

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Fruquintinib (FRUZAQLA®)

Takeda GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 27.06.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
1.1 Administrative Informationen	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	13
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	15
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	33
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	38
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	40

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	8
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	10
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	13
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-8: Zusammenfassung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Fruquintinib in Kombination mit BSC im Vergleich zu Placebo in Kombination mit BSC ...	21
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	36
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	37
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	38
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	39

Abbildungsverzeichnis

Seite

No table of figures entries found.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AESI	unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC	anatomisch-therapeutisch-chemisch
BSC	Best Supportive Care
DCR	Krankheitskontrollrate
ECOG	Eastern Clinical Oncology Group
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor
EMA	Europäische Arzneimittelagentur
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30
EQ-5D VAS	European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICE	Intercurrent Event
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mCRC	metastasiertes Kolorektalkarzinom
MMRM	gemischtes Modell mit Messwiederholungen
NCI CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
ORR	objektive Ansprechrate
OS	Gesamtüberleben
PFS	progressionsfreies Überleben
PT	Preferred Terms nach MedDRA
PZN	Pharmazentralnummer
Q-TWiST	qualitätsadjustierte Zeit ohne Symptome oder Toxizität

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

RAS	Ratten-Sarkom
RCT	randomisierte kontrollierte Studie
RECIST	Response evaluation criteria in solid tumors
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
TEAE	unter Behandlung auftretendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VEGF	vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
VEGFR	vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor
ZN	Zusatznutzen

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Takeda GmbH
Anschrift:	Byk-Gulden-Str. 2, 78467 Konstanz

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Anschrift:	Block 2 Miesian Plaza 50-58 Baggot Street Lower Dublin 2 D02 HW68 Irland

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Fruquintinib
Handelsname:	FRUZAQLA®
ATC-Code:	L01EK04
Arzneistoffkatalog (ASK)- Nummer	45046
Pharmazentralnummer (PZN)	19346043 (1 mg) 19346066 (5 mg)
ICD-10-GM-Code	C18.-; C19; C20
Alpha-ID	I110199; I84936; I102585; I132732; I17001; I17000; I16268; I29958; I74410; I16267; I129218; I116390; I29959; I132733; I24657; I29960; I132734; I29965; I29962; I24471; I29966; I132735; I29970; I21249; I25669; I132736; I25668; I110808; I25672; I102587; I24604; I102589; I29972; I84694; I110780; I29973; I132739; I99444; I24488; I29955; I17015; I97364; I17017; I81922; I104501; I23227; I111290; I110812; I23232; I110601; I110772; I23228; I109993; I18120; I18121; I84937; I104487; I29956; I110656; I17002; I16269; I74407; I29957; I16266; I78086; I109992; I102586; I24656; I29964; I106727; I29961; I111150; I29963; I24470; I29967; I29969; I29968; I110131; I25671; I25667; I25673; I25670; I29971; I132737; I24605; I102590; I102588; I132738; I110811; I20780; I115345; I97365; I29954; I17016; I29974; I97643; I110611; I17018; I23231; I104488; I111671; I85651; I132246; I110781; I23233; I23230; I23229; I11910; I18119; I18117; I18116; I18118

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier^a
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.	20.06.2024	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	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	Best Supportive Care
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Am 12.06.2023 fand ein Beratungsgespräch zum Wirkstoff Fruquintinib nach § 8 AM-NutzenV in der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) statt (G-BA Beratungsanforderung 2023-B-083). Für das Anwendungsgebiet „Behandlung von

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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, sowie Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) oder Regorafenib“, wurde folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt:

„Best Supportive Care“

Die in der Zulassungsstudie FRESCO-2 verwendete Vergleichstherapie Best Supportive Care, die im vorliegenden Dossier zur Ableitung des Zusatznutzens von Fruquintinib verwendet wird, entspricht somit der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die Aussagen zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Fruquintinib beruhen auf den Ergebnissen der globalen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen Phase-III-Studie FRESCO-2. Die Studie untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Fruquintinib in Kombination mit Best Supportive Care (BSC) gegenüber Placebo in Kombination mit BSC bei erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom, die zuvor mit verfügbaren Standardtherapien, einschließlich Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierten Chemotherapien, Anti-VEGF-Arzneimitteln und Anti-EGFR-Arzneimitteln, behandelt wurden und bei denen die Erkrankung unter Behandlung mit Trifluridin-Tipiracil und/oder Regorafenib fortgeschritten war, oder die diese nicht vertragen haben.

Nachfolgend sind die Studienergebnisse des finalen Datenschnitts vom 24. Juni 2022 in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit dargestellt. Zu diesem Zeitpunkt lag die mediane Nachbeobachtungsdauer bei 11,3 Monaten im Fruquintinib+BSC-Arm bzw. 11,2 Monaten im Placebo+BSC-Arm.

Mortalität

Gesamtüberleben

In der Studie FRESCO-2 wurden 317 Todesfälle (68,8 %) im Fruquintinib+BSC-Arm und 173 Todesfälle (75,2 %) im Placebo+BSC-Arm verzeichnet. Fruquintinib reduzierte das Risiko zu versterben statistisch signifikant um 34 % (HR [95%-KI], p-Wert: 0,66 [0,55; 0,80]; <0,001). Patienten erreichten unter Fruquintinib eine klinisch bedeutsame Verlängerung der Überlebenszeit um 2,6 Monate (7,4 vs. 4,8 Monate) bzw. 54 %.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben

Im Fruquintinib+BSC-Arm traten 392 PFS-Ereignisse (85,0 %) auf, im Placebo+BSC-Arm waren es 213 (92,6 %). Das Risiko, einen Progress zu erleiden oder zu versterben, konnte für

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

die Patienten durch die Behandlung mit Fruquintinib statistisch signifikant um 68 % reduziert werden (HR [95%-KI], p-Wert: 0,32 [0,27; 0,39]; <0,001). Die progressionsfreie Überlebenszeit verlängerte sich unter Fruquintinib um mehr als das Zweifache von 1,8 auf 3,7 Monate.

Tumoransprechen

Unter der Behandlung mit Fruquintinib in Kombination mit BSC erreichten 256 Patienten (55,5 %) eine Krankheitskontrolle, bei 7 Patienten (1,5 %) lag ein Tumoransprechen vor. Unter Placebo in Kombination mit BSC wurde bei 37 Patienten (16,1 %) eine Krankheitskontrolle und bei keinem Patienten ein Tumoransprechen beobachtet. Mit Fruquintinib erhöhte sich die Wahrscheinlichkeit für eine Krankheitskontrolle statistisch signifikant um das 3,5-Fache (RR [95 %-KI]: 3,5 [2,5; 4,7]; p<0,001). Die absolute Risikoreduktion betrug 39,4 % (95 %-KI: [32,8; 46,0]).

Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustands um ≥ 15 Punkte zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Fruquintinib (HR [95 %-KI]: 0,66 [0,55; 0,79]; p<0,001). Patienten mit Fruquintinib hatten ein um 34 % verringertes Risiko, eine erstmalige klinisch relevante Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustands zu erleiden oder zu versterben.

Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

In Bezug auf die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Fruquintinib in folgenden Symptomskalen des EORTC QLQ-C30:

- Fatigue (HR [95 %-KI]: 0,74 [0,62; 0,88]; p<0,001)
- Übelkeit und Erbrechen (HR [95 %-KI]: 0,65 [0,54; 0,77]; p<0,001)
- Dyspnoe (HR [95 %-KI]: 0,56 [0,46; 0,67]; p<0,001)
- Schlafstörungen (HR [95 %-KI]: 0,60 [0,50; 0,72]; p<0,001)
- Appetitverlust (HR [95 %-KI]: 0,81 [0,67; 0,97]; p=0,022)
- Verstopfung (HR [95 %-KI]: 0,65 [0,54; 0,77]; p<0,001)
- Diarrhoe (HR [95 %-KI]: 0,80 [0,67; 0,96]; p=0,016)

Demzufolge reduzierte sich für Patienten, die Fruquintinib erhielten, das Risiko, eine erstmalige Verschlechterung der Symptomatik zu erleiden oder zu versterben, um 19 % (Appetitverlust) bis 44 % (Dyspnoe).

Fruquintinib führte darüber hinaus zu einer verbesserten Schlafqualität. Die Hazard Ratio für die Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung des Symptoms Schlafstörungen um ≥ 10 Punkte lag bei 1,44 (95 %-KI: [1,01; 2,07]; p=0,046).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

In Bezug auf die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um ≥ 10 Punkte zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Fruquintinib in folgenden Skalen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität des EORTC QLQ-C30:

- allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität (HR [95 %-KI]: 0,75 [0,63; 0,89]; p=0,001)
- emotionale Funktion (HR [95 %-KI]: 0,70 [0,58; 0,84]; p<0,001)
- soziale Funktion (HR [95 %-KI]: 0,75 [0,62; 0,89]; p=0,001)
- Rollenfunktion (HR [95 %-KI]: 0,81 [0,68; 0,97]; p=0,022)

Patienten unter Fruquintinib profitierten überdies von einer Verbesserung der psychischen Gesundheit. Dies zeigte sich in einem statistisch signifikanten Vorteil in der Zeit bis zur erstmaligen Verbesserung um ≥ 10 Punkte der emotionalen Funktion (HR [95 %-KI]: 1,45 [1,02; 2,06]; p=0,037).

Qualitätsadjustierte Zeit ohne Symptome oder Toxizität (Q-TWiST)

Der Endpunkt Q-TWiST beschreibt die lebensqualitätsadjustierte Überlebenszeit der Patienten, die anhand der progressionsfreien Zeit und unerwünschten Ereignissen des NCI CTCAE-Schweregrads ≥ 3 (schwere UE) bzw. schwerwiegenden UE beurteilt wird. Die Primäranalyse, in der Toxizität als schwere UE definiert war, ergab, dass Fruquintinib gegenüber Placebo die qualitätsadjustierte Überlebenszeit statistisch signifikant um 2,04 Monate (95 %-KI: [1,51; 2,57]; p<0,05) verlängerte. Die relative Q-TWiST-Zugewinn, operationalisiert als Q-TWiST-Differenz geteilt durch die mittlere Überlebenszeit im Placebo-Arm, betrug 31,4 %. Die Sensitivitätsanalyse (Toxizität definiert als schwerwiegende UE) zeigte ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Fruquintinib mit einer Q-TWiST-Differenz von 2,14 Monaten (95 %-KI: [1,61; 2,68]; p<0,05) und einem Q-TWiST-Zugewinn um 33 %. Die Ergebnisse belegen, dass Fruquintinib das Fortschreiten der Erkrankung hinauszögert und die Überlebenszeit der Patienten verlängert, ohne dabei lang andauernde schwere oder schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zu verursachen. Hieraus ergibt sich ein belegter, klinisch bedeutsamer positiver Einfluss von Fruquintinib auf die Lebensqualität der Patienten.

Sicherheit

Vorteile für Fruquintinib zeigten sich in den UE-Kategorien schwerwiegende UE sowie UE, die zum Therapieabbruch führten. Trotz einer deutlich längeren Nachbeobachtungszeit der Sicherheitsendpunkte in der Fruquintinib-Gruppe (3,9 vs. 2,6 Monate) war die Rate an Patienten mit einem schwerwiegenden UE zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar (37,5 % vs. 38,3 %). In Bezug auf die Zeit für das erstmalige Auftreten eines schwerwiegenden UE reduzierte sich das Risiko mit Fruquintinib statistisch signifikant um 31 % (HR [95 %-KI]: 0,69 [0,53; 0,898]; p=0,009). Bei 93 Patienten (20,4 %) im Fruquintinib+BSC-Arm und 49 Patienten (21,3 %) im Placebo+BSC-Arm führte ein UE zu einem Abbruch der Behandlung. Patienten, die Fruquintinib erhielten, hatten ein um ein 38 % reduziertes Risiko für einen UE-bedingten

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Therapieabbruch (HR [95 %-KI]: 0,62 [0,44; 0,896]; p=0,013). Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen wurden für NCI CTCAE des Schweregrads ≥ 3 beobachtet. Unter der Behandlung mit Fruquintinib hatten 286 Patienten (62,7 %) ein schweres UE, mit Placebo waren es 116 Patienten (50,4 %). Die Hazard Ratio für das zeitadjustierte Risiko für das erstmalige Auftreten eines schweren UE lag bei 1,09 (95 %-KI: [0,88; 1,36]; p=0,339).

In den Analysen ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse zeigten sich in den Gesamtraten zu schweren UE (HR [95 %-KI]: 1,20 [0,96; 1,51]; p=0,078), schwerwiegenden UE (HR [95 %-KI]: 0,77 [0,58; 1,03]; p=0,102) und UE, die zum Therapieabbruch führten (HR [95 %-KI]: 0,70 [0,47; 1,03]; p=0,083), keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	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	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Therapeutischer Bedarf

Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet sind an einem mehrfach refraktärem, metastasierten Kolorektalkarzinom (mCRC) erkrankt und haben alle infrage kommenden Therapien ausgeschöpft. Der Therapieanspruch ist ausschließlich palliativ und die Prognose der Patienten mit einer verbleibenden medianen Gesamtüberlebenszeit von zwei bis vier Monaten äußerst schlecht.

Die Patienten leiden häufig an Krankheitssymptomen wie Bauchschmerzen, Stuhldrang, Fatigue, Durchfall, Übelkeit, Blutungen, Verstopfung, Appetitverlust, Gewichtsverlust und Neuropathie. In seltenen Fällen besteht das Risiko für einen Darmverschluss mit nachfolgender Darmperforation, die eine sofortige Notoperation erforderlich macht. Überdies sind viele Patienten aufgrund der Vielzahl an vorangegangenen Therapien mit kumulativen, behandlungsbedingten Toxizitäten konfrontiert, die zu einer verminderten Leistungsfähigkeit, Energieverlust und Muskelschwund führen können. Durch die schwerwiegende Erkrankung und die damit verbundenen Symptome ist die Lebensqualität der Patienten stark beeinträchtigt. Im Vordergrund stehen hierbei negative Auswirkungen auf die psychische Gesundheit, Arbeitsfähigkeit, tägliche Aktivitäten, die kognitive Funktion, die Schlafgewohnheiten, das Sozialleben und die Beweglichkeit. Dementsprechend wird bislang für die überwiegende Mehrzahl der Patienten im deutschen Versorgungsalltag die bestmögliche, individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (BSC) angestrebt. Für eine selektierte Patientenpopulation mit gutem Allgemeinzustand kann die nochmalige Anwendung einer Chemotherapie oder zielgerichteten Therapie, wie z.B. einer Anti-EGFR-Therapie, eine Behandlungsoption darstellen. Die Evidenz für die Wirksamkeit einer solchen Re-Exposition ist allerdings begrenzt.

In der vorliegenden Indikation besteht daher ein hoher therapeutischer Bedarf nach neuen wirksamen Behandlungen, die den Patienten eine bestmögliche Krankheitskontrolle und Verlängerung der äußerst kurzen verbleibenden Lebenszeit ermöglichen. Von zentraler Bedeutung ist weiterhin der Erhalt der Lebensqualität der Patienten durch eine gute Symptomkontrolle und Verträglichkeit der Therapie.

Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Fruquintinib

Die Ergebnisse der FRESCO-2-Studie sowie die Aussagen zum Ausmaß und zur Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Fruquintinib sind für alle relevanten Endpunkte in Tabelle 1-8 zusammengefasst. Die interne und externe Validität der Studie FRESCO-2 wird aufgrund der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte und der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext als hoch eingeschätzt. Aus der vorgelegten Evidenz lässt sich ein Zusatznutzen von Fruquintinib daher mit der Wahrscheinlichkeit „Hinweis“ ableiten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Zusammenfassung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Fruquintinib in Kombination mit BSC im Vergleich zu Placebo in Kombination mit BSC

Studie: FRESCO-2 Endpunktkategorie Endpunkt	Fruquintinib + BSC		Placebo + BSC		Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC	
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis, n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis, n (%)	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Absolute Differenz	Ausmaß des Zusatznutzens (ZN) bzw. Schadens
Mortalität						
Gesamtüberleben	461	7,4 [6,7; 8,2] 317 (68,8)	230	4,8 [4,0; 5,8] 173 (75,2)	HR: 0,66 [0,55; 0,80]; <0,001 +2,6 Monate	Erheblicher ZN
Morbidität						
Progressionsfreies Überleben	461	3,7 [3,5; 3,8] 392 (85,0)	230	1,8 [1,8; 1,9] 213 (92,6)	HR: 0,32 [0,27; 0,39]; <0,001 +1,9 Monate	Erheblicher ZN
Tumoransprechen						
Objektive Ansprechrates	461	N/A 7 (1,5)	230	N/A 0	RR: N/A, 0,059 +1,5 %	
Krankheitskontrollrate	461	N/A 256 (55,5)	230	N/A 37 (16,1)	RR: 3,5 [2,5; 4,7]; <0,001 + 39,4 %	
Gesamtbewertung Tumoransprechen						Erheblicher ZN
Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)						
Zeit bis zur 1. Verschlechterung	461	4,0 [3,7; 4,6] 372 (80,7)	230	2,4 [2,0; 2,9] 193 (83,9)	0,66 [0,55; 0,79] <0,001 +1,6 Monate	
Zeit bis zur 1. Verbesserung	461	NE [NE; NE] 112 (24,3)	230	NE [NE; NE] 36 (15,7)	1,35 [0,92; 1,96] 0,122 N/A	
Gesamtbewertung allgemeiner Gesundheitszustand						Beträchtlicher ZN

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: FRESCO-2 Endpunktkategorie Endpunkt	Fruquintinib + BSC		Placebo + BSC		Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC	
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis, n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis, n (%)	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Absolute Differenz	Ausmaß des Zusatznutzens (ZN) bzw. Schadens
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)						
Zeit bis zur 1. Verschlechterung						
Fatigue	461	1,9 [1,9; 2,0] 414 (89,8)	230	1,7 [1,3; 1,9] 204 (88,7)	0,74 [0,62; 0,88]; <0,001 +0,2 Monate	
Übelkeit/Erbrechen	461	4,2 [3,8; 4,6] 376 (81,6)	230	2,8 [2,3; 3,4] 189 (82,2)	0,65 [0,54; 0,77]; <0,001 +1,4 Monate	
Schmerz	461	2,0 [1,9; 2,6] 412 (89,4)	230	1,9 [1,7; 2,2] 198 (86,1)	0,87 [0,73; 1,03]; 0,110 +0,1 Monate	
Dyspnoe	461	4,0 [3,7; 4,6] 379 (82,2)	230	2,1 [1,9; 2,4] 191 (83,0)	0,56 [0,46; 0,67]; <0,001 +1,9 Monate	
Schlafstörungen	461	3,8 [3,2; 4,1] 378 (82,0)	230	2,0 [1,9; 2,5] 189 (82,2)	0,60 [0,50; 0,72]; <0,001 +1,8 Monate	
Appetitverlust	461	3,0 [2,8; 3,7] 392 (85,0)	230	2,4 [1,9; 2,8] 188 (81,7)	0,81 [0,67; 0,97]; 0,022 +0,6 Monate	
Verstopfung	461	4,3 [3,9; 4,7] 371 (80,5)	230	2,8 [2,4; 3,4] 187 (81,3)	0,65 [0,54; 0,77]; <0,001 +1,5 Monate	
Diarrhoe	461	4,0 [3,8; 4,5] 380 (82,4)	230	3,3 [2,8; 3,9] 183 (79,6)	0,80 [0,67; 0,96]; 0,016 +0,7 Monate	
Zeit bis zur 1. Verbesserung						
Fatigue	461	NE [NE; NE] 162 (35,1)	230	NE [NE; NE] 57 (24,8)	1,25 [0,92; 1,69]; 0,148 N/A	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: FRESCO-2 Endpunktkategorie Endpunkt	Fruquintinib + BSC		Placebo + BSC		Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC	
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis, n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis, n (%)	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Absolute Differenz	Ausmaß des Zusatznutzens (ZN) bzw. Schadens
Übelkeit/Erbrechen	461	NE [NE; NE] 78 (16,9)	230	NE [NE; NE] 31 (13,5)	1,14 [0,75; 1,74]; 0,527 N/A	
Schmerz	461	NE [NE; NE] 145 (31,5)	230	NE [NE; NE] 52 (22,6)	1,22 [0,89; 1,68]; 0,216 N/A	
Dyspnoe	461	NE [NE; NE] 90 (19,5)	230	NE [NE; NE] 29 (12,6)	1,37 [0,90; 2,09]; 0,138 N/A	
Schlafstörungen	461	NE [NE; NE] 123 (26,7)	230	NE [NE; NE] 39 (17,0)	1,44 [1,01; 2,07]; 0,046 N/A	
Appetitverlust	461	NE [NE; NE] 86 (18,7)	230	NE [NE; NE] 36 (15,7)	1,07 [0,72; 1,58]; 0,741 N/A	
Verstopfung	461	NE [NE; NE] 106 (23,0)	230	NE [NE; NE] 37 (16,1)	1,28 [0,88; 1,86]; 0,200 N/A	
Diarrhoe	461	NE [NE; NE] 74 (16,1)	230	NE [NE; NE] 33 (14,3)	0,96 [0,64; 1,45]; 0,854	
Gesamtbewertung Symptomatik						Beträchtlicher ZN
Gesamtbewertung Morbidität						Beträchtlicher ZN
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis, n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis, n (%)	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Absolute Differenz	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität						
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)						

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: FRESCO-2 Endpunktkategorie Endpunkt	Fruquintinib + BSC		Placebo + BSC		Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC	
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis, n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis, n (%)	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Absolute Differenz	Ausmaß des Zusatznutzens (ZN) bzw. Schadens
Zeit bis zur 1. Verschlechterung						
Allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität	461	2,8 [2,2; 3,3] 395 (85,7)	230	1,9 [1,8; 2,1] 198 (86,1)	0,75 [0,63; 0,89]; 0,001 +0,9 Monate	
Körperliche Funktion	461	2,8 [2,3; 2,9] 401 (87,0)	230	2,0 [1,9; 2,4] 188 (81,7)	0,86 [0,72; 1,03]; 0,095 +0,8 Monate	
Emotionale Funktion	461	3,9 [3,6; 4,3] 379 (82,2)	230	2,6 [2,2; 3,1] 191 (83,0)	0,70 [0,58; 0,84]; <0,001 +1,3 Monate	
Soziale Funktion	461	3,0 [2,8; 3,8] 391 (84,8)	230	2,2 [1,9; 2,5] 189 (82,2)	0,75 [0,62; 0,89]; 0,001 +0,8 Monate	
Kognitive Funktion	461	2,8 [2,7; 3,4] 398 (86,3)	230	2,3 [2,0; 2,9] 189 (82,2)	0,84 [0,70; 1,01]; 0,057 +0,5 Monate	
Rollenfunktion	461	2,3 [1,9; 2,8] 405 (87,9)	230	1,9 [1,8; 2,2] 193 (83,9)	0,81 [0,68; 0,97]; 0,022 +0,4 Monate	
Zeit bis zur 1. Verbesserung						
Allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität	461	NE [NE; NE] 121 (26,2)	230	NE [NE; NE] 37 (16,1)	1,42 [0,98; 2,05]; 0,062 N/A	
Körperliche Funktion	461	NE [NE; NE] 85 (18,4)	230	NE [NE; NE] 32 (13,9)	1,15 [0,77; 1,74]; 0,492 N/A	
Emotionale Funktion	461	NE [NE; NE] 131 (28,4)	230	NE [NE; NE] 41 (17,8)	1,45 [1,02; 2,06]; 0,037 N/A	
Soziale Funktion	461	NE [NE; NE]	230	NE [NE; NE]	1,05 [0,77; 1,42]; 0,759	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: FRESCO-2 Endpunktkategorie Endpunkt	Fruquintinib + BSC		Placebo + BSC		Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC	
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis, n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis, n (%)	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Absolute Differenz	Ausmaß des Zusatznutzens (ZN) bzw. Schadens
		141 (30,6)		59 (25,7)	N/A	
Kognitive Funktion	461	NE [NE; NE] 98 (21,3)	230	NE [NE; NE] 46 (20,0)	0,91 [0,64; 1,29]; 0,586 N/A	
Rollenfunktion	461	NE [NE; NE] 116 (25,2)	230	NE [NE; NE] 43 (18,7)	1,17 [0,82; 1,66]; 0,388 N/A	
Gesamtbewertung gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)						Beträchtlicher ZN
Q-TWiST	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis	Absolute Differenz [95 %-KI]; p-Wert	
Primäranalyse	461	6,25 [5,89; 6,61] N/A	230	4,21 [3,81; 4,60] N/A	Verlängerung in Monaten [95 %-KI]; p-Wert: 2,04 [1,51; 2,57]; <0,05	Erheblicher ZN
Sensitivitätsanalyse	461	6,41 [6,04; 6,77]	230	4,26 [3,87; 4,66]	2,14 [1,61; 2,68]; <0,05	
Gesamtbewertung gesundheitsbezogene Lebensqualität						Beträchtlicher ZN
Sicherheit						
UE						
Patienten mit ≥ 1 UE	456	0,3 [0,2; 0,3] 451 (98,9)	230	0,5 [0,4; 0,6] 213 (92,6)	1,41 [1,20; 1,66] <0,001	
Patienten mit ≥ 1 UE, NCI CTCAE Grad ≤ 2	456	0,3 [0,3; 0,4] 444 (97,4)	230	0,5 [0,5; 0,7] 200 (87,0)	1,44 [1,22; 1,71] <0,001	
Patienten mit ≥ 1 schweren UE (NCI)	456	2,8 [2,5; 3,6] 286 (62,7)	230	3,6 [2,3; 4,8] 116 (50,4)	1,09 [0,88; 1,36] 0,339	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: FRESCO-2 Endpunktkategorie Endpunkt	Fruquintinib + BSC		Placebo + BSC		Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC	
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis, n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis, n (%)	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Absolute Differenz	Ausmaß des Zusatznutzens (ZN) bzw. Schadens
CTCAE Grad \geq 3)						
Patienten mit \geq 1 schwerwiegenden UE	456	9,2 [7,8; NE] 171 (37,5)	230	NE [4,1; NE] 88 (38,3)	0,69 [0,53; 0,898] 0,009	
Patienten mit einem UE, das zum Abbruch der Studienbehandlung führte	456	NE [NE; NE] 93 (20,4)	230	NE [NE; NE] 49 (21,3)	0,62 [0,44; 0,896] 0,013	
UE, die zum Tod führten	456	NE [NE; NE] 48 (10,5)	230	NE [NE; NE] 45 (19,6)	0,34 [0,23, 0,53] <0,001	
UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse						
Patienten mit \geq 1 UE	456	0,3 [0,2; 0,3] 450 (98,7)	230	0,5 [0,4; 0,6] 211 (91,7)	1,41 [1,20; 1,67] <0,001	
Patienten mit \geq 1 schweren UE (NCI CTCAE Grad \geq 3)	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	
Patienten mit \geq 1 schwerwiegenden UE	456	11,0 [7,8; NE] 154 (33,8)	230	NE [5,4; NE] 72 (31,3)	0,77 [0,58; 1,03] 0,102	
Patienten mit einem UE, das zum Abbruch der Studienbehandlung führte	456	NE [NE; NE] 85 (18,6)	230	NE [NE; NE] 40 (17,4)	0,70 [0,47; 1,03] 0,083	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie: FRESCO-2 Endpunktkategorie Endpunkt	Fruquintinib + BSC		Placebo + BSC		Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC	
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis, n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis, n (%)	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert Absolute Differenz	Ausmaß des Zusatznutzens (ZN) bzw. Schadens
Gesamtbewertung Sicherheit						Höherer/geringerer Schaden nicht belegt
Gesamtbewertung						Beträchtlicher ZN
BSC: Best Supportive Care; EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; NE: nicht erreicht; Q-TWiST: qualitätsadjustierte Zeit ohne Symptome oder Toxizität; RR: relatives Risiko; UE: unerwünschtes Ereignis; ZN: Zusatznutzen						

Mortalität

Fruquintinib ist die bisher einzige Substanz, die im Rahmen einer randomisierten kontrollierten Studie bei Patienten nach Therapieversagen unter Trifluridin/Tipiracil bzw. Regorafenib untersucht wurde und zu einem signifikanten Überlebensvorteil führte. Die Effekte von Fruquintinib auf das Gesamtüberleben sind mit einer Verlängerung der medianen Gesamtüberlebenszeit um 2,6 Monate bzw. 54 % und einer Reduktion des Mortalitätsrisikos um 34 % klinisch bedeutsam. Eine Verlängerung des Überlebens um ≥ 2 Monate wird bei Patienten mit metastasiertem Darmkrebs nur selten und zumeist in früheren Therapielinien erreicht, wie ein systematisches Review zu 150 randomisierten kontrollierten Studien aus dem Zeitraum 1986 bis 2016 belegt.

In den vergangenen Jahren wurden Überlebensvorteile auch in späteren Therapielinien beobachtet, wobei die Patienten im Vergleich zur FRESCO-2-Studie deutlich weniger vorbehandelt waren. Während 72,9 % der Patienten der Fruquintinib-Patienten in FRESCO-2 bereits mindestens vier vorherige Therapielinien erhalten hatten, lag der entsprechende Anteil in den Verum-Gruppen der Studien RECURSE zu Trifluridin/Tipiracil sowie CORRECT zu Regorafenib bei lediglich 59,9 % bzw. 48,5 %. In die SUNLIGHT-Studie, die Trifluridin/Tipiracil in Kombination mit Bevacizumab untersuchte, wurden ausschließlich Patienten mit zwei Vortherapien eingeschlossen.

Die Ergebnisse der FRESCO-2-Studie stimmen mit GKV-Routinedaten aus der deutschen Versorgung von Darmkrebspatienten überein. Diese zeigen, dass die meisten Patienten mit einer vergleichbaren Vorbehandlung austherapiert sind und innerhalb eines Zeitraums von vier Monaten nach Beendigung der Trifluridin/Tipiracil-Behandlung versterben.

In Anbetracht der äußerst ungünstigen Prognose der stark vorbehandelten, mehrfach refraktären mCRC-Patienten und den fehlenden Therapieoptionen entspricht der Effekt von Fruquintinib auf das Gesamtüberleben einer bisher nicht erreichten und großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 3 Absatz 1 der Verfahrensordnung.

Hieraus ergibt sich für die Nutzendimension **Mortalität** ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Fruquintinib in Kombination mit BSC gegenüber Placebo in Kombination mit BSC.

Morbidität

Die signifikante Verbesserung im Gesamtüberleben resultiert aus den positiven Effekten von Fruquintinib auf die Kontrolle der Tumorerkrankung und das progressionsfreie Überleben. Eine vergleichbare Evidenz für die Wirksamkeit einer Substanz hinsichtlich dieser Morbiditätsendpunkte liegt für das vorliegende Anwendungsgebiet bisher ebenfalls nicht vor.

Neben der Reduktion des Mortalitätsrisikos ist eine gute Krankheitskontrolle bzw. ein Hinauszögern der Progression ein wichtiger patientenrelevanter Aspekt onkologischer Therapien, da ein Fortschreiten der Erkrankung mit Symptomen und einer hohen psychologischen Belastung einhergehen kann. Überdies belegen Registerdaten, dass die Lebensqualität von Patienten mit metastasiertem, refraktärem Kolorektalkarzinom durch eine

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

schnelle Krankheitsprogression negativ beeinflusst wird. Die Vorteile in der Krankheitskontrolle und im progressionsfreien Überleben durch Fruquintinib sind daher unmittelbar relevant für die Patienten.

Mit Fruquintinib verlängerte sich zudem die Überlebenszeit der Patienten bei gleichzeitigem Erhalt des allgemeinen Gesundheitszustands. Das Risiko für die erste Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustands gemäß visueller Analogskala des EQ-5D reduzierte sich statistisch signifikant um 34 %. Gleichzeitig zur Verlängerung der Überlebenszeit konnten mit Fruquintinib nahezu alle untersuchten krebspezifische Symptome kontrolliert werden. Demzufolge reduzierte sich für Patienten, die Fruquintinib erhielten, das Risiko, eine erstmalige Verschlechterung der mittels EORTC QLQ-C30 erfassten Symptome zu erleiden oder zu versterben, um bis zu 44 %.

Die Verlängerung der „Symptomverschlechterungs-freien“ Überlebenszeit ist aufgrund der äußerst ungünstigen Prognose, der bereits zu Studienbeginn vorliegenden krankheits- und therapiebedingten Symptome und der oftmals rasch eintretenden Verschlechterung dieser Symptome besonders relevant für die Patienten. Bemerkenswert für die fortgeschrittene Therapiesituation ist zudem, dass Fruquintinib bei mehr als jedem vierten Patienten zu einer signifikant verbesserten Schlafqualität führte. Diese Beurteilung beruht auf den positiven Ergebnissen in Bezug auf die erstmalige klinisch relevante Verbesserung in der Symptomskala Schlafstörungen des EORTC QLQ-C30. Schlafstörungen zählen zu den häufigsten Symptomen bei Darmkrebspatienten und können sich negativ auf die Lebensqualität, die Arbeitsaktivität, soziale Aktivitäten und die psychische Verfassung auswirken.

In der Gesamtschau liegt für Fruquintinib für die Nutzendimension **Morbidität** eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 3 Absatz 1 der Verfahrensordnung vor. Dementsprechend wird für Fruquintinib in Kombination mit BSC gegenüber Placebo in Kombination mit BSC ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Mit Fruquintinib konnte die Überlebenszeit verlängert und zugleich die mittels EORTC QLQ-C30 erhobene gesundheitsbezogene Lebensqualität aufrechterhalten werden. Der unmittelbare therapierelevante Nutzen für die Patienten besteht darin, dass der lebenszeitverlängernde Effekt von Fruquintinib als aktive Substanz im Vergleich zu Placebo nicht durch nebenwirkungsbedingte Einschränkungen der Lebensqualität gemindert wird. Besonders hervorzuheben ist der positive Effekt von Fruquintinib auf die Multi-Item-Skala emotionale Funktion mit einem um 30 % statistisch signifikant reduzierten Risiko für die erstmalige klinisch relevante Verschlechterung. Die Analyse Zeit bis zur erstmaligen klinisch relevanten Verbesserung zeigte überdies, dass sich die emotionale Funktion unter Fruquintinib häufiger und schneller verbesserte. Die Skala beinhaltet Fragen zu Ängsten und Depression und ist ein valides Instrument, um die psychische Belastung von Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom zu erfassen. Die Vorteile in der emotionalen Funktion durch die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Behandlung mit Fruquintinib sind für die Patienten unmittelbar spürbar und stellen in der vorliegenden Indikation daher einen therapierelevanten Nutzen dar.

Die positiven Auswirkungen von Fruquintinib auf die Lebensqualität spiegeln sich auch in dem signifikanten Zugewinn an qualitätsadjustierter Gesamtüberlebenszeit (Q-TWiST) wider. Das Ausbleiben schwerer bzw. schwerwiegender Nebenwirkungen bei gleichzeitig verlängertem progressionsfreiem Überleben bietet Patienten die Möglichkeit, länger und besser mit der Erkrankung leben zu können. Der Endpunkt Q-TWiST hat im vorliegenden Fall eine besondere Bedeutung, da dieser unabhängig von Rücklaufquoten ist und keine lange Nachbeobachtung erfordert, um die Lebensqualität der Patienten beurteilen zu können. Zudem liefert die Q-TWiST-Analyse wichtige Erkenntnisse zur Sicherheit und Verträglichkeit, da hierbei nicht die Anzahl an Patienten mit mindestens einer Nebenwirkung oder die Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Nebenwirkung untersucht wird, sondern die patientenindividuelle Dauer der Toxizität im Vordergrund steht.

In der Gesamtschau liegt für Fruquintinib in der Nutzendimension **gesundheitsbezogene Lebensqualität** eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne von § 3 Absatz 1 der Verfahrensordnung vor. Dementsprechend wird für Fruquintinib in Kombination mit BSC gegenüber Placebo in Kombination mit BSC ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet.

Sicherheit

Die UE-Analysen belegen das sehr gute Sicherheitsprofil von Fruquintinib. Mit Fruquintinib reduzierte sich das Risiko für schwerwiegende UE, UE, die zum Therapieabbruch führten sowie UE, die zum Tod führten, statistisch signifikant. Obgleich diese Effekte überwiegend auf erkrankungsbezogene UE zurückzuführen sind, zeigte Fruquintinib auch Vorteile bei schwerwiegenden UE und UE-bedingten Behandlungsabbrüchen, wenn erkrankungsbezogene Ereignisse nicht berücksichtigt wurden. Dies deutet darauf hin, dass Fruquintinib über die Verlängerung der progressionsfreien Zeit hinaus zu einer Reduktion der Krankheits- und Symptomlast führt.

In Anbetracht der äußerst kurzen verbleibenden Lebenszeit der Patienten und den fehlenden Therapieoptionen kommt der guten Verträglichkeit und Sicherheit von Fruquintinib eine besondere Bedeutung zu. Fruquintinib ist damit künftig sowohl eine Therapieoption für Patienten, die bisher mit einer Chemotherapie re-exponiert wurden, als auch für Patienten, die aufgrund ihres schlechten Gesundheitszustands bisher nur palliativ versorgt werden konnten.

Insgesamt ergibt sich für die Nutzendimension Sicherheit **kein Hinweis auf einen höheren oder geringeren Schaden** von Fruquintinib in Kombination mit BSC gegenüber Placebo in Kombination mit BSC.

Subgruppen

Eine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal entfiel auf einzelne Endpunkte in den Nutzendimensionen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit. Endpunktübergreifende, konsistente Subgruppeneffekte wurden

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

nicht beobachtet. Dementsprechend lassen sich die Ergebnisse für die ITT-Population auf alle untersuchten Subgruppen übertragen. Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels Fruquintinib werden daher ausschließlich für die Gesamtpopulation abgeleitet.

Zusatznutzen von Fruquintinib in der Gesamtschau

Patienten in der vorliegenden Indikation leiden an einer unheilbaren Form von Darmkrebs und haben nur noch wenige Monate zu leben. Die Patienten haben alle zur Verfügung stehenden Therapieoptionen ausgeschöpft und werden in der Regel mittels Best Supportive Care versorgt, mit dem Ziel, Symptome zu lindern und die Lebensqualität zu erhalten. Es besteht daher ein hoher Bedarf an neuen lebenszeitverlängernden Therapien, die eine geringe Toxizität aufweisen und die Lebensqualität positiv beeinflussen können.

Fruquintinib ist eine neue Therapieoption zur Behandlung von Patienten mit mehrfach refraktärem, metastasiertem Kolorektalkarzinom und die einzige Therapie, die explizit nach Versagen von Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib zugelassen ist. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Fruquintinib wurden in der randomisierten, doppelblinden, multizentrischen, internationalen, placebokontrollierten Phase-III-Zulassungsstudie FRESCO-2 nachgewiesen:

Fruquintinib

- reduzierte das Sterblichkeitsrisiko statistisch signifikant um 34 % und führte zu einer klinisch relevanten Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit um 2,6 Monate bzw. 54 %,
- reduzierte das Sterblichkeitsrisiko bei gleichzeitiger Symptomkontrolle,
- führte zu einer Verbesserung der Schlafqualität,
- reduzierte das Sterblichkeitsrisiko bei gleichzeitigem Erhalt der Lebensqualität,
- führte zu einer Verbesserung der psychischen Gesundheit,
- brachte einen Zugewinn an qualitätsadjustierter Gesamtüberlebenszeit um mehr als 30 %, und
- ist aufgrund des hochselektiven Wirkmechanismus gut verträglich und war nicht mit einem höheren Risiko für schwere UE, schwerwiegende UE oder Therapieabbrüche verbunden.

Die positiven Effekte von Fruquintinib zeigten sich über alle Subgruppen hinweg. Somit profitierten Patienten unabhängig ihres Alters, Geschlechts, Gesundheitszustands und Lebensortes sowie unabhängig von Tumorspezifika und Art und Anzahl der krebsspezifischen Vortherapien von der Behandlung mit Fruquintinib.

Im zugrundeliegenden Anwendungsgebiet ist Fruquintinib die bisher einzige Substanz, die im Rahmen einer randomisierten kontrollierten Studie untersucht wurde und zu einem statistisch signifikanten und klinisch relevanten Überlebensvorteil führte.

Darüber hinaus sind die dargestellten Ergebnisse konsistent zu den Wirksamkeitsdaten aus der randomisierten kontrollierten Phase-3-Studie FRESCO, die Patienten mit mindestens zwei

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

vorherigen Chemotherapie-Linien einschloss. Patienten, die Fruquintinib in Kombination mit BSC erhielten, hatten ein um 35 % reduziertes Sterblichkeitsrisiko im Vergleich zu Patienten unter Placebo in Kombination mit BSC (HR [95 %-KI]: 0,65 [0,51; 0,83]; $p < 0,001$) und erreichten eine klinisch relevante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit um 2,7 Monate (9,3 vs. 6,6 Monate).

Die Vorteile im Gesamtüberleben, die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie die Vermeidung von schweren und schwerwiegenden Nebenwirkungen (als aktive Therapie) stellen eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 3 Absatz 1 der Verfahrensordnung dar.

In der Gesamtschau der Ergebnisse und der Qualität der zulassungsbegründenden Studie FRESCO-2 ergibt sich für **Fruquintinib** in Kombination mit BSC gegenüber Placebo in Kombination mit BSC für alle Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf den Wirkstoff Fruquintinib in Kombination mit Best Supportive Care 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. Zulassungsbegründend war die randomisierte, doppelblinde, multizentrische, internationale, placebokontrollierte Phase-III-Studie FRESCO-2.

Fruquintinib ist somit die einzige Behandlungsmöglichkeit mit expliziter Zulassung für Patienten nach Versagen der Trifluridin/Tipiracil- bzw. Regorafenib-Therapie. Fruquintinib kommt für alle Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom infrage, welche die Anforderungen in Bezug auf die Vortherapien gemäß Zulassung erfüllen. Die Behandlung ist grundsätzlich nicht durch das Alter, den Gesundheitszustand, die zugrundeliegende Tumorbiologie, die Lokalisation des Primärtumors oder die Lokalisation und Anzahl an Metastasen eingeschränkt.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet haben alle Therapieoptionen ausgeschöpft. Der Therapieanspruch ist ausschließlich palliativ und die Prognose mit einer verbleibenden medianen Gesamtüberlebenszeit von zwei bis vier Monaten äußerst schlecht. Viele Patienten leiden an Krankheitssymptomen wie Bauchschmerzen, Stuhldrang, Fatigue, Durchfall, Übelkeit, Blutungen, Verstopfung, Appetitverlust, Gewichtsverlust, Bauchschmerzen und

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Neuropathie. In seltenen Fällen besteht das Risiko für einen Darmverschluss mit nachfolgender Darmperforation, die eine sofortige Notoperation erforderlich macht. Überdies sind viele Patienten aufgrund der Vielzahl an vorangegangenen Therapien mit kumulativen, behandlungsbedingten Toxizitäten konfrontiert, die zu einer verminderten Leistungsfähigkeit, Energieverlust und Muskelschwund führen können. Durch die schwerwiegende Erkrankung und die damit verbundenen Symptome ist die Lebensqualität der Patienten stark beeinträchtigt. Im Vordergrund stehen hierbei negative Auswirkungen auf die Arbeitsfähigkeit, tägliche Aktivitäten, die kognitive Funktion, die Schlafgewohnheiten, das Sozialleben und die Beweglichkeit.

Dementsprechend wird für die Vielzahl der Patienten die bestmögliche, individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (Best Supportive Care) angestrebt. GKV-Routinedaten zu Darmkrebspatienten in Deutschland belegen, dass die meisten Patienten der vorliegenden Indikation austherapiert sind und mit Best Supportive Care versorgt werden. Für einige Patienten mit gutem Allgemeinzustand kann die nochmalige Anwendung einer Chemotherapie oder zielgerichteten Therapie, wie z.B. eine Anti-EGFR-Therapie, eine Behandlungsoption darstellen. Die Evidenz für die Wirksamkeit einer Re-Exposition ist allerdings begrenzt.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet besteht daher ein sehr hoher therapeutischer Bedarf nach neuen wirksamen Behandlungen, die den Patienten eine bestmögliche Krankheitskontrolle und Verlängerung der äußerst kurzen verbleibenden Lebenszeit ermöglichen. Von zentraler Bedeutung ist weiterhin der Erhalt der Lebensqualität der Patienten durch eine gute Symptomkontrolle und Verträglichkeit der Therapie.

Der therapeutische Bedarf wird durch das zu bewertende Arzneimittel Fruquintinib adressiert. Bei Fruquintinib handelt es sich um einen hochselektiven und wirksamen, oralen, niedermolekularen Inhibitor des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor-Rezeptors (VEGFR)-1, VEGFR-2 und VEGFR-3. Durch die Blockade dieser Rezeptoren unterbindet Fruquintinib die entsprechenden VEGF/VEGFR-Signalwege, die eine wichtige Rolle in der Angiogenese und Lymphangiogenese von Tumoren spielen. Fruquintinib unterscheidet sich hinsichtlich Applikationsform und Wirkmechanismus somit von den bereits zugelassenen antiangiogenetisch wirksamen Therapien Bevacizumab (intravenös appliziert, bindet VEGF-A), Aflibercept (intravenös appliziert, bindet VEGF-A, VEGF-B und PlGF), Ramucirumab (intravenös appliziert, bindet VEGFR-2) und Regorafenib (oraler Multikinase-Inhibitor). Fruquintinib ist daher sowohl wirksam bei Patienten ohne antiangiogenetische Vortherapie als auch bei Patienten, die bereits eine oder mehrere Angiogenese-Inhibitoren erhalten haben.

Fruquintinib zeigte in zellulären Assays eine Hemmung der VEGFR-Kinasen und eine Blockade der VEGFR-abhängigen Signalübertragung, Zellproliferation und Angiogenese. In einer Reihe von Tumor-Xenograft- und von Patienten abgeleiteten Xenograft-Modellen in Mäusen bewirkte Fruquintinib eine Hemmung des Tumorwachstums. Die Wirksamkeit von Fruquintinib wurde zudem in offenen und doppelblinden klinischen Studien mit stark vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittener Krebserkrankung unter Beweis gestellt.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Am 20.06.2024 wurde Fruquintinib basierend auf den Ergebnissen der globalen, multizentrischen, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie FRESCO-2 durch die Europäische Kommission zugelassen. In der Studie wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Fruquintinib in Kombination mit Best Supportive Care gegenüber Placebo in Kombination mit Best Supportive Care bei Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom untersucht, die mit Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierter Chemotherapie, einer Anti-VEGF-Therapie, einer Anti-EGFR-Therapie und Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib vorbehandelt waren oder für eine der verfügbaren Therapien nicht infrage kamen.

Fruquintinib ist die einzige Therapie beim refraktären metastasierten Kolorektalkarzinom, die explizit nach einer Vorbehandlung mit Trifluridin/Tipiracil zugelassen ist und einen Überlebensvorteil im Rahmen einer randomisierten kontrollierten Studie zeigen konnte. Fruquintinib adressiert den therapeutischen Bedarf aller Patientengruppen im zugelassenen Anwendungsgebiet. Die Patienten profitierten unabhängig ihres Alters, Geschlechts, Gesundheitszustands und Lebensortes sowie unabhängig von Tumorspezifika und Art und Anzahl der krebsspezifischen Vortherapien von der Behandlung mit Fruquintinib. Fruquintinib ist eine neue Behandlungsoption sowohl für Patienten mit bisheriger palliativer Versorgung, als auch für Patienten, die aufgrund fehlender Alternativen mit einer Systemtherapie re-exponiert wurden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	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	644 - 2.181
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	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	Erwachsene 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	Beträchtlich	644 - 2.181
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	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	86.069,49 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	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	BSC	Erwachsene 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	Patientenindividuell unterschiedlich
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung aus der Fachinformation zu FRUZAQLA®

FRUZAQLA® sollte von einem Arzt initiiert werden, der Erfahrung mit Krebsbehandlungen hat. Als Gegenanzeige ist eine Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff Fruquintinib oder einem der in 6.1 genannten sonstigen Bestandteile zu beachten.

Die empfohlene Dosis Fruquintinib beträgt 5 mg (eine 5-mg-Kapsel) einmal täglich zu ungefähr derselben Tageszeit, während 21 aufeinander folgenden Tagen, gefolgt von einer 7-tägigen Pause, was einen Gesamtzyklus von 28 Tagen darstellt. Die Behandlung mit Fruquintinib sollte bis zur Krankheitsprogression oder zum Auftreten inakzeptabler Toxizität fortgesetzt werden.

Die Dosis sollte aufgrund von Sicherheit und Verträglichkeit angepasst werden. Die erste Dosisreduktion sieht die Einnahme von 4 mg einmal täglich vor, eine zweite Dosisreduktion eine Einnahme von 3 mg einmal täglich. Fruquintinib sollte bei Patienten dauerhaft abgesetzt werden, die eine Dosis von 3 mg einmal täglich nicht vertragen. Der empfohlene Plan zu Dosisanpassungen aufgrund von Nebenwirkungen ist in der Fachinformation zu entnehmen.

Folgende Empfehlungen zur Dosisanpassung gelten für besondere Patientengruppen:

- Bei Patienten mit leichter, mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.
- Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Behandlung mit FRUZAQLA® wird bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen, da FRUZAQLA® in dieser Population nicht untersucht wurde.
- Bei Patienten im Alter ab 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.
- Es gibt im metastasierenden kolorektalen Karzinom keine relevante Anwendung von FRUZAQLA® bei Kindern und Jugendlichen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier***Gegenanzeigen***

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung gelten bei Auftreten folgender Ereignisse:

- Hypertonie
- hämorrhagische Ereignisse
- gastrointestinale Perforation
- Proteinurie
- palmar-plantares Erythrodyästhesiesyndrom (PPES)
- posteriores reversible Enzephalopathiesyndrom (PRES)
- eingeschränkte Wundheilung
- arterielle und venöse thromboembolische Ereignisse

Eine ausführliche Beschreibung der erforderlichen Maßnahmen ist der Fachinformation zu entnehmen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Verabreichung von Fruquintinib mit Rifampicin (einem starken CYP3A-Induktor) 600 mg einmal täglich verringerte die Fruquintinib- AUC_{inf} um 65 % und verringerte C_{max} um 12 %. Die gleichzeitige Anwendung von Fruquintinib mit starken und moderaten CYP3A-Induktoren sollte vermieden werden.

Die gleichzeitige Verabreichung von Fruquintinib mit Itraconazol (einem starken CYP3A-Hemmer) 200 mg zweimal täglich ergab keine klinisch relevanten Veränderungen in der Fläche unter der Konzentration-/Zeitkurve (AUC) und C_{max} von Fruquintinib. Bei gleichzeitiger Anwendung von CYP3A-Hemmern ist keine Dosisanpassung von Fruquintinib erforderlich.

Die gleichzeitige Verabreichung von Fruquintinib mit Rabeprazol (einem Protonenpumpenhemmer) 40 mg einmal täglich ergab keine klinisch relevanten Veränderungen der AUC von Fruquintinib. Bei gleichzeitiger Anwendung von Magensäureblockern ist keine Dosisanpassung von Fruquintinib erforderlich.

Die gleichzeitige Verabreichung einer Einmaldosis Dabigatranetexilat 150 mg (einem P-gp-Substrat) mit einer Einmaldosis Fruquintinib 5 mg verringerte die AUC von Dabigatran um 9 %. Bei gleichzeitiger Anwendung von Fruquintinib wird keine Dosisanpassung von P-gp-Substraten empfohlen.

Die gleichzeitige Verabreichung einer Einmaldosis Rosuvastatin 10-mg (einem BCRP-Substrat) mit einer Einmaldosis Fruquintinib 5 mg verringerte die AUC von Rosuvastatin um

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

19 %. Bei gleichzeitiger Anwendung von Fruquintinib wird keine Dosisanpassung von BCRP-Substraten empfohlen.

Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, während der Behandlung und für mindestens 2 Wochen nach der letzten Dosis Fruquintinib eine äußerst zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden.

Bisher liegen keine klinischen Daten mit der Anwendung von Fruquintinib bei Schwangeren vor.

Aufgrund des Wirkmechanismus hat Fruquintinib das Potenzial, fetale Schädigungen zu verursachen. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt, einschließlich fetaler Fehlbildungen (siehe Abschnitt 5.3). FRUZAQLA® darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Fruquintinib aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.

Wenn Fruquintinib während der Schwangerschaft angewendet wird oder wenn die Patientin während der Behandlung schwanger wird, muss die Patientin über das Gefahrenpotenzial für den Fötus informiert werden.

Die sichere Anwendung von Fruquintinib während der Stillzeit ist nicht erwiesen. Es ist nicht bekannt, ob Fruquintinib oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Es gibt keine tierexperimentellen Daten darüber, ob Fruquintinib beim Tier in die Milch übergeht. Ein Risiko für das gestillte Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Das Stillen soll während der Behandlung und für 2 Wochen nach der letzten Dosis unterbrochen werden.

Bisher liegen keine Erfahrungen zu den Auswirkungen von Fruquintinib auf die menschliche Fertilität vor. Ergebnisse aus tierexperimentellen Studien weisen darauf hin, dass Fruquintinib die männliche und weibliche Fertilität möglicherweise beeinträchtigt (siehe Abschnitt 5.3).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Fruquintinib hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nach der Verabreichung von Fruquintinib kann Ermüdung auftreten.

Anforderungen an qualitätsgesicherte Anwendung aus dem Risk Management Plan zu FRUZAQLA®

Der aktuelle EU Risk Management Plan (RMP) zu FRUZAQLA® benennt derzeit keine wichtigen Risiken oder fehlenden Informationen bezüglich der Sicherheit von FRUZAQLA®. Es werden kontinuierlich Informationen über Nebenwirkungen gesammelt und regelmäßig analysiert, einschließlich jährlicher Sicherheitsberichte wie dem Development Safety Update Report (DSUR), damit bei Bedarf sofortige Maßnahmen ergriffen werden können.