anti-EGFR-, Anti-BRAF- und Immuntherapien. Zudem waren alle Patientinnen und Patienten mit Trifluridin/Tipiracil und/oder Regorafenib vorbehandelt (3). Eine überwiegende Mehrheit der Patientinnen und Patienten wird in dieser palliativen Situation mit Best Supportive Care versorgt, um Symptome zu lindern und die Lebensqualität möglichst lange aufrecht zu erhalten. Allein aufgrund fehlender Therapieoptionen wird in der Versorgung im Rahmen eines individuellen Behandlungsansatzes einigen Patienten eine Re-Exposition mit einer antineoplastischen Therapie, wie einer Chemotherapie oder gegen EGFR gerichteten Therapie angeboten (4). Es gibt keinerlei aussagekräftige Evidenz aus vergleichenden Studien, die den Nutzen einer solchen Re-Exposition in dieser palliativen Situation belegen (5). Für ein</p>	<p>regelmäßig die Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität, weshalb eine Best-Supportive-Care eine geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt. Laut der gemeinsamen Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO), der Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und der Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) entspricht eine Best-Supportive-Care im vorliegenden Erkrankungsstadium den aktuellen Empfehlungen. Im Ergebnis wird somit eine Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet bestimmt.</p> <p>Als „Best-Supportive-Care“ (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p>

Stellungnehmer: Takeda 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>solches Vorgehen findet sich in den einschlägigen Behandlungsleitlinien ferner keine Empfehlung.</p> <p>Die Kritik des IQWiG steht zudem im Widerspruch zu den Aussagen des G-BA im Beratungsgespräch zum Wirkstoff Fruquintinib, das am 12. Juni 2023 stattfand. Der G-BA hat anhand der Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Absatz 3 der Verfo Best Supportive Care (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie abgeleitet. In der Niederschrift legte der G-BA dar, dass die Patientinnen und Patienten in der vorliegenden Indikation alle vorgenannten Therapien erhalten haben oder für diese nicht geeignet sind und sich keine konkrete Therapieempfehlung für eine weitere antineoplastische Therapie ableiten ließe. Als BSC werde diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleiste. Weiterhin stellte der G-BA fest, dass tumorspezifische Therapien in der Regel nicht Bestandteil einer BSC seien (6).</p> <p>Dies steht im Einklang mit Entscheidungen des G-BA in vergangenen Nutzenbewertungsverfahren im Anwendungsgebiet „vorbehandeltes, metastasiertes Kolorektalkarzinom“. Sowohl im Verfahren zum Wirkstoff Regorafenib (mit Beschluss vom 17. März 2016) (7) als auch im Verfahren zum Wirkstoff Trifluridin/Tipiracil (mit Beschluss vom 01. Oktober 2020) (8) wurde BSC durch den G-</p>	

Stellungnehmer: Takeda 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>BA als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie benannt. Dabei wurde jeweils in Bezug auf die verfahrensgegenständlichen Anwendungsgebiete - welche mindestens eine Therapielinie früher waren als das Anwendungsgebiet von Fruquintinib - davon ausgegangen, dass die empfohlenen und zugelassenen Standardtherapien für die Behandlung im metastasierten Stadium bereits ausgeschöpft worden sind und weitere anti-neoplastische Therapien nicht regelhaft infrage kommen. Antineoplastische Therapien wurden demzufolge nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen und waren auch nicht von BSC zum Zwecke einer symptomkontrollierenden Behandlung umfasst. Die zugrundeliegende Evidenz für dieses Vorgehen hat sich seit diesen Beschlüssen nicht maßgeblich verändert.</p> <p>Aus den vergangenen und aktuellen Nutzenbewertungsverfahren ergeben sich keine Anhaltspunkte, die eine Festlegung von antineoplastischen Therapien als zweckmäßige Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet rechtfertigen würden. Auch erfolgte weder für Regorafenib noch für Trifluridin/Tipiracil eine Abwertung der Ergebnissicherheit aufgrund einer Nicht-Verfügbarkeit antineoplastischer Therapien im BSC-Arm der jeweiligen Zulassungsstudien.</p> <p>Im Sinne einer evidenzbasierten Behandlung ist ausschließlich BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen. Die</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anforderungen an die zweckmäßige Vergleichstherapie wurden in der Studie FRESCO-2 daher vollumfänglich erfüllt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung</p> <p>Die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Vergleichsarm der FRESCO-2-Studie war adäquat und bildet die vorliegende Evidenz ab. Die Aussagesicherheit der präsentierten Ergebnisse ist dadurch in keiner Weise eingeschränkt.</p>	
I.40, Z.1 bis I.41, Z.15	<p>2. <u>Patientenberichtete Endpunkte</u></p> <p>Anmerkung des IQWiG</p> <p><i>Der pU legt für die patientenberichteten Endpunkte (Gesundheitszustand, erhoben mit EQ-5D VAS; Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, jeweils erhoben anhand des EORTC QLQ-C30) sowohl Responderanalysen, operationalisiert als Zeit bis zur ersten Verbesserung / Verschlechterung, als auch stetige Auswertungen vor. Die Erhebung sollte jeweils zu Beginn eines Behandlungszyklus erfolgen. In beiden Therapiearmen lag jedoch jeweils bereits sehr frühzeitig im Studienverlauf ein stark sinkender Rücklauf von Fragebogen vor. Entsprechend liegen die Rücklaufquoten in beiden Behandlungsarmen schon ab der 2. Erhebung nach Baseline deutlich unter 70 %, wobei sich zudem</i></p>	<p>Aus den Tragenden Gründen S. 8:</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p>[...]</p> <p><i>Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) und Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)</i></p> <p>Die Symptomatik der Patientinnen und Patienten wurde in der Studie FRESCO-2 mit dem EORTC QLQ-C30 erhoben. Der Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legt mit dem Dossier sowohl Responderanalysen, operationalisiert als die Zeit bis zur ersten Verbesserung beziehungsweise Verschlechterung, als auch stetige Auswertungen</p>

Stellungnehmer: Takeda 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>deutliche Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigen (Rücklaufquoten zu Beginn von Zyklus 3: 59,1 % vs. 30,2 % für die EQ-5D VAS und 58,7 % vs. 29,1 % für den EORTC QLQ-C30). Folglich liegt für den Großteil der Patientinnen und Patienten ausschließlich eine Folgeerhebung nach Studienbeginn zu Zyklus 2 vor, wobei auch zu diesem Zeitpunkt bereits sinkende Rückläufe und Unterschiede zwischen den Studienarmen vorliegen (Rücklaufquoten zu Beginn von Zyklus 2: 82,3 % vs. 77,4 % für die EQ 5D-VAS und 81,0 % vs. 76,9 % für den EORTC QLQ-C30). Die Prozentangaben beziehen sich dabei auf die Patientinnen und Patienten, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt nicht verstorben waren. Aufgrund des geringen Anteils der Patientinnen und Patienten, für die Daten erhoben wurden, sind somit keine validen Aussagen zum Vergleich im Rahmen der Studie möglich. Die vom pU vorgelegten Auswertungen zu den patientenberichteten Endpunkten sind für die Nutzenbewertung daher nicht geeignet.</i></p> <p><i>Insgesamt ist anzumerken, dass in der vorliegenden palliativen Situation, in der die Symptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen und Patienten bei insgesamt schlechter Prognose eine zentrale Rolle spielt, aussagekräftige Daten zu diesen Endpunkten besonders bedeutsam sind. Um diese zu erhalten, wäre eine Erhebung – über das Ende der in der vorliegenden Situation kurzen Behandlungsdauer hinaus – erforderlich.</i></p>	<p>für den EORTC QLQ-C30 sowie die EQ-5D VAS vor. Bereits frühzeitig im Studienverlauf lag ein stark sinkender Rücklauf von Fragebögen vor. Zudem zeigen sich deutliche Unterschiede in den Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsarmen. Aufgrund des geringen Anteils der Patientinnen und Patienten, für die Daten erhoben wurden, sind daher keine validen Aussagen möglich. Im Ergebnis sind die vorgelegten Daten für die Nutzenbewertung nicht verwertbar.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten wurde in der Studie FRESCO-2 mit dem EORTC QLQ-C30 erhoben.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt mit dem Dossier sowohl Responderanalysen, operationalisiert als die Zeit bis zur ersten Verbesserung beziehungsweise Verschlechterung, als auch stetige Auswertungen für den EORTC QLQ-C30 vor. Bereits frühzeitig im Studienverlauf lag ein stark sinkender Rücklauf von Fragebögen vor. Zudem zeigen sich deutliche Unterschiede in den Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsarmen. Aufgrund des geringen Anteils der Patientinnen und Patienten, für die Daten erhoben wurden, sind daher keine validen Aussagen möglich.</p> <p>Im Ergebnis sind die vorgelegten Daten für die Nutzenbewertung nicht verwertbar.</p>

Stellungnehmer: Takeda 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>Position Takeda</p> <p>Takeda hat im Nutzendossier zu Fruquintinib umfangreiche Analysen zu patientenberichteten Endpunkten in der FRESCO-2-Studie präsentiert und dabei auf den rasch sinkenden Rücklauf der eingesetzten Fragebögen aufgrund frühzeitig eintretender Progresse und Todesfälle hingewiesen (9). Die beobachtete Abnahme der Rücklaufquoten bereits während des Behandlungszeitraums war in dieser stark vorbehandelten, palliativen Patientenpopulation mit äußerst schlechter Prognose zu erwarten.</p> <p>Die Ereignisse Progress und Tod stellen im Sinne des Estimand-Konzepts ein sogenanntes Intercurrent Event (ICE) dar – ein Ereignis, das nach Beginn der Studienintervention eintritt und die Beobachtung der Ergebnisvariablen ausschließt oder ihre Messung oder Interpretation beeinflusst (10). Im vorliegenden Fall führen die ICE Progress und Tod dazu, dass eine potenzielle Verschlechterung eines patientenberichteten Endpunkts nicht beobachtet werden kann.</p> <p>Die im Statistischen Analyseplan (SAP) der FRESCO-2-Studie präspezifizierte Primäranalyse der patientenberichteten Endpunkte allgemeiner Gesundheitszustand (gemessen mittels der visuellen</p>	

Stellungnehmer: Takeda 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>Analogskala des EQ-5D-Fragebogens), Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität (jeweils gemessen mittels des EORTC QLQ-C30-Fragebogens) mit der Operationalisierung „Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung“ berücksichtigt die schlechte Prognose der Patienten sowie die erwartungsgemäß geringen Rücklaufquoten, indem Todesfälle als Ereignisse in die Analysen einbezogen werden (11). Da das ICE Tod im vorliegenden Fall potenziell informativ in Bezug auf die Symptomlast der Patientin/des Patienten ist, ermöglicht die Einbeziehung von Todesfällen im Sinne dieser „composite variable“-Strategie, Aussagen zu patientenberichteten Endpunkten bei hoher Mortalität zu treffen (12). Zum einen kann der Tod per se als (maximale) Verschlechterung der Symptomatik bzw. (maximaler) Verlust der Lebensqualität betrachtet werden, zum anderen ist anzunehmen, dass verstorbene Patientinnen und Patienten grundsätzlich ein signifikant höheres Risiko für eine Verschlechterung der Krankheitssymptome und Lebensqualität aufweisen.</p> <p>Überdies waren im SAP Analysen zu den oben genannten patientenberichteten Endpunkten mit der Operationalisierung „Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung“ präspezifiziert (11). Aus Sicht von Takeda sind diese Analysen unbenommen der geringen Rücklaufquoten in der vorliegenden palliativen Situation aussagekräftig. Beispielsweise erreichen bis zu</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>35 % der Patientinnen und Patienten der ITT-Population innerhalb der kurzen Beobachtungszeit eine Verbesserung der Symptomatik und bis zu 31 % eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (9). Die fehlende Würdigung der im Dossier dargestellten Analysen zu patientenberichteten Endpunkten ist daher nicht nachvollziehbar.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung</p> <p>Die im Nutzendossier zu Fruquintinib dargestellten Responderanalysen mit den Operationalisierungen „Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung“ und „Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung“ sollten für die Herleitung des Zusatznutzens von Fruquintinib herangezogen werden.</p>	
I.41, Z.15-35	<p>3. <u>Q-TWiST-Analyse</u></p> <p>Anmerkung des IQWiG</p> <p><i>In Modul 4 A des Dossiers legt der pU Auswertungen zum Endpunkt qualitätsadjustierte Zeit ohne Symptome und Toxizität (Q-TWiST) vor. Laut pU beschreibt dieser Endpunkt die lebensqualitätsadjustierte Überlebenszeit der Patientinnen und Patienten, die anhand der Krankheitskontrolle und schweren UEs beurteilt wird. In den Endpunkt gehen zum einen Daten zur Zeit</i></p>	Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Takeda 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>ohne Progression ein, die gemäß Response-Evaluation-Criteria-In-Solid-Tumors (RECIST)-Kriterien Version 1.1 auf Basis von bildgebenden Verfahren erhoben wurden. Zum anderen gehen Daten zur Dauer des Gesamtüberlebens und der Zeit ohne das Auftreten von schweren UEs gemäß CTCAE-Grad 3 oder 4 ein (wobei die Überlebenszeit nach Progress sowie die Zeit des Auftretens von schweren UEs bis zum Progress geringer gewichtet wird).</i></p> <p><i>Für die Abbildung der Zeit ohne Symptome gehen in den Endpunkt Daten zur Progression auf Basis der RECIST-Kriterien Version 1.1 ein, die ausschließlich auf bildgebenden Verfahren beruhen und damit nicht unmittelbar mit einer für die Patientinnen oder Patienten wahrnehmbaren Symptomatik einhergehen müssen. Damit umfasst die Operationalisierung des Endpunkts auch nicht unmittelbar patientenrelevante Komponenten und ist allein schon aus diesem Grund nicht geeignet. Der Endpunkt Q-TWiST wird daher für die Nutzenbewertung nicht herangezogen. Darüber hinaus werden Analysen zum Gesamtüberleben und schweren UEs in der vorliegenden Bewertung über die jeweiligen Endpunkte Gesamtüberleben und schwere UEs berücksichtigt.</i></p> <p>Position Takeda</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Wie zuvor beschrieben, ist die Erhebung patientenberichteter Endpunkte im vorliegenden Anwendungsgebiet mit enormen Herausforderungen verbunden. Die Therapiedauer und die verbleibende Überlebenszeit der Patientinnen und Patienten sind äußerst kurz, wodurch der Rücklauf der Fragebögen nach Behandlungsbeginn schnell unter die Schwelle von 70 % absinkt. Um den Einfluss von Fruquintinib auf die Lebensqualität in der FRESCO-2-Studie besser untersuchen zu können, wurde post hoc der Endpunkt Qualitätsadjustierte Zeit ohne Symptome und Toxizität (Q-TWiST) analysiert. Die Q-TWiST-Analysemethode beschreibt die lebensqualitätsadjustierte Überlebenszeit der Patienten, die anhand der Krankheitskontrolle und schweren bzw. schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen beurteilt wird. Dieser Endpunkt bietet den Vorteil, dass er unabhängig von Rücklaufquoten untersucht werden kann und keine lange Nachbeobachtungszeit erfordert, um die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten beurteilen zu können. Zudem liefert die Q-TWiST-Analyse wichtige Erkenntnisse zur Sicherheit und Verträglichkeit, da hierbei nicht die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit mindestens einer Nebenwirkung oder die Zeit bis zum ersten Auftreten einer Nebenwirkung untersucht wird, sondern die patientenindividuelle Dauer der Toxizität im Vordergrund steht (9).</p>	

Stellungnehmer: Takeda 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 einzelnen Komponenten des Endpunkts wurden objektiv im Rahmen der Studie erhoben und weisen dadurch ein geringes Verzerrungspotenzial auf.</p> <p>Aus Sicht von Takeda kommt der Q-TWiST Analyse gerade in einer solchen Therapiesituation wie der vorliegenden, am Ende des Lebens der Patientinnen und Patienten, eine besondere Bedeutung zu. Die Analyse erlaubt objektive Aussagen zum Nutzen-Risiko-Profil bei Patientinnen und Patienten, die nur eingeschränkt über ihre Lebensqualität berichten können (13-15).</p> <p>Ein aktueller, im Journal ESMO Open erschienener Übersichtsartikel hat sich der Q-TWiST ebenfalls gewidmet und bewertet diese als validierten Endpunkt, um eine klinisch bedeutsame Verbesserung der Lebensqualität beim refraktären mCRC zu messen (16). Die Autoren erwähnen in diesem Zusammenhang auch die Q-TWiST-Analyse, die für die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der FRESCO-2-Studie durchgeführt und auf dem ASCO GI-Kongress 2024 als Abstract vorgestellt wurde (16, 17). Darüber hinaus wurde angemerkt, dass die Patientenorganisation „Colorectal Cancer Canada“ in einem Konsensus-Statement</p>	

Stellungnehmer: Takeda 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>empfiehlt, die Q-TWiST als patientenrelevanten Endpunkt in klinischen Krebsstudien zu berücksichtigen (18).</p> <p>Die Q-TWiST ist sowohl aus medizinischer Sicht als auch aus Patientenperspektive ein klinisch bedeutsamer, patientenrelevanter Endpunkt, um die Lebensqualität von Patientinnen und Patienten mit refraktärem mCRC abzubilden.</p> <p>Die im Dossier vorgelegten Ergebnisse der Q-TWiST-Analyse wurden nicht nur beim ASCO GI 2024 präsentiert, sondern befinden sich gerade im Peer Review im Rahmen der Vollpublikation im ESMO Open Journal.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung</p> <p>Die im Nutzendossier zu Fruquintinib dargestellten Analysen des Endpunkts Q-TWiST sollten für die Ableitung des Zusatznutzens von Fruquintinib herangezogen werden.</p>	
I.9, Z.27 bis I.10, Z.18	<p>4. <u>Übertragbarkeit der Ergebnisse der FRESCO-2-Studie auf den deutschen Versorgungskontext</u></p> <p>Anmerkung des IQWiG</p> <p><i>„Im vorliegenden Anwendungsgebiet müssen die Patientinnen und Patienten bereits mit verfügbaren Standardtherapien behandelt worden sein, einschließlich Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und</i></p>	Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Irinotecan-basierten Chemotherapien sowie Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Arzneimitteln. Zusätzlich muss die Erkrankung nach der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib fortgeschritten sein, oder diese Behandlung nicht vertragen werden. Regorafenib ist gemäß Angabe des G-BA zum Zeitpunkt der vorliegenden Nutzenbewertung in Deutschland jedoch außer Verkehr. Eine Vorbehandlung mit Regorafenib entspricht im Gegensatz zur Vorbehandlung mit Trifluridin/Tipiracil folglich nicht dem deutschen Versorgungskontext. In der Studie FRESCO-2 war ein großer Anteil (48 %) der Patientinnen und Patienten auch mit Regorafenib vorbehandelt, darunter 8 % der Patientinnen und Patienten ausschließlich mit Regorafenib und nicht mit Trifluridin/Tipiracil. Dennoch hat der überwiegende Anteil der Patientinnen und Patienten eine Vorbehandlung mit Trifluridin/Tipiracil erhalten. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die kein Trifluridin/Tipiracil erhalten haben, ist zwar gering, dennoch bleibt unklar, ob diese Patientinnen und Patienten von einer Therapie mit Trifluridin/Tipiracil noch hätten profitieren können.</i></p> <p><i>Zu den weiteren gemäß Anwendungsgebiet vorgegebenen Vortherapien geht aus den vorliegenden Angaben zu Protokollverletzungen hervor, dass auch Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, ohne dass sie das Einschlusskriterium zur Vorbehandlung mit Anti-VEGF-Therapien</i></p>	

Stellungnehmer: Takeda 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>vor Studienbeginn erfüllten. Mit etwa 96 % erhielt der Großteil der Studienpopulation jedoch eine entsprechende Vorbehandlung. Auch die weiteren erforderlichen Vortherapien gemäß der vorliegenden Fragestellung wurden beim überwiegenden Anteil der Patientinnen und Patienten verabreicht, im Falle von EGFR-, Immuncheckpoint- und BRAF-Inhibitoren bezogen auf die jeweilige Population, für die diese Therapien angezeigt sind (RAS Wildtyp, MSI-H und / oder dMMR, BRAF-Mutation).</i></p> <p><i>Insgesamt bleibt unklar, ob die Ergebnisse der Studie FRESCO-2 aufgrund der zuvor beschriebenen Limitationen bei der Vortherapie uneingeschränkt auf Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Diese Unsicherheit wird bei der Beurteilung der Aussagesicherheit berücksichtigt.“</i></p> <p>Position Takeda</p> <p>Aus Sicht von Takeda sind die Ergebnisse der FRESCO-2-Studie uneingeschränkt und vollumfassend auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Die in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten hatten alle zur Verfügung stehenden und infrage kommenden Therapieoptionen ausgeschöpft, darunter Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF-Arzneimittel</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>sowie, falls indiziert, EGFR-, Immuncheckpoint- und BRAF-Inhibitoren, sowie Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib. Der Anteil an Patientinnen und Patienten mit vorheriger Trifluridin/Tipiracil-Therapie lag bei 92 %. Hierzu zählten Patientinnen und Patienten, die ausschließlich mit Trifluridin/Tipiracil (52 %) oder zusätzlich mit Regorafenib vorbehandelt waren (40 %). Lediglich 8 % der Patientenpopulation hatte eine Vortherapie mit Regorafenib, nicht jedoch mit Trifluridin/Tipiracil erhalten (3, 9).</p> <p>Die Vorbehandlung in der FRESCO-2-Studie entspricht somit den aktuellen deutschen Leitlinienempfehlungen. Gemäß den kürzlich aktualisierten Onkopedia-Leitlinien „Kolonkarzinom“ und „Rektumkarzinom“ sollen die Wirkstoffe Trifluridin/Tipiracil, Regorafenib und Fruquintinib bei Patientinnen und Patienten erwogen werden, die mit bereits verfügbaren Standard-Chemotherapien sowie mit den oben genannten zielgerichteten und Immuntherapien vorbehandelt sind. Fruquintinib wurde dabei bereits vor Beendigung des Zulassungsverfahrens in den Onkopedia-Leitlinien berücksichtigt (19, 20).</p> <p>Die Subgruppenanalysen in der FRESCO-2-Studie belegen, dass sich die Vorbehandlung mit oder ohne Regorafenib nicht auf die Wirksamkeit oder Sicherheit von Fruquintinib auswirkt. Wie in Modul 4 des Nutzendossiers dargestellt, liegt weder für das Gesamtüberleben noch für die UE-Kategorien eine</p>	

Stellungnehmer: Takeda 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>Effektmodifikation durch die Subgruppenvariable „Vorbehandlung mit Trifluridin/Tipiracil und/oder Regorafenib“ vor. Der p-Wert des Interaktionstests betrug für das Gesamtüberleben 0,400, für unerwünschte Ereignisse (UE) des Schweregrads ≥ 3 (schwere UE) 0,373, für schwerwiegende UE 0,728 und für UE, die zum Therapieabbruch führten, 0,161 (9).</p> <p>Auf Grundlage dieser Ergebnisse gibt es keine Evidenz dafür, dass Trifluridin/Tipiracil-vorbehandelte, Trifluridin/Tipiracil- und Regorafenib-vorbehandelte sowie allein mit Regorafenib-vorbehandelte Patientinnen und Patienten nicht gleichermaßen von der Behandlung von Fruquintinib profitieren würden.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung</p> <p>Es gibt keinen Anhaltspunkt dafür, dass eine Vortherapie mit Regorafenib die Aussagesicherheit der vorgelegten Daten einschränkt. Die Herabstufung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens ist nicht gerechtfertigt.</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)
I.24, Z.16 bis I.25, Z.21	<p>5. <u>Protokollabweichungen</u></p> <p>Anmerkung des IQWiG</p> <p><i>„Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass im Studienverlauf bei 613 (89 %) der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mindestens 1 wichtige Protokollabweichung aufgetreten ist. Die Gesamtanzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 gemäß Angaben in den Studienunterlagen als wichtig eingestuften Protokollabweichung ist im Interventionsarm mit 90 % dabei etwas höher als im Vergleichsarm mit 85 % (siehe Tabelle 19 in I Anhang B). Am häufigsten kam es im Verlauf der Studie zu wichtigen Protokollabweichungen bezüglich versäumter Studienprozeduren (53 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm vs. 44 % im Vergleichsarm), der Dosierung der Studienmedikation (51 % vs. 40 %), sowie der Ein- und Ausschlusskriterien (36 % vs. 35 %).</i></p> <p><i>In Modul 4 A des Dossiers legt der pU keine Informationen zu Protokollabweichungen vor. Auf Basis der vorliegenden Informationen in Modul 5 des Dossiers bleibt unklar, inwiefern im Detail von der Studienplanung abgewichen wurde und wie sich die Abweichungen auf die Behandlung im Rahmen der Studie oder die Erhebung patientenrelevanter Endpunkte ausgewirkt haben. In den Studienunterlagen findet sich lediglich eine allgemeine Aussage</i></p>	<p>Aus den Tragenden Gründen S. 7:</p> <p><i>Studiendurchführung (Protokollverletzungen)</i></p> <p>Während der Studiendurchführung der FRESCO-2 trat bei 89 % der Studienteilnehmenden mindestens eine wichtige Protokollverletzung auf. Am häufigsten kam es zu Abweichungen bezüglich versäumter Studienprozeduren (53 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm versus 44 % im Vergleichsarm), der Dosierung der Studienmedikation (51 % versus 40 %), sowie der Ein- und Ausschlusskriterien (36 % versus 35 %). Im Dossier wurden vom pharmazeutischen Unternehmer keine Informationen zu den Protokollabweichungen in der Studie FRESCO-2 vorgelegt. Mit der Stellungnahme wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Angaben zur Definition und Klassifikation von Protokollabweichungen nachgereicht. Fehlende Daten wurden mit der Stellungnahme lediglich zu versäumten Studienprozeduren vorgelegt, während Analysen zur Dosierung der Studienmedikation oder Ein- und Ausschlusskriterien weiter fehlen. Auf Basis der vorliegenden Unterlagen bleibt somit unklar, wie im Detail von der Studienplanung abgewichen wurde. Für Abweichungen bezüglich versäumter Studienprozeduren und Dosierung der Studienmedikation bestehen zudem Differenzen zwischen den Studienarmen. Insgesamt bleibt unklar, wie sich die</p>

Stellungnehmer: Takeda GmbH

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><i>dazu, dass es trotz der großen Anzahl wichtiger Protokollabweichungen keine Auswirkungen auf die Sicherheit und Wirksamkeit gab. Zwar finden sich in den Unterlagen Sensitivitätsanalysen auf Basis einer Per-Protocol-Population, allerdings wurden in diesen Analysen gegenüber den Auswertungen auf Basis der Intention-to-treat-Population lediglich 17 Patientinnen und Patienten in Interventionsarm und 5 im Vergleichsarm ausgeschlossen. Dabei bleibt unklar, warum nur diese geringe Anzahl an Patientinnen und Patienten ausgeschlossen wurde, obwohl wichtige Protokollverletzungen bei deutlich mehr Patientinnen und Patienten aufgetreten sind. Darüber hinaus liegen in den Studienunterlagen auch keine Angaben dazu vor, wie eine wichtige Protokollverletzung definiert war. Den vorliegenden Angaben ist zwar zu entnehmen, dass die Studie im Verlauf der COVID-19-Pandemie durchgeführt wurde, allerdings geht aus der Dokumentation nicht hervor, dass die Bedingungen während der Pandemie tatsächlich zu der hohen Anzahl an Abweichungen geführt haben. In der elektronischen Datenerfassung war zwar ein entsprechendes Feld für durch die Pandemie bedingte Abweichungen vorgesehen, dieses wurde jedoch nur in wenigen Fällen ausgefüllt (für insgesamt 12 Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen). Im Studienbericht findet sich hierzu die Angabe, dass die dokumentierten Abweichungen vermutlich eine Unterschätzung der durch die Pandemie bedingten Abweichungen</i></p>	<p>Protokollabweichungen auf die vorliegenden Ergebnisse der Studie FRESCO-2 auswirken.</p>

Stellungnehmer: Takeda 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>darstellen. Vor dem Hintergrund des Zeitraums der Studiendurchführung erscheint dies zwar plausibel, bleibt auf Basis der Studiendokumentation jedoch letztlich unklar. Auch für durch die COVID-19-Pandemie bedingte Abweichungen ist zudem nicht grundsätzlich davon auszugehen, dass diese alle Patientengruppen bzw. beide Studienarme gleichermaßen betreffen. In den vorliegenden Angaben zeigen sich insbesondere bei den wichtigen Protokollabweichungen bezüglich der Dosierung der Studienmedikation und der versäumten Studienprozeduren Unterschiede im Anteil der Patientinnen und Patienten zwischen den Studienarmen. Insgesamt bleibt unklar, ob sich die wichtigen Protokollabweichungen auf die vorliegenden Auswertungen der Studie FRESCO-2 auswirken. Diese Unsicherheit wird bei der Beurteilung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse berücksichtigt (siehe Abschnitt I 4.2).“</i></p> <p>Position Takeda</p> <p>Der hohe Anteil an Protokollabweichungen in der FRESCO-2-Studie ist im Wesentlichen auf die konservative Klassifikation von geringfügigen und bedeutenden Protokollabweichungen, auf die palliative Therapiesituation der Patientinnen und Patienten sowie auf die COVID-19-Pandemie zurückzuführen.</p> <p><i>Klassifikation von Protokollabweichungen</i></p>	

Stellungnehmer: Takeda 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>In der Studie FRESCO-2 wurden Protokollabweichungen entsprechend ihrer angenommenen Relevanz als geringfügig, bedeutend oder kritisch eingestuft. Für die Klassifikation von geringfügigen und bedeutenden Protokollabweichungen wurde ein konservativer Ansatz gewählt (Tabelle 1).</p> <p>Tab. 1: Definition und Klassifikation von Protokollabweichungen in der FRESCO-2-Studie</p> <table border="1" data-bbox="315 1070 1196 1331"> <thead> <tr> <th data-bbox="315 1070 495 1118">Begriff</th> <th data-bbox="495 1070 1196 1118">Definition</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="315 1118 495 1262">Nichteinhaltung</td> <td data-bbox="495 1118 1196 1262">Ungeplante Abweichung von den geltenden Vorschriften, Richtlinien, anderen Standards, gesteuerten Dokumenten, vertraglichen Vereinbarungen und/oder Protokoll- oder projektspezifischen Anforderungen</td> </tr> <tr> <td data-bbox="315 1262 495 1331">Protokollabweichung</td> <td data-bbox="495 1262 1196 1331">Jegliche Änderung oder Abweichung vom Studiendesign oder von den im Protokoll definierten Prozeduren; eine</td> </tr> </tbody> </table>	Begriff	Definition	Nichteinhaltung	Ungeplante Abweichung von den geltenden Vorschriften, Richtlinien, anderen Standards, gesteuerten Dokumenten, vertraglichen Vereinbarungen und/oder Protokoll- oder projektspezifischen Anforderungen	Protokollabweichung	Jegliche Änderung oder Abweichung vom Studiendesign oder von den im Protokoll definierten Prozeduren; eine	
Begriff	Definition							
Nichteinhaltung	Ungeplante Abweichung von den geltenden Vorschriften, Richtlinien, anderen Standards, gesteuerten Dokumenten, vertraglichen Vereinbarungen und/oder Protokoll- oder projektspezifischen Anforderungen							
Protokollabweichung	Jegliche Änderung oder Abweichung vom Studiendesign oder von den im Protokoll definierten Prozeduren; eine							

Stellungnehmer: Takeda GmbH

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>Untergruppe von Nichteinhaltungen (wie oben definiert), die auf individueller Probandenebene auftreten</p>	
	geringfügig	<p>Jegliche Nichteinhaltung, welche die Studie oder den Prozess <u>nicht nachteilig</u> beeinflusst (d.h. nicht die Definition von „Kritisch“ oder „bedeutend“ erfüllt. Beispiel: Versäumte Bewertung eines Tumor-Biomarkers; fehlende Studienlaborwerte wie Cholesterin, Triglyceride oder ct-DNA bei den Visiten</p>	
	bedeutend	<p>Jegliche Nichteinhaltung, die sich nachteilig auswirkt oder voraussichtlich nachteilig auswirken wird, jedoch nicht in erheblichem Maße (z.B.: fehlende Studienbeurteilungen beim Screening; fehlende Sicherheitsbeurteilungen beim Screening und Visiten wie EKG, MUGA; Über- und Unterdosierung mit Fruquintinib; Übersehen von Ein- und Ausschlusskriterien der Patienten gemäß Studienprotokoll), auf eines oder mehrere der nachfolgend genannten Aspekte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rechte, Sicherheit und/oder Wohlbefinden der Probanden/Patienten • Wissenschaftliche Validität der Daten • Vertraulichkeit/Privatsphäre der Probanden/Patienten, der Kunden, des Studienpersonals oder der Syneos Health-Mitarbeiter • Regulatorische Compliance, Reputation von Syneos Health oder Kundenbeziehung 	

Stellungnehmer: Takeda 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>• Öffentliche Gesundheit</p> <p><u>Mehrere Nichteinhaltungen, die jeweils als geringfügig eingestuft sind</u> und einen systematischen Fehler anzeigen.</p> <p>Bedeutende Abweichungen umfassen auch:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Bewertungen/Verfahren, die bei mehreren (drei oder mehr) Zeiträumen während der Besuche nicht durchgeführt wurden ○ Muster von wiederholten Abweichungen/Nichteinhaltungen, die als geringfügig eingestuft wurden. <hr/> <p>kritisch</p> <p>Eine Nichteinhaltung, die sich in <u>erheblichem Maße</u> <u>nachteilig</u> auf eines oder mehrere der nachfolgend genannten Aspekte auswirkt oder voraussichtlich <u>nachteilig</u> auswirken wird:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rechte, Sicherheit und/oder Wohlbefinden der Probanden/Patienten • Wissenschaftliche Validität der Daten • Vertraulichkeit/Privatsphäre der Probanden/Patienten, der Kunden, des Studienpersonals oder der Syneos Health-Mitarbeiter 	

Stellungnehmer: Takeda 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" data-bbox="318 523 1196 724"> <tr> <td data-bbox="318 523 495 724"></td> <td data-bbox="495 523 1196 724"> <ul style="list-style-type: none"> • Regulatorische Compliance, Reputation von Syneos Health oder Kundenbeziehung • Öffentliche Gesundheit <p>Mehrere Nichteinhaltungen, die jeweils als bedeutend eingestuft sind und einen systematischen Fehler anzeigen</p> </td> </tr> </table> <p>Die häufigsten Protokollabweichungen in FRESCO-2 wurden in Bezug auf die Studienprozeduren beobachtet (53 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm vs. 44 % im Vergleichsarm). Die explorative Betrachtung der patientenindividuellen Daten (nicht Teil der Einreichung) zu den diesbezüglichen Protokollabweichungen zeigt, dass es sich überwiegend um Maßnahmen handelte, die keinen Einfluss auf die Aussagekraft der Studienergebnisse hatten. Zu den häufigsten versäumten Studienprozeduren zählten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - EKG-Analyse: 161 Patienten (23,3 %) - Urinanalyse: 87 Patienten (12,6 %) - Echokardiogramm: 73 Patienten (10,6 %) - Holter-Monitoring: 62 Patienten (8,9 %) - 24-Stunden-Urinanalyse: 58 Patienten (8,4 %) - PK-Probenahme: 49 Patienten (7,1 %). 		<ul style="list-style-type: none"> • Regulatorische Compliance, Reputation von Syneos Health oder Kundenbeziehung • Öffentliche Gesundheit <p>Mehrere Nichteinhaltungen, die jeweils als bedeutend eingestuft sind und einen systematischen Fehler anzeigen</p>	
	<ul style="list-style-type: none"> • Regulatorische Compliance, Reputation von Syneos Health oder Kundenbeziehung • Öffentliche Gesundheit <p>Mehrere Nichteinhaltungen, die jeweils als bedeutend eingestuft sind und einen systematischen Fehler anzeigen</p>			

Stellungnehmer: Takeda 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 Mehrzahl an Protokollabweichungen wurde für die letzte geplante Studiervisite der Patientinnen und Patienten dokumentiert (End of Treatment (EOT) Visite), der in der Regel ein Krankheitsprogress vorausging. Der Progress sollte dabei in der letzten regulären Visite, nur 7 Tage vor der EOT-Visite, festgestellt worden sein. In Anbetracht dessen, dass sich die Patientinnen und Patienten zu diesem Zeitpunkt am oder nahe ihrem Lebensende befanden, ist die hohe Anzahl an verpassten Studienprozeduren nachvollziehbar. Die Tumorbewertung wurden hingegen ausnahmslos bei allen regulären Studiensitzungen durchgeführt; ein Tumor-Assessment war im Rahmen der EOT-Visite hingegen nicht vorgesehen.</p> <p>Überdies ist festzustellen, dass in der FRESCO-2-Studie keine kritischen Protokollabweichungen dokumentiert wurden.</p> <p>Die beobachteten Unterschiede in der Häufigkeit von Protokollverletzungen zwischen den Behandlungsarmen ergeben sich primär aus der längeren medianen Behandlungsdauer in der Fruquintinib- im Vergleich zur Placebo-Gruppe (3,06 vs. 1,84 Monate im Median) und der damit verbundenen höhere Anzahl an Visiten und Studienprozeduren.</p> <p>Bezugnehmend zur Kritik des IQWiG an der Diskrepanz zwischen der hohen Anzahl an Protokollabweichungen und der geringen Anzahl an Patientinnen und Patienten, die von der PP-Population</p>	

Stellungnehmer: Takeda 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>ausgeschlossen wurden, stellt Takeda nachfolgend weitere Informationen zur PP-Population zur Verfügung. Die PP-Population umfasste nur diejenigen Patienten in der ITT-Population, die die Behandlung erhielten, zu der sie randomisiert worden waren, und bei denen keine bedeutenden Abweichungen vom Protokoll vorlagen, die die Beurteilung der Wirksamkeit und/oder Datenintegrität beeinträchtigten (zentrale Abweichungen, „key deviations“). Diese zentralen Protokollabweichungen wurden anhand eines verblindeten Reviews vor dem primären Database Lock durch den Studiensponsor Hutchmed und das Auftragsforschungsinstitut Syneos Health identifiziert, um Entscheidungen im Selektionsprozess im Sinne einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung sicher auszuschließen und umfassten:</p> <ul style="list-style-type: none">- Patienten erhielten zuvor weder Anti-VEGF-Biologika noch Regorafenib.- Patienten hatten gleichzeitig eine andere Krebserkrankung, mit Ausnahme von nicht-melanozytärem Hautkrebs, Zervixkarzinom in situ oder Blasenkrebs (Tis und T1) mit adäquater Behandlung in den 5 Jahren vor dem Screening.- Patienten erhielten falsche Prüfpräparat-Kits.- Patienten wurden randomisiert, jedoch nie behandelt.	

Stellungnehmer: Takeda 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>Insgesamt wurden 17 Patientinnen und Patienten aus dem Fruqintinib+BSC-Arm und 5 Patientinnen und Patienten aus dem Placebo+BSC-Arm von der PP-Population ausgeschlossen. Die auf der PP-Population basierenden Sensitivitätsanalysen des Gesamtüberlebens und progressionsfreien Überlebens bestätigten die Ergebnisse der jeweiligen Primäranalyse (9).</p> <p><i>COVID-19-Pandemie</i></p> <p>FRESCO-2 war eine internationale Studie, die inmitten der COVID-19-Pandemie durchgeführt wurde. Der erste Patient wurde am 14. August 2020, der letzte Patient am 02. Dezember 2021 in die Studie eingeschlossen. Ein Großteil der Patientinnen und Patienten wurde somit während Quarantänemaßnahmen, die weltweit zur Begrenzung der Pandemie ergriffen wurden, rekrutiert. Dies hatte unmittelbare Folgen für die Studiendurchführung und trug in erheblichem Maße zu den beobachteten Protokollabweichungen bei. Aufgrund pandemiebedingter Einschränkungen in den meisten Studienstandorten gab es eine begrenzte Flexibilität bei der Planung und Verschiebung von klinischen Besuchen, Labortests, pharmakokinetischen (PK) Probenahmen und anderen Studienverfahren. Ebenso wirkten sich COVID-19-bezogene Lieferkettenprobleme auf die Verfügbarkeit von Röhrchen für die PK- und ctDNA-Probenahme aus.</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Mit hoher Wahrscheinlichkeit ist davon auszugehen, dass die in der elektronischen Datenerfassung dokumentierten Fälle deutlich unterrepräsentativ für die tatsächlichen Auswirkungen der COVID-19-Beschränkungen auf die teilnehmenden Prüfzentren sind.</p> <p>Fazit</p> <p>In der FRESCO-2-Studie traten viele Protokollabweichungen auf, die überwiegend auf die konservative Definition von bedeutenden Protokollabweichungen zurückzuführen sind. Zudem ist hierbei die Situation der Patientinnen und Patienten zu berücksichtigen, die ausschließlich palliativ behandelt wurden und sich in den letzten Wochen oder Monaten ihres Lebens befanden. Dementsprechend wurde ein Großteil der Verstöße in der jeweils letzten Visite der Patientinnen und Patienten bei Behandlungsende beobachtet. Darüber hinaus ist anzumerken, dass alle Patientinnen und Patienten der FRESCO-2-Studie während der COVID-19-Pandemie rekrutiert wurden. Die damit verbundenen Einschränkungen wirkten sich in erheblichem Maße auf die geplanten Studienvisiten und -prozeduren aus. In der Gesamtschau ist unter diesen Umständen eine hohe Rate an Protokollabweichungen erwartbar. Kritische Protokollverletzungen wurden in der Studie nicht beobachtet.</p>	

Stellungnehmer: Takeda 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>Der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) hat die hohe Anzahl an Protokollabweichungen in der FRESCO-2-Studie zur Kenntnis genommen und im wissenschaftlichen Abschlussbericht festgehalten, dass COVID-19 ein Faktor für die Abweichungen war, und einige Unterschiede in den Abweichungen zwischen den Gruppen mit der längeren Behandlungsdauer in der Fruquintinib-Gruppe zusammenhängen (21).</p> <p>Die EMA hat, wie auch die FDA und weitere Zulassungsbehörden, die Integrität der Wirksamkeits- oder Sicherheitsdaten in FRESCO-2 nach tiefgehender Prüfung bestätigt und Fruquintinib aufgrund des positiven Nutzen-Risiko-Verhältnisses ohne Einschränkungen zugelassen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung</p> <p>Die Protokollabweichungen in der FRESCO-2-Studie wirkten sich nicht relevant auf die Integrität der Wirksamkeits- oder Sicherheitsdaten von Fruquintinib aus. Die Aussagesicherheit des Zusatznutzens ist hierdurch nicht eingeschränkt.</p>	

Stellungnehmer: Takeda 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)
I.42, Z. 1-22	<p>6. <u>Nachreichung von Sicherheitsanalysen</u></p> <p>Anmerkung des IQWiG</p> <p><i>„In Modul 4 A des Dossiers legt der pU unzureichend aufbereitete Angaben zu den UEs vor. Gemäß Dossiervorlage sind neben den UE-Gesamtraten auch Ergebnisse zu allen UEs (operationalisiert als Systemorganklasse [SOCs] und PTs nach MedDRA) darzustellen, sofern sie eine bestimmte Mindesthäufigkeit überschreiten [15]. In Modul 4 A seines Dossiers stellt der pU jedoch lediglich eine Teilmenge dieser UEs dar. Dargestellt werden UEs unabhängig vom Schweregrad, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. Für schwere UEs und SUEs legt der pU jeweils Auswertungen zum Schwellenwert $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm vor. Gemäß Dossiervorlage sind außerdem unabhängig vom Schweregrad alle Ereignisse zu berichten, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten und bei $\geq 1\%$ der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind [15].</i></p> <p><i>Darüber hinaus sind die vom pU in Modul 4 A des Dossiers vorgelegten Angaben zu UEs, SUEs und schweren UEs auf SOC und PT-Ebene mit der vom pU berücksichtigten (teils abweichenden) Häufigkeitsschwelle beim Abgleich mit den Studienunterlagen in Modul 5 des Dossiers nicht vollständig. Für einzelne UEs wie</i></p>	Die Ausführungen des pharmazeutischen Unternehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Takeda 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>beispielsweise für das PT Fatigue (schwere UEs) und das PT Diarrhö (schwere UEs) liegen somit lediglich Angaben zu den Häufigkeiten anhand der Angaben aus dem Studienbericht vor, jedoch keine Ereigniszeitanalysen. Nach Abgleich mit den Studienunterlagen liegen für den überwiegenden Anteil der UEs, die zwischen den Studienarmen unterschiedlich häufig aufgetreten sind, dennoch Ereigniszeitanalysen in Modul 4 A des Dossiers vor. Daher wird in der vorliegenden Datensituation trotz der unzureichenden Aufarbeitung durch den pU nicht davon ausgegangen, dass sich Konsequenzen für die vorliegende Nutzenbewertung ergeben.“</i></p> <p>Position Takeda</p> <p>Auf Basis der Modulvorlage und der Bewertungspraxis des G-BA hat Takeda umfangreiche Analysen zu allen Sicherheitsendpunkten (unerwünschten Ereignissen, UE) einschließlich Subgruppenanalysen für jeden Endpunkt zu allen 18 präspezifizierten Subgruppen durchgeführt und die Ergebnisse vollumfänglich in Modul 4 bzw. in Anhang zu Modul 4 des Nutzendossiers zu Fruquintinib dargestellt (9).</p> <p>Takeda und das IQWiG haben die Modulvorlage hinsichtlich der vorzulegenden Analysen dabei unterschiedlich ausgelegt. So sollen „UE unabhängig vom Schweregrad für Ereignisse, die bei</p>	

Stellungnehmer: Takeda 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>mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind“, sowie „UE unabhängig vom Schweregrad für Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind“, ausgewertet werden. Takeda hat diese Anforderung konservativ ausgelegt und UE unabhängig des Schweregrades analysiert, wenn diese bei ≥ 10 Patientinnen/Patienten in mindestens einem der Studienarme auftraten.</p> <p>Für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und schwerwiegende UE (SUE) sind gemäß Modulvorlage Analysen für UE vorzulegen, wenn diese bei „mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm“ dokumentiert wurden. In Bezug auf die Sicherheitspopulation in FRESCO-2 trifft das auf UE zu, die im Fruquintinib+BSC-Arm bei mindestens 23 und/oder im Placebo+BSC-Arm bei mindestens 12 Patientinnen und Patienten auftraten. Die seitens des IQWiG beispielhaft erwähnten PTs Fatigue (schwere UEs) und Diarrhö (schwere UEs) wurden allerdings „nur“ bei 18 Personen (3,9 %) bzw. 16 Personen (3,5 %) beobachtet und erfüllen daher nicht das oben genannte Kriterium (9). Gleichwohl lagen für zwei UE auf SOC-Ebene, welche die Anforderung erfüllten, keine Ereigniszeitanalysen im Dossier vor, da keines der untergeordneten Einzelereignisse in hinreichender Häufigkeit auftrat (siehe unten).</p>	

Stellungnehmer: Takeda 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>Ungeachtet der unterschiedlichen Auslegung der Modulvorlage werden mit der vorliegenden Stellungnahme weitere Time-to-event-Analysen zu folgenden Sicherheitsendpunkten auf SOC- und PT-Ebene nachgereicht:</p> <ul style="list-style-type: none">- SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwerwiegende UE)- SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwerwiegende UE)- UE differenziert nach Schweregrad, die bei mindestens 10 Patientinnen/Patienten in einem Behandlungsarm auftraten <p>Die Analysen zu SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen ergaben keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. In Bezug auf UE des CTCAE-Schweregrads 3 gab es 22 SOC/PT, welche die oben genannten Anforderungen erfüllten, wobei 11 dieser Ereignisse bereits in Form von UE des CTCAE-Schweregrads ≥ 3 im Dossier dargestellt sind. Von den verbleibenden 11 UE zeigte sich nur für das PT Diarrhoe ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Fruquintinib. Das PT Diarrhoe ist im Dossier als relevantes Ereignis in der Kategorie UE unabhängig des Schweregrades bereits dargestellt.</p>	

Stellungnehmer: Takeda GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Analysen zu UE des CTCAE-Schweregrads 4 wurden aufgrund der niedrigen Ereignisraten nicht durchgeführt, die Analysen zu UE des CTCAE-Schweregrads 5 ergaben für SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort und PT Krankheitsprogression statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Fruquintinib (22).</p> <p>Die Ergebnisse dieser zusätzlich geforderten Analysen liefern keine wesentlichen neuen Erkenntnisse und bestätigen die im Dossier beschriebene gute Verträglichkeit von Fruquintinib.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung</p> <p>Für die Bewertung der Sicherheit eines neuen Arzneimittels sind die Gesamtraten an unerwünschten Ereignissen maßgeblich. Diese zeigen die gute Verträglichkeit von Fruquintinib auf, da sich bei den relevanten zeitadjustierten Analysen keine Unterschiede zum Vergleichsarms zeigen. Unterschiede auf Ebene einzelner SOC/PT, insbesondere bei Betrachtung aller Schweregrade, rechtfertigen nicht die Herabstufung des Ausmaßes und/oder der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.</p>	

Stellungnehmer: Takeda 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>7. <u>Aussage zum Zusatznutzen</u></p> <p>Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet haben alle infrage kommenden Therapien ausgeschöpft. Der Therapieanspruch ist ausschließlich palliativ und die Prognose der Patienten ist mit einer verbleibenden medianen Gesamtüberlebenszeit von wenigen Monaten äußerst schlecht (4, 23). In der zulassungsbegründenden randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie FRESCO-2 erreichten Patientinnen und Patienten unter der Behandlung mit Fruquintinib eine Verlängerung der medianen Gesamtüberlebenszeit um 2,6 Monate (7,4 vs. 4,8 Monate) bzw. 54 %. Das Mortalitätsrisiko reduziert sich mit Fruquintinib statistisch signifikant um 34 % (3).</p> <p>In Anbetracht der hohen Anzahl an Vortherapien der Patientinnen und Patienten, der fehlenden Therapieoptionen und der schlechten Prognose ist dieser Effekt als erhebliche Verbesserung einzustufen. Das IQWiG hat in seinem Bericht die hohe Wirksamkeit von Fruquintinib gewürdigt und für das Gesamtüberleben einen erheblichen Zusatznutzen abgeleitet.</p> <p>Die Analysen zur Morbidität und Lebensqualität unterstützen die überlegene Wirksamkeit von Fruquintinib, darunter insbesondere die statistisch signifikanten Vorteile beim Endpunkt Q-TWiST.</p> <p>Hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse zeigen sich keine Vor- oder Nachteile von Fruquintinib, sodass aufgrund der</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen S. 6; Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Fruquintinib wie folgt bewertet:</p> <p>Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen</p> <p>Begründung:</p> <p>Der Nutzenbewertung von Fruquintinib zur Behandlung von Erwachsenen mit metastasierendem kolorektalem Karzinom, die bereits früher mit verfügbaren Standardtherapien behandelt worden sind, einschließlich Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierten Chemotherapien, Anti-VEGF-Arzneimitteln und Anti-EGFR-Arzneimitteln, und bei denen die Erkrankung nach der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib fortgeschritten ist, oder die diese Behandlung nicht vertragen, werden die Ergebnisse der Studie FRESCO-2 zugrunde gelegt.</p> <p>Die FRESCO-2 ist eine doppelblinde, randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie zum Vergleich von Fruquintinib + BSC (im Folgenden: Fruquintinib) mit BSC. In die Studie wurden insgesamt 691 Erwachsene mit einem histologisch oder zytologisch bestätigtem, metastasierendem Adenokarzinom des Kolons oder des Rektums eingeschlossen. 461 Patientinnen und Patienten wurden in den Interventionsarm und 230 Patientinnen und</p>

Stellungnehmer: Takeda 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>Effektivitätsvorteile nach Auffassung von Takeda ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen verbleibt. Die vom IQWiG vorgebrachten Aspekte, die zu einer vermeintlich erhöhten Aussageunsicherheit geführt haben, wurden mit dieser Stellungnahme adressiert und ausgeräumt.</p>	<p>Patienten in den Kontrollarm im Verhältnis von 2:1 randomisiert. Alle Patientinnen und Patienten mussten eine Vorbehandlung mit Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin und Irinotecan-basierten Chemotherapien, sowie eine Anti-VEGF-Therapie erhalten haben. Bei einem RAS-Wildtyp mussten die Patientinnen und Patienten zusätzlich mit einer Anti-EGFR-Therapie, bei Tumoren mit MSI-H oder dMMR mit Checkpoint-Inhibitoren, sowie bei Tumoren mit BRAF-Mutation mit einem BRAF-Inhibitor vorbehandelt sein. Des Weiteren musste eine Progression unter oder eine Unverträglichkeit von Trifluridin/Tipiracil und / oder Regorafenib vorliegen. Weitere Voraussetzungen für einen Studieneinschluss waren ein Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 sowie eine erwartete Überlebenszeit von > 12 Wochen.</p> <p>Die Studie FRESCO-2 wurde von 2020 bis 2022 in 124 Studienzentren in Asien, Australien, Europa und Nordamerika durchgeführt.</p> <p>Der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zum 2. Datenschnitt (finale Analyse) vom 24. Juni 2022 zugrunde gelegt.</p> <p><i>Limitationen der Studie und Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext</i></p> <p>In die Studie FRESCO-2 wurden nur Patienten mit Adenokarzinom eingeschlossen, wobei dieser histologische Typ mit über 95% den überwiegenden Anteil des metastasierten Kolorektalkarzinoms</p>

Stellungnehmer: Takeda 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>bildet. Das Alter der Studienpopulation liegt im Mittel mit 62 Jahren in der Studie FRESCO-2 deutlich unter dem mittleren Erkrankungsalter für das vorbehandelte metastasierte Kolorektalkarzinom in Deutschland, weshalb davon auszugehen ist, dass die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet durchschnittlich älter sind als die in der Studie untersuchten Patientinnen und Patienten. Zudem waren Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von > 1 ausgeschlossen.</p> <p><i>Studiendurchführung (Protokollverletzungen)</i></p> <p>Während der Studiendurchführung der FRESCO-2 trat bei 89 % der Studienteilnehmenden mindestens eine wichtige Protokollverletzung auf. Am häufigsten kam es zu Abweichungen bezüglich versäumter Studienprozeduren (53 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm versus 44 % im Vergleichsarm), der Dosierung der Studienmedikation (51 % versus 40 %), sowie der Ein- und Ausschlusskriterien (36 % versus 35 %). Im Dossier wurden vom pharmazeutischen Unternehmer keine Informationen zu den Protokollabweichungen in der Studie FRESCO-2 vorgelegt. Mit der Stellungnahme wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Angaben zur Definition und Klassifikation von Protokollabweichungen nachgereicht. Fehlende Daten wurden mit der Stellungnahme lediglich zu versäumten Studienprozeduren vorgelegt, während Analysen zur Dosierung der Studienmedikation</p>

Stellungnehmer: Takeda 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>oder Ein- und Ausschlusskriterien weiter fehlen. Auf Basis der vorliegenden Unterlagen bleibt somit unklar, wie im Detail von der Studienplanung abgewichen wurde. Für Abweichungen bezüglich versäumter Studienprozeduren und Dosierung der Studienmedikation bestehen zudem Differenzen zwischen den Studienarmen. Insgesamt bleibt unklar, wie sich die Protokollabweichungen auf die vorliegenden Ergebnisse der Studie FRESCO-2 auswirken.</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p><u>Mortalität</u></p> <p>Das Gesamtüberleben war in der Studie FRESCO-2 definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit zugunsten von Fruquintinib gegenüber BSC. Unter Berücksichtigung des fortgeschrittenen Krankheits- und Behandlungsstadiums wird die erzielte Verlängerung in der Überlebenszeit als eine relevante, jedoch nicht über ein geringes Ausmaß hinausgehende Verbesserung bewertet.</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></p> <p>Das PFS wird in der Studie FRESCO-2 operationalisiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation</p>

Stellungnehmer: Takeda 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>einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Das Auftreten einer Krankheitsprogression wurde mittels RECIST-Kriterien (Version 1.1) erhoben. Es zeigt sich für das PFS ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Fruquintinib.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST Version 1.1-Kriterien).</p> <p>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.</p> <p><i>Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) und Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)</i></p>

Stellungnehmer: Takeda 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 Symptomatik der Patientinnen und Patienten wurde in der Studie FRESCO-2 mit dem EORTC QLQ-C30 erhoben. Der Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legt mit dem Dossier sowohl Responderanalysen, operationalisiert als die Zeit bis zur ersten Verbesserung beziehungsweise Verschlechterung, als auch stetige Auswertungen für den EORTC QLQ-C30 sowie die EQ-5D VAS vor. Bereits frühzeitig im Studienverlauf lag ein stark sinkender Rücklauf von Fragebögen vor. Zudem zeigen sich deutliche Unterschiede in den Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsarmen. Aufgrund des geringen Anteils der Patientinnen und Patienten, für die Daten erhoben wurden, sind daher keine validen Aussagen möglich. Im Ergebnis sind die vorgelegten Daten für die Nutzenbewertung nicht verwertbar.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten wurde in der Studie FRESCO-2 mit dem EORTC QLQ-C30 erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legt mit dem Dossier sowohl Responderanalysen, operationalisiert als die Zeit bis zur ersten Verbesserung beziehungsweise Verschlechterung, als auch stetige Auswertungen für den EORTC QLQ-C30 vor. Bereits frühzeitig im Studienverlauf lag ein stark sinkender Rücklauf von Fragebögen vor.</p>

Stellungnehmer: Takeda 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>Zudem zeigen sich deutliche Unterschiede in den Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsarmen. Aufgrund des geringen Anteils der Patientinnen und Patienten, für die Daten erhoben wurden, sind daher keine validen Aussagen möglich. Im Ergebnis sind die vorgelegten Daten für die Nutzenbewertung nicht verwertbar.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Unerwünschte Ereignisse gesamt</p> <p>Bei 98,7 % der Patientinnen und Patienten im Fruquintinib-Arm und bei 91,7 % der Patientinnen und Patienten im BSC-Arm traten unerwünschte Ereignisse auf. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ werden nur ergänzend dargestellt.</p> <p>Schwerwiegende UE (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapieabbruch aufgrund von UE</p> <p>Für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche aufgrund von UE zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Spezifische UE</p> <p>Abnormale Leberfunktion (SMQ, SUE)</p> <p>Für den Endpunkt Abnormale Leberfunktion (SMQ, SUE) zeigt sich ein Vorteil für Fruquintinib gegenüber dem Kontroll-Arm.</p>

Stellungnehmer: Takeda 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>Gastrointestinale Perforation (SMQ, UE) und Blutungen (SMQ, UE, schwere UE)</p> <p>Für die Endpunkte Gastrointestinale Perforation (SMQ], UE) und Blutungen (SMQ, UE, schwere UE) zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Diarrhö (TT, UE), Hand-Fuß-Syndrom (PT, schwere UE), Bluthochdruck (SMQ, schwere UE), Mukosale Inflammation (PT, UE), Stomatitis (PT, UE) und Dysphonie (PT, UE)</p> <p>Für die Endpunkte Diarrhö (TT, UE), Hand-Fuß-Syndrom (PT, schwere UE), Bluthochdruck (SMQ, schwere UE), Mukosale Inflammation (PT, UE), Stomatitis (PT, UE) und Dysphonie (PT, UE) zeigt sich jeweils ein Nachteil von Fruquintinib gegenüber BSC.</p> <p>Hinsichtlich der Nebenwirkungen ergibt sich in der Gesamtbetrachtung kein relevanter Unterschied. Im Detail zeigen sich bei spezifischen UE Nachteile und ein Vorteil.</p> <p>Gesamtbewertung</p> <p>Für die Nutzenbewertung von Fruquintinib zur Behandlung von Erwachsenen mit metastasierendem kolorektalem Karzinom, die bereits früher mit verfügbaren Standardtherapien behandelt worden sind, einschließlich Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierten Chemotherapien, Anti-VEGF-Arzneimitteln und</p>

Stellungnehmer: Takeda 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>Anti-EGFR-Arzneimitteln, und bei denen die Erkrankung nach der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib fortgeschritten ist, oder die diese Behandlung nicht vertragen, liegen Daten aus der doppelblinden, randomisierten Studie FRESCO-2 zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen gegenüber BSC vor.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit zugunsten von Fruquintinib, die als eine relevante, jedoch nicht über ein geringes Ausmaß hinausgehende Verbesserung bewertet wird.</p> <p>Für die Endpunkte zu Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) und Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) liegen keine bewertbaren Daten vor.</p> <p>Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen ebenfalls keine bewertbaren Daten vor. Dem liegt zugrunde, dass bereits frühzeitig im Studienverlauf ein stark sinkender Rücklauf von Fragebögen vorlag, wobei sich zudem deutliche Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigen. Folglich wurden für einen nur geringen Anteil der Patientinnen und Patienten Daten erhoben, weshalb keine validen Aussagen für die jeweiligen Endpunkte möglich sind. Aussagen zu Symptomatik und Lebensqualität wird in der vorliegenden fortgeschrittenen, palliativen Therapiesituation ein besonders hoher Stellenwert beigemessen.</p>

Stellungnehmer: Takeda 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>Hinsichtlich der Nebenwirkungen ergibt sich in der Gesamtbetrachtung kein relevanter Unterschied. Im Detail zeigen sich bei spezifischen UE Nachteile und ein Vorteil.</p> <p>In der Gesamtbewertung wird ein geringer Zusatznutzen von Fruquintinib gegenüber BestSupportive-Care festgestellt.</p> <p>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</p> <p>Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der doppelblinden, randomisierten Phase-III-Studie FRESCO-2.</p> <p>Bezüglich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext liegen relevante Unsicherheiten vor, die sich insbesondere aus dem im Vergleich zur Versorgungsrealität deutlich geringerem Alter der Patientinnen und Patienten in der Studie ergeben.</p> <p>Im Anschluss an die Studie FRESCO-2 erhielt ein relevanter Anteil sowohl der Patientinnen und Patienten, die mit Fruquintinib behandelt worden waren (29,4 %), als auch der Patientinnen und Patienten, die eine Best-Supportive-Care erhalten haben (34,3 %), mindestens eine antineoplastische Folgetherapie, so dass Unsicherheiten bestehen, ob für die Patientinnen und Patienten in der Studienpopulation nur noch eine BSC als Therapie infrage kam und inwiefern diese dem Zulassungstext entsprechend bereits mit allen (damalig) verfügbaren Therapien vortherapiert waren und</p>

Stellungnehmer: Takeda 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>somit der Zielpopulation laut Anwendungsgebiet entspricht. Darüber hinaus verbleiben aufgrund einer hohen Anzahl an wichtigen Protokollverletzungen in der Studie, für die unklar bleibt, inwieweit sie die Ergebnisse der Studie FRESCO-2 beeinflussen, Unsicherheiten. Insgesamt ist die vorliegende Datengrundlage mit relevanten Unsicherheiten behaftet.</p> <p>Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.</p>

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Fruquintinib (Kolorektalkarzinom) -Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte – Nr. 1867, Projekt: A24-74, Version: 1.0. Stand: 11.10.2024. 2024.
2. Takeda. Fachinformation FRUZAQLA® Hartkapseln. Stand: Juni 2024. 2024.
3. Dasari A, Lonardi S, Garcia-Carbonero R, Elez E, Yoshino T, Sobrero A, et al. Fruquintinib versus placebo in patients with refractory metastatic colorectal cancer (FRESCO-2): an international, multicentre, randomised, double-blind, phase 3 study. *The Lancet*. 2023;402(10395):41-53.
4. Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin GmbH. Studienergebnisse – Epidemiology and treatment of colorectal carcinoma with Lonsurf. 2024.
5. Deutsche Krebsgesellschaft; AWMF; Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1, 2019, AWMF Registrierungsnummer: 021/007OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/>; . 2019.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2023-B-083 Fruquintinib. 2023.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Regorafenib vom 16. März 2016. 2016.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Trifluridin/Tipiracil (Neubewertung nach Fristablauf: metastasiertes kolorektales Karzinom) Vom 1. Oktober 2020. 2020.
9. Takeda GmbH. Fruquintinib (FRUZAQLA®) - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4A. Stand: 27.06.2024. 2024.
10. Gogtay NJ, Ranganathan P, Aggarwal R. Understanding estimands. *Perspect Clin Res*. 2021;12(2):106-12.
11. Hutchison Medi Pharma. Statistical Analysis Plan, Version 1.4 - A GLOBAL, MULTICENTER, RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED PHASE 3 TRIAL TO COMPARE THE EFFICACY AND SAFETY OF FRUQUINTINIB PLUS BEST SUPPORTIVE CARE TO PLACEBO PLUS BEST SUPPORTIVE CARE IN PATIENTS WITH REFRACTORY METASTATIC COLORECTAL CANCER (FRESCO-2). 21. Juli 2022. . 2022.
12. Sakamaki K, Kawahara T. Statistical methods and graphical displays of quality of life with survival outcomes in oncology clinical trials for supporting the estimand framework. *BMC Medical Research Methodology*. 2022;22(1):259.

13. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). Stellungnahme der DGHO, AIO und DGVS zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Trifluridin / Tipiracil (TAS-102) - (Neubewertung nach Fristablauf, kolorektales Karzinom, vorbehandelte Patienten), veröffentlicht am 1. Juli 2020. Vorgangsnummer 2020-04-01-D-535. IQWiG Bericht Nr. 942. 2020.
14. Revicki DA, Feeny D, Hunt TL, Cole BF. Analyzing oncology clinical trial data using the Q-TWiST method: clinical importance and sources for health state preference data. *Qual Life Res.* 2006;15(3):411-23.
15. Solem CT, Kwon Y, Shah RM, Aly A, Botteman MF. Systematic review and benchmarking of Quality-Adjusted Time Without Symptoms or Toxicity (Q-TWiST) in oncology. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2018;18(3):245-53.
16. Fakih M, Prager GW, Tabernero J, Amellal N, Calleja E, Taieb J. Clinically meaningful outcomes in refractory metastatic colorectal cancer: a decade of defining and raising the bar. *ESMO Open.* 2024;9(11).
17. Stintzing S, Tabernero J, Satoh T, Dasari A, Lonardi S, Eng C, et al. Quality-adjusted time without symptoms of disease or toxicity (Q-TWiST) analysis of fruquintinib + best supportive care (BSC) compared with placebo + BSC in metastatic colorectal cancer (mCRC): Results from the FRESCO-2 trial. *Journal of Clinical Oncology.* 2024;42(3_suppl):116-.
18. Ko YJ, Abdelsalam M, Kavan P, Lim H, Tang PA, Vincent M, et al. What Is a Clinically Meaningful Survival Benefit in Refractory Metastatic Colorectal Cancer? *Current Oncology.* 2019;26(2):255-9.
19. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). onkopedia leitlinien - Kolonkarzinom. Stand: Januar 2024. 2024.
20. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). onkopedia leitlinien - Rektumkarzinom. Stand: April 2024. 2024.
21. European Medicines Agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) assessment report FRUZAQLA. EMA/CHMP/462300/2023. Stand: 25 April 2024. 2024.
22. Takeda GmbH. Schriftliche Stellungnahme nach § 35a SGB V zu Fruquintinib - Zusatzanalysen Studie FRESCO-2. Stand: 05. November 2024. 2024.
23. Tong D, Wang L, Mendis J, Essapen S. Long Term Real-World Outcomes of Trifluridine/Tipiracil in Metastatic Colorectal Cancer-A Single UK Centre Experience. *Curr Oncol.* 2021;28(3):2260-9.

5.2 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	30.10.2024
Stellungnahme zu	Fruquintinib/ Fruzaqla
Stellungnahme von	<i>MSD Sharp & Dohme GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

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)
Teil I S. 09	<p>Das IQWiG weist daraufhin, dass Regorafenib in Deutschland außer Verkehr ist, und eine Vorbehandlung mit Regorafenib daher nicht dem deutschen Versorgungskontext entspricht.</p> <p>Anmerkung:</p> <p>MSD merkt an, dass Regorafenib in dem vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen ist und per Einzelimport nach §73 AMG aus dem Ausland importiert werden kann. Ebenso berücksichtigen die S3-Leitlinie und die Leitlinie der DGHO Regorafenib als Therapieoption für Patient:innen, die bereits diverse Vortherapien erhalten und einen Progress erlitten haben [1, 2]. Aus Sicht von MSD sollten Patient:innen, die mit zugelassenen Therapieoptionen vorbehandelt wurden, bei der Nutzenbewertung ohne Einschränkung berücksichtigt werden.</p>	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.

Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. Kolonkarzinom. 2024. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@@guideline/html/index.html>.
2. Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom 2019. Verfügbar unter: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Kolorektales_Karzinom/Version_2/LL_KRK_Langversion_2.1.pdf. [Zugriff am: 24.10.2024]

5.3 Stellungnahme der AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Datum	01.November 2024
Stellungnahme zu	Fruquintinib (Fruzaqla®)
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>Hinweis zur Verwendung geschlechtergerechter Sprache</p> <p>Das in diesem Text gewählte generische Maskulinum bezieht sich ausdrücklich auf alle Geschlechteridentitäten.</p> <p>Allgemeine Aspekte</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 15. Oktober 2024 eine vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für Fruquintinib (Fruzaqla®) (Takeda GmbH) in der Indikation Kolorektalkarzinom veröffentlicht (1).</p> <p>Die AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG (nachfolgend AbbVie) nimmt Stellung zur Nutzenbewertung des IQWiG nach §35a SGB V (IQWiG-Bericht Nr. 1867).</p> <p>Fruquintinib als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasierendem kolorektalen Karzinom, die bereits früher mit verfügbaren Standardtherapien, einschließlich Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierten Chemotherapien, Anti-vaskulärer-endothelialer-Wachstumsfaktor(VEGF)-Arzneimitteln und Anti-epidermaler-Wachstumsfaktorrezeptor(EGFR)-Arzneimitteln, behandelt wurden und bei denen die Erkrankung nach der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib fortgeschritten ist, oder die diese Behandlung nicht vertragen (2).</p>	<p>Die zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der G-BA hat für die vorliegende Population folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für das Indikationsgebiet festgelegt:</p> <ul style="list-style-type: none">• Best supportive Care (BSC) <p>AbbVie nimmt im Folgenden zur vorliegenden Nutzenbewertung des IQWiG zum Thema Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens Stellung.</p>	

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)
I.11 – I.14 & I.39 – I.55	<p>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Fruquintinib + BSC zeigt im Vergleich zu BSC allein einen statistisch signifikanten Vorteil im Hinblick auf den Endpunkt Gesamtüberleben. Das IQWiG leitet hieraus für das Gesamtüberleben einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Fruquintinib im Vergleich zu BSC ab.</p> <p>Hinsichtlich der Endpunkte Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen nach Einschätzung des IQWiG keine geeigneten Daten vor, um eine fundierte Aussage zum Ausmaß des Zusatznutzens treffen zu können. Bezüglich der Endpunkte schwere unerwünschte Ereignisse, unerwünschte Ereignisse (UE) und Abbruch wegen UEs bestehen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Fruquintinib und BSC, womit keine Anhaltspunkte für einen höheren oder geringeren Schaden für die übergeordneten Nebenwirkungen vorliegen. Das IQWiG sieht für die spezifischen UEs Diarrhö, Hand-Fuß-Syndrom, Bluthochdruck, mukosale Inflammation und Stomatitis einen Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Fruquintinib im Vergleich zu BSC. Für abnormale Leberfunktion sieht das IQWiG jedoch einen Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von BSC.</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen S. 6; Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Fruquintinib wie folgt bewertet:</p> <p>Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen</p> <p>Begründung:</p> <p>Der Nutzenbewertung von Fruquintinib zur Behandlung von Erwachsenen mit metastasierendem kolorektalem Karzinom, die bereits früher mit verfügbaren Standardtherapien behandelt worden sind, einschließlich Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierten Chemotherapien, Anti-VEGF-Arzneimitteln und Anti-EGFR-Arzneimitteln, und bei denen die Erkrankung nach der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib fortgeschritten ist, oder die diese Behandlung nicht vertragen, werden die Ergebnisse der Studie FRESCO-2 zugrunde gelegt.</p> <p>Die FRESCO-2 ist eine doppelblinde, randomisierte, multizentrische Phase-III-Studie zum Vergleich von Fruquintinib + BSC (im Folgenden: Fruquintinib) mit BSC. In die Studie wurden insgesamt 691 Erwachsene mit einem histologisch oder zytologisch</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der Gesamtschau leitet das IQWiG für Fruquintinib + BSC im Vergleich zu BSC einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ab. Der erhebliche Zusatznutzen für Gesamtüberleben wird durch die spezifischen UEs und die ungeeigneten Daten für Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität vom IQWiG abgewertet.</p> <p>Fazit:</p> <p>AbbVie sieht im Gegensatz zum IQWiG bezüglich der Aussagesicherheit des Endpunkts Gesamtüberlebens in der FRESCO-2 Studie keinen Anhaltspunkt, sondern einen Hinweis für den Zusatznutzen. Die FRESCO-2 Studie umfasste insgesamt 456 Patienten im Fruquintinib + BSC Studienarm und 230 Patienten im BSC Studienarm. Die Folgetherapien waren in beiden Studienarmen ausgeglichen, was darauf hindeutet, dass das Verzerrungsrisiko gering war. Die Verlängerung des Gesamtüberlebens von 4,8 auf 7,4 Monate bei Patienten, die bereits zahlreiche Vorbehandlungen durchlaufen haben und bei denen alle verfügbaren Therapien versagt haben, hat eine besonders hohe Bedeutung. Diese signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens stellt einen bedeutenden Wert für die Behandlungsperspektive der betroffenen Patienten dar.</p>	<p>bestätigtem, metastasierendem Adenokarzinom des Kolons oder des Rektums eingeschlossen. 461 Patientinnen und Patienten wurden in den Interventionsarm und 230 Patientinnen und Patienten in den Kontrollarm im Verhältnis von 2:1 randomisiert. Alle Patientinnen und Patienten mussten eine Vorbehandlung mit Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin und Irinotecan-basierten Chemotherapien, sowie eine Anti-VEGF-Therapie erhalten haben. Bei einem RAS-Wildtyp mussten die Patientinnen und Patienten zusätzlich mit einer Anti-EGFR-Therapie, bei Tumoren mit MSI-H oder dMMR mit Checkpoint-Inhibitoren, sowie bei Tumoren mit BRAF-Mutation mit einem BRAF-Inhibitor vorbehandelt sein. Des Weiteren musste eine Progression unter oder eine Unverträglichkeit von Trifluridin/Tipiracil und / oder Regorafenib vorliegen. Weitere Voraussetzungen für einen Studieneinschluss waren ein Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 sowie eine erwartete Überlebenszeit von > 12 Wochen.</p> <p>Die Studie FRESCO-2 wurde von 2020 bis 2022 in 124 Studienzentren in Asien, Australien, Europa und Nordamerika durchgeführt.</p> <p>Der vorliegenden Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zum 2. Datenschnitt (finale Analyse) vom 24. Juni 2022 zugrunde gelegt.</p> <p><i>Limitationen der Studie und Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext</i></p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der Gesamtschau lässt sich entsprechend ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Fruquintinib gegenüber BSC ableiten.</p>	<p>In die Studie FRESCO-2 wurden nur Patienten mit Adenokarzinom eingeschlossen, wobei dieser histologische Typ mit über 95% den überwiegenden Anteil des metastasierten Kolorektalkarzinoms bildet. Das Alter der Studienpopulation liegt im Mittel mit 62 Jahren in der Studie FRESCO-2 deutlich unter dem mittleren Erkrankungsalter für das vorbehandelte metastasierte Kolorektalkarzinom in Deutschland, weshalb davon auszugehen ist, dass die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet durchschnittlich älter sind als die in der Studie untersuchten Patientinnen und Patienten. Zudem waren Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von > 1 ausgeschlossen.</p> <p><i>Studiendurchführung (Protokollverletzungen)</i></p> <p>Während der Studiendurchführung der FRESCO-2 trat bei 89 % der Studienteilnehmenden mindestens eine wichtige Protokollverletzung auf. Am häufigsten kam es zu Abweichungen bezüglich versäumter Studienprozeduren (53 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm versus 44 % im Vergleichsarm), der Dosierung der Studienmedikation (51 % versus 40 %), sowie der Ein- und Ausschlusskriterien (36 % versus 35 %). Im Dossier wurden vom pharmazeutischen Unternehmer keine Informationen zu den Protokollabweichungen in der Studie FRESCO-2 vorgelegt. Mit der Stellungnahme wurden vom pharmazeutischen Unternehmer Angaben zur Definition und Klassifikation von</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>Protokollabweichungen nachgereicht. Fehlende Daten wurden mit der Stellungnahme lediglich zu versäumten Studienprozeduren vorgelegt, während Analysen zur Dosierung der Studienmedikation oder Ein- und Ausschlusskriterien weiter fehlen. Auf Basis der vorliegenden Unterlagen bleibt somit unklar, wie im Detail von der Studienplanung abgewichen wurde. Für Abweichungen bezüglich versäumter Studienprozeduren und Dosierung der Studienmedikation bestehen zudem Differenzen zwischen den Studienarmen. Insgesamt bleibt unklar, wie sich die Protokollabweichungen auf die vorliegenden Ergebnisse der Studie FRESCO-2 auswirken.</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <p><u>Mortalität</u></p> <p>Das Gesamtüberleben war in der Studie FRESCO-2 definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit zugunsten von Fruquintinib gegenüber BSC. Unter Berücksichtigung des fortgeschrittenen Krankheits- und Behandlungsstadiums wird die erzielte Verlängerung in der Überlebenszeit als eine relevante, jedoch nicht über ein geringes Ausmaß hinausgehende Verbesserung bewertet.</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><u>Morbidität</u></p> <p><i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></p> <p>Das PFS wird in der Studie FRESCO-2 operationalisiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Das Auftreten einer Krankheitsprogression wurde mittels RECIST-Kriterien (Version 1.1) erhoben. Es zeigt sich für das PFS ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Fruquintinib.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST Version 1.1-Kriterien).</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS</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>unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Zusatznutzen bleibt davon unberührt.</p> <p><i>Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) und Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)</i></p> <p>Die Symptomatik der Patientinnen und Patienten wurde in der Studie FRESCO-2 mit dem EORTC QLQ-C30 erhoben. Der Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legt mit dem Dossier sowohl Responderanalysen, operationalisiert als die Zeit bis zur ersten Verbesserung beziehungsweise Verschlechterung, als auch stetige Auswertungen für den EORTC QLQ-C30 sowie die EQ-5D VAS vor. Bereits frühzeitig im Studienverlauf lag ein stark sinkender Rücklauf von Fragebögen vor. Zudem zeigen sich deutliche Unterschiede in den Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsarmen. Aufgrund des geringen Anteils der Patientinnen und Patienten, für die Daten erhoben wurden, sind daher keine validen Aussagen möglich. Im Ergebnis sind die vorgelegten Daten für die Nutzenbewertung nicht verwertbar.</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten wurde in der Studie FRESCO-2 mit dem EORTC QLQ-C30 erhoben. Der</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>pharmazeutische Unternehmer legt mit dem Dossier sowohl Responderanalysen, operationalisiert als die Zeit bis zur ersten Verbesserung beziehungsweise Verschlechterung, als auch stetige Auswertungen für den EORTC QLQ-C30 vor. Bereits frühzeitig im Studienverlauf lag ein stark sinkender Rücklauf von Fragebögen vor. Zudem zeigen sich deutliche Unterschiede in den Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsarmen. Aufgrund des geringen Anteils der Patientinnen und Patienten, für die Daten erhoben wurden, sind daher keine validen Aussagen möglich. Im Ergebnis sind die vorgelegten Daten für die Nutzenbewertung nicht verwertbar.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Unerwünschte Ereignisse gesamt</p> <p>Bei 98,7 % der Patientinnen und Patienten im Fruquintinib-Arm und bei 91,7 % der Patientinnen und Patienten im BSC-Arm traten unerwünschte Ereignisse auf. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ werden nur ergänzend dargestellt.</p> <p>Schwerwiegende UE (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapieabbruch aufgrund von UE</p> <p>Für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche aufgrund von UE zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Spezifische UE</p> <p>Abnormale Leberfunktion (SMQ, SUE)</p> <p>Für den Endpunkt Abnormale Leberfunktion (SMQ, SUE) zeigt sich ein Vorteil für Fruquintinib gegenüber dem Kontroll-Arm. Gastrointestinale Perforation (SMQ, UE) und Blutungen (SMQ, UE, schwere UE)</p> <p>Für die Endpunkte Gastrointestinale Perforation (SMQ], UE) und Blutungen (SMQ, UE, schwere UE) zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Diarrhö (TT, UE), Hand-Fuß-Syndrom (PT, schwere UE), Bluthochdruck (SMQ, schwere UE), Mukosale Inflammation (PT, UE), Stomatitis (PT, UE) und Dysphonie (PT, UE)</p> <p>Für die Endpunkte Diarrhö (TT, UE), Hand-Fuß-Syndrom (PT, schwere UE), Bluthochdruck (SMQ, schwere UE), Mukosale Inflammation (PT, UE), Stomatitis (PT, UE) und Dysphonie (PT, UE) zeigt sich jeweils ein Nachteil von Fruquintinib gegenüber BSC.</p> <p>Hinsichtlich der Nebenwirkungen ergibt sich in der Gesamtbetrachtung kein relevanter Unterschied. Im Detail zeigen sich bei spezifischen UE Nachteile und ein Vorteil.</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Gesamtbewertung</p> <p>Für die Nutzenbewertung von Fruquintinib zur Behandlung von Erwachsenen mit metastasierendem kolorektalem Karzinom, die bereits früher mit verfügbaren Standardtherapien behandelt worden sind, einschließlich Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierten Chemotherapien, Anti-VEGF-Arzneimitteln und Anti-EGFR-Arzneimitteln, und bei denen die Erkrankung nach der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib fortgeschritten ist, oder die diese Behandlung nicht vertragen, liegen Daten aus der doppelblinden, randomisierten Studie FRESCO-2 zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen gegenüber BSC vor.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit zugunsten von Fruquintinib, die als eine relevante, jedoch nicht über ein geringes Ausmaß hinausgehende Verbesserung bewertet wird.</p> <p>Für die Endpunkte zu Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) und Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) liegen keine bewertbaren Daten vor.</p> <p>Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen ebenfalls keine bewertbaren Daten vor. Dem liegt zugrunde, dass bereits frühzeitig im Studienverlauf ein stark sinkender Rücklauf von Fragebögen</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>vorlag, wobei sich zudem deutliche Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigen. Folglich wurden für einen nur geringen Anteil der Patientinnen und Patienten Daten erhoben, weshalb keine validen Aussagen für die jeweiligen Endpunkte möglich sind. Aussagen zu Symptomatik und Lebensqualität wird in der vorliegenden fortgeschrittenen, palliativen Therapiesituation ein besonders hoher Stellenwert beigemessen.</p> <p>Hinsichtlich der Nebenwirkungen ergibt sich in der Gesamtbetrachtung kein relevanter Unterschied. Im Detail zeigen sich bei spezifischen UE Nachteile und ein Vorteil.</p> <p>In der Gesamtbewertung wird ein geringer Zusatznutzen von Fruquintinib gegenüber BestSupportive-Care festgestellt.</p> <p>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</p> <p>Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der doppelblinden, randomisierten Phase-III-Studie FRESCO-2.</p> <p>Bezüglich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext liegen relevante Unsicherheiten vor, die sich insbesondere aus dem im Vergleich zur Versorgungsrealität deutlich geringerem Alter der Patientinnen und Patienten in der Studie ergeben.</p> <p>Im Anschluss an die Studie FRESCO-2 erhielt ein relevanter Anteil sowohl der Patientinnen und Patienten, die mit Fruquintinib</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>behandelt worden waren (29,4 %), als auch der Patientinnen und Patienten, die eine Best-Supportive-Care erhalten haben (34,3 %), mindestens eine antineoplastische Folgetherapie, so dass Unsicherheiten bestehen, ob für die Patientinnen und Patienten in der Studienpopulation nur noch eine BSC als Therapie infrage kam und inwiefern diese dem Zulassungstext entsprechend bereits mit allen (damalig) verfügbaren Therapien vorthera­piert waren und somit der Zielpopulation laut Anwendungsgebiet entspricht. Darüber hinaus verbleiben aufgrund einer hohen Anzahl an wichtigen Protokollverletzungen in der Studie, für die unklar bleibt, inwieweit sie die Ergebnisse der Studie FRESCO-2 beeinflussen, Unsicherheiten. Insgesamt ist die vorliegende Datengrundlage mit relevanten Unsicherheiten behaftet.</p> <p>Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.</p>

Literaturverzeichnis

1. IQWiG. Fruquintinib (Kolorektalkarzinom) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V 2024. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7800/2024-07-15_Nutzenbewertung-IQWiG_Fruquintinib_D-1076.pdf. [Zugriffsdatum: 29.11.2024]
2. Takeda GmbH. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) - Fruquintinib. Stand der Information: Juni 2024. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>. [Zugriffsdatum: 28.10.2024]

5.4 Stellungnahme der Merck Healthcare Germany GmbH

Datum	30.10.2024
Stellungnahme zu	Fruquintinib / Fruzaqla (2024-07-15-D-1076)
Stellungnahme von	<i>Merck Healthcare Germany GmbH</i> Waldstraße 3 64431 Weiterstadt

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Merck Healthcare Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 15. Oktober wurde die IQWiG Nutzenbewertung von Fruquintinib auf der Internetseite des G-BA veröffentlicht.</p> <p>Fruquintinib als Monotherapie ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit metastasierendem kolorektalem Karzinom, die bereits früher mit verfügbaren Standardtherapien, einschließlich Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierten Chemotherapien, Anti-vaskulärer-endothelialer-Wachstumsfaktor(VEGF)-Arzneimitteln und Anti-epidermaler-Wachstumsfaktorrezeptor(EGFR)-Arzneimitteln, behandelt wurden und bei denen die Erkrankung nach der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib fortgeschritten ist, oder die diese Behandlung nicht vertragen¹. Der Wirkstoff Cetuximab ist zur Behandlung des metastasierten, EGFR (epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor) exprimierenden Kolorektalkarzinoms mit RAS-Wildtyp, entweder als Monotherapie oder in Kombination mit einer Irinotecan-basierten Chemotherapie oder FOLFOX, zugelassen². Als betroffener pharmazeutischer Unternehmer (pU) bezieht die Merck Healthcare Germany GmbH hiermit Position.</p> <p>Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie ist best supportive care.</p> <p>Es wurden die Ergebnisse aus der Studie FRESCO-2, einer multinationalen, doppelblinden, randomisiert kontrollierten Studie, die Fruquintinib und best supportive care gegenüber Placebo und best supportive care im zugelassenen Anwendungsgebiet vergleicht, vorgelegt und für die Nutzenbewertung herangezogen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Merck Healthcare Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das IQWiG stellt in der Gesamtschau einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen fest.	

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>Berücksichtigung der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität</p> <p>Die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben anhand des Fragebogens EORTC QLQ-C30, wurden für die Nutzenbewertung von Fruquintinib aufgrund der geringen Rücklaufquote von unter 70% ab der 2. Erhebung nach Baseline und den Unterschieden in den Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsarmen nicht berücksichtigt³.</p> <p>Trotz der zweifelsohne großen Wichtigkeit von patientenberichteten Endpunkten in onkologischen klinischen Studien, bleibt deren lückenlose und signifikante Erfassung eine Herausforderung⁴. Eine Untersuchung von 77 randomisiert, kontrollierten Studien, publiziert in hochrangigen medizinisch wissenschaftlichen Journals, ergab eine Quote von 95% im Bezug auf fehlerhaft erfasste PRO (patient-reported outcome) Daten⁵. Die Gründe für niedrige Rücklaufquoten sind vielseitig, die zusätzliche Belastung für die Patienten durch die Beantwortung der Fragebögen bei Teilnahme an klinischen Studien ist ein Punkt, der stark diskutiert wird⁴.</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen S. 8:</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p>[...]</p> <p><i>Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) und Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)</i></p> <p>Die Symptomatik der Patientinnen und Patienten wurde in der Studie FRESCO-2 mit dem EORTC QLQ-C30 erhoben. Der Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legt mit dem Dossier sowohl Responderanalysen, operationalisiert als die Zeit bis zur ersten Verbesserung beziehungsweise Verschlechterung, als auch stetige Auswertungen für den EORTC QLQ-C30 sowie die EQ-5D VAS vor. Bereits frühzeitig im Studienverlauf lag ein stark sinkender Rücklauf von Fragebögen vor. Zudem zeigen sich deutliche Unterschiede in den Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsarmen. Aufgrund des geringen Anteils der Patientinnen und Patienten, für die Daten erhoben wurden, sind daher keine validen Aussagen möglich. Im Ergebnis sind die vorgelegten Daten für die Nutzenbewertung nicht verwertbar.</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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Geringe Rücklaufquoten von PRO Fragebögen sind demnach eine bekannte Limitation onkologischer klinischer Studien, die meist über einen lange Beobachtungszeitraum laufen, was das Risiko für geringe Rücklaufquoten, speziell über den Behandlungszeitraum hinaus, zusätzlich erhöht. Zusätzlich sind die in dieser Studie betrachteten Patienten vorbehandelt und in einem späten Erkrankungsstadium, was aufgrund der zusätzlichen Belastung eventuell einen zusätzlichen negativen Einfluss auf das Ausfüllen von PRO Fragebögen haben könnte. Die geringen und zwischen den Behandlungsarmen unterschiedlichen Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 in der FRESCO-2 Studie stellen womöglich eine leichte Verzerrung der Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität dar, sollten die Ergebnisse aber nicht grundsätzlich in Frage stellen und damit für die Nutzenbewertung hinzugezogen werden.</p>	<p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten wurde in der Studie FRESCO-2 mit dem EORTC QLQ-C30 erhoben.</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt mit dem Dossier sowohl Responderanalysen, operationalisiert als die Zeit bis zur ersten Verbesserung beziehungsweise Verschlechterung, als auch stetige Auswertungen für den EORTC QLQ-C30 vor. Bereits frühzeitig im Studienverlauf lag ein stark sinkender Rücklauf von Fragebögen vor. Zudem zeigen sich deutliche Unterschiede in den Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsarmen. Aufgrund des geringen Anteils der Patientinnen und Patienten, für die Daten erhoben wurden, sind daher keine validen Aussagen möglich.</p> <p>Im Ergebnis sind die vorgelegten Daten für die Nutzenbewertung nicht verwertbar.</p>

Literaturverzeichnis

1. Takeda GmbH. Fachinformation FRUZAQLA[®] Hartkapseln. <https://fachinfo.de/fi/detail/024401/fruzaqla-r-hartkapseln> (2024).
2. Merck Healthcare Germany GmbH. Fachinformation Erbitux[®] 5 mg/ml Infusionslösung. <https://fachinfo.de/fi/detail/008483/erbitux-5-mg-ml-infusionsloesung> (2022).
3. IQWiG. A24-74 - Fruquintinib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.0. <https://doi.org/10.60584/A24-74> (2024)
doi:10.60584/A24-74.
4. van der Weijst, L. *et al.* Improving completion rates of patient-reported outcome measures in cancer clinical trials: Scoping review investigating the implications for trial designs. *Eur. J. Cancer* **212**, 114313 (2024).
5. Bell, M. L., Fiero, M., Horton, N. J. & Hsu, C. H. Handling missing data in RCTs; A review of the top medical journals. *BMC Med. Res. Methodol.* **14**, 1–8 (2014).

5.5 Stellungnahme des vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	05.11.2024
Stellungnahme zu	Fruquitinib (Fruzaqla)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

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. Oktober 2024 eine Nutzenbewertung zu Fruquitinib (Fruzaqla) von Takeda GmbH veröffentlicht.</p> <p>Fruquitinib ist als Monotherapie zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit metastasierendem Kolorektalkarzinom, die bereits früher mit verfügbaren Standardtherapien, einschließlich Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierten Chemotherapien, Anti-VEGF-Arzneimitteln und Anti-EGFR-Arzneimitteln, behandelt wurden und bei denen die Erkrankung nach der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib fortgeschritten ist, oder die diese Behandlung nicht vertragen. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA Best-Supportive-Care (BSC) fest. Das IQWiG sieht einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen aufgrund von erheblichen Vorteilen im Endpunkt Gesamtüberleben sowie geringen Vorteilen bei den Nebenwirkungen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden 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 Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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:

5.6 Stellungnahme der AIO, der DGHO und der DGVS

Datum	5. November 2024
Stellungnahme zu	Fruquintinib
Stellungnahme von	<i>AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Fruquintinib (Fruzaqla®) ist das erste Verfahren der frühen Nutzenbewertung für dieses neue Arzneimittel. Fruquintinib ist zugelassen zur Therapie von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (KRK), die bereits früher mit verfügbaren Standardtherapien, einschließlich Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierten Chemotherapien, Anti-VEGF-Arzneimitteln und Anti-EGFR-Arzneimitteln behandelt wurden und bei denen die Erkrankung nach der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib fortgeschritten ist, oder die diese Behandlung nicht vertragen. 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 Trifluridin Tipiracil</p> <table border="1" data-bbox="165 983 1377 1136"> <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>Best Supportive Care</td> <td>beträchtlich</td> <td>Hinweis</td> <td>beträchtlich</td> <td>Anhaltspunkt</td> </tr> </tbody> </table> <p>Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> Best Supportive Care ist ein Standard in diesem Stadium der Erkrankung. 	Subgruppen	ZVT	pU		IQWiG		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	keine	Best Supportive Care	beträchtlich	Hinweis	beträchtlich	Anhaltspunkt	<p>Die zusammenfassenden Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>
Subgruppen			ZVT	pU		IQWiG											
	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit												
keine	Best Supportive Care	beträchtlich	Hinweis	beträchtlich	Anhaltspunkt												

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> • Basis der frühen Nutzenbewertung ist FRESCO-2, eine internationale, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zur Wirksamkeit von Fruquintinib versus Placebo bei Pat. mit refraktärem, metastasiertem, kolorektalem Karzinom nach intensiver und vielfältiger Vortherapie. • Fruquintinib führte gegenüber Placebo zur signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (Median 1,9 Monate) und der Gesamtüberlebenszeit (Median 2,6 Monate), nicht zur Steigerung der Ansprechraten. • Das Nebenwirkungsprofil von Fruquintinib entspricht den bisherigen Erfahrungen mit Angiogenese-Inhibitoren. • In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Fruquintinib auf der Basis von FRESCO-2 den Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)). <p>Fruquintinib ist eine neue Option bei Pat. mit refraktärem, metastasiertem, kolorektalem Karzinom nach intensiver Vortherapie.</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 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>Die einleitenden Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<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, kolorektalem Karzinom nach Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierter Chemotherapie, Anti-VEGF-Therapie und Anti-EGFR-Therapie gibt es zugelassene Therapieoptionen. Dazu gehören Trifluridin/Tipiracil in Kombination mit Bevacizumab [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 kann Trastuzumab/Tucatinib [14] oder Trastuzumab-Deruxtecan im Off-Label-Use eingesetzt werden [15].</p> <p>Fruqintinib ist ein selektiver Inhibitor der vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor-Rezeptoren VEGFR-1, VEGFR-2 und VEGFR-3. Fruqintinib wird oral appliziert.</p> <p>Tabelle 2: Therapie mit Fruqintinib beim kolorektalen Karzinom</p> <table border="1" data-bbox="165 1070 1377 1351"> <thead> <tr> <th>Studie</th> <th>Pat.</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>RR²</th> <th>PFÜ³ (HR⁴)</th> <th>ÜLZ⁵ (HR⁴)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>FRESCO-2 [16], Dossier</td> <td>Metastasiertes, refraktäres, kolorektales Karzinom</td> <td>Placebo + BSC</td> <td>Fruqintinib + BSC</td> <td>691 (2:1)</td> <td>0 vs 1,5⁶ p = 0,059</td> <td>1,8 vs 3,7 0,32⁷ p < 0,001</td> <td>4,8 vs 7,4 0,66 p < 0,001</td> </tr> </tbody> </table>	Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜLZ ⁵ (HR ⁴)	FRESCO-2 [16], Dossier	Metastasiertes, refraktäres, kolorektales Karzinom	Placebo + BSC	Fruqintinib + BSC	691 (2:1)	0 vs 1,5 ⁶ p = 0,059	1,8 vs 3,7 0,32 ⁷ p < 0,001	4,8 vs 7,4 0,66 p < 0,001	<p>Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>
Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜLZ ⁵ (HR ⁴)										
FRESCO-2 [16], Dossier	Metastasiertes, refraktäres, kolorektales Karzinom	Placebo + BSC	Fruqintinib + BSC	691 (2:1)	0 vs 1,5 ⁶ p = 0,059	1,8 vs 3,7 0,32 ⁷ p < 0,001	4,8 vs 7,4 0,66 p < 0,001										

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

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

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 Fruquintinib</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</p> <p>Der G-BA hat Best Supportive Care als ZVT festgelegt. Das ist nachvollziehbar. Einzige relevante Änderung in der Vortherapie ist die aktuelle Erweiterung des Einsatzes von Trifluridin/Tipiracil in Kombination mit Bevacizumab.</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen S. 3 zur Zweckmäßigen Vergleichstherapie:</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:</p> <p><u>Erwachsene mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mKRK), die bereits mit verfügbaren Standardtherapien behandelt wurden, einschließlich Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierter Chemotherapie, Anti-VEGF-Substanzen und Anti-EGFR-Substanzen und die ein Fortschreiten der Erkrankung unter oder eine Unverträglichkeit gegenüber der Therapie mit Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib² aufweisen</u></p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie für Fruquintinib als Monotherapie:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Best-Supportive-Care <p>[...]</p> <p>Das Behandlungskonzept des metastasierten kolorektalen Karzinoms in der palliativen</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

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>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-Vaskulärer Endothelialer Wachstumsfaktor-(VEGF)-Substanzen (Bevacizumab, Aflibercept und Ramucirumab) sowie anti-Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor-(EGFR)-Substanzen (Cetuximab, Panitumumab) entsprechend der jeweiligen Zulassung kombiniert werden können.</p> <p>Gemäß der in den Leitlinien empfohlenen Therapieabfolge wird vorausgesetzt, dass Patientinnen und Patienten beim Vorliegen einer BRAF-V600E-Mutation oder hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) bereits mit entsprechenden, zielgerichteten Wirkstoffen behandelt wurden. Das Anwendungsgebiet für Fruquintinib beschreibt ein Behandlungsstadium des metastasierenden kolorektalen Karzinoms, in dem Patientinnen und Patienten bereits mit verfügbaren Standardtherapien behandelt worden</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

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>sein müssen, einschließlich Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierter Chemotherapie, Anti-VEGFTherapie, Anti-EGFR-Therapie (bei RAS-Wildtyp), sowie Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib.</p> <p>Für die Behandlung von Patientinnen und Patienten, deren Krebserkrankung nach vorheriger Therapie mit Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib fortschreitet, lässt sich aus den Leitlinien keine konkrete Therapieempfehlung für eine weitere antineoplastische Therapie ableiten. Die weitere Behandlung adressiert somit regelhaft die Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität, weshalb eine Best-Supportive-Care eine geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt. Laut der gemeinsamen Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO), der Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und der Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) entspricht eine Best-Supportive-Care im vorliegenden Erkrankungsstadium den aktuellen Empfehlungen. Im Ergebnis wird somit eine Best-Supportive-Care</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

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)
		als zweckmäßige Vergleichs-therapie im vorliegenden Anwendungsgebiet bestimmt. Als „Best-Supportive-Care“ (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist FRESCO-2, eine internationale, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase III-Studie.</p> <p>Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [16].</p>	Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.
	<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 0,66; Median 2,6 Monate). Die Kurven in der Kaplan-Meyer-Analyse divergieren schon nach einem Monat. Die Überlebensrate nach 18 Monaten ist in den beiden Studienarmen nicht unterschiedlich.</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen S. 7:</p> <p><u>Mortalität</u></p> <p>Das Gesamtüberleben war in der Studie FRESCO-2 definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache. Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit zugunsten von Fruquintinib gegenüber BSC. Unter Berücksichtigung des fortgeschrittenen Krankheits-</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

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)
		und Behandlungsstadiums wird die erzielte Verlängerung in der Überlebenszeit als eine relevante, jedoch nicht über ein geringes Ausmaß hinausgehende Verbesserung bewertet.
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate</p> <p>Das progressionsfreie Überleben war sekundärer Endpunkt von FRESKO-2. Sie wurde signifikant verlängert (HR 0,32; Median 1,9 Monate). Die Ansprechrate lag bei auch im Fruquintinib-Arm nur bei 1,5%.</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen S. 8:</p> <p><u>Morbidität</u></p> <p><i>Progressionsfreies Überleben (PFS)</i></p> <p>Das PFS wird in der Studie FRESKO-2 operationalisiert als der Zeitraum von der Randomisierung bis zur ersten Dokumentation einer Krankheitsprogression oder Tod jeglicher Ursache, je nachdem, was zuerst eintritt. Das Auftreten einer Krankheitsprogression wurde mittels RECIST-Kriterien (Version 1.1) erhoben. Es zeigt sich für das PFS ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Fruquintinib.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

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>zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in der vorliegenden Studie über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente erfolgte nicht symptombezogen, sondern ausschließlich mittels bildgebenden Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST Version 1.1-Kriterien).</p> <p>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.</p> <p><i>Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) und Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS)</i></p> <p>Die Symptomatik der Patientinnen und Patienten wurde in der Studie FRESCO-2 mit dem EORTC QLQ-C30 erhoben. Der Gesundheitszustand wurde mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D Fragebogens erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legt mit dem Dossier sowohl</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

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>Responderanalysen, operationalisiert als die Zeit bis zur ersten Verbesserung beziehungsweise Verschlechterung, als auch stetige Auswertungen für den EORTC QLQ-C30 sowie die EQ-5D VAS vor. Bereits frühzeitig im Studienverlauf lag ein stark sinkender Rücklauf von Fragebögen vor. Zudem zeigen sich deutliche Unterschiede in den Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsarmen. Aufgrund des geringen Anteils der Patientinnen und Patienten, für die Daten erhoben wurden, sind daher keine validen Aussagen möglich. Im Ergebnis sind die vorgelegten Daten für die Nutzenbewertung nicht verwertbar.</p>
	<p>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Daten zur Lebensqualität und zum Patient-Reported Outcome wurden mittels des validierten Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben. Hier ergaben sich Hinweise auf eine Verlängerung der Zeit bis zur ersten Verschlechterung von emotionaler, sozialer und Rollenfunktion im Fruquintinib-Arm. Allerdings wird die Auswertung durch niedrige Rücklaufquoten beeinträchtigt.</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen S. 8:</p> <p><u>Lebensqualität</u></p> <p>Die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten wurde in der Studie FRESCO-2 mit dem EORTC QLQ-C30 erhoben. Der pharmazeutische Unternehmer legt mit dem Dossier sowohl Responderanalysen, operationalisiert als die Zeit bis zur ersten Verbesserung beziehungsweise Verschlechterung,</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

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)
		als auch stetige Auswertungen für den EORTC QLQ-C30 vor. Bereits frühzeitig im Studienverlauf lag ein stark sinkender Rücklauf von Fragebögen vor. Zudem zeigen sich deutliche Unterschiede in den Rücklaufquoten zwischen den Behandlungsarmen. Aufgrund des geringen Anteils der Patientinnen und Patienten, für die Daten erhoben wurden, sind daher keine validen Aussagen möglich. Im Ergebnis sind die vorgelegten Daten für die Nutzenbewertung nicht verwertbar.
	<p>4. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Schwere unerwünschte Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 wurden bei 63% der Pat. im Fruquintinib-Arm und bei 50% im Placebo-Arm berichtet. Im Fruquintinib-Arm traten häufiger Hypertonie (14%), Asthenie (8%) und Hand-Fuß-Syndrom (6%) auf. Bei 19,9% der Pat. wurde die Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse abgebrochen.</p> <p>Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen lag in beiden Armen bei 12,6%. Die Nebenwirkungsraten sind in der Originalpublikation übersichtlich zusammengefasst.</p>	<p>Aus den Tragenden Gründen S. 9:</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Unerwünschte Ereignisse gesamt</p> <p>Bei 98,7 % der Patientinnen und Patienten im Fruquintinib-Arm und bei 91,7 % der Patientinnen und Patienten im BSC-Arm traten unerwünschte Ereignisse auf. Die Ergebnisse zu dem Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ werden nur ergänzend dargestellt.</p> <p>Schwerwiegende UE (SUE), schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3), Therapieabbruch aufgrund von UE</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

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>Für die Endpunkte SUE, schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) und Therapieabbrüche aufgrund von UE zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>Spezifische UE</p> <p>Abnormale Leberfunktion (SMQ, SUE)</p> <p>Für den Endpunkt Abnormale Leberfunktion (SMQ, SUE) zeigt sich ein Vorteil für Fruquintinib gegenüber dem Kontroll-Arm. Gastrointestinale Perforation (SMQ, UE) und Blutungen (SMQ, UE, schwere UE)</p> <p>Für die Endpunkte Gastrointestinale Perforation (SMQ], UE) und Blutungen (SMQ, UE, schwere UE) zeigen sich jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Diarrhö (TT, UE), Hand-Fuß-Syndrom (PT, schwere UE), Bluthochdruck (SMQ, schwere UE), Mukosale Inflammation (PT, UE), Stomatitis (PT, UE) und Dysphonie (PT, UE)</p> <p>Für die Endpunkte Diarrhö (TT, UE), Hand-Fuß-Syndrom (PT, schwere UE), Bluthochdruck (SMQ,</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

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>schwere UE), Mukosale Inflammation (PT, UE), Stomatitis (PT, UE) und Dysphonie (PT, UE) zeigt sich jeweils ein Nachteil von Fruquintinib gegenüber BSC.</p> <p>Hinsichtlich der Nebenwirkungen ergibt sich in der Gesamtbetrachtung kein relevanter Unterschied. Im Detail zeigen sich bei spezifischen UE Nachteile und ein Vorteil.</p>
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>In der Gesamtschau sieht der Bericht positive Effekte von Fruquintinib bei der Gesamtüberlebenszeit sowie negative Effekte bei Nebenwirkungen. Die Klassifikation einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit mit einem Median von 2,8 Monaten ist durch methodische Schwächen der zugrundeliegenden Methodik bedingt. Diese Verlängerung resultiert nicht in einer Erhöhung der Überlebensrate.</p> <p>Der Bericht wurde ohne Patientenbeteiligung erstellt.</p>	<p>Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

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>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 Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Fruquintinib 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 Fruquintinib: 3</p>	<p>Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>6. Kombination</p> <p>Fruquintinib wird nicht in Kombination mit anderen, antineoplastisch wirksamen Arzneimitteln eingesetzt.</p>	<p>Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>7. Diskussion</p> <p>Bei Pat. mit metastasiertem, kolorektalem Karzinom nach Therapie mit Chemotherapie (Fluoropyrimidine, Oxaliplatin, Irinotecan), Anti-VEGF- und/oder Anti-EGFR-Substanzen besteht ein großer ungedeckter medizinischer Bedarf. Der Bedarf in Deutschland ist größer durch die</p>	<p>Die Ausführungen der Stellungnehmenden werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Aus den Tragenden Gründen S. 9: Gesamtbewertung</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

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>Marktrücknahme von Regorafenib. Der Bedarf besteht auch nach der Zulassung von Einsatzes von Trifluridin/Tipiracil in Kombination mit Bevacizumab.</p> <p>Fruquintinib ist ein selektiver Inhibitor von VEGF-Rezeptoren und damit eine Weiterentwicklung dieses pharmakologischen Konzeptes.</p> <p>Im Kontext dieser Nutzenbewertung zu diskutieren sind:</p> <p><u>Gesamtüberlebenszeit</u></p> <p>Ziel der Therapie in dieser Behandlungsphase ist die Verlängerung der Überlebenszeit mit Verbesserung oder zumindest Erhalt der Lebensqualität. Das kann durch Fruquintinib erreicht werden. Die Überlebenszeit wird im Median um 2,8 Monate verlängert. Der Unterschied ist statistisch signifikant und auch klinisch relevant. Das Ziel einer signifikanten Steigerung der Überlebensrate nach 1 oder 2 Jahren wird durch Fruquintinib nicht erreicht.</p> <p>Die Remissionsraten liegen unter Fruquintinib sehr niedrig.</p> <p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Das Spektrum der unerwünschten Ereignisse liegt im Rahmen der bisher beschriebenen Nebenwirkungen von VEGF-Rezeptoren-Inhibitoren. Zur Vermeidung von negativen Einflüssen auf die Lebensqualität ist ggf. und zeitnah eine Anpassung der Dosierung erforderlich.</p>	<p>Für die Nutzenbewertung von Fruquintinib zur Behandlung von Erwachsenen mit metastasierendem kolorektalem Karzinom, die bereits früher mit verfügbaren Standardtherapien behandelt worden sind, einschließlich Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierten Chemotherapien, Anti-VEGF-Arzneimitteln und Anti-EGFR-Arzneimitteln, und bei denen die Erkrankung nach der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib fortgeschritten ist, oder die diese Behandlung nicht vertragen, liegen Daten aus der doppelblinden, randomisierten Studie FRESCO-2 zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen gegenüber BSC vor.</p> <p>Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich eine statistisch signifikante Verlängerung der Überlebenszeit zugunsten von Fruquintinib, die als eine relevante, jedoch nicht über ein geringes Ausmaß hinausgehende Verbesserung bewertet wird.</p> <p>Für die Endpunkte zu Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) und Gesundheitszustand (erhoben</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

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>Fruquintinib ist eine wichtige Erweiterung des therapeutischen Spektrums bei Pat. mit refraktärem, metastasiertem, kolorektalem Karzinom.</p>	<p>mittels EQ-5D VAS) liegen keine bewertbaren Daten vor.</p> <p>Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen ebenfalls keine bewertbaren Daten vor. Dem liegt zugrunde, dass bereits frühzeitig im Studienverlauf ein stark sinkender Rücklauf von Fragebögen vorlag, wobei sich zudem deutliche Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigen. Folglich wurden für einen nur geringen Anteil der Patientinnen und Patienten Daten erhoben, weshalb keine validen Aussagen für die jeweiligen Endpunkte möglich sind. Aussagen zu Symptomatik und Lebensqualität wird in der vorliegenden fortgeschrittenen, palliativen Therapiesituation ein besonders hoher Stellenwert beigemessen.</p> <p>Hinsichtlich der Nebenwirkungen ergibt sich in der Gesamtbetrachtung kein relevanter Unterschied. Im Detail zeigen sich bei spezifischen UE Nachteile und ein Vorteil.</p> <p>In der Gesamtbewertung wird ein geringer Zusatznutzen von Fruquintinib gegenüber BestSupportive-Care festgestellt.</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

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>Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)</p> <p>Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf den Ergebnissen der doppelblinden, randomisierten Phase-III-Studie FRESCO-2.</p> <p>Bezüglich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext liegen relevante Unsicherheiten vor, die sich insbesondere aus dem im Vergleich zur Versorgungsrealität deutlich geringerem Alter der Patientinnen und Patienten in der Studie ergeben.</p> <p>Im Anschluss an die Studie FRESCO-2 erhielt ein relevanter Anteil sowohl der Patientinnen und Patienten, die mit Fruquintinib behandelt worden waren (29,4 %), als auch der Patientinnen und Patienten, die eine Best-Supportive-Care erhalten haben (34,3 %), mindestens eine antineoplastische Folgetherapie, so dass Unsicherheiten bestehen, ob für die Patientinnen und Patienten in der Studienpopulation nur noch eine BSC als Therapie infrage kam und inwiefern diese dem Zulassungstext</p>

Stellungnehmer: AIO, DGHO, DGVS

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>entsprechend bereits mit allen (damalig) verfügbaren Therapien vorthera­piert waren und somit der Zielpopulation laut Anwendungsgebiet entspricht. Darüber hinaus verbleiben aufgrund einer hohen Anzahl an wichtigen Protokollverletzungen in der Studie, für die unklar bleibt, inwieweit sie die Ergebnisse der Studie FRESCO-2 beeinflussen, Unsicherheiten. Insgesamt ist die vorliegende Datengrundlage mit relevanten Unsicherheiten behaftet.</p> <p>Somit wird die Aussagesicherheit für den festgestellten Zusatznutzen in die Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft.</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 Januar 2024. <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. 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)
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. Dasari A, Lonardi S, Garcia-Carbonero R et al. Fruquintinib versus placebo in patients with refractory metastatic colorectal cancer (FRESCO-2): an international, multicentre, randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2023;402:41-53. DOI:[10.1016/S0140-6736\(23\)00772-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00772-9)
17. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)

-

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung

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

hier: Fruquintinib (D-1076)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 25. November 2024

von 11:00 Uhr bis 11:59 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Takeda GmbH (Takeda)**:

Herr Dr. Petschulies

Frau Dr. Pfadenhauer

Herr PD Dr. Hahn

Herr Dr. Granold

Angemeldeter Teilnehmender der **Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO)**:

Herr Prof. Dr. Arnold

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Frau Kadow

Herr Dr. Arnold

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

Frau Raup

Frau Kullnigg

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

Frau Dr. Beyer

Frau Dr. Henkel

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses zu unserer zweiten Anhörung am Anhörmontag! Wir haben jetzt Fruquintinib zur Behandlung des metastasierenden kolorektalen Karzinoms nach verfügbaren Standardtherapien.

Basis der heutigen Anhörung sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die Dossierbewertung des IQWiG vom 11. Oktober 2024, zu denen Stellungnahmen abgegeben haben: zum einen der pharmazeutische Unternehmer Takeda, als Fachgesellschaften die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten in einer gemeinsamen Stellungnahme, der Verband Forschender Arzneimittelhersteller und als weitere pharmazeutische Unternehmen AbbVie Deutschland, Merck Healthcare Germany und MSD Sharp & Dohme.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Takeda müssten anwesend sein Herr Dr. Petschulies, Frau Dr. Pfadenhauer, Herr PD Dr. Hahn und Herr Dr. Granold, für die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie Herr Professor Dr. Arnold, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann, für MSD Sharp & Dohme Frau Kadow und Herr Dr. Arnold, für AbbVie Frau Raup und Frau Kullnigg, für Merck Healthcare Germany Frau Dr. Beyer und Frau Henkel sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, aus seiner Sicht auf die wesentlichen Punkte einzugehen, danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pU?

Herr Dr. Petschulies (Takeda): Das mache ich.

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

Herr Dr. Petschulies (Takeda): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einleitenden Worte und die Gelegenheit, hier Stellung zu nehmen. Bevor ich in medias res gehe, möchte ich Ihnen meine Kolleginnen und Kollegen vorstellen, die mit mir gemeinsam Takeda Oncology bei dieser Anhörung vertreten. Das ist Frau Pfadenhauer aus dem Bereich Medizin, sie beantwortet Fragen zu unseren klinischen Studien und zur Erkrankung. Herr Hahn wird zu statistischen und methodischen Fragen Rede und Antwort stehen, und Herr Granold aus dem Bereich Market Access ist für alle Fragen rund um das Dossier verantwortlich. Mein Name ist Marco Petschulies. Ich leite die Abteilung Market Access bei Takeda Oncology in Deutschland.

Gegenstand der heutigen Anhörung ist, wie eingangs von Ihnen erwähnt, Fruquintinib zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms. Trotz kontinuierlicher Fortschritte, insbesondere bei der Früherkennung bei chirurgischen Verfahren, ist das metastasierte Kolorektalkarzinom für einen Großteil der Betroffenen nach wie vor nicht heilbar. Fruquintinib kommt bei Patientinnen und Patienten zum Einsatz, die bereits alle verfügbaren Therapien ausgeschöpft und eine sehr kurze verbleibende Lebenszeit haben. Dementsprechend ist der ungedeckte therapeutische Bedarf im Anwendungsgebiet, über das wir heute sprechen, sehr hoch. Insbesondere besteht Bedarf an neuen Behandlungsoptionen, die das Gesamtüberleben verlängern, Symptome kontrollieren und dabei die Lebensqualität erhalten. Wir möchten heute nochmals bekräftigen, dass Fruquintinib genau diesen Bedarf adressiert

und für die Patientinnen und Patienten eine neue, zielgerichtete Therapieoption mit beträchtlichem Zusatznutzen darstellt.

Die Bewertung des IQWiG erfolgte auf der Grundlage der Ergebnisse der randomisierten, kontrollierten, verblindeten Zulassungsstudie FRESCO-2. In der Studie zeigte sich ein sehr robuster und deutlicher Überlebensvorteil mit einer Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um 54 Prozent. Darüber hinaus liegen weitere Vorteile beim progressionsfreien Überleben, der in dieser Therapiesituation bedeutsamen Krankheitskontrollrate und bei der qualitätsadjustierten Zeit ohne Symptome bzw. Toxizität vor.

Die Gesamtraten an unerwünschten Ereignissen und die Ergebnisse der patientenberichteten Endpunkte zeigen darüber hinaus, dass diese Effektivitätsvorteile von Fruquintinib nicht mit weitgehenden Nachteilen hinsichtlich der Sicherheit oder Lebensqualität einhergehen und das trotz des Vergleichs mit Placebo. Das IQWiG sieht in seiner Dossierbewertung auf der Basis dieser Ergebnisse einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Fruquintinib mit einem erheblichen Vorteil beim Gesamtüberleben. Im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme haben wir die aus unserer Sicht relevanten Anmerkungen des IQWiG adressiert, die wir heute gerne aufgreifen und weiter mit Ihnen diskutieren möchten. Das ist zum einen die Umsetzung von Best Supportive Care zum Zeitpunkt der Therapie mit Fruquintinib. Nach medianen fünf Vortherapien sind die verfügbaren zugelassenen Standardtherapien bereits allesamt ausgeschöpft. Es steht keine weitere evidenzbasierte und leitliniengerechte Therapie mehr zur Verfügung.

Auch in der wissenschaftlichen Beratung durch den G-BA wurde uns bestätigt, dass antineoplastische Therapien in der vorliegenden Situation kein regelhafter Bestandteil von Best Supportive Care sind. Uns ist bewusst, dass in Ermangelung an Alternativen mitunter Therapieversuche durch Reexposition mit bereits angewendeten Therapien unternommen werden. Es gibt aber schlichtweg keine belastbare Evidenz für dieses Vorgehen. Wir sind der festen Überzeugung, dass das gewählte Vorgehen in der FRESCO-2-Studie, also der Ausschluss antineoplastischer Therapien als Teil von BSC, auf Studienebene das einzig richtige Vorgehen ist, um aussagekräftige und valide Evidenz zu generieren.

Das zweite Thema sind die Protokollverletzungen. In der schriftlichen Stellungnahme haben wir umfassend dargelegt, dass die Protokollverletzungen im Rahmen der FRESCO-2-Studie keinen relevanten Einfluss auf die Ergebnissicherheit hatten. Die Studienbehandlung fand genau zur Hochzeit der Corona-Pandemie statt. Es handelt sich um eine Behandlung am Ende des Lebens der Patienten, für viele Patienten die letzte aktive Therapie. Dass dies zusammengenommen eine höhere Anzahl an Protokollverletzungen bedingt, ist für uns plausibel. Dieses Thema wurde zudem abschließend mit der EMA und anderen Zulassungsbehörden überall auf der Welt diskutiert. Letztlich kamen alle zu dem Schluss, dass die Protokollverletzungen die Validität der Ergebnisse nicht bedeutsam einschränken. Wir haben im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme zusätzlich Analysen eingereicht, die dies unterstreichen.

Das dritte Thema ist die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Regorafenib ist eine international genutzte Therapieoption zur Behandlung des Kolorektalkarzinoms, die in Deutschland nicht regulär zur Verfügung steht, über die internationale Apotheke aber importiert werden kann. Wir sehen die Übertragbarkeit der Ergebnisse durch die Verwendung von Regorafenib zusätzlich zu Trifluridin/Tipiracil bei einem Teil der Patienten nicht eingeschränkt. Das spiegelt sich auch durchgängig in den Subgruppenanalysen wider, die keinerlei Effektmodifikation durch die Vortherapie mit oder ohne Regorafenib aufzeigen. Die Studie bildet darüber hinaus auch die aktuellen deutschen Leitlinienempfehlungen ab, die Regorafenib trotz des Marktaustritts als Therapieoption – –

Das letzte Thema, das ich anreißen möchte, ist die Aussagekraft der Ergebnisse zur Lebensqualität und Q-TWiST. Wir sprechen heute über eine Therapiesituation, in der die

Patientinnen und Patienten nur wenige Monate unter Therapie sind, bedauerlicherweise wenige Monate oder Wochen nach Therapieende versterben. In einer solchen Situation sollten die präsentierten Ergebnisse zur Lebensqualität nicht gänzlich unberücksichtigt bleiben, auch wenn die Rücklaufquoten verständlicherweise rasch abnehmen. Gerade in solchen End-of-Life-Settings stellt ein Endpunkt wie Q-TWiST, objektiv und vollständig durch die Prüfarzte erhoben, eine geeignete Alternative zu patientenberichteten Endpunkten dar. Die entsprechenden Ergebnisse aus der FRESCO-2-Studie wurden auf einem Kongress präsentiert und letzten Monat bei einem Peer-Review-Journal zur Vollpublikation eingereicht. Wir sind der Auffassung, dass die sehr positiven Ergebnisse zum Q-TWiST einen Mehrwert für die Nutzenbewertung darstellen und Berücksichtigung finden sollten.

Zusammenfassend sind die vom IQWiG aufgebrauchten Kritikpunkte aus unserer Sicht keinesfalls ausreichend, um die Aussagesicherheit der vorliegenden Evidenz zu mindern. Was das Ausmaß des Zusatznutzens anbelangt, sind wir mit dem IQWiG einer Meinung. Nach Auffassung von Takeda begründet die vorgelegte Evidenz zum Gesamtüberleben, zu patientenberichteten Endpunkten und der Q-TWiST eindeutig einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Fruquintinib. – Wir freuen uns nun auf die Diskussion mit Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Petschulies. – Ich greife zunächst Regorafenib auf. Sie haben das auch angesprochen. Meine Frage geht an Herrn Professor Wörmann und Herrn Professor Arnold. Sie haben in Ihrer schriftlichen Stellungnahme dargelegt, dass eine Best Supportive Care ein Standard in diesem späten Stadium der Erkrankung ist. Das IQWiG hat, das ist gerade gesagt worden, eine Herabstufung der Aussagesicherheit unter anderem damit begründet, dass Vortherapien mit Regorafenib in der Studienpopulation erfolgt sind. Welchen Stellenwert in den vorherigen Therapielinien hat der in Deutschland zwar zugelassene, aber derzeit nicht in Verkehr befindliche Wirkstoff in der klinischen Praxis? Herr Petschulies hat darauf hingewiesen, dass er in Leitlinien empfohlen ist und wohl auch in größerem Umfang importiert und eingesetzt wird. Können Sie uns dazu etwas sagen? – Herr Arnold, bitte

Herr Prof. Dr. Arnold (AIO): Ich kann dazu gern Stellung nehmen. Mich verwundert die Aussage etwas, dass es in größerem Umfang eingesetzt wird, weil sich das kaum in der klinischen Routine, zumindest in den Peergroups, in denen ich mich aufhalte, bei der Erkrankung befindet. Es hat meiner Ansicht nach einen sehr untergeordneten Stellenwert, allenfalls für Patientinnen und Patienten bei exzellentem Allgemeinzustand oder wo bei sehr hohem Therapiewunsch nach fast jedem Strohhalm gegriffen wird. Aber in der großen Breite findet es keinen Einsatz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann, Sie haben genickt.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es ist genau so. Aus der Rückmeldung kommt, dass die Beantragung des Off-Label-Use für Deutschland und der Import eine große Hürde in der praktischen Versorgung sind. Hinzu kommt, und das haben Sie Ende letzten Jahres diskutiert, dass wir inzwischen das Lonsurf zur Verfügung haben, in Kombination mit Bevacizumab. Das war noch nicht verfügbar, als das Studienprojekt für dieses Präparat anging, sodass wir in der Leitlinie geschrieben haben, dass in der Abfolge der Therapiesequenzen beim metastasierten Karzinom zunächst das Trifluridin/Tipiracil mit Bevacizumab eingesetzt wird und danach das Fruquintinib infrage kommt. Das wäre dann die Situation, in der wir keine Alternativen mehr hätten. Deshalb haben wir dem zugestimmt, dass Best Supportive Care die Alternative in dieser Fünft- oder Sechstlinien-Situation wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Das war eine klare Aussage. – Frau Janke vom IQWiG hat sich dazu gemeldet.

Frau Janke (IQWiG): Ich möchte gerne etwas zum Thema Umsetzung von BSC anmerken. Das war nicht die einzige Unsicherheit, die wir gesehen haben, warum wir letztlich auf einen

Anhaltspunkt gegangen sind. Es ist so, dass wir hier in der letztmöglichen Therapielinie für die Patienten sind. Aus dem Grund wurde BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt und dass keine weiteren Therapieoptionen mehr für die Patientinnen und Patienten infrage kommen sollen. Da ist der große Umfang an Patientinnen und Patienten, die eine antineoplastische Folgetherapie bekommen, erst einmal bemerkenswert und deutet aus unserer Sicht darauf hin, dass wir möglicherweise hier nicht die völlig austherapierte Patientenpopulation haben, die wir betrachten möchten.

Außerdem haben wir gesehen, dass die Vortherapien, die hier ausgeschöpft sein sollten, wie beispielsweise Trifluridin/Tipiracil oder auch die Therapie mit VEGF-Inhibitoren in der Studie nicht vollständig ausgeschöpft waren. Das heißt, es gab jeweils einen Anteil der Patientinnen und Patienten, die diese Therapien nicht erhalten hatten.

Darüber hinaus gab es eine weitere Unsicherheit, die für uns zu dem Anhaltspunkt geführt hat. Das war die hohe Anzahl an Protokollabweichungen, die der Hersteller in seinem Eingangsstatement angemerkt hat. Es war so, dass es eine sehr hohe Anzahl an bedeutenden Protokollabweichungen in der Studie gab und dass uns für die Dossierbewertung keine Informationen dazu vorlagen, auf deren Basis wir hätten einschätzen können, welchen Einfluss die Abweichungen auf die Validität der Daten haben. Sie haben in Ihrem Eingangsstatement auf die Einschätzung der Zulassungsbehörden dazu verwiesen.

Wir haben der Korrespondenz mit den Zulassungsbehörden, mit der europäischen Behörde entnommen, dass der Behörde weitere Informationen vorlagen, die wir in Ihrer Stellungnahme nicht finden konnten. Sie haben in ihrer Stellungnahme Informationen zu den bedeutenden Protokollabweichungen nachgereicht, allerdings ausschließlich nur zu versäumten Studienprozeduren. Wir haben in unserer Bewertung angemerkt, dass es eine große Anzahl an bedeutenden Abweichungen auch bezüglich der Ausschlusskriterien der Studie gab. Das betraf etwa 35 Prozent der Patienten. Darüber hinaus gab es bedeutende Abweichungen, die die Dosierung der Studienmedikation betrafen. Das waren etwa 40 bis 50 Prozent der Patientinnen und Patienten, je nachdem, welchen Studienarm man betrachtet.

Insbesondere zu diesen zwei Kategorien lagen der Zulassungsbehörde Informationen vor. Das haben wir dem 150-Tagesbericht entnommen. Uns hat es sehr verwundert, dass Sie diese Informationen nicht mit der Stellungnahme nachgereicht haben, wo sie doch in aufgearbeiteter Form vorliegen. Vielleicht können Sie dazu etwas sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Janke. – Ich habe zwei Wortmeldungen vom pU, einmal von Frau Dr. Pfadenhauer und von Herrn Dr. Granold. Frau Pfadenhauer, bitte.

Frau Dr. Pfadenhauer (Takeda): Ich möchte zunächst auf die Umsetzung von Best Supportive Care eingehen. Zunächst einmal handelt es sich in dem vorliegenden Anwendungsgebiet um mehrfach refraktäre Patienten in der Lastline, bei denen alle verfügbaren Therapielinien ausgeschöpft sind. Der Komparator wurde anhand der bestehenden Evidenz abgeleitet, wobei sich keine Evidenz für die Wirksamkeit einer antineoplastischen Therapie darstellen lässt. Der G-BA legte Best Supportive Care als zVT fest, wobei antineoplastische Therapien hier regelhaft kein Bestandteil von Best Supportive Care sind. Dies wurde durch eine G-BA-Beratung im Juni 2023 bestätigt.

Seit dem Beratungsgespräch kam keine neue Evidenz hinzu, die eine Änderung der zVT rechtfertigen könnte. Auch in anderen Verfahren in diesem Setting war Best Supportive Care die zweckmäßige Vergleichstherapie. Auch hier waren antineoplastische Therapien kein Bestandteil von Best Supportive Care. Wir folgen also der Einschätzung des G-BA, dass Best Supportive Care in der FRESCO-2-Studie den korrekten Komparator darstellt und folglich die zweckmäßige Vergleichstherapie korrekt umgesetzt und im Dossier dargestellt wurde.

Zudem sind Folgetherapien unserer Einschätzung nach mit antineoplastischen Therapien kein Zeichen einer Untertherapie. Vielmehr werden Patienten in der Regel aufgrund fehlender Therapieoptionen reexponiert. Jedoch gibt es keine belastbare, robuste Evidenz dazu.

Auch die S3-Leitlinie Kolorektalkarzinom betont, dass es keine Evidenz zum Nutzen weiterführender Chemotherapien gibt bzw. die Reexposition mit diesen. Dies wurde auch vom IQWiG bereits festgestellt.

Ich möchte noch kurz auf die Vortherapie mit Anti-VEGF-Therapien eingehen. Das haben Sie ebenfalls angesprochen. Generell war die Vortherapie mit Anti-VEGF-Inhibitoren in der FRESCO-2-Studie erlaubt. Die Patienten waren fast ausnahmslos mit einer Anti-VEGF-Therapie vorbehandelt und haben mit Fruquintinib von einer weiteren antiangiogenetischen Therapie profitiert. Auch unmittelbar vorher war es nicht ausgeschlossen. Wir haben aktuell keine Hinweise darauf, dass Patienten nach Vorbehandlung mit einer Anti-VEGF-Therapie oder auch in Kombination mit Trifluridin/Tipiracil nicht von Fruquintinib profitieren und sehen daher die Übertragbarkeit auf dem deutschen Versorgungskontext als gegeben an.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Pfadenhauer. – Herr Granold vermutlich zu den Protokollverletzungen. Bitte schön.

Herr Dr. Granold (Takeda): Ich möchte mich gerne zu den Protokollabweichungen äußern. Es ist so, dass es vor dem Database Lock, das heißt vor der Entblindung, eine umfassende Auswertung zu allen bedeutenden Protokollabweichungen gab, von denen nur einige wenige als sogenannte Key Deviations identifiziert wurden. Bei solchen Deviations handelt es sich um Abweichungen, die die Aussagekraft der Ergebnisse einschränken können. Dementsprechend wurden Patientinnen und Patienten mit einer solchen Key Deviation von der Per-Protokoll-Population ausgeschlossen. Es gibt für diese Per-Protokoll-Population eine Sensitivitätsanalyse des Gesamtüberlebens, die wir in unserem Dossier dargestellt haben und die die Ergebnisse der Primäranalyse bestätigt hat. Das bedeutet, dass bei allen anderen Protokollverletzungen davon ausgegangen wurde, dass diese keinen Einfluss auf die Datenintegrität der FRESCO-2-Studie hatten und dementsprechend nicht im Dossier dargestellt waren.

In Bezug auf die EMA-Bewertung ist es so, dass wir im finalen CHMP-Report die Feststellung der EMA haben, dass die Covid-19-Pandemie eine zentrale Rolle gespielt hat. Auch die unterschiedliche Behandlungszeit zwischen den beiden Behandlungsarmen hat dazu geführt, dass es Differenzen in den Abweichungen zwischen dem Fruquintinib- und dem BSC-Arm gab. Letztlich wurde aber festgestellt, dass es keine negativen Auswirkungen auf die Datenintegrität gibt.

Wir haben im Rahmen unserer Stellungnahme nochmals Informationen zur Definition und Klassifikation von Protokollabweichungen und eine explorative Analyse zu den häufigsten Abweichungen für die Studienprozeduren eingereicht. Hierbei wurde festgestellt, dass am häufigsten Prozeduren am Studienende verpasst wurden, das heißt bei der End-of-Treatment-Visite. Am häufigsten wurden beispielsweise eine EKG-Analyse und Urin-Analyse verpasst. Insgesamt waren das keine Abweichungen, die die Datenintegrität hätten beeinflussen können. Dementsprechend hat das die EMA am Ende so bewertet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Janke, haben Sie eine Nachfrage oder nehmen Sie das zur Kenntnis?

Frau Janke (IQWiG): Ich habe dazu eine Nachfrage. Wir haben dem 150-Tagesbericht bestimmte Auswertungen entnommen, dass Sie zum Beispiel, eine Auswertung durchgeführt hätten, die der EMA vorlag, bei der aufgrund von bedeutenden Abweichungen, die die Ergebnisse zur Wirksamkeit beeinflussen könnten, so wurde es bezeichnet, 53 Patientinnen und Patienten ausgeschlossen wurden. Das sind wesentlich mehr als die Patientinnen und Patienten, bei denen die entsprechenden Key Deviations aufgetreten sind. Mir ist immer noch nicht klar, wo in diesen Auswertungen genau der Unterschied liegt. Mir ist immer noch nicht

klar, was genau hinter den Abweichungen zu den Ein- und Ausschluss-Kriterien und hinter den Abweichungen zur Dosierung der Studienmedikation steckt. Die nachgelieferten Auswertungen, die Sie in mündlicher Form zusammengefasst haben, adressieren die Kritikpunkte nicht. Sie haben in Ihrer Rückmeldung auf die Fragen der EMA in Ihrem 120-Tagesbericht noch weitergehende Informationen erwähnt, die ich nicht in der Stellungnahme finden konnte und auf die Sie auch nicht eingegangen sind. Das bleibt für mich weiter offen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Granold, bitte.

Herr Dr. Granold (Takeda): Wie ich ausgeführt habe, gab es diese Unterscheidung in die verschiedenen Kategorien zu den Protokollabweichungen. Es war nun einmal so, dass es bei 22 Patientinnen und Patienten diese Key Deviations gab, die wir entsprechend bei der Per-Protokoll-Population herausgerechnet haben. Es gibt für die patientenindividuellen Daten zu den Abweichungen keine detaillierten Auswertungen. Wir haben die häufigsten Gründe für die Abweichungen in Bezug auf die Studienprozeduren mit der Stellungnahme nachgereicht.

Wenn Ihnen das hilft, können wir Ihnen ausnahmsweise die vertraulichen patientenindividuellen Daten zur Verfügung stellen. Es gibt aber keine detaillierte Auswertung für die anderen Kategorien. Ich kann Ihnen aber sagen, wenn man sich das anschaut, gibt es bestimmte Gründe, warum beispielsweise eine Änderung des Dosierungsplans eine bedeutende Protokollabweichung bedingte. Zum Beispiel war es so, wenn ein Patient für 22 Tage statt für 21 Tage mit Fruquintinib behandelt wurde, war das eine bedeutende Protokollabweichung. So war das in der Studie definiert. Dementsprechend kam es zu der großen Anzahl an Abweichungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Janke.

Frau Janke (IQWiG): Ich glaube, ich muss das so hinnehmen, dass es keine weiteren Auswertungen gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe jetzt Frau Weckwerth von der KBV und Herrn Schmidt vom GKV-SV. Frau Weckwerth, bitte.

Frau Weckwerth (KBV): Guten Tag, ich habe eine Frage an die Kliniker, bei der es um BSC geht. Mich interessiert, welche Behandlungsoptionen Patienten und Patientinnen in diesem Erkrankungsstadium haben. Welche antineoplastischen Therapien oder Chemotherapien wären hier aus Ihrer Sicht von einer BSC umfasst gewesen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Arnold, bitte.

Herr Prof. Dr. Arnold (AIO): Gute Frage. Ich glaube, als medikamentöse Therapie kommt hier nur infrage, wieder eines der vorher eingesetzten Chemo- oder molekularen Therapiemedikamente einzusetzen. Das gilt insbesondere für die Wiedernutzung von Oxaliplatin oder bei der Patientengruppe mit RAS-Wildtyp für Anti-EGF-Rezeptor Antikörper. Beide Reinduktionsprinzipien haben allerdings keinen nachgewiesenen Wirksamkeitsnachweis auf die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens oder gar des Gesamtüberlebens. Man sieht möglicherweise bei einigen Patienten ein kurzzeitiges Ansprechen, aber bislang ohne Nachweis, dass es bezüglich PFS oder gar Gesamtüberleben eine Rolle spielen würde.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich könnte es ergänzen, aber es geht genau um den Punkt. Das ist die entscheidende Frage. Es geht hier um Symptomverbesserungen. Patienten leiden unter verschiedensten Symptomen. Das können Schmerz, eine gastrointestinale Symptomatik oder ein Verschluss sein. Man setzt etwas ein, um ein Symptom zu lindern, und hat im Übrigen nicht mehr das Ziel, wie Herr Arnold sagte, um Lebenszeit zu verlängern. Deshalb ist es unterschiedlich. Wenn zum Beispiel Knochen betroffen sind, würden wir etwas anderes

einsetzen, als wenn eine andere Symptomatik oder zum Beispiel Luftnot auftreten würde. Das Ziel ist, etwas Symptomlinderung durch eine antineoplastische Therapie in Ergänzung zu dem zu erreichen, was sowieso symptomatisch als Schmerztherapie zum Beispiel gemacht wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Weckwerth, ist Ihre Frage damit beantwortet?

Frau Weckwerth (KBV): Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller, dazu oder ein anderer Komplex?

Frau Dr. Müller (KBV): Erst dazu. Dann habe ich noch eine Frage zu dem Protokollabweichern, aber nur, wenn wir hier nicht weitersprechen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann machen Sie dazu. Danach nehme ich Herrn Schmidt dran, und dann können Sie zu den Protokollabweichern fragen.

Frau Dr. Müller (KBV): Ich habe eben von Professor Arnold und Professor Wörmann mitgenommen, dass Sie hier keine Wirkung auf PFS oder OS, also auf efficacy-Endpunkte erwarten, bestenfalls Symptomlinderung. Habe ich das richtig verstanden, Reexposition mit Platin oder VEGF?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ja.

Herr Prof. Dr. Arnold (AIO): Richtig, ja.

Frau Dr. Müller (KBV): Wir haben hier nach Einschätzung des IQWiG keine verwertbaren Morbiditätsdaten. Der Endpunkt, der eventuell davon beeinflusst sein könnte, ist nicht verwertbar. – Ganz herzlichen Dank. Das andere frage ich später.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gut. – Dann habe ich Herrn Schmidt vom GKV-SV und danach wieder Frau Müller. Herr Schmidt, bitte.

Herr Schmidt (GKV-SV): Ich habe zunächst zwei Fragen zum OS-Vorteil. Die Kliniker haben sich dazu in ihrer Stellungnahme geäußert. Sie haben darauf hingewiesen, dass Fruquintinib die Überlebenszeit der Patienten im Anwendungsgebiet um 2,6 Monate im Median verlängert. Sie weisen aber auch darauf hin, dass sich die Kaplan-Meier-Kurven, nachdem sie zunächst recht rasch auseinander divergiert haben, später wieder annähern. Weiterhin haben Sie ausgeführt, dass sich die Ansprechraten unter Fruquintinib nicht verbessert haben und die Überlebensrate am Ende keine Unterschiede mehr zeigt. Vor dem Hintergrund dessen, was Sie uns mitgeteilt haben: Wie schätzen Sie vor diesem Hintergrund den Stellenwert von Fruquintinib als eine weitere Option beim metastasierten Karzinom an dieser Stelle ein? Das ist meine erste Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte beginnen? Herr Professor Arnold, bitte.

Herr Prof. Dr. Arnold (AIO): Das Medikament tut das, was Sie beschrieben haben. Es verlängert die Überlebenswahrscheinlichkeit im beschriebenen Zeitraum, aber es führt nicht zu einer dauerhaften Heilung der Erkrankung. Dann würden die Kurven nicht weiter zusammengehen. Aber auch diese Patienten versterben an ihrer irgendwann fortschreitenden Tumorerkrankung. Der Effekt der Überlebenswahrscheinlichkeitsverlängerung geschieht eher durch eine Krankheitskontrolle, also Kontrolle der Progression, als durch einen Rückgang der Tumorgröße und Abnahme der tumorbedingten Symptomatik, so sie denn besteht. Das ist, wenn man so will, der Kritikpunkt oder der Negativpunkt daran. Das ist der Grund, warum in der Abwägung der verschiedenen Therapien mitunter die Reinduktion mit einem, wie von Frau Müller gefragt, Chemotherapie-Medikament eine Rolle spielen kann. Wir sehen eine Stabilisierung des Erkrankungsverlaufs, und das progressionsfreie Überleben und die Überlebenswahrscheinlichkeit korrelieren miteinander. Wir haben hier die Zielsetzung, eine relativ atoxische oder wenig symptomatische Toxizität produzierende Therapie mit dem Ziel

der Überlebenswahrscheinlichkeitsverlängerung zu verabreichen. Das war sicher auch das Ziel der Studie, die der Zulassung zugrunde liegt.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht kurz zur Erklärung an Herrn Schmidt, warum wir das immer so deutlich betonen: Sie haben in den letzten Jahren mitbekommen, dass wir für die Immuncheckpoint-Inhibitoren ein anderes Muster bekommen haben. Wir sehen, dass sich die Kurven für die Überlebenszeit etwas nach rechts verschieben. Aber auch die Überlebensrate ist durch eine Reihe von Immuncheckpoint-Inhibitoren deutlich besser geworden. Deshalb haben wir darauf hingewiesen, dass es zwei Ziele gibt. Das eine ist, dass man insgesamt länger lebt. Das ist hier durch Fruquintinib erreicht. Das andere ist, dass es hinterher eine Art Plateau zusätzlich oder alleine gibt, bei dem mehr Patienten nach einem oder zwei Jahren noch länger leben. Das erreicht man durch diese Inhibitoren nicht. Das war auch nicht zu erwarten, haben wir bei den anderen Präparaten aus derselben Substanzgruppe auch nicht gesehen. Genau wie es Professor Arnold erklärt hat, man verlängert die mediane Überlebenszeit, wenn man den Progress verzögert. Aber es gibt kein Plateau mit Langzeitüberlebenden, das höher wäre als in der Kontrollgruppe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Schmidt, bitte.

Herr Schmidt (GKV-SV): Vielen Dank für die Einschätzung dazu. Ich habe eine weitere Frage zum OS. Wenn ich das richtig gesehen habe, haben Sie sich allerdings auch mit der Methodik des IQWiG auseinandergesetzt. Sie haben gesagt, dass die IQWiG-Methodik an dieser Stelle womöglich zu hinterfragen ist. Sie haben gesagt, die Einstufung des vorliegenden Vorteils als erheblich wird durch methodische Schwächen der zugrunde liegenden Methodik des IQWiG bedingt. Den Satz fand ich interessant, konnte ihn mir aber nicht vollumfänglich selbst erklären. Vielleicht könnten Sie dabei helfen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann das erklären, weil ich das so formuliert habe. Sie haben wahrscheinlich gesehen, dass wir wie üblich die ESMO-Clinical-Benefit-Scale zitiert haben. Die ist hier bei einem Score von drei. Das Höchstmögliche wäre fünf. Das geht auf das zurück, was ich gerade gesagt habe. Ja, aber es ist für uns ein wenig schräg, wenn wir durch die Methodik des IQWiG Unterschiede in anderen Krankheitsbildern sehen, wo wir zum Beispiel ein deutlich höheres Plateau sehen, aber dass die Verschiebung des Medians nicht so deutlich ist, wo kein Zusatznutzen dabei herauskommt, was ich gerade erklärt hatte, was für die Patienten klinisch relevant wäre. Deshalb glauben wir, dass die Methodik hier nicht allen Aspekten moderner onkologischer Präparate gerecht wird – wieder mit einer vorsichtigen Formulierung.

Ohne Frage ist es für die Patienten, die betroffen sind, ein Wert, wenn 50 Prozent längere Überlebenszeit herauskommt, als es sonst der Fall wäre. Trotzdem, wenn wir das mit den anderen Alternativen, die Herr Arnold zitiert hat, Immuncheckpoint-Inhibitoren, anschaut, gibt es mehr als einen Gewinn für den Patienten. Wir haben gerade über Lebensqualität diskutiert. Auch das ist ein relevanter Punkt. Ich wollte damit darauf hinweisen, dass es hier eine unterschiedliche, aber methodisch bedingte unterschiedliche Bewertung zwischen klinischem Benefit und dem gibt, was in diesem Fall das IQWiG-Methoden-Papier hergegeben hat. Ist das etwas klarer geworden? – Noch nicht? Sie schauen zögerlich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schmidt, bitte.

Herr Schmidt (GKV-SV): Das ist etwas klarer geworden. Eine Frage aber noch zu dem, was Sie jetzt gesagt haben. Sie haben gesagt, eine Verdopplung der Überlebenszeit.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nicht Verdopplung, um 50 Prozent Verlängerung, 2,6 oder 2,7, je nachdem, welche Auswertung man genommen hat. Das sind 50 Prozent länger.

Herr Schmidt (GKV-SV): Jetzt passt das. Vielen Dank. Ich habe noch weitere Fragen, aber ich würde erst einmal die KBV verlassen. Frau Müller hat sich auch gemeldet. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schmidt. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller (KBV): Ich wollte zu den Protokollverletzungen, weil wir das vorhin diskutiert haben, kurz nachfragen. Sie haben von diesen aus Ihrer Sicht nur wenigen Key Deviations gesprochen, also Schlüssel Deviations. Sie haben eine entsprechende Sensitivitätsanalyse durchgeführt, und dass, auch wenn man die herausrechnet, das bestätigt. Das wäre dann allerdings keine Intention-to-Treat-Auswertung mehr. Jetzt ist meine Frage: Sind diese Key Deviations Major-Protokoll-Deviations, oder wie wurden die definiert, weil das IQWiG das thematisiert hat. Sagen wir es einmal so.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Granold.

Herr Dr. Granold (Takeda): Diese Key Deviations sind eine Untergruppe der Major-Deviations. Wir haben, wie gesagt, eine sehr konservative Klassifikation der bedeutenden Protokollabweichungen in der FRESCO-2-Studie. Im Rahmen eines Reviews vor der Entblindung wurden solche Abweichungen identifiziert, die die Aussagekraft der Ergebnisse einschränken können, und dies waren die sogenannten Key Deviations oder zentralen Protokollabweichungen, wenn Sie so wollen. Hiervon waren insgesamt 22 Patientinnen und Patienten betroffen. Es ist richtig, dass es sich hierbei um die Per-Protokoll-Population handelt, von der die Patienten ausgeschlossen waren, die eine solche Key Deviation hatten. Es war allerdings eine relativ kleine Patientenzahl, und die Ergebnisse entsprechen auch jenen der Primäranalyse zum Gesamtüberleben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Granold. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller (KBV): Vielen Dank, dann verstehe ich das jetzt. Sie haben eine weitere Subgruppe aus den Major-Protokoll-Deviations gebildet. Gibt es auch eine klassische Per-Protokoll-Analyse, wo die Major Deviations herausgenommen wurden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Granold.

Herr Dr. Granold (Takeda): Mir ist diese Analyse zum Herausrechnen der Key Deviations bekannt, die für die Per-Protokoll-Population herangezogen wurde.

Frau Dr. Müller: Also nur die, nicht eine Per-Protokoll mit Major Deviations. Okay, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Janke, dazu oder ein neues Thema?

Frau Janke (IQWiG): Ja, kurz dazu: Bei den Major-Protokoll-Deviations war es so, dass das etwa 80 bis 90 Prozent der Patienten in der Studie betraf. Das heißt, es ist schwer eine Analyse möglich, alle Patienten da herauszunehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Dann habe ich jetzt wieder Herrn Schmidt vom GKV-SV.

Herr Schmidt (GKV-SV): Ich möchte an einen anderen Themenkomplex anschließen. Das Anwendungsgebiet spiegelt eine sehr späte Therapiesituation wider. Leider waren, Frau Müller hat es gesagt, die Daten zur Morbidität und Lebensqualität aufgrund der Rücklaufquoten nicht auswertbar. Uns ist allerdings bei der Nutzenbewertung und generell beim Blick auf den EPAR aufgefallen, dass in der Studie FRESCO-2 eine ausgenommen junge und fitte Studienpopulation untersucht worden ist. Die Patienten waren im Median 62 Jahre alt. Wenn man bei Herrn Wörmann auf der „Onkopedia“ schaut, sind die Patienten deutlich älter. Für Männer ist im Median ein Alter von 74 Jahren angegeben, für Frauen von 77. Weiterhin, okay, das kennt man so aus Studien, haben die Patienten hier einen ECOG-Status von ≤ 1 . Wir haben uns gefragt, wie viele Patienten in dieser allerletzten Therapielinie, in der bereits über 70 Prozent der Patienten mehr als drei Vortherapien im metastasierten Stadium erhalten haben, überhaupt noch einen ECOG > 2 haben. Vielleicht können die Kliniker dazu noch etwas sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Arnold hat sich eben schon gemeldet, da habe ich ihn übersehen. Herr Arnold, Sie haben das Wort.

Herr Prof. Dr. Arnold (AIO): Ich glaube, die Fragen gehen mit meinem Kommentar, den ich zum Thema der Protokoll-Deviations machen wollte, ineinander über. Wir haben es hier mit einer Patientengruppe zu tun, die durchaus durch fortschreitende Erkrankungssymptome, wir sehen, wie die PFS-Kurve aussieht, eine Symptomlast generiert bzw. Komorbiditäten hat, sodass eine Protokollanpassung oder eine Verabreichungsanpassung in dieser späten Therapielinie häufiger vorkommt als in früheren Therapielinien, also das Ganze, glaube ich, im klinischen Kontext noch einmal kommentiert.

Zur Frage, wie viel Prozent der Patienten dort landen: In der Tat ist das mittlere Erkrankungsalter das, das Sie zitiert haben. Wenn man die Patientengruppe ansieht, die vorher schon drei, vier bis fünf Therapielinien gehabt hat, sprechen wir von der Totalität aller Patienten mit metastasierter Erkrankung. Die beginnen hier vielleicht bei einem Anteil von 20 bis maximal 30 Prozent aller Patientinnen und Patienten, die dadurch gekennzeichnet sind, dass sie wenig Komorbiditäten haben, die zwischenzeitlich zu einer Verschlechterung des Allgemeinzustands geführt haben und die eine ausreichende Tumorkontrolle über eine längere Zeit gehabt haben, um in der Situation noch therapierbar zu sein. Das heißt, das Patientenkollektiv, das hierfür infrage kommt, ist nicht das Standardkollektiv, das wir in der Erstlinie sehen. Es ist eine Positivselektion von Patienten, die auch nach der langen Therapielinie noch in gutem Allgemeinzustand ist. Damit kommt das, was in der Studie untersucht worden ist, der gelebten klinischen Realität ziemlich nahe, wenn ich auch den Punkt mit dem Alter durchaus teile. Es könnte gut sein, dass in Deutschland der Versorgungsalltag auch in der vierten oder fünften Therapielinie etwas anders aussieht und die Patientinnen und Patienten älter sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann, haben Sie Ergänzungen?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann das nur dahin gehend ergänzen, dass in der SUNLIGHT-Studie zu Tipiracil plus Bevacizumab das mediane Alter auch bei 61 Jahren lag. Das ist das, was wir in diese Studien einschließen. Es ist kein FRESCO-spezifisches Phänomen.

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

Herr Schmidt (GKV-SV): Haben Sie zu den Anteilen bezüglich des ECOG-Status etwas gesagt oder habe ich das nur überhört?

Herr Prof. Dr. Arnold (AIO): Ich glaube, dass in dieser Patientenkohorte in der vierten Linie plus automatisch fast nur Patienten sind, die einen guten Allgemeinzustand haben. Von der Totalität aller Patienten, die mit metastasiertem kolorektalem Karzinom beginnen, sind 20 bis 30 Prozent der Patienten so, dass sie noch in diesem Allgemeinzustand therapiefähig in der vierten Linie sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schmidt.

Herr Schmidt (GKV-SV): Davon bin ich etwas überrascht, Herr Arnold. Sie gehen damit eigentlich hinter die Zahlen zurück, die Sie in einem Verfahren vorher schon einmal genannt hatten. Ich glaube, das war Trifluridin. Da waren wir in der Linie davor. Da hatten Sie sich, glaube ich, in etwa auf 30 bis 40 Prozent bezogen.

Herr Prof. Dr. Arnold (AIO): Genau. Wir sind eine Linie später. Das passt ganz gut. Wir haben unter Trifluridin/Tipiracil mit oder ohne Bevacizumab sicher noch mal einen Anteil von absolut gesehen 10 bis 15 Prozent der Patienten, die nicht nur progredient, sondern symptomatisch progredient werden, darunter eine Verschlechterung ihres Allgemeinzustands haben oder von Labormessdingen wie Cholestase oder Leberfunktionsstörungen etc., die dann keine Kandidaten mehr sind. Das stimmt schon. Wir verlieren pro Therapielinie von Therapielinie zu Therapielinie ganz früh 20 bis 30 Prozent und am Ende von Therapielinie zu Therapielinie 10

bis 20 Prozent. Ich würde die Antwort genauso geben, Herr Schmidt, wie Sie gesagt haben. Für die Therapielinie davor stimmen die Zahlen. Wir sind hier eine Linie weiter hinten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schmidt?

Herr Schmidt (GKV-SV): Vielen Dank.

Herr Prof. Dr. Arnold (AIO): Ich hoffe, es ergibt so Sinn.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es weitere Fragen? – Ich sehe Frau Janke und Herrn Schmidt. Frau Janke, bitte.

Frau Janke (IQWiG): Ich habe noch eine andere Frage, was die Datenlage betrifft. Dabei geht es um die Auswertung zu unerwünschten Ereignissen, die uns für die Dossierbewertung vorgelegt wurden. Wir haben in der Dossierbewertung beschrieben, dass uns nur unzureichend aufbereitete Angaben vorlagen. Das betraf die häufigen UE, die wir im Anhang unserer Bewertung getrennt nach System, Organklasse und bevorzugtem Begriff, also nach SOC und PT, darstellen. Darin werden für die Dossierbewertung gemäß Dossiervorlage bestimmte Schwellenwerte für die Auswertung angesetzt, die vom Hersteller in diesem Fall im Dossier nicht umgesetzt wurden. Aus dem Grund lagen uns für die Bewertung nicht alle SOC- und PT-Ereigniszeitanalysen vor, die wir benötigt hätten.

In der Stellungnahme hat der Hersteller nun beschrieben, dass das durch eine unterschiedliche Auslegung der Modulvorlage hinsichtlich der vorzulegenden Analysen bezüglich der Schwellenwerte zustande gekommen sei. Das hat uns sehr überrascht. Aus unserer Sicht ist die Dossiervorlage diesbezüglich eindeutig, und die Kriterien, die da angelegt werden, werden seit längerer Zeit schon angelegt. Sie haben trotzdem nur für einzelne ausgewählte SOC und PT die erforderlichen Auswertungen vorgelegt und beispielsweise so etwas gemacht, wie dass Sie Ereigniszeitanalysen unabhängig vom Schweregrad so ausgelegt haben, dass Sie für jeden einzelnen Schweregrad separat Auswertungen vorgelegt haben. Das ist sehr ungewöhnlich. Uns wundert das sehr. Wir bitten Sie, sich noch einmal dazu zu äußern, warum Sie diese Auslegung der Dossiervorlage gewählt haben. Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Janke. – Herr Dr. Granold vom pU, bitte.

Herr Dr. Granold (Takeda): Wir haben in unserem Dossier umfangreiche Analysen zu allen Sicherheitsendpunkten vorgelegt, sowohl für die UE-Gesamtraten mit und ohne erkrankungsbezogene Ereignisse als auch für die Einzelereignisse, das heißt auf SOC- und PT-Ebene, wie Sie gesagt haben. Wir sind im Übrigen so vorgegangen, wie wir das auch in der Vergangenheit bei unseren anderen Dossiers getan haben und wie es bisher durch das IQWiG und den G-BA bewertet wurde. Von daher waren wir wiederum von der Kritik an den fehlenden Analysen überrascht.

Es ist so, dass wir trotz der unterschiedlichen Auffassungen Sicherheitsanalysen wie gefordert nachgereicht haben, und zwar auch bei solchen Ereignissen, die bei weniger als 5 Prozent der Patientinnen und Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind. In den relevanten UE-Kategorien, und zwar in den Kategorien schwerwiegende UE und UE der Schweregrade 3, 4 und 5, gibt es insgesamt 26 Analysen, die wir nachgereicht haben. In 23 Fällen sehen wir keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen, oder die Analysen waren bereits im Dossier in der Kategorie schwere unerwünschte Ereignisse, das heißt CTCAE des Schweregrades ≥ 3 berücksichtigt.

Wir haben in den drei weiteren Analysen Unterschiede gesehen, einmal für das einzelne Ereignis Diarrhö des Schweregrades 3 zum Nachteil von Fruquintinib und bei dem SOC allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort sowie dem zugehörigen bevorzugten Begriff „Krankheitsprogression des Schweregrades 5“. Hier sehen wir Vorteile für Fruquintinib. Aus unserer Sicht ergeben sich daher aufgrund der nachgereichten Analysen keine neuen Erkenntnisse zum Sicherheitsprofil.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Granold. – Frau Janke, Kommentar?

Frau Janke (IQWiG): Ja, das kann ich nicht nachvollziehen. Die nachgereichten Analysen adressieren immer noch nicht die Schwellenwerte. Mit der Formulierung in der Dossievorlage ist gemeint, dass unabhängig vom Schweregrad für die SOC und PT für die einzelnen Ereignisse vorzulegen sind, die bei mindestens zehn Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 Prozent der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. Das bedeutet, diese Ereignisse sind vorzulegen für die Gesamtrate der UE, die Gesamtrate der schwerwiegenden UE und die Gesamtrate der schweren UE nach Schweregrad ≥ 3 . Wenn tatsächlich noch letzte Unsicherheiten bestehen, kann man auch in den Anhang unserer Dossierbewertung schauen. Darin sind in den „Häufige UE-Tabellen“ alle SOC und PT aufgeführt, für die Ereigniszeitanalysen notwendig wären. Die waren in der Stellungnahme nicht vorgelegt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Granold.

Herr Dr. Granold (Takeda): Wir haben offensichtlich eine unterschiedliche Auffassung, was die Modulvorlage angeht. Im Modul ist vorgegeben, dass man UE darstellen muss, die bei mindestens zehn Patientinnen und Patienten oder bei 1 Prozent der Patienten in einem Arm aufgetreten sein müssen. Dieser Vorgabe sind wir gefolgt. Es ist eine konservativere Auslegung, als wenn wir das für 10 Prozent der Patienten in einem Arm gemacht hätten. So sind wir vorgegangen, und es entspricht, wie gesagt, dem Ansatz, der auch in der Vergangenheit gewählt und stets berücksichtigt wurde.

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

Frau Dr. Müller (KBV): Ich will nicht über den Stellenwert von spezifischen UE diskutieren, sondern zum Verständnis nachfragen. Sie haben eben gesagt, Herr Granold, dass es bisher akzeptiert wurde, dass Sie es so vorgelegt hätten. Jetzt ist meine Frage: Auf welche Dossiers – haben Sie das parat? – beziehen Sie sich? Wir haben diese Schwellenwerte in den Modulvorlagen, ich weiß nicht, vor einigen Jahren eingeführt. Ich weiß nicht genau, wie viele, vielleicht hat das jemand direkt im Kopf? Die Frage ist, ob das davor war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Granold.

Herr Dr. Granold (Takeda): Zum Beispiel im Dossier zur Fruquintinib in der ersten Therapielinie oder auch im Ninlaro-Dossier. Entschuldigung, ich meinte die Verfahren zu Alunbrig und zu Ninlaro.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Jahnke.

Frau Janke (IQWiG): Gut, die Verfahren sind mir gerade nicht bekannt.

Frau Dr. Müller (KBV): Wirkstoffnamen?

Herr Dr. Granold (Takeda): Brigatinib und Ixazomib.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Jahnke.

Frau Janke (IQWiG): Gut, die Verfahren sind mir jetzt nicht bekannt. Sie haben gerade gesagt, mindestens zehn Patientinnen und Patienten oder 1 Prozent der Patientinnen und Patienten. Das ist tatsächlich eine Und-Verknüpfung. Vielleicht besteht da ein Missverständnis.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Schmidt.

Herr Schmidt (GKV-SV): Ich habe noch zwei Fragen. Eine bezieht sich auf das, was wir schon andiskutiert haben. Die Kliniker haben gesagt, das Überleben kann man hier nicht mehr beliebig verlängern. Wir sind in einer sehr späten Therapielinie. Vielleicht können Sie noch einmal allgemein sagen, was das Therapieziel in dieser Linie ist. Was kann man hier noch erwarten?

Ich habe noch eine Frage zur Gendermedizin. Ich habe im EPAR gelesen, dass Männer in einem stärkeren Maße profitieren als Frauen, was das Gesamtüberleben angeht. Auch bei den Nebenwirkungen haben Frauen größere Nachteile. Können Sie sich das vonseiten der Kliniker erklären? Können Sie dazu vielleicht noch zwei Worte sagen? Das wäre nett. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich frage zunächst die Kliniker, und Herr Hahn von Takeda hat sich auch gemeldet. Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann anfangen. Das Ziel für die Patienten ist die Lebenszeitverlängerung. Das sei noch einmal deutlich gesagt: Es waren nur die Patienten mit ECOG-Stadien 0 und 1 in die Studie eingeschlossen, ≥ 2 war ausgeschlossen. Das heißt, Herr Granold hat es deutlich gesagt, ein Teil des Patientenkollektivs, viele Patienten sind in sehr schlechtem Allgemeinzustand. Trotzdem haben gerade die Patienten, die in gutem Allgemeinzustand sind, die heute Jahre mit der metastasierten Erkrankung leben, weiterhin die Hoffnung, ihre Lebenszeit zu verlängern, und das ist mit diesem Präparat möglich. Diese, aber auch alle anderen Patienten sind in ganz unterschiedlichem Maße durch die Krankheit belastet. Das sind direkte Symptome, das ist Gewichtabnahme, das ist allgemeine Schwäche, und deren Ziel ist auch, die Lebensqualität zu verbessern. So würde ich das kurz zusammenfassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Arnold, haben Sie Ergänzungen?

Herr Prof. Dr. Arnold (AIO): Keine Ergänzungen. Man könnte sagen, Lebenszeitverlängerung ohne schwere Erkrankungs- oder tumortherapiebedingte Symptome ist sicher das höchste Ziel, wenn man es in der Komplexität so erfassen würde und darstellen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Hahn vom pU.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Sollen wir die Genderfrage noch beantworten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, machen Sie die Genderfrage.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die allgemeine Diskussion ist: Wir haben in den letzten Jahren intensiv bei der Immuntherapie diskutiert und machen es auch weiterhin, ob Frauen in unterschiedlichem Maße profitieren. Ich würde explizit sagen, dass sich diese Frage nur in einer Metaanalyse beantworten ließe, um zu sagen, dass das Wirkprinzip eine deutliche Gender-Imbalance geben würde. Zu allem anderen will ich mich nicht aus dem Fenster lehnen, weil wir es aus anderen ähnlichen Therapiekonzepten zum VEGF oder Multikinase-Inhibitoren bisher nicht gesehen haben. Ja, es ist spannend, wieder Hypothesen generieren, macht spannend, in die metaanalytische Betrachtung hineinzugehen. Mehr würde ich daraus im Moment nicht herausziehen mögen.

Herr Prof. Dr. Arnold (AIO): Ich kann sehr kurz ergänzen: Es liegt eine Metaanalyse für Anti-VEGF-Medikamente im Sinne von Bevacizumab bei gastrointestinalen Tumoren vor. Die Wirkmechanismen sind nicht eins zu eins, aber das Wirkprinzip ist vergleichbar, das keinen genderspezifischen Effekt gezeigt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Arnold. – Herr PD Dr. Hahn, bitte.

Herr PD Dr. Hahn (Takeda): Kurz noch als Ergänzung zu dem gerade Gesagten: Wir haben im Dossier einen Interaktionstest durchgeführt. Der war nicht signifikant, und somit ergibt sich keine Frage dahin gehend, ob hier ein entsprechender Subgruppeneffekt vorliegt oder nicht.

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

Herr Schmidt (GKV-SV): Vielen Dank für den Hinweis zu der Metaanalyse. Haben Sie vielleicht einen Link oder Autoren parat, wo man die finden kann? Ansonsten schaue ich selber.

Herr Prof. Dr. Arnold (AIO): Frau Wagner, A. D. Wagner ist die Erstautorin.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe keine Wortmeldungen mehr und gebe Herrn Petschulies die Möglichkeit, die wesentlichen Punkte zusammenzufassen. Herr Petschulies, bitte.

Herr Dr. Petschulies (Takeda): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die konstruktive und ausführliche Diskussion. Ich denke, die eingangs erwähnten Punkte wurden weitgehend adressiert. Im Rahmen der Stellungnahme haben wir ebenfalls Daten eingereicht, die im Zusammenspiel mit dem, was wir heute gehört haben, die Robustheit des Evidenzpakets und den hohen Stellenwert von Fruquintinib nochmals unterstreichen.

Ich möchte kurz noch eine Sache zu den Protokollabweichungen erwähnen: Was wir dem IQWiG im Rahmen der Stellungnahme und dem G-BA nicht vorgelegt haben, sind die patientenindividuellen Daten, die lagen der Zulassungsbehörde vor. Wie mein Kollege sagte, ist das eine Liste mit den deskriptiven Protokollabweichungen individuell für jeden einzelnen Patienten. Wenn Sie möchten, können wir intern prüfen, in welchem Rahmen und in welchem Umfang wir ausnahmsweise die hochvertraulichen patientenindividuellen Daten zur Verfügung stellen können, wenn der G-BA dies konkret anfordert.

Zur Gesamtschau: Fruquintinib hat in einem sehr stark vorbehandelnden Patientenkollektiv einen überaus robusten Überlebensvorteil gezeigt, den das IQWiG als erhebliche Verbesserung eingestuft hat. Auch die Ergebnisse in Bezug auf die Lebensqualität, die maßgeblichen Gesamtraten an unerwünschten Ereignissen und insbesondere die Q-TWiST-Daten belegen zusätzlich die gute Verträglichkeit. Takeda ist davon überzeugt, dass die gezeigten Vorteile einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Fruquintinib klar begründen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Ob wir die Daten noch sehen wollen, werden wir morgen früh entscheiden und Ihnen danach eine Nachricht zukommen lassen. Herzlichen Dank für diese Zusammenfassung. Herzlichen Dank an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank auch an Herrn Professor Arnold und Herrn Professor Wörmann für Ihre Expertise, die Sie uns haben zuteilwerden lassen. Damit ist diese Anhörung beendet. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag. Danke schön. Tschüss.

Schluss der Anhörung: 11:59 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: 2023-B-083 Fruquintinib

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

Fruquintinib [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">- Trifluridin/Tipiracil (Kombination mit Bevacizumab): Beschluss vom 15. Februar 2024- Pembrolizumab: Beschluss vom 19. Januar 2023- Nivolumab: Beschluss vom 20. Januar 2022- Encorafenib: Beschluss vom 17. Dezember 2020- Trifluridin/Tipiracil (Monotherapie): 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:	
Fruquintinib L01EK04 Fruzaqla	Anwendungsgebiet laut Zulassung: Fruzaqla als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasierendem kolorektalem Karzinom (mCRC), die bereits früher mit verfügbaren Standardtherapien, einschließlich Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierten Chemotherapien, Anti-VEGF-Arzneimitteln und Anti-EGFR-Arzneimitteln, behandelt wurden und bei denen die Erkrankung nach der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib fortgeschritten ist, oder die diese Behandlung nicht vertragen.
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 kolorektalem 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 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.
Mitomycin	Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

L01DC03 generisch	Die intravenöse Anwendung von Mitomycin ist in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei Erwachsenen mit folgenden Erkrankungen angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> • fortgeschrittenes kolorektales Karzinom
Oxaliplatin L01XA03 generisch	Oxaliplatin wird in Kombination mit 5-Fluorouracil (5-FU) und Folinsäure (FA) angewendet: <ul style="list-style-type: none"> • zur Behandlung des metastasierenden kolorektalen Karzinoms
Tegafur/ Gimeracil/ Oteracil L01BC53 Teysono	Teysono ist bei Erwachsenen indiziert: <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.
Trifluridin/ Tipiracil L01BC59 Lonsurf	<u>Kolorektales Karzinom</u> 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. 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.
Antikörper	
Bevacizumab L01FG01 Avastin	Bevacizumab wird in Kombination mit einer Chemotherapie auf Fluoropyrimidin-Basis zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolon- oder Rektumkarzinom angewendet.
Cetuximab L01FE01 Erbix	Erbix ist indiziert zur Behandlung des metastasierenden, EGFR (epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor) exprimierenden Kolorektalkarzinoms mit Ras-Wildtyp <ul style="list-style-type: none"> • in Kombination mit einer Irinotecan-basierten Chemotherapie,

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<ul style="list-style-type: none"> • [...] • als Monotherapie bei Patienten, bei denen die Therapie mit Oxaliplatin und Irinotecan versagt hat und die Irinotecan nicht vertragen.
Ipilimumab L01FX04 Yervoy	Kolorektalkarzinom (colorectal cancer, CRC) mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (Mismatch repair deficient, dMMR) oder hoher Mikrosatelliteninstabilität (microsatellite instability high, MSI-H) YERVOY 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	Kolorektalkarzinom (colorectal cancer, CRC) mit Mismatch-Reparatur-Defizienz (Mismatch repair deficient, dMMR) oder hoher Mikrosatelliteninstabilität (microsatellite instability high, MSI-H) Opdivo 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	Vectibix ist indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mCRC, metastatic colorectal cancer) mit RAS-Wildtyp <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	Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) Kolorektalkarzinom (colorectal cancer, CRC) Keytruda ist als Monotherapie des Kolorektalkarzinoms mit MSI-H oder mit einer dMMR wie folgt bei Erwachsenen angezeigt: <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	Encorafenib ist angezeigt:

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

L01EC03 Braftovi	<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.
Fruquintinib L01EK04 Fruzaqla	Fruzaqla als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasierendem kolorektalem Karzinom (mCRC), die bereits früher mit verfügbaren Standardtherapien, einschließlich Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierten Chemotherapien, Anti-VEGF-Arzneimitteln und Anti-EGFR-Arzneimitteln, behandelt wurden und bei denen die Erkrankung nach der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib fortgeschritten ist, oder die diese Behandlung nicht vertragen.
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: 2023-B-083 Fruquintinib

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 9. Mai 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.....	20
Referenzen.....	23

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 Kolorektales 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	Lederfolien
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

Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind, einschließlich Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierter Chemotherapie, Anti-VEGF-Therapie, Anti-EGFR-Therapie (bei Patienten mit RAS-Wildtyp), sowie Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) oder Regorafenib.

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:

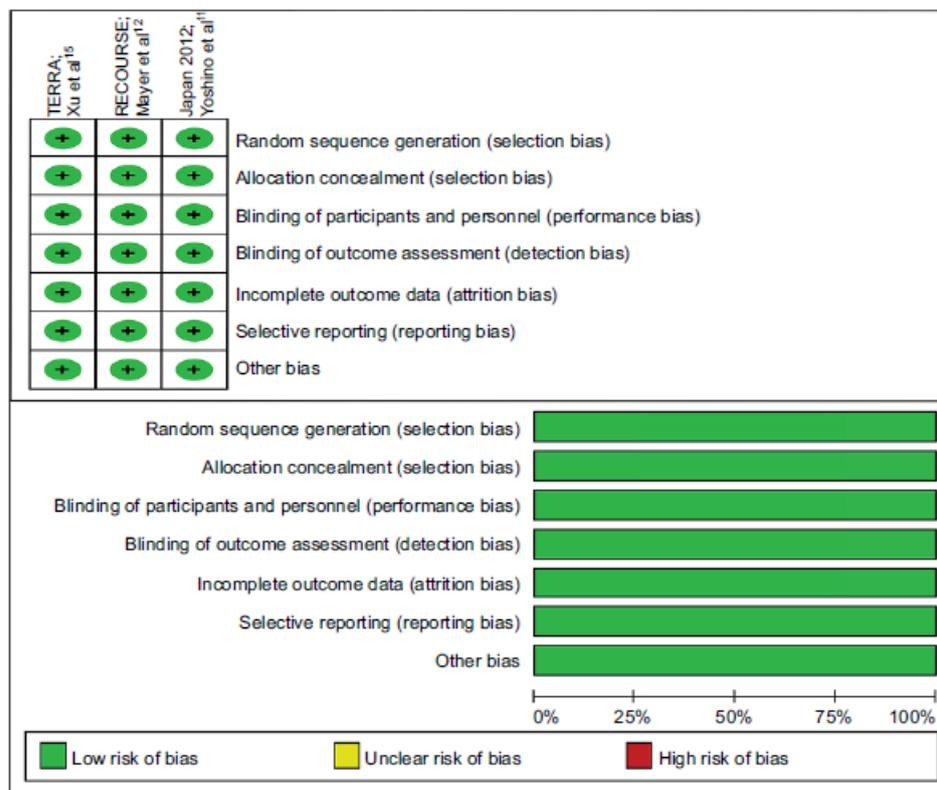
Table 1 Characteristics of three RCTs

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).

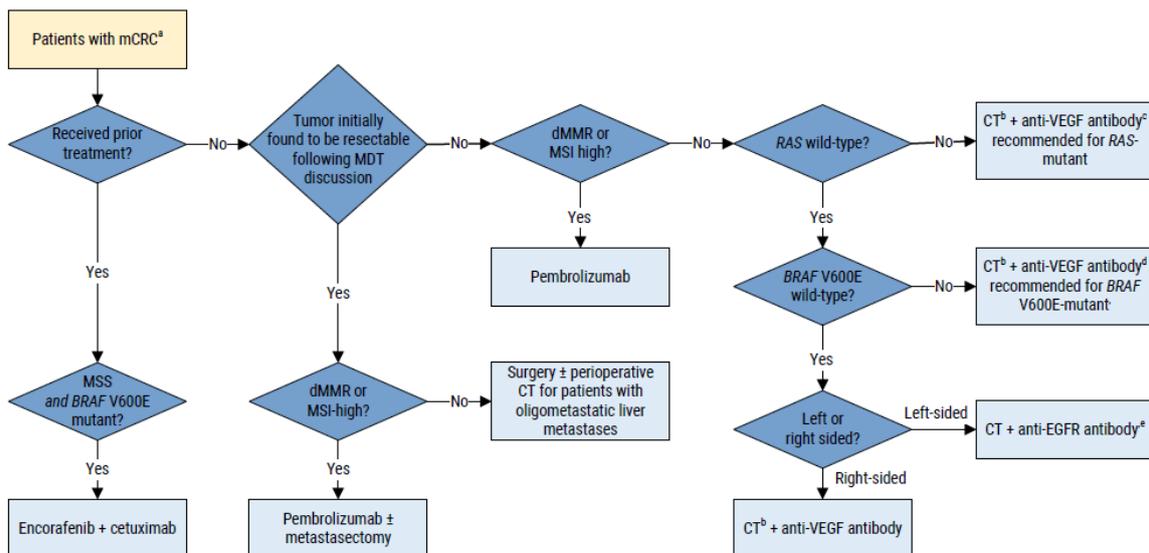
Literature review.

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

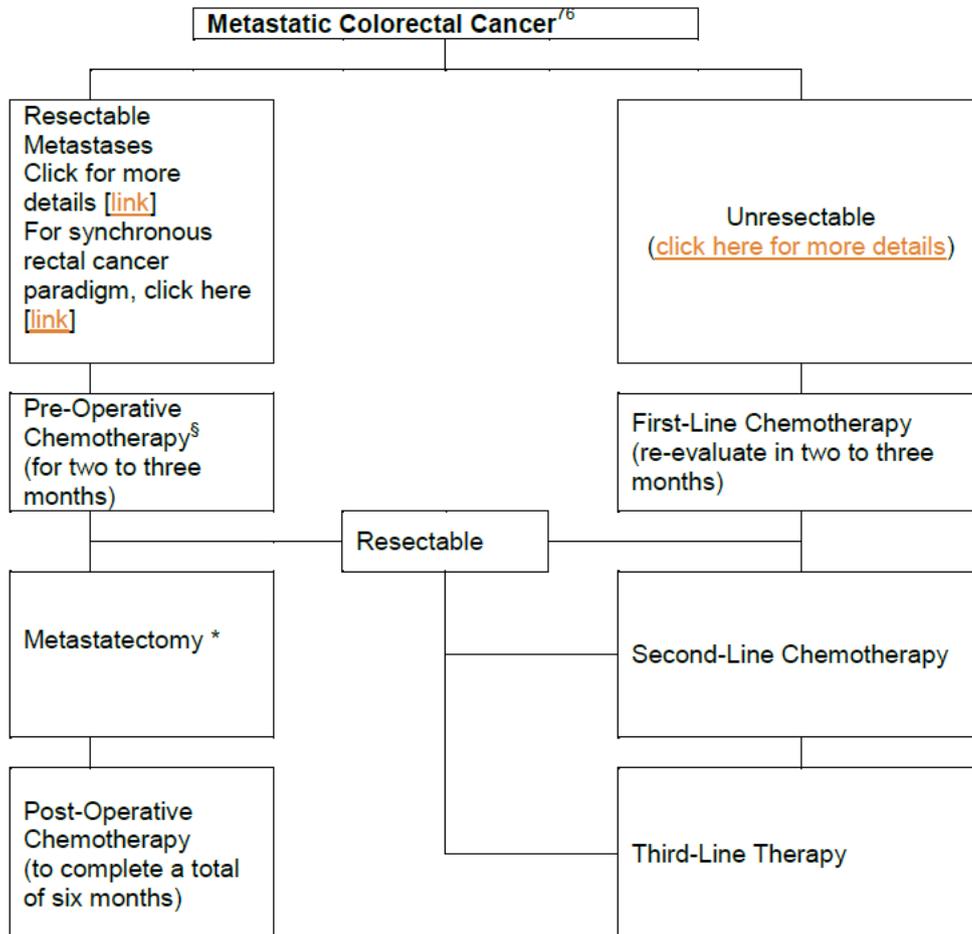
I	Evidence from at least one large randomized, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomized trials without heterogeneity
II	Small randomized trials or large randomized trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) 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

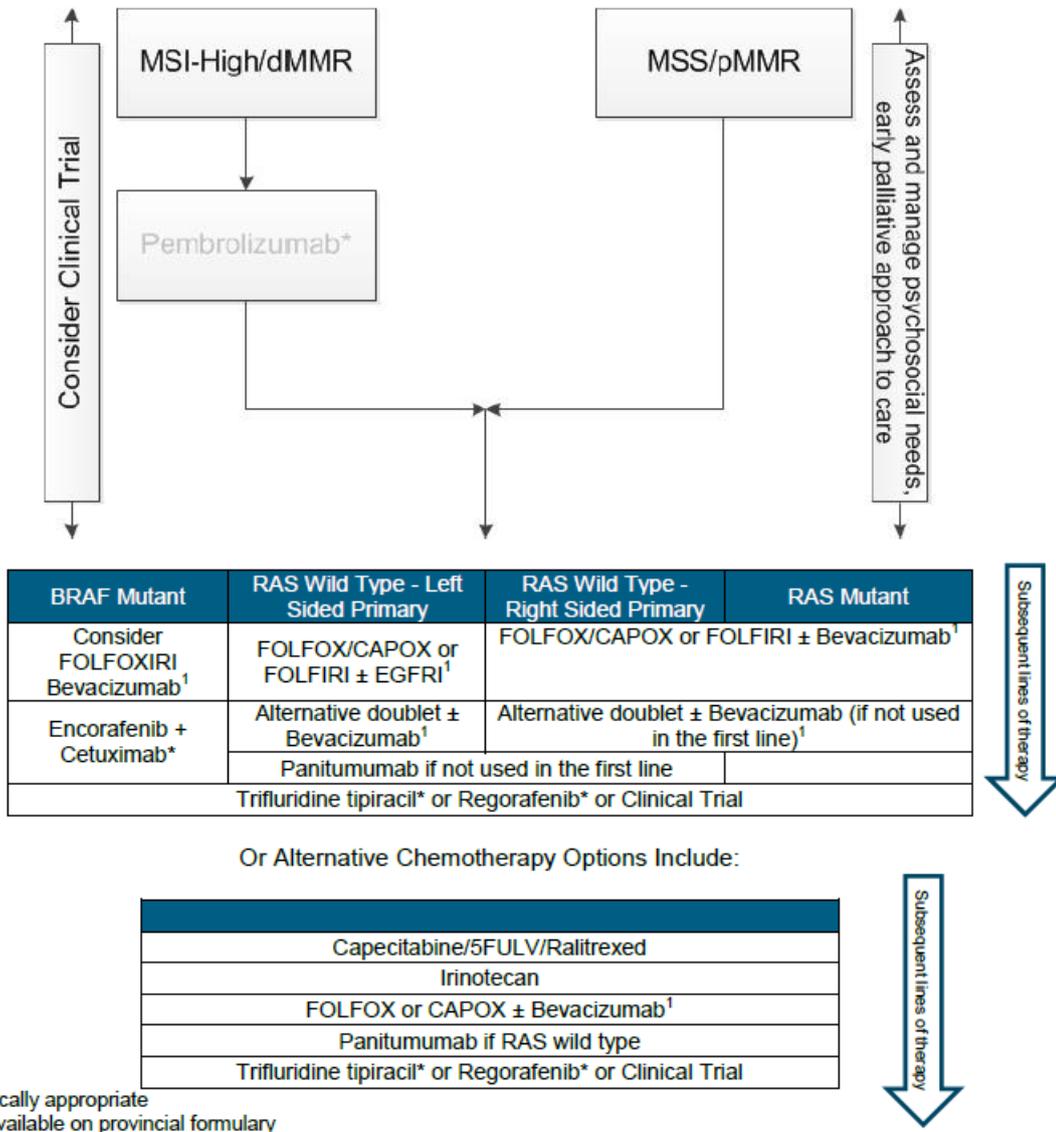
A	Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit; strongly recommended
B	Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit; generally recommended
C	Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, 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 style="padding-left: 20px;">Cardiac Ischemia</td> <td></td> <td>1.5%</td> <td></td> <td>HR 2.14</td> </tr> <tr> <td style="padding-left: 20px;">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. For patients who are not upfront resectable the addition of biological agents is controversial. The general approach for consideration of a biologic agent for non-liver limited mCRC should be used. Kras wild type, left sided primary, consider panitumumab⁸⁵; Kras mutant, consider bevacizumab.⁸⁶ For patients who have resection of liver metastases with no residual disease, give subsequent consideration to "adjuvant" chemotherapy to complete a total course of therapy equivalent to six months
- 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.³⁸ 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, Badarinaran 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>

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

- keine eingegangenen schriftlichen Rückmeldungen gem. § 7 Absatz 6 Verfo