

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Fruquintinib (FRUZAQLA®)*

Takeda GmbH

## Modul 4 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*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>5</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>10</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>26</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	30
4.2 Methodik.....	48
4.2.1 Fragestellung .....	48
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	50
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	52
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	52
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche .....	52
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	53
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA .....	55
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	56
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise .....	56
4.2.5 Informationssynthese und -analyse .....	58
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien .....	58
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	59
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	78
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen .....	79
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	81
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche .....	90
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen .....	93
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	93
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	93
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	93
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	98
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	100
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	101
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	103
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen .....	103
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	116
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien .....	117
4.3.1.3.1 Mortalität – RCT.....	122
4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben .....	122
4.3.1.3.1.2 Morbidität – RCT.....	129
4.3.1.3.2.1 Progressionsfreies Überleben .....	129

4.3.1.3.2.2	Tumoransprechen .....	133
4.3.1.3.2.3	Allgemeiner Gesundheitszustand .....	136
4.3.1.3.2.4	Symptomatik.....	143
4.3.1.3.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT.....	160
4.3.1.3.3.1	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30).....	160
4.3.1.3.3.2	Qualitätsadjustierte Zeit ohne Symptome oder Toxizität (Q-TWiST).....	175
4.3.1.3.4	Sicherheit - RCT.....	180
4.3.1.3.5	Subgruppenanalysen - RCT .....	282
4.3.1.3.5.1	Mortalität .....	309
4.3.1.3.5.2	Morbidität.....	309
4.3.1.3.5.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	334
4.3.1.3.5.4	Sicherheit .....	348
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT.....	386
4.3.2	Weitere Unterlagen .....	386
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	386
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	386
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	387
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	387
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	387
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT.....	390
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT... ..	390
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	390
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	390
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	391
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	392
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien ... ..	392
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	393
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	393
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen .....	394
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	394
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	394
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	395
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	395
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	396
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	396
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens .....	396
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	396
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	397
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	420
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte.....	420
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	420

4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	420
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	421
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	421
4.6	Referenzliste.....	423
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>		<b>431</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....</b>		<b>434</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>		<b>436</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....</b>		<b>438</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>		<b>451</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>		<b>485</b>



**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen.....	31
Tabelle 1-2: Zusammenfassung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Fruquintinib in Kombination mit BSC im Vergleich zu Placebo in Kombination mit BSC ...	37
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen.....	51
Tabelle 4-4: Untersuchte Subgruppenmerkmale in der Studie FRESCO-2.....	83
Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	95
Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	98
Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	101
Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	102
Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	103
Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	104
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	106
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen, demografische Charakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	107
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen, krankheitsspezifische Charakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	108
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen, krebsspezifische Vortherapien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	109
Tabelle 4-15: Behandlungs- und Beobachtungsdauern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	113
Tabelle 4-16: Folgetherapien, die bei mindestens drei Patienten in mindestens einem Studienarm eingesetzt wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	113
Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	116
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	118
Tabelle 4-19: Operationalisierung von Gesamtüberleben.....	122
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	123

Tabelle 4-21: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	124
Tabelle 4-22: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalysen .....	126
Tabelle 4-23: Operationalisierung von progressionsfreies Überleben .....	129
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	130
Tabelle 4-25: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	130
Tabelle 4-26:: Operationalisierung von Tumoransprechen.....	133
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tumoransprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	133
Tabelle 4-28: Ergebnisse für Tumoransprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	134
Tabelle 4-29: Operationalisierung von allgemeiner Gesundheitszustand.....	136
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für allgemeiner Gesundheitszustand in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	137
Tabelle 4-31: Rücklaufquoten für Fragebogen EQ-5D VAS.....	139
Tabelle 4-32: Ergebnisse für Allgemeiner Gesundheitszustand aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung .....	140
Tabelle 4-33: Ergebnisse für Allgemeiner Gesundheitszustand aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung .....	141
Tabelle 4-34: Ergebnisse für Allgemeiner Gesundheitszustand aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MMRM-Analyse .....	142
Tabelle 4-35: Operationalisierung von Symptomatik .....	143
Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	144
Tabelle 4-37: Rücklaufquoten für Fragebogen EORTC QLQ-C30.....	146
Tabelle 4-38: Ergebnisse für Symptomatik aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung .....	148
Tabelle 4-39: Ergebnisse für Symptomatik aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung .....	154
Tabelle 4-40: Ergebnisse für Symptomatik aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MMRM-Analyse .....	159
Tabelle 4-41: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30).....	160
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	161
Tabelle 4-43: Rücklaufquoten für Fragebogen EORTC QLQ-C30.....	163

Tabelle 4-44: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung .....	165
Tabelle 4-45: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung .....	170
Tabelle 4-46: Ergebnisse für Symptomatik aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MMRM-Analyse .....	174
Tabelle 4-47: Qualitätsadjustierte Zeit ohne Symptome oder Toxizität (Q-TWiST) .....	175
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für qualitätsadjustierte Zeit ohne Symptome oder Toxizität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	177
Tabelle 4-49: Ergebnisse für Q-TWiST aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ....	178
Tabelle 4-50: Operationalisierung von Sicherheit .....	180
Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	183
Tabelle 4-52: Ergebnisse für Sicherheit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtraten für UE.....	185
Tabelle 4-53: Ergebnisse für Sicherheit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtraten für UE (ohne erkrankungsbezogene Ereignisse).....	186
Tabelle 4-54: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse auf SOC- und PT-Ebene bei $\geq 10$ Patienten in einem Behandlungsarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	189
Tabelle 4-55: Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse (NCI CTCAE-Grad $\geq 3$ ) auf SOC- und PT-Ebene bei $\geq 5$ % der Patienten in einem Behandlungsarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	239
Tabelle 4-56: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf SOC- und PT-Ebene bei $\geq 5$ % der Patienten in einem Behandlungsarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	245
Tabelle 4-57: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse auf SOC- und PT-Ebene, die Therapieabbruch führten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	248
Tabelle 4-58: Ergebnisse für UE, die zum Tod führten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	252
Tabelle 4-59: Ergebnisse für Sicherheit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtraten für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI).....	255
Tabelle 4-60: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen in der Studie FRESCO-2....	285
Tabelle 4-61: Ergebnis der Interaktionstests der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie FRESCO-2 .....	286
Tabelle 4-62: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für allgemeiner Gesundheitszustand – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung (Abnahme des Scores um $\geq 15$ Punkte oder Tod) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	310
Tabelle 4-63: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für allgemeiner Gesundheitszustand – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung (Zunahme des Scores um $\geq 15$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	314

Tabelle 4-64: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für allgemeiner Gesundheitszustand – MMRM-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	315
Tabelle 4-65: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Symptomatik – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung (Zunahme des Scores um $\geq 10$ Punkte oder Tod) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	316
Tabelle 4-66: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Symptomatik – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung (Abnahme des Scores um $\geq 10$ Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	327
Tabelle 4-67: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für gesundheitsbezogene Lebensqualität – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung (Abnahme des Scores um $\geq 10$ Punkte oder Tod) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	334
Tabelle 4-68: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für gesundheitsbezogene Lebensqualität – MMRM-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	346
Tabelle 4-69: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE-Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	348
Tabelle 4-70: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE-Gesamtraten ohne erkrankungsbezogene Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	352
Tabelle 4-71: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE auf SOC/PT-Ebene aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	358
Tabelle 4-72: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für AESI-Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	371
Tabelle 4-73: Zusammenfassung der positiver Interaktionstests und Subgruppenanalysen pro Subgruppenmerkmal .....	378
Tabelle 4-74:: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	387
Tabelle 4-75: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	388
Tabelle 4-76: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	388
Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	389
Tabelle 4-78: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	389
Tabelle 4-79: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	391
Tabelle 4-80: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	392
Tabelle 4-81: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	392
Tabelle 4-82: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	393
Tabelle 4-83: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ...	395
- Tabelle 4-84: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....	395

Tabelle 4-85: Zusammenfassung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Fruquintinib in Kombination mit BSC im Vergleich zu Placebo in Kombination mit BSC . 400

Tabelle 4-86: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens..... 420

Tabelle 4-87: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie FRESCO-2 ..... 452

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	99
Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben in der ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	125
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Diagramm für progressionsfreies Überleben in der ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	131
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Allgemeiner Gesundheitszustand aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	140
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung von Allgemeiner Gesundheitszustand aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	141
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Fatigue aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	150
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Übelkeit und Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	150
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Schmerz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	151
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Dyspnoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	151
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Schlafstörungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	152
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Appetitverlust aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	152
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Verstopfung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	153
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Diarrhoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	153
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung von Fatigue aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	155
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung von Übelkeit und Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	155
Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung von Schmerz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	156
Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung von Dyspnoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	156

Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung von Schlafstörungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	157
Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung von Appetitverlust aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	157
Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung von Verstopfung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	158
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung von Diarrhoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	158
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	167
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Körperliche Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	167
Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Emotionale Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	168
Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Soziale Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel....	168
Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Kognitive Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	169
Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Rollenfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	169
Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung von Allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	171
Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung von Körperliche Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel...	171
Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung von Emotionale Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ...	172
Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung von Soziale Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	172
Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung von Kognitive Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	173
Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung von Rollenfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	173
Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Diagramm für TOX, PFS und OS in der Fruquintinib+BSC-Gruppe.....	179
Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Diagramm für TOX, PFS und OS in der Placebo+BSC-Gruppe.....	179
Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses .....	187

Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses ohne erkrankungsbezogene Ereignisse .....	188
Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort .....	194
Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Asthenie	194
Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Fatigue..	195
Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Fieber....	195
Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Mukosale Inflammation .....	196
Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Krankheitsprogression.....	196
Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Peripheres Ödem.....	197
Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Allgemeine Beeinträchtigung der körperlichen Gesundheit .....	197
Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Verschlechterter Zustand.....	198
Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Schüttelfrost .....	198
Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts.....	199
Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Diarrhoe	199
Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Übelkeit	200
Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Bauchschmerz .....	200
Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Verstopfung.....	201
Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Erbrechen .....	201
Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Stomatitis.....	202
Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Oberbauchschmerz .....	202
Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Proktalgie .....	203
Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Trockener Mund .....	203
Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Aszites..	204
Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Dyspepsie .....	204



Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen .....	205
Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Verringerter Appetit .....	205
Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Hypokalämie .....	206
Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Hyponatriämie .....	206
Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Hyperurikämie.....	207
Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Hypoalbuminämie .....	207
Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Hypomagnesiämie .....	208
Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Dehydrierung.....	208
Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Hyperglykämie .....	209
Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Hypertriglyceridämie .....	209
Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Hypophosphatämie.....	210
Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Untersuchungen.....	210
Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Gewichtsabnahme .....	211
Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Aspartat-Aminotransferase erhöht .....	211
Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Alanin-Aminotransferase erhöht .....	212
Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Bilirubin erhöht.....	212
Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Thyroidea stimulierendes Hormon erhöht .....	213
Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Alkalische Phosphatase erhöht .....	213
Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Verringerte Thrombozytenzahl .....	214
Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Kreatinin erhöht.....	214

Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Amylase erhöht.....	215
Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Lipase erhöht.....	215
Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums .....	216
Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Dysphonie.....	216
Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Dyspnoe	217
Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Husten...	217
Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Epitaxis.	218
Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Oropharyngealer Schmerz .....	218
Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Gefäßerkrankungen .....	219
Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Bluthochdruck.....	219
Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen .....	220
Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Rückenschmerz .....	220
Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Arthralgie .....	221
Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Schmerzen in den Extremitäten.....	221
Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Myalgie.	222
Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Muskuloskeletaler Brustschmerz .....	222
Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Muskelkrämpfe.....	223
Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes .....	223
Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Hand-Fuß-Syndrom.....	224
Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Ausschlag .....	224
Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Trockene Haut .....	225
Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Erkrankungen des Nervensystems .....	225

Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Kopfschmerz .....	226
Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Dysgeusie .....	226
Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Schwindel.....	227
Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Erkrankungen der Nieren und Harnwege.....	227
Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Proteinurie .....	228
Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Hämaturie .....	228
Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Infektionen und parasitäre Erkrankungen .....	229
Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Harnwegsinfekt .....	229
Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von COVID-19.....	230
Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Pneumonie .....	230
Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems .....	231
Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Anämie .....	231
Abbildung 4-114: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Thrombozytopenie .....	232
Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Endokrine Erkrankungen.....	232
Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Hypothyreose .....	233
Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Psychiatrische Erkrankungen .....	233
Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Schlafstörungen.....	234
Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Angststörung .....	234
Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Verwirrtheit .....	235
Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Leber- und Gallenerkrankungen .....	235

Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Hypertransaminasämie .....	236
Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Hyperbilirubinämie .....	236
Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses des NCI CTCAE-Grades $\leq 2$ .....	237
Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses des NCI CTCAE-Grades $\geq 3$ .....	238
Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses des NCI CTCAE-Grades $\geq 3$ ohne erkrankungsbezogene Ereignisse .....	238
Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (NCI CTCAE-Grad $\geq 3$ ).....	240
Abbildung 4-128: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Krankheitsprogression (NCI CTCAE-Grad $\geq 3$ ) .....	240
Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Asthenie (NCI CTCAE-Grad $\geq 3$ ) .....	241
Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Gefäßerkrankungen (NCI CTCAE-Grad $\geq 3$ ).....	241
Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Bluthochdruck (NCI CTCAE-Grad $\geq 3$ ).....	242
Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (NCI CTCAE-Grad $\geq 3$ ).....	242
Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Hand-Fuß-Syndrom (NCI CTCAE-Grad $\geq 3$ ) .....	243
Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses .....	244
Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses ohne erkrankungsbezogene Ereignisse .....	244
Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwerwiegend).....	246
Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Krankheitsprogression (schwerwiegend) .....	246
Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, das zum Therapieabbruch führte.....	247
Abbildung 4-139: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, das zum Therapieabbruch führte – ohne erkrankungsbezogene Ereignisse .....	248
Abbildung 4-140: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, das zum Tod führte.....	252

Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Dermatologische Toxizität .....	258
Abbildung 4-142: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Dermatologische Toxizität (NCI CTCAE Grad $\leq 2$ ) .....	259
Abbildung 4-143: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Dermatologische Toxizität (NCI CTCAE Grad $\geq 3$ ) .....	259
Abbildung 4-144: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Dermatologische Toxizität (schwerwiegend).....	260
Abbildung 4-145: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Bluthochdruck.....	261
Abbildung 4-146: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Bluthochdruck (NCI CTCAE Grad $\leq 2$ ) .....	261
Abbildung 4-147: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Bluthochdruck (NCI CTCAE Grad $\geq 3$ ) .....	262
Abbildung 4-148: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Bluthochdruck (schwerwiegend).....	262
Abbildung 4-149: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Schilddrüsenfehlfunktion .....	263
Abbildung 4-150: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Schilddrüsenfehlfunktion (NCI CTCAE Grad $\leq 2$ ) .....	264
Abbildung 4-151: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Schilddrüsenfehlfunktion (NCI CTCAE Grad $\geq 3$ ) .....	264
Abbildung 4-152: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Schilddrüsenfehlfunktion (schwerwiegend).....	265
Abbildung 4-153: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Proteinurie .....	266
Abbildung 4-154: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Proteinurie (NCI CTCAE Grad $\leq 2$ ) .....	266
Abbildung 4-155: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Proteinurie (NCI CTCAE Grad $\geq 3$ ) .....	267
Abbildung 4-156: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Proteinurie (schwerwiegend).....	267
Abbildung 4-157: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Abnormale Leberfunktion .....	268
Abbildung 4-158: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Abnormale Leberfunktion (NCI CTCAE Grad $\leq 2$ ).....	269
Abbildung 4-159: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Abnormale Leberfunktion (NCI CTCAE Grad $\geq 3$ ).....	269
Abbildung 4-160: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Abnormale Leberfunktion (schwerwiegend) .....	270

Abbildung 4-161: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Blutungen .....	271
Abbildung 4-162: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Blutungen (NCI CTCAE Grad $\leq 2$ ) .....	271
Abbildung 4-163: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Blutungen (NCI CTCAE Grad $\geq 3$ ) .....	272
Abbildung 4-164: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Blutungen (schwerwiegend).....	272
Abbildung 4-165: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Infektionen .....	273
Abbildung 4-166: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Infektionen (NCI CTCAE Grad $\leq 2$ ).....	274
Abbildung 4-167: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Infektionen (NCI CTCAE Grad $\geq 3$ ).....	274
Abbildung 4-168: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Infektionen (schwerwiegend).....	275
Abbildung 4-169: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Embolische und thrombotische Ereignisse .....	276
Abbildung 4-170: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Embolische und thrombotische Ereignisse (NCI CTCAE Grad $\leq 2$ ).....	276
Abbildung 4-171: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Embolische und thrombotische Ereignisse (NCI CTCAE Grad $\geq 3$ ).....	277
Abbildung 4-172: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Embolische und thrombotische Ereignisse (schwerwiegend).....	277
Abbildung 4-173: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Gastrointestinale Perforation .....	278
Abbildung 4-174: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Gastrointestinale Perforation (NCI CTCAE Grad $\leq 2$ ).....	279
Abbildung 4-175: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Gastrointestinale Perforation (NCI CTCAE Grad $\geq 3$ ).....	279
Abbildung 4-176: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Gastrointestinale Perforation (schwerwiegend) .....	279
Abbildung 4-177: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Verringerte linksventrikuläre Ejektionsfraktion.....	280
Abbildung 4-178: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Verringerte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (NCI CTCAE Grad $\leq 2$ ).....	281
Abbildung 4-179: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Verringerte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (NCI CTCAE Grad $\geq 3$ ).....	281
Abbildung 4-180: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Verringerte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (schwerwiegend) .....	282

Abbildung 4-181: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von allgemeiner Gesundheitszustand (Abnahme des Scores um $\geq 15$ Punkte oder Tod) – RAS-Status: Wildtyp.....	311
Abbildung 4-182: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von allgemeiner Gesundheitszustand (Abnahme des Scores um $\geq 15$ Punkte oder Tod) – RAS-Status: Mutation .....	311
Abbildung 4-183: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von allgemeiner Gesundheitszustand (Abnahme des Scores um $\geq 15$ Punkte oder Tod) – Vorbehandlung mit einem EGFR-Inhibitor: ja .....	312
Abbildung 4-184: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von allgemeiner Gesundheitszustand (Abnahme des Scores um $\geq 15$ Punkte oder Tod) – Vorbehandlung mit einem EGFR-Inhibitor: nein .....	312
Abbildung 4-185: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von allgemeiner Gesundheitszustand (Abnahme des Scores um $\geq 15$ Punkte oder Tod) – Vorbehandlung mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor bei Patienten mit MSS-H/dMMR: ja .....	313
Abbildung 4-186: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von allgemeiner Gesundheitszustand (Abnahme des Scores um $\geq 15$ Punkte oder Tod) – Vorbehandlung mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor bei Patienten mit MSS-H/dMMR: nein .....	313
Abbildung 4-187: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung von allgemeiner Gesundheitszustand (Zunahme des Scores um $\geq 15$ Punkte) – Vorbehandlung mit einem EGFR-Inhibitor: ja .....	314
Abbildung 4-188: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung von allgemeiner Gesundheitszustand (Zunahme des Scores um $\geq 15$ Punkte) – Vorbehandlung mit einem EGFR-Inhibitor: nein .....	315
Abbildung 4-189: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Schmerz (Zunahme des Scores um $\geq 10$ Punkte oder Tod) – Vorbehandlung mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor bei Patienten mit MSS-H/dMMR: ja .....	318
Abbildung 4-190: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Schmerz (Zunahme des Scores um $\geq 10$ Punkte oder Tod) – Vorbehandlung mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor bei Patienten mit MSS-H/dMMR: nein .....	318
Abbildung 4-191: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Dyspnoe (Zunahme des Scores um $\geq 10$ Punkte oder Tod) – Lokalisation des Primärtumors bei Erstdiagnose: Kolon .....	319
Abbildung 4-192: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Dyspnoe (Zunahme des Scores um $\geq 10$ Punkte oder Tod) – Lokalisation des Primärtumors bei Erstdiagnose: Rektum .....	319
Abbildung 4-193: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Dyspnoe (Zunahme des Scores um $\geq 10$ Punkte oder Tod) – Lokalisation des Primärtumors bei Erstdiagnose: Kolon und Rektum .....	320

Abbildung 4-194: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Dyspnoe (Zunahme des Scores um $\geq 10$ Punkte oder Tod) – Vorbehandlung mit TAS-102 und/oder Regorafenib: TAS-102.....	320
Abbildung 4-195: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Dyspnoe (Zunahme des Scores um $\geq 10$ Punkte oder Tod) – Vorbehandlung mit TAS-102 und/oder Regorafenib: Regorafenib.....	321
Abbildung 4-196: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Dyspnoe (Zunahme des Scores um $\geq 10$ Punkte oder Tod) – Vorbehandlung mit TAS-102 und/oder Regorafenib: TAS-102 und Regorafenib.....	321
Abbildung 4-197: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Appetitverlust (Zunahme des Scores um $\geq 10$ Punkte oder Tod) – Vorbehandlung mit TAS-102 und/oder Regorafenib: TAS-102.....	322
Abbildung 4-198: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Appetitverlust (Zunahme des Scores um $\geq 10$ Punkte oder Tod) – Vorbehandlung mit TAS-102 und/oder Regorafenib: Regorafenib.....	322
Abbildung 4-199: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Appetitverlust (Zunahme des Scores um $\geq 10$ Punkte oder Tod) – Vorbehandlung mit TAS-102 und/oder Regorafenib: TAS-102 und Regorafenib.....	323
Abbildung 4-200: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Verstopfung (Zunahme des Scores um $\geq 10$ Punkte oder Tod) – Lokalisation des Primärtumors bei Erstdiagnose: Kolon .....	323
Abbildung 4-201: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Verstopfung (Zunahme des Scores um $\geq 10$ Punkte oder Tod) – Lokalisation des Primärtumors bei Erstdiagnose: Rektum .....	324
Abbildung 4-202: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Verstopfung (Zunahme des Scores um $\geq 10$ Punkte oder Tod) – Lokalisation des Primärtumors bei Erstdiagnose: Kolon und Rektum .....	324
Abbildung 4-203: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Verstopfung (Zunahme des Scores um $\geq 10$ Punkte oder Tod) – Vorbehandlung mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor bei Patienten mit MSS-H/dMMR: ja .....	325
Abbildung 4-204: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Verstopfung (Zunahme des Scores um $\geq 10$ Punkte oder Tod) – Vorbehandlung mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor bei Patienten mit MSS-H/dMMR: nein .....	325
Abbildung 4-205: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Verstopfung (Zunahme des Scores um $\geq 10$ Punkte oder Tod) – Body Mass Index: $< 18,5$ .....	326
Abbildung 4-206: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Verstopfung (Zunahme des Scores um $\geq 10$ Punkte oder Tod) – Body Mass Index: $\geq 18,5$ bis $< 24$ .....	326



Abbildung 4-207: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Verstopfung (Zunahme des Scores um $\geq 10$ Punkte oder Tod) – Body Mass Index: $\geq 24$ .....	327
Abbildung 4-208: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung von Übelkeit und Erbrechen (Abnahme des Scores um $\geq 10$ Punkte) – Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien zur Behandlung der metastasierten Erkrankung: $\leq 3$ .....	329
Abbildung 4-209: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung von Übelkeit und Erbrechen (Abnahme des Scores um $\geq 10$ Punkte) – Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien zur Behandlung der metastasierten Erkrankung: $> 3$ .....	329
Abbildung 4-210: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung von Schlafstörungen (Abnahme des Scores um $\geq 10$ Punkte) – ECOG-Performance Status: 0 .....	330
Abbildung 4-211: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung von Schlafstörungen (Abnahme des Scores um $\geq 10$ Punkte) – ECOG-Performance Status: 1 .....	330
Abbildung 4-212: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung von Schlafstörungen (Abnahme des Scores um $\geq 10$ Punkte) – Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien zur Behandlung der metastasierten Erkrankung: $\leq 3$ .....	331
Abbildung 4-213: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung von Schlafstörungen (Abnahme des Scores um $\geq 10$ Punkte) – Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien zur Behandlung der metastasierten Erkrankung: $> 3$ .....	331
Abbildung 4-214: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung von Diarrhoe (Zunahme des Scores um $\geq 10$ Punkte) – Lokalisation des Primärtumors bei Erstdiagnose: Kolon .....	332
Abbildung 4-215: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung von Diarrhoe (Zunahme des Scores um $\geq 10$ Punkte) – Lokalisation des Primärtumors bei Erstdiagnose: Rektum .....	332
Abbildung 4-216: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung von Diarrhoe (Zunahme des Scores um $\geq 10$ Punkte) – Lokalisation des Primärtumors bei Erstdiagnose: Kolon und Rektum .....	333
Abbildung 4-217: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung von Diarrhoe (Abnahme des Scores um $\geq 10$ Punkte) – Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien zur Behandlung der metastasierten Erkrankung: $\leq 3$ .....	333
Abbildung 4-218: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung von Diarrhoe (Abnahme des Scores um $\geq 10$ Punkte) – Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien zur Behandlung der metastasierten Erkrankung: $> 3$ .....	334
Abbildung 4-219: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von körperliche Funktion (Abnahme des Scores um $\geq 10$ Punkte oder Tod) – Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien: $\leq 3$ .....	336

Abbildung 4-220: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von körperliche Funktion (Abnahme des Scores um $\geq 10$ Punkte oder Tod) – Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien: $> 3$ .....	337
Abbildung 4-221: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von körperliche Funktion (Abnahme des Scores um $\geq 10$ Punkte oder Tod) – Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien zur Behandlung der metastasierten Erkrankung: $\leq 3$ .....	337
Abbildung 4-222: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von körperliche Funktion (Abnahme des Scores um $\geq 10$ Punkte oder Tod) – Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien zur Behandlung der metastasierten Erkrankung: $> 3$ .....	338
Abbildung 4-223: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von körperliche Funktion (Abnahme des Scores um $\geq 10$ Punkte oder Tod) – Vorbehandlung mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor bei Patienten mit MSS-H/dMMR: ja .....	338
Abbildung 4-224: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von körperliche Funktion (Abnahme des Scores um $\geq 10$ Punkte oder Tod) – Vorbehandlung mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor bei Patienten mit MSS-H/dMMR: nein .....	339
Abbildung 4-225: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Rollenfunktion (Abnahme des Scores um $\geq 10$ Punkte oder Tod) – Lokalisation des Primärtumors bei Erstdiagnose: Kolon .....	339
Abbildung 4-226: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Rollenfunktion (Abnahme des Scores um $\geq 10$ Punkte oder Tod) – Lokalisation des Primärtumors bei Erstdiagnose: Rektum .....	340
Abbildung 4-227: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Rollenfunktion (Abnahme des Scores um $\geq 10$ Punkte oder Tod) – Lokalisation des Primärtumors bei Erstdiagnose: Kolon und Rektum .....	340
Abbildung 4-228: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Rollenfunktion (Abnahme des Scores um $\geq 10$ Punkte oder Tod) – Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien: $\leq 3$ .....	341
Abbildung 4-229: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Rollenfunktion (Abnahme des Scores um $\geq 10$ Punkte oder Tod) – Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien: $> 3$ .....	341
Abbildung 4-230: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Rollenfunktion (Abnahme des Scores um $\geq 10$ Punkte oder Tod) – Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien zur Behandlung der metastasierten Erkrankung: $\leq 3$ .....	342
Abbildung 4-231: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Rollenfunktion (Abnahme des Scores um $\geq 10$ Punkte oder Tod) – Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien zur Behandlung der metastasierten Erkrankung: $> 3$ .....	342

Abbildung 4-232: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Rollenfunktion (Abnahme des Scores um $\geq 10$ Punkte oder Tod) – Vorbehandlung mit TAS-102 und/oder Regorafenib: TAS-102.....	343
Abbildung 4-233: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Rollenfunktion (Abnahme des Scores um $\geq 10$ Punkte oder Tod) – Vorbehandlung mit TAS-102 und/oder Regorafenib: Regorafenib.....	343
Abbildung 4-234: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Rollenfunktion (Abnahme des Scores um $\geq 10$ Punkte oder Tod) – Vorbehandlung mit TAS-102 und/oder Regorafenib: TAS-102 und Regorafenib.....	344
Abbildung 4-235: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Rollenfunktion (Abnahme des Scores um $\geq 10$ Punkte oder Tod) – Body Mass Index: $< 18,5$ .....	344
Abbildung 4-236: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Rollenfunktion (Abnahme des Scores um $\geq 10$ Punkte oder Tod) – Body Mass Index: $\geq 18,5$ bis $< 24$ .....	345
Abbildung 4-237: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Rollenfunktion (Abnahme des Scores um $\geq 10$ Punkte oder Tod) – Body Mass Index: $\geq 24$ .....	345
Abbildung 4-238: Kaplan-Meier-Diagramm für schwere UE – ECOG-Performance Status: 0.....	349
Abbildung 4-239: Kaplan-Meier-Diagramm für schwere UE – ECOG-Performance Status: 1.....	349
Abbildung 4-240: Kaplan-Meier-Diagramm für schwerwiegende UE – Dauer der metastasierten Erkrankung: $\leq 18$ Monate.....	350
Abbildung 4-241: Kaplan-Meier-Diagramm für schwerwiegende UE – Dauer der metastasierten Erkrankung: $> 18$ Monate .....	350
Abbildung 4-242: Kaplan-Meier-Diagramm für schwerwiegende UE – Body Mass Index: $< 18,5$ .....	351
Abbildung 4-243: Kaplan-Meier-Diagramm für schwerwiegende UE – Body Mass Index: $\geq 18,5$ bis $< 24$ .....	351
Abbildung 4-244: Kaplan-Meier-Diagramm für schwerwiegende UE – Body Mass Index: $\geq 24$ .....	352
Abbildung 4-245: Kaplan-Meier-Diagramm für schwere UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse – ECOG-Performance Status: 0.....	353
Abbildung 4-246: Kaplan-Meier-Diagramm für schwere UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse – ECOG-Performance Status: 1.....	354
Abbildung 4-247: Kaplan-Meier-Diagramm für schwere UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse – Dauer der metastasierten Erkrankung: $\leq 18$ Monate.....	354
Abbildung 4-248: Kaplan-Meier-Diagramm für schwere UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse – Dauer der metastasierten Erkrankung: $> 18$ Monate .....	355
Abbildung 4-249: Kaplan-Meier-Diagramm für schwerwiegende UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse – Dauer der metastasierten Erkrankung: $\leq 18$ Monate.....	355

Abbildung 4-250: Kaplan-Meier-Diagramm für schwerwiegende UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse – Dauer der metastasierten Erkrankung: > 18 Monate .....	356
Abbildung 4-251: Kaplan-Meier-Diagramm für schwerwiegende UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse – Body Mass Index: < 18,5.....	356
Abbildung 4-252: Kaplan-Meier-Diagramm für schwerwiegende UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse – Body Mass Index: $\geq 18,5$ bis < 24.....	357
Abbildung 4-253: Kaplan-Meier-Diagramm für schwerwiegende UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse – Body Mass Index: $\geq 24$ .....	357
Abbildung 4-254: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten Auftreten von Diarrhoe – Vorbehandlung mit TAS-102 und/oder Regorafenib: TAS-102.....	360
Abbildung 4-255: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten Auftreten von Diarrhoe – Vorbehandlung mit TAS-102 und/oder Regorafenib: Regorafenib.....	360
Abbildung 4-256: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten Auftreten von Diarrhoe – Vorbehandlung mit TAS-102 und/oder Regorafenib: TAS-102 und Regorafenib.....	361
Abbildung 4-257: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten Auftreten von Stomatitis – RAS-Status: Wildtyp.....	361
Abbildung 4-258: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten Auftreten von Stomatitis – RAS-Status: Mutation.....	362
Abbildung 4-259: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten Auftreten von Stomatitis – Vorbehandlung mit einem EGFR-Inhibitor: ja .....	362
Abbildung 4-260: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten Auftreten von Stomatitis – Vorbehandlung mit einem EGFR-Inhibitor: nein .....	363
Abbildung 4-261: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten Auftreten von Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – ECOG-Performance Status: 0.....	363
Abbildung 4-262: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten Auftreten von Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – ECOG-Performance Status: 1 .....	364
Abbildung 4-263: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten Auftreten von Gefäßerkrankungen – ECOG-Performance Status: 0.....	364
Abbildung 4-264: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten Auftreten von Gefäßerkrankungen – ECOG-Performance Status: 1.....	365
Abbildung 4-265: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Vorbehandlung mit TAS-102 und/oder Regorafenib: TAS-102.....	365
Abbildung 4-266: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Vorbehandlung mit TAS-102 und/oder Regorafenib: Regorafenib .....	366
Abbildung 4-267: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Vorbehandlung mit TAS-102 und/oder Regorafenib: TAS-102 und Regorafenib .....	366
Abbildung 4-268: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten Auftreten von Arthralgie – Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien zur Behandlung der metastasierten Erkrankung: $\leq 3$ .....	367

Abbildung 4-269: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten Auftreten von Arthralgie – Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien zur Behandlung der metastasierten Erkrankung: > 3 .....	367
Abbildung 4-270: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten Auftreten von Hand-Fuß-Syndrom – BRAF-Status: Wildtyp.....	368
Abbildung 4-271: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten Auftreten von Hand-Fuß-Syndrom – BRAF-Status: V600E-Mutation.....	368
Abbildung 4-272: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten Auftreten von Hand-Fuß-Syndrom – BRAF-Status: andere .....	369
Abbildung 4-273: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten Auftreten von Anämie – Body Mass Index: < 18,5 .....	369
Abbildung 4-274: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten Auftreten von Anämie – Body Mass Index: $\geq 18,5$ bis < 24 .....	370
Abbildung 4-275: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten Auftreten von Anämie – Body Mass Index: $\geq 24$ .....	370
Abbildung 4-276: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Abnormale Leberfunktion – Lebermetastasen zu Studienbeginn: ja .....	372
Abbildung 4-277: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Abnormale Leberfunktion – Lebermetastasen zu Studienbeginn: nein .....	373
Abbildung 4-278: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Blutungen – Dauer der metastasierten Erkrankung: $\leq 18$ Monate .....	373
Abbildung 4-279: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Blutungen – Dauer der metastasierten Erkrankung: > 18 Monate .....	374
Abbildung 4-280: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Infektionen – Dauer der metastasierten Erkrankung: $\leq 18$ Monate .....	374
Abbildung 4-281: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Infektionen – Dauer der metastasierten Erkrankung: > 18 Monate .....	375
Abbildung 4-282: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Infektionen – Lebermetastasen zu Studienbeginn: ja.....	375
Abbildung 4-283: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Infektionen – Lebermetastasen zu Studienbeginn: nein.....	376
Abbildung 4-284: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Embolische und thrombotische Ereignisse – Lebermetastasen zu Studienbeginn: nein.....	376
Abbildung 4-285: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Embolische und thrombotische Ereignisse – Lebermetastasen zu Studienbeginn: nein.....	377

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AESI	unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
AIO	Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
BMI	Body Mass Index
BRAF	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B
BSC	Best Supportive Care
CIMP	CpG-Insel-Methylator-Phänotyp
CIN	chromosomale Instabilität
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DCR	Krankheitskontrollrate
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dMMR	defiziente Mismatch-Reparatur
DOR	Dauer des Ansprechens
ECOG	Eastern Clinical Oncology Group
EG	Europäische Gemeinschaft
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
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	Hazard Ratio
ICE	Intercurrent Event
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall

KRAS	Kirsten-Ratten-Sarkom
KRK	Kolorektalkarzinom
LS	kleinste Quadrate
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mCRC	metastasiertes Kolorektalkarzinom
MMR	Mismatch-Reparatur
MMRM	gemischtes Modell mit Messwiederholungen
MSI	Mikrosatelliteninstabilität
MSI-H	hochgradige Mikrosatelliteninstabilität
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
NCI CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events
NRAS	Neuroblastom-Ratten-Sarkom
OR	Odds Ratio
ORR	objektive Ansprechrate
OS	Gesamtüberleben
PFS	progressionsfreies Überleben
PK	Pharmakokinetik
pMMR	profiziente Mismatch-Reparatur
p.o.	peroral
PP	per Protokoll
PT	Preferred Terms nach MedDRA
QTc	frequenzkorrigierte QT-Zeit
Q-TWiST	qualitätsadjustierte Zeit ohne Symptome oder Toxizität
RAS	Ratten-Sarkom
RCT	randomisierte kontrollierte Studie
RECIST	Response evaluation criteria in solid tumors
RR	relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SMQ	standardisierte MedDRA-Abfrage
StD	Standardabweichung

STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TEAE	unter Behandlung auftretendes unerwünschtes Ereignis
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	unerwünschtes Ereignis
VEGF	vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
VEGFR	vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor-Rezeptor
WHO	Weltgesundheitsorganisation



#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 0)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

## 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

*Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.*

### Fragestellung

Die Fragestellung des vorliegenden Dossiers zur Nutzenbewertung von Fruquintinib lautet:

Besteht für Fruquintinib in Kombination mit Best Supportive Care (BSC) 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, ein Zusatznutzen in patientenrelevanten Endpunkten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie?

### Datenquellen

Der Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Fruquintinib liegt die randomisierte, doppelblinde, multizentrische, internationale, placebokontrollierte, Phase-III-Zulassungsstudie FRESCO-2 zugrunde. FRESCO-2 untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Fruquintinib plus BSC gegenüber Placebo plus BSC bei Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom. Die Patienten waren mit Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierten Chemotherapien, Anti-VEGF-Therapien, Anti-EGFR-Therapien (bei Patienten mit RAS-Wildtyp) und Trifluridin/Tipiracil und/oder Regorafenib vorbehandelt oder kamen nicht für eine dieser Therapien in Frage.

Insgesamt wurden 691 Patienten im Verhältnis 2:1 in den Fruquintinib+BSC-Arm (n=461) oder Placebo+BSC-Arm (n=230) randomisiert, stratifiziert nach „vorherige Therapie mit Trifluridin/Tipiracil versus Regorafenib versus Trifluridin/Tipiracil und Regorafenib“, „RAS-Status“ (Wildtyp versus Mutation) und „Dauer der metastasierten Erkrankung“ ( $\leq 18$  Monate versus  $>18$  Monate).

Um weitere Studien zu identifizieren, wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE® und EMBASE® sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials“ durchgeführt. Diese wurde durch eine umfassende Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern und -datenbanken (<http://www.clinicaltrials.gov/>, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu), [www.who.int/ictrp](http://www.who.int/ictrp), <https://www.pharmnetbund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>, <https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie auf der Website des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) ergänzt. Dabei wurden keine weiteren relevanten RCT gefunden. Das Vorgehen, die Suchstrategie und die Ergebnisse der Suchen sind in den entsprechenden Dossier-Abschnitten beschrieben (4.2.3, 4.3.1.1, Anhang 4-A bis Anhang 4-D).

**Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1 <b>Studienpopulation</b>	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	Abweichende Studienpopulation	Gemäß Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu Fruquintinib (1)
2 <b>Intervention</b>	Fruquintinib	Andere Intervention	Gemäß Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu Fruquintinib (1)
3 <b>Vergleichstherapie</b>	BSC	Andere Intervention	Bestimmung von BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie durch den G-BA (2)
4 <b>Endpunkte</b>	Patientenrelevante Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit herangezogen werden können	Keine Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit herangezogen werden können	Auswahl der Nutzen-dimensionen analog den Anforderungen des G-BA zur Nutzenbewertung gemäß § 5 Abs. 2 VerfO (3)
5 <b>Studientyp</b>	Randomisierte kontrollierte Studien (RCT)	Andere Studientypen	Bewertung des medizinischen Zusatznutzens anhand der höchstmöglich verfügbaren Evidenz
6 <b>Studiendauer</b>	Jede Studiendauer	-	Es handelt sich bei klinischen Studien in der Onkologie um ereignisgesteuerte Studien, sodass eine Mindeststudiendauer häufig nicht vorgesehen ist.
7 <b>Publikationstyp</b>	Vollpublikation, Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister	Datenquellen, die keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen liefern oder Mehrfachpublikationen	Umfassende Informationen zur Bewertung des Verzerrungspotenzials und zur Festlegung der Ergebnissicherheit erforderlich
Alle verwendeten Abkürzungen sind im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

## **Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen**

Die Bewertung der Aussagekraft der Studie FRESCO-2 erfolgte in zwei Schritten und wurde basierend auf den für die Fragestellung relevanten Studiencharakteristika durchgeführt (siehe Anhang 4-F).

In einem ersten Schritt wurden die Verzerrungsaspekte von FRESCO-2 auf Studienebene untersucht. Folgende endpunktübergreifende Kriterien wurden hierbei beurteilt: adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz, Verdeckung der Gruppenzuteilung, Verblindung von Patienten und behandelnden Personen, ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte und sonstige Aspekte, die zur Verzerrung führen können.

Bei FRESCO-2 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte klinische Phase-III-Studie, die grundsätzlich als niedrig verzerrt angesehen werden kann. Auch in Bezug auf die Kriterien „adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz“, „Verdeckung der Gruppenzuteilung“, „Verblindung von Patienten und behandelnden Personen“, „ergebnisgesteuerte Berichterstattung“ und „sonstige Aspekte, die zur Verzerrung führen können“, liegen keine Anhaltspunkte für eine Verzerrung vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die Studie FRESCO-2 daher als niedrig bewertet.

Anschließend wurde im zweiten Schritt das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene beurteilt. Diese Bewertung wurde für jeden Endpunkt separat durchgeführt und enthielt folgende Kriterien: Verblindung der Endpunkterheber, adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips, ergebnisunabhängige Berichterstattung und sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial wurde als „niedrig“ eingestuft, wenn keine Anhaltspunkte für eine Verzerrung vorlagen.

Die Beschreibung der Studie erfolgte gemäß der vom G-BA vorgegebenen Consolidated Standards of Reporting Trial-(CONSORT)-Statements 2010 (4) (siehe Anhang 4-E).

## **Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

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.

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 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 ersten Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustands um  $\geq 15$  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 ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  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; 0,79]; 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 bis zu 44 %.

Fruquintinib führte darüber hinaus zu einer verbesserten Schlafqualität. Die Hazard Ratio für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Symptoms Schlafstörungen um  $\geq 10$  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 ersten Verschlechterung um  $\geq 10$  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 ersten Verbesserung um  $\geq 10$  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 Krankheitskontrolle und unerwünschten Ereignissen des NCI CTCAE-Schweregrads  $\geq 3$  (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, relativen 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 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  $\geq 3$  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.

### **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

#### **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 1-2 zusammengefasst. Die interne und externe Validität der Studie FRESCO-2 wird als hoch eingeschätzt. Aus der vorgelegten Evidenz lässt sich ein Zusatznutzen von Fruquintinib daher mit der Wahrscheinlichkeit „Hinweis“ ableiten.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 1-2: Zusammenfassung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Fruquintinib in Kombination mit BSC im Vergleich zu Placebo in Kombination mit BSC

Studie: FRESCO-2 Endpunktkategorie	Fruquintinib + BSC		Placebo + BSC		Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC		
	Endpunkt	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]	Effektschätzer [95 %-KI]; p-Wert	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (ZN) bzw. Schadens
			Patienten mit Ereignis, n (%)		Patienten mit Ereignis, n (%)	Absolute Differenz	
<b>Mortalität</b>							
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	Hinweis auf einen erheblichen ZN
<b>Morbidität</b>							
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	Hinweis auf einen erheblichen ZN
<b>Tumoransprechen</b>							
Objektive Ansprechrate	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 %	
<b>Gesamtbewertung Tumoransprechen</b>							Hinweis auf einen erheblichen ZN
<b>Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</b>							
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	
<b>Gesamtbewertung allgemeiner Gesundheitszustand</b>							Hinweis auf einen beträchtlichen ZN

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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 und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (ZN) bzw. Schadens
<b>Symptomatik (EORTC QLQ-C30)</b>						
<b>Zeit bis zur 1. Verschlechterung</b>						
Fatigue	461	1,9 [1,9; 2,0] 414 (89,8)	230	1,7 [1,3; 1,9] 204 (88,7)	<b>0,74 [0,62; 0,88]; &lt;0,001</b> <b>+0,2 Monate</b>	
Übelkeit/Erbrechen	461	4,2 [3,8; 4,6] 376 (81,6)	230	2,8 [2,3; 3,4] 189 (82,2)	<b>0,65 [0,54; 0,77]; &lt;0,001</b> <b>+1,4 Monate</b>	
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)	<b>0,56 [0,46; 0,67]; &lt;0,001</b> <b>+1,9 Monate</b>	
Schlafstörungen	461	3,8 [3,2; 4,1] 378 (82,0)	230	2,0 [1,9; 2,5] 189 (82,2)	<b>0,60 [0,50; 0,72]; &lt;0,001</b> <b>+1,8 Monate</b>	
Appetitverlust	461	3,0 [2,8; 3,7] 392 (85,0)	230	2,4 [1,9; 2,8] 188 (81,7)	<b>0,81 [0,67; 0,97]; 0,022</b> <b>+0,6 Monate</b>	
Verstopfung	461	4,3 [3,9; 4,7] 371 (80,5)	230	2,8 [2,4; 3,4] 187 (81,3)	<b>0,65 [0,54; 0,77]; &lt;0,001</b> <b>+1,5 Monate</b>	
Diarrhoe	461	4,0 [3,8; 4,5] 380 (82,4)	230	3,3 [2,8; 3,9] 183 (79,6)	<b>0,80 [0,67; 0,96]; 0,016</b> <b>+0,7 Monate</b>	
<b>Zeit bis zur 1. Verbesserung</b>						
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	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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 und Wahrscheinlichkeit 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)	<b>1,44 [1,01; 2,07]; 0,046</b> 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	
<b>Gesamtbewertung Symptomatik</b>						<b>Hinweis auf einen beträchtlichen ZN</b>
<b>Gesamtbewertung Morbidität</b>						<b>Hinweis auf einen beträchtlichen ZN</b>
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>						
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)</b>						
<b>Zeit bis zur 1. Verschlechterung</b>						
Allgemeiner	461	2,8 [2,2; 3,3]	230	1,9 [1,8; 2,1]	<b>0,75 [0,63; 0,89]; 0,001</b>	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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 und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (ZN) bzw. Schadens
Gesundheitszustand/ Lebensqualität		395 (85,7)		198 (86,1)	<b>+0,9 Monate</b>	
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)	<b>0,70 [0,58; 0,84]; &lt;0,001</b> <b>+1,3 Monate</b>	
Soziale Funktion	461	3,0 [2,8; 3,8] 391 (84,8)	230	2,2 [1,9; 2,5] 189 (82,2)	<b>0,75 [0,62; 0,89]; 0,001</b> <b>+0,8 Monate</b>	
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)	<b>0,81 [0,68; 0,97]; 0,022</b> <b>+0,4 Monate</b>	
<b>Zeit bis zur 1. Verbesserung</b>						
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)	<b>1,45 [1,02; 2,06]; 0,037</b> N/A	
Soziale Funktion	461	NE [NE; NE] 141 (30,6)	230	NE [NE; NE] 59 (25,7)	1,05 [0,77; 1,42]; 0,759 N/A	
Kognitive Funktion	461	NE [NE; NE]	230	NE [NE; NE]	0,91 [0,64; 1,29]; 0,586	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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 und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (ZN) bzw. Schadens
		98 (21,3)		46 (20,0)	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	
<b>Gesamtbewertung gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)</b>						<b>Hinweis auf einen beträchtlichen ZN</b>
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	<b>2,04 [1,51; 2,57]; &lt;0,05</b>	<b>Hinweis auf einen erheblichen ZN</b>
Sensitivitätsanalyse	461	6,41 [6,04; 6,77]	230	4,26 [3,87; 4,66]	<b>2,14 [1,61; 2,68]; &lt;0,05</b>	
<b>Gesamtbewertung gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>						<b>Hinweis auf einen beträchtlichen ZN</b>
	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
<b>Sicherheit</b>						
UE						
Patienten mit ≥ 1 UE	456	0,3 [0,2; 0,3]	230	0,5 [0,4; 0,6]	<b>1,41 [1,20; 1,66]</b>	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie: FRESKO-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 und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (ZN) bzw. Schadens
		451 (98,9)		213 (92,6)	<b>&lt;0,001</b>	
Patienten mit $\geq 1$ UE, NCI CTCAE Grad $\leq 2$	456	0,3 [0,3; 0,4] 444 (97,4)	230	0,5 [0,5; 0,7] 200 (87,0)	<b>1,44 [1,22; 1,71]</b> <b>&lt;0,001</b>	
Patienten mit $\geq 1$ schweren UE (NCI CTCAE Grad $\geq 3$ )	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	
Patienten mit $\geq 1$ schwerwiegenden UE	456	9,2 [7,8; NE] 171 (37,5)	230	NE [4,1; NE] 88 (38,3)	<b>0,69 [0,53; 0,898]</b> <b>0,009</b>	
Patienten mit einem UE, das zum Abbruch der Studienbehandlung führte	456	NE [NE; NE] 93 (20,4)	230	NE [NE; NE] 49 (21,3)	<b>0,62 [0,44; 0,896]</b> <b>0,013</b>	
UE, die zum Tod führten	456	NE [NE; NE] 48 (10,5)	230	NE [NE; NE] 45 (19,6)	<b>0,34 [0,23; 0,53]</b> <b>&lt;0,001</b>	
<b>UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse</b>						
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)	<b>1,41 [1,20; 1,67]</b> <b>&lt;0,001</b>	
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	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie: <b>FRESCO-2</b> 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 und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens (ZN) bzw. Schadens
<b>Gesamtbewertung Sicherheit</b>						<b>Höherer/geringerer Schaden nicht belegt</b>
<b>Gesamtbewertung</b>						<b>Hinweis auf einen beträchtlichen ZN</b>
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; N/A: nicht anwendbar; 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 und einer Reduktion des Mortalitätsrisikos um 34 % klinisch bedeutsam (5). Eine Verlängerung des Überlebens um  $\geq 2$  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 (6).

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 zuvor mindestens vier Vortherapien erhalten hatten (7), 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 % (8, 9). In die SUNLIGHT-Studie, die Trifluridin/Tipiracil in Kombination mit Bevacizumab untersuchte, wurden ausschließlich Patienten mit zwei Vortherapien eingeschlossen (10).

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 (11).

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 (3).

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 (12). Überdies belegen Registerdaten, dass die Lebensqualität von Patienten mit metastasiertem, refraktärem Kolorektalkarzinom durch eine



schnelle Krankheitsprogression negativ beeinflusst wird (13). Die Vorteile in der Krankheitskontrolle und im progressionsfreien Überleben durch Fruquintinib sind daher unmittelbar relevant für die Patienten.

Mit Fruquintinib verlängerte sich überdies die Überlebenszeit der Patienten bei gleichzeitigem Erhalt des allgemeinen Gesundheitszustands. Die Risikoreduktion in Bezug auf die erstmalige klinisch relevante Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustands gemäß visueller Analogskala des EQ-5D lag bei 34 %. Die Verlängerung der Überlebenszeit war zudem mit einer Kontrolle nahezu aller untersuchten krebsspezifischen Symptome verbunden. 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 schlechten Prognose, der bereits zu Studienbeginn vorliegenden krankheits- und therapiebedingten Symptome und der oftmals rasch eintretenden Zunahme der Symptomlast 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 (14-16).

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 (3). 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 ersten 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 (17-19). Die Vorteile in der emotionalen Funktion durch die

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 (20-23). 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 ersten Auftreten einer Nebenwirkung untersucht wird, sondern die patientenindividuelle Dauer der Toxizität im Vordergrund steht.

In der Gesamtschau ergibt sich für die Nutzendimension **gesundheitsbezogene Lebensqualität** ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Fruquintinib in Kombination mit BSC gegenüber Placebo in Kombination mit BSC.

### **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 palliativ versorgt wurden.

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 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 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) (24).

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 (3).

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**.

## 4.2 Methodik

Abschnitt 0 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

### 4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

*Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Die Fragestellung des vorliegenden Dossiers zur Nutzenbewertung von Fruquintinib lautet:

Besteht für Fruquintinib in Kombination mit Best Supportive Care (BSC) 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, ein Zusatznutzen in patientenrelevanten Endpunkten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie?

### **Patientenpopulation**

Entsprechend der Zulassung von Fruquintinib erfolgt die Bewertung des Zusatznutzens von Fruquintinib in Kombination mit BSC im Vergleich zu Placebo in Kombination mit BSC bei erwachsenen Patienten mit metastasierendem 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 (1).

### **Intervention**

Gemäß Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels wird das zu bewertende Arzneimittel Fruquintinib initial in einer Dosierung von 5 mg oral einmal täglich an den Tagen 1 bis 21 eines 28-tägigen Behandlungszyklus eingenommen (1).

### **Vergleichstherapie**

Für das vorliegende Anwendungsgebiet hat der G-BA in einem Beratungsgespräch am 12. Juni 2023 BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt (2). Diese entspricht der Vergleichstherapie in der zulassungsbegründenden Studie FRESCO-2 (25).

### **Endpunkte**

Der Zusatznutzen wird unter Berücksichtigung der patientenrelevanten Endpunkte aus den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit dargestellt.

### **Studientypen**

Zur Beantwortung der oben formulierten Fragestellung wird die randomisierte kontrollierte Studie FRESCO-2 als bestverfügbare Evidenz herangezogen.

#### 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

*Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.*

Um die für die Beantwortung der Fragestellung relevanten Studien zu selektieren, wurden Ein- und Ausschlusskriterien für die zu analysierende Patientenpopulation, die Intervention, die Vergleichstherapie, die Endpunkte, das Studiendesign, die Studiendauer und den Publikationstyp definiert. Die Ein- und Ausschlusskriterien für die Berücksichtigung von Studien zur Nutzenbewertung sind in Tabelle 4-3 dargestellt.

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

Kriterium	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien	Begründung
1 <b>Studienpopulation</b>	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	Abweichende Studienpopulation	Gemäß Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu Fruquintinib (1)
2 <b>Intervention</b>	Fruquintinib	Andere Intervention	Gemäß Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu Fruquintinib (1)
3 <b>Vergleichstherapie</b>	BSC	Andere Intervention	Bestimmung von BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie durch den G-BA (2)
4 <b>Endpunkte</b>	Patientenrelevante Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit herangezogen werden können	Keine Endpunkte, die zur Bewertung der Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit herangezogen werden können	Auswahl der Nutzen-dimensionen analog den Anforderungen des G-BA zur Nutzenbewertung gemäß § 5 Abs. 2 VerfO (3)
5 <b>Studientyp</b>	Randomisierte kontrollierte Studien (RCT)	Andere Studientypen	Bewertung des medizinischen Zusatznutzens anhand der höchstmöglich verfügbaren Evidenz
6 <b>Studiendauer</b>	Jede Studiendauer	-	Es handelt sich bei klinischen Studien in der Onkologie um ereignisgesteuerte Studien, sodass eine Mindeststudiendauer häufig nicht vorgesehen ist.
7 <b>Publikationstyp</b>	Vollpublikation, Studienbericht oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister	Datenquellen, die keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik/Ergebnissen liefern oder Mehrfachpublikationen	Umfassende Informationen zur Bewertung des Verzerrungspotenzials und zur Festlegung der Ergebnissicherheit erforderlich
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.



*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Am 16.05.2024 wurde eine bibliografische Literaturrecherche nach RCT in den Datenbanken Medline, Embase und der Cochrane Library durchgeführt. Die Treffer wurden anhand der Ein- und Ausschlusskriterien bewertet.

Für jede Datenbank wurde eine angepasste Suchstrategie verwendet, diese beinhaltete einen Interventionsblock, einen Indikationsblock, sowie zusätzlich einen RCT-Filter für die Datenbanken Medline und Embase. Die Suchstrategien für die untersuchten Datenbanken sind in Anhang 4-A dokumentiert.

#### **4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arsneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer

Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Am 16.05.2024 wurde eine Recherche nach RCT in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken Clinicaltrials.gov (CT), EU Clinical Trials Register (EU-CTR) und der International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO durchgeführt. Die Treffer wurden anhand der Ein- und Ausschlusskriterien bewertet. Für bereits identifizierte Studien wurde auf Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und über das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) nach zusätzlichen Einträgen zu Ergebnisberichten gesucht.

Für jedes Studienregister/ Studienergebnisdatenbank wurde eine angepasste Suchstrategie verwendet, diese beinhaltete einen Abschnitt zur Interventionsblock und einen Abschnitt zur Indikation, für CT wurden nur interventionelle Studien untersucht. Es wurden darüber hinaus sowohl abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfasst. Die Suchstrategien für die untersuchten Datenbanken sind in Anhang 4-B dokumentiert.

#### 4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen<sup>1</sup>. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

*Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.*

*Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Am 21.05.2024 wurde die Internetseite des G-BA nach bereits identifizierten Studien durchsucht. Es erfolgte keine separate Dokumentation der Suchstrategie.

---

<sup>1</sup> Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Höm H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

#### 4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Bei der Auswahl der Treffer wurde gemäß dem Standardvorgehen bei systematischen Recherchen vorgegangen. In einem ersten Schritt wurden die identifizierten Publikationen um etwaige Dubletten mittels der verwendeten Literaturverwaltungs-Software (EndNote X8) bereinigt. Die verbliebenen Publikationen wurden unabhängig voneinander von zwei Personen Anhand des Titels und Abstracts auf offensichtliche Verletzungen bzw. Erfüllung der in Tabelle 4-3 definierten Ein- und Ausschlusskriterien überprüft und ggf. ohne weitere Angaben von Gründen ausgeschlossen (Vorselektion), Diskrepanzen wurden im Konsens gelöst. Die verbliebenen Publikationen wurden im Volltext erneut auf die Ein- und Ausschlusskriterien überprüft und in diesem dritten Schritt eingeschlossen oder mit Angabe des Grundes ausgeschlossen.

#### 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

##### A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

##### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips

- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

*Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Die Bewertung der Aussagekraft der Studie FRESCO-2 erfolgte in zwei Schritten und wurde basierend auf den für die Fragestellung relevanten Studiencharakteristika durchgeführt (siehe Anhang 4-F).

In einem ersten Schritt wurden die Verzerrungsaspekte von FRESCO-2 auf Studienebene untersucht. Folgende endpunktübergreifende Kriterien wurden hierbei beurteilt: adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz, Verdeckung der Gruppenzuteilung, Verblindung von Patienten und behandelnden Personen, ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte und sonstige Aspekte, die zur Verzerrung führen können. Bei der Studie FRESCO-2 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, klinische Phase-III-Studie, die grundsätzlich als niedrig verzerrt anzusehen ist. Auch in Bezug auf die Kriterien „adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz“, „Verdeckung der Gruppenzuteilung“, „Verblindung von Patienten und behandelnden Personen“, „Ergebnisgesteuerte Berichterstattung“ und „sonstige Aspekte, die zur Verzerrung führen können“, liegen keine Anhaltspunkte für eine Verzerrung vor. Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die FRESCO-2-Studie als niedrig bewertet.

Anschließend wurde im zweiten Schritt das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene beurteilt. Diese Bewertung wurde für jeden Endpunkt separat durchgeführt und enthielt folgende Kriterien: Verblindung der Endpunkterheber, adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips, ergebnisunabhängige Berichterstattung und sonstige endpunktspezifische Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Das Verzerrungspotenzial wurde als „niedrig“ eingestuft, wenn keine Anhaltspunkte für eine Verzerrung vorlagen.

Die Beschreibung der Studie erfolgte gemäß des vom G-BA vorgegebenen Consolidated Standards of Reporting Trial-(CONSORT)-Statements 2010 (4) (siehe Anhang 4-E).

## 4.2.5 Informationssynthese und -analyse

### 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>2</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>3</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>4</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

*Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Das Ausmaß des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Fruquintinib wird auf Basis der multizentrischen, randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden Phase-III-Studie FRESCO-2 nachgewiesen. Die Studie untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Fruquintinib in Kombination mit BSC bei erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom, die zuvor mit einer Chemotherapie auf Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-Basis, Anti-VEGF-Therapien, Anti-EGFR-Therapien und Trifluridin/Tipiracil

---

<sup>2</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

<sup>3</sup> Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

<sup>4</sup> Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

und/oder Regorafenib behandelt wurden oder nicht für eine der verfügbaren Therapien in Frage kommen.

Methodik und Design der FRESCO-2-Studie wurden entsprechend der Anforderungen des CONSORT-Statements dargestellt (siehe Abschnitt 4.3.1 und Anhang 4-E). Die relevanten Informationen wurden aus dem statistischen Analyseplan, dem Studienprotokoll unter Berücksichtigung der Amendments, dem Studienbericht sowie Registereinträgen und Publikationen extrahiert.

#### 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

*Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.*

*Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.*

#### **Patientencharakteristika**

In der Studie FRESCO-2 wurden Patientencharakteristika in Bezug auf die Demografie, Erkrankung und Vortherapien erhoben (siehe auch 4.3.1.2.1):

##### ***Demografie***

- Alter
- Alterskategorie
- Geschlecht

- Abstammung
- Geografische Region
- Body Mass Index

**Erkrankung**

- ECOG-Performance Status
- Zeit seit Erstdiagnose des kolorektalen Karzinoms
- Stadium des kolorektalen Karzinoms bei Erstdiagnose
- Lokalisation des Primärtumors bei Erstdiagnose
- Seitigkeit des Primärtumors bei Erstdiagnose
- Dauer der metastasierten Erkrankung
- RAS-Status
- BRAF-Status
- Mikrosatelliten/Mismatch-Reparatur-Status
- Lebermetastasen zu Studienbeginn
- Anzahl an metastasierten Organen

**Vorthérapien**

- Anzahl an vorherigen Therapielinien
- Anzahl an vorherigen Therapielinien unter metastasierter Erkrankung
- Vorbehandlung mit einem VEGF-Inhibitor
- Vorbehandlung mit einem EGFR-Inhibitor
- Vorbehandlung mit Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) und/oder Regorafenib, n (%)
- Vorbehandlung mit EGFR/VEGF-Inhibitoren
- Vorbehandlung mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor bei Patienten mit MSS-H/dMMR
- Vorbehandlung mit einem BRAF-Inhibitor bei Patienten mit BRAF V600E-Mutation

**Patientenrelevante Endpunkte**

Die folgenden in der Studie FRESCO-2 erhobenen patientenrelevanten Endpunkte werden zur Quantifizierung des Zusatznutzens verwendet:

- Gesamtüberleben
- Progressionsfreies Überleben
- Tumoransprechen
- Allgemeiner Gesundheitszustand (mittels EQ-5D VAS)



- Symptomatik (mittels EORTC QLQ-C30)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels EORTC QLQ-C30)
- Qualitätsadjustierte Zeit ohne Symptome oder Toxizität
- Sicherheit

Die Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte begründen sich wie folgt:

## **Gesamtüberleben**

### ***Operationalisierung***

Das Gesamtüberleben war definiert als Zeit ab Randomisierung bis zum Tod des Patienten ungeachtet der Ursache. Falls der Patient zum Zeitpunkt des Studienendes am Leben oder lost to follow-up war, wurde die Überlebenszeit zum letzten bekannten Überlebenszeitpunkt zensiert. Patienten mit unbekanntem Überlebensstatus nach Randomisierung wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.

Für die Analyse des Gesamtüberlebens wurde die ITT-Population herangezogen. Die mediane Überlebenszeit für jede Behandlungsgruppe wurde anhand der Kaplan-Meier-Analyse bestimmt und das entsprechende zweiseitige 95 %-KI wurden mittels Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet. Das Hazard Ratio des Behandlungseffekts und die zugehörigen 95 %-KIs wurden anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells geschätzt. Zur Bestimmung des zweiseitigen p-Wertes wurde das Gesamtüberleben beider Behandlungsarme mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests verglichen. Stratifikationsfaktoren waren vorherige Therapie mit TAS-102 vs. Regorafenib vs. TAS-102 und Regorafenib, RAS-Status, und Dauer der metastasierten Erkrankung.

### ***Nachbeobachtung***

Die dargestellten Ergebnisse beruhen auf dem finalen Datenschnitt vom 24. Juni 2022 mit einem medianen Follow-up von 11,3 Monaten im Fruquintinib-Arm und 11,2 Monaten im Placebo-Arm.

### ***Sensitivitätsanalysen***

Für das Gesamtüberleben wurden folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt, wobei zur Bestimmung des zweiseitigen p-Wertes stets ein stratifizierter Log-Rank-Tests durchgeführt wurde:

- Schätzung des Behandlungseffekts in der ITT-Population unter Verwendung eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells, in dem die Stratifizierungsfaktoren und die Behandlungsgruppe als Kovariaten in das Modell einbezogen wurden
- Schätzung des Behandlungseffekts in der ITT-Population unter Verwendung eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells und stratifizierten Log-Rank-Tests mit den im Prüfbogen erfassten Stratifizierungsfaktoren

- Schätzung des Behandlungseffekts in der ITT-Population unter Verwendung eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells, in dem die im Prüfbogen erfassten Stratifikationsfaktoren und die Behandlungsgruppe als Kovariaten in das Modell einbezogen wurden
- Schätzung des Behandlungseffekts in der ITT-Population, wobei Probanden mit COVID-19 als primäre Todesursache einen Tag vor dem Sterbedatum zensiert wurden
- Schätzung des Behandlungseffekts in der Per-Protokoll (PP)-Population
- Schätzung des Behandlungseffekts in der PP-Population unter Verwendung eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells, in dem die Stratifizierungsfaktoren und die Behandlungsgruppe als Kovariaten in das Modell einbezogen wurden
- Schätzung des Behandlungseffekts in der PP-Population unter Verwendung eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells und stratifizierten Log-Rank-Tests mit den im Prüfbogen erfassten Stratifizierungsfaktoren
- Schätzung des Behandlungseffekts in der ITT-Population unter Verwendung eines multivariaten Cox-Proportional-Hazard-Modells mit den Stratifikationsfaktoren, die als Kovariaten in das Modell einbezogen wurden, und Adjustierung für Schlüsselfaktoren; für die Aufnahme und den Ausschluss der Variablen wurde ein Signifikanzniveau von  $\alpha=0,15$  festgelegt.
- Schätzung des Behandlungseffekts in der ITT-Population, basierend auf den ersten 480 Todesfällen; Patienten, die später verstarben, wurden am Tag vor dem Sterbetag zensiert.
- Schätzung des Behandlungseffekts in der ITT-Population, wobei Patienten mit antineoplastischer Folgetherapie zum Zeitpunkt des Beginns der antineoplastischen Folgetherapie zensiert wurden

### ***Validität und Patientenrelevanz***

Das Gesamtüberleben ist aufgrund der objektiven Definition und Messbarkeit sowie der bereits implizit im Endpunkt enthaltenen Nutzen-Risiko-Abwägung einer der wichtigsten Endpunkte in der Onkologie (26). Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität (27).

## **Progressionsfreies Überleben**

### ***Operationalisierung***

Das progressionsfreie Überleben (PFS) war definiert als Zeit ab Randomisierung bis zur ersten radiologischen Dokumentation einer objektiven Krankheitsprogression, beurteilt durch den Prüfarzt anhand der RECIST v1.1-Kriterien, oder bis zum Tod. Patienten, die zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts noch lebten und bei denen kein objektiver Nachweis eines radiologischen Fortschreitens des Tumors gemäß den RECIST Kriterien Version 1.1 vorlag, wurden zum Zeitpunkt ihrer letzten auswertbaren Tumorbeurteilung zensiert. Wenn keine radiologische Beurteilung zu Studienbeginn oder nach Studienbeginn verfügbar war, wurde der Patient zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Patienten, die vor einem Progress eine neue Antitumorthherapie erhielten, wurden zum Zeitpunkt der letzten radiologischen Beurteilung vor oder zu Beginn der neuen Antitumorthherapie zensiert. Trat der Tod bzw. Progress nach zwei oder mehr verpassten radiologischen Untersuchungen in Folge auf, wurden die Patienten zum Zeitpunkt der letzten radiologischen Untersuchung vor den versäumten Untersuchungen zensiert.

Zur Tumor-Beurteilung wurde beim Screening, an Tag 1 des ersten Zyklus und danach alle 8 Wochen bis zum Progress eine Kontrast-Computertomografie von Brust, Abdomen und Becken oder ein anderes geeignetes Schnittbildverfahren gemäß RECIST v 1.1 durchgeführt.

Für die Analyse des PFS wurde die ITT-Population herangezogen. Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit für jede Behandlungsgruppe wurde anhand der Kaplan-Meier-Analyse bestimmt und das entsprechende zweiseitige 95 %-KI wurden nach der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet. Das Hazard Ratio des Behandlungseffekts und die zugehörigen 95 %-KIs wurden anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells geschätzt. Zur Bestimmung des zweiseitigen p-Wertes wurde das PFS beider Behandlungsarme mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests verglichen. Stratifikationsfaktoren waren vorherige Therapie mit TAS-102 vs. Regorafenib vs. TAS-102 und Regorafenib, RAS-Status, und Dauer der metastasierten Erkrankung.

### ***Nachbeobachtung***

Die dargestellten Ergebnisse beruhen auf dem finalen Datenschnitt vom 24. Juni 2022. Das mediane PFS-Follow-up betrug 14,8 Monate im Fruquintinib-Arm und wurde im Placebo-Arm nicht erreicht.

### ***Validität und Patientenrelevanz***

Im Anwendungsgebiet refraktäres, metastasiertes Kolorektalkarzinom erfasst das PFS einen Zeitraum mit stabiler Erkrankung, geringer Symptomatik und einer Verbesserung der Lebensqualität (28). Darüber hinaus eignet sich das PFS als Surrogatparameter für das Gesamtüberleben und bietet den Vorteil, dass es während des Studienzeitraums nicht durch patientenindividuell ausgewählte antineoplastische Folgetherapien beeinflusst wird (28-30). Das PFS findet in klinischen Studien zum metastasierten Kolorektalkarzinom breite Anwendung und wird von Zulassungsbehörden, Patienten sowie Fachgesellschaften als relevant angesehen (31-34).

## **Tumoransprechen**

### ***Operationalisierung***

Das Tumoransprechen wurde als objektive Ansprechrate (ORR) und -in der vorliegenden Therapiesituation insbesondere relevant- als Krankheitskontrollrate (DCR) untersucht. Die ORR war definiert als Anteil der Patienten, die nach den RECIST-Kriterien (Version 1.1) gemäß Prüfarzt ein partielles Ansprechen (PR) oder vollständiges Ansprechen (CR) als bestes Gesamtansprechen erreichten. Die DCR war definiert als Anteil der Patienten, die nach den RECIST-Kriterien (Version 1.1) gemäß Prüfarzt eine PR, CR oder eine stabile Erkrankung für einen Zeitraum von mindestens sieben Wochen als bestes Gesamtansprechen erreichten.

Zur Tumor-Beurteilung wurde beim Screening, an Tag 1 des ersten Zyklus und danach alle 8 Wochen bis zum Progress eine Kontrast-Computertomografie von Brust, Abdomen und Becken oder ein anderes geeignetes Schnittbildverfahren gemäß RECIST v 1.1 durchgeführt.

Für die Analyse der ORR und DCR wurde die ITT-Population herangezogen. ORR und DCR sind jeweils als Ereignisrate dargestellt. Für die DCR wurden zusätzlich die Odds Ratio einschließlich 95 %-KI (mittels stratifiziertem logistischem Regressionsmodell), das relative Risiko einschließlich 95 %-KI und p-Wert (mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test) und die absolute Risikoreduktion einschließlich 95 %-KI (mittels Wald-Methode) berechnet.

Die dargestellten Ergebnisse beruhen auf dem finalen Datenschnitt vom 24. Juni 2022.

### ***Validität und Patientenrelevanz***

Die Wirksamkeit einer antineoplastischen Therapie zeigt sich zuerst darin, ob der Tumor auf die Behandlung anspricht oder die Erkrankung stabil bleibt. Eine gute Tumorkontrolle ist beim metastasierten Kolorektalkarzinom ein Prädiktor für eine verlängerte progressionsfreie und Gesamtüberlebenszeit (35). Das Tumoransprechen einschließlich der Krankheitskontrolle findet in klinischen Studien zum metastasierten Kolorektalkarzinom breite Anwendung und wird von Zulassungsbehörden, Patienten sowie Fachgesellschaften als relevant angesehen (31-34).

## **Allgemeiner Gesundheitszustand**

### ***Operationalisierung***

Zur Beurteilung des allgemeinen Gesundheitszustands wurde die visuelle Analogskala (VAS) des European Quality of Life 5 Dimensions (EQ-5D)-Fragebogens eingesetzt. Der EQ-5D ist ein standardisiertes, generisches Erhebungsinstrument, durch das der Patient seinen momentanen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 bis 100 (0: schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand; 100: bester vorstellbarer Gesundheitszustand) einschätzt. Ein höherer Wert entspricht einem besseren allgemeinen Gesundheitszustand.

Der Fragebogen sollte während des Screenings ( $\leq 7$  Tage vor Erhalt der ersten Dosis der Studienmedikation), am ersten Tag von Zyklus 2 und anschließend am ersten Tag jedes weiteren Zyklus bis zum Behandlungsende ausgefüllt werden. Die Patienten dokumentierten

ihren allgemeinen Gesundheitszustand in einer in die jeweilige Landessprache übersetzten und validierten Version des Fragebogens. Dies erfolgte zu Beginn der Studienvisiten vor allen anderen Untersuchungen.

Der allgemeine Gesundheitszustand wurde anhand der präspezifizierten Responderanalyse mit der Operationalisierung Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung, einer präspezifizierten Analyse kontinuierlicher Daten mittels eingeschränkter Maximum-Likelihood-basiertem gemischtem Modell mit Messwiederholungen (MMRM) sowie anhand post hoc definierter Responderanalysen mit den Operationalisierungen Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung und Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung untersucht. Für die Analysen wurde jeweils die ITT-Population herangezogen.

### ***Responderanalysen***

#### *Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung (präspezifiziert)*

Die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Abnahme des Scores um mindestens 15 Punkte (15 % der Skalenspannweite) gegenüber dem Baseline-Wert oder bis zum Tod, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat. Patienten ohne Ereignis wurden zum Zeitpunkt der letzten Visite zensiert. Patienten ohne Post-Baseline-Wert wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.

#### *Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung (post hoc definiert)*

Die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Zunahme des Scores um mindestens 15 Punkte (15 % der Skalenspannweite) gegenüber dem Baseline-Wert. Verstorbene Patienten ohne Ereignis wurden zum Zeitpunkt des Todes zensiert, lebende Patienten ohne Ereignis zum Zeitpunkt der letzten Visite. Patienten ohne Post-Baseline-Wert wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.

#### *Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung (post hoc definiert)*

Die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Abnahme des Scores um mindestens 15 Punkte (15 % der Skalenspannweite) gegenüber dem Baseline-Wert. Verstorbene Patienten ohne Ereignis wurden zum Zeitpunkt des Todes zensiert, lebende Patienten ohne Ereignis zum Zeitpunkt der letzten Visite. Patienten ohne Post-Baseline-Wert wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Die Ergebnisse dieser Analyse sind ergänzend in Anhang 4-G des vorliegenden Moduls dargestellt (36).

### ***Auswertung***

Die mediane Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses für jede Behandlungsgruppe wurde anhand der Kaplan-Meier-Analyse bestimmt. Das Hazard Ratio des Behandlungseffekts und die zugehörigen 95 %-KIs wurden anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells geschätzt. Zur Bestimmung des zweiseitigen p-Wertes wurde der allgemeine Gesundheitszustand beider Behandlungsarme mittels eines stratifizierten Log-

Rank-Tests verglichen. Stratifikationsfaktoren waren vorherige Therapie mit TAS-102 vs. Regorafenib vs. TAS-102 und Regorafenib, RAS-Status, und Dauer der metastasierten Erkrankung.

### ***Analyse kontinuierlicher Daten***

Die longitudinale Änderung des allgemeinen Gesundheitszustands zu jedem Zyklus im Vergleich zu Baseline wurde mittels eingeschränkter Maximum-Likelihood-basiertem gemischtem Modell mit Messwiederholungen (MMRM) unter Einschluss der Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Visite, des Baseline-Werts und der Stratifikationsfaktoren, als feste Effekte analysiert.

Die Ergebnisse der MMRM-Analyse werden als adjustierte Mittelwertdifferenz (least squares mean difference) mit 95 %-Konfidenzintervall und p-Wert für alle Behandlungszyklen bis einschließlich Zyklus 4 (letzter Zeitpunkt mit mindestens 20 Patienten in einem der Behandlungsarme) ausgewertet. Zusätzlich werden jeweils standardisierte Mittelwertdifferenzen inklusive 95 %-KI in Form von Hedges' g zur Beurteilung der klinischen Relevanz des Effekts dargestellt. Je nach Effektrichtung wird eine Irrelevanzschwelle von 0,2 bzw. -0,2 für das 95 %-KI von Hedges' g herangezogen.

### ***Nachbeobachtung***

Die dargestellten Ergebnisse beruhen auf dem finalen Datenschnitt vom 24. Juni 2022 mit einem medianen endpunktspezifischen Follow-up von 2,8 Monaten im Fruquintinib-Arm und 1,9 Monaten im Placebo-Arm.

### ***Validität und Patientenrelevanz***

Der Gesundheitszustand hat für Patienten, die an einer schweren Krankheit leiden, eine große Bedeutung und ist unmittelbar patientenrelevant. Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität (27).

Der in der Studie FRESCO-2 eingesetzte Fragebogen EQ-5D-5L ist ein validiertes und etabliertes Messinstrument zur Beurteilung des allgemeinen Gesundheitszustands in der Onkologie (37) und als solches durch den G-BA im Anwendungsgebiet metastasiertes Kolorektalkarzinom anerkannt (38).

## **Symptomatik**

### ***Operationalisierung***

Die Symptomatik wurde anhand der Multi-Item-Symptomskalen Fatigue, Übelkeit/Erbrechen und Schmerz sowie der Einzel-Item-Symptomskalen Dyspnoe, Schlafstörung, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 erhoben. Die Auswertung erfolgte gemäß Validierung des Fragebogens. Die Rohdaten wurden jeweils auf eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Ein höherer Wert entspricht einer höheren Belastung durch die Symptome. Eine

Veränderung von mindestens zehn Punkten gilt als klinisch relevanter Unterschied und ist als solcher im vorliegenden Anwendungsgebiet validiert.

Der Fragebogen sollte während des Screenings ( $\leq 7$  Tage vor Erhalt der ersten Dosis der Studienmedikation), am ersten Tag von Zyklus 2 und anschließend am ersten Tag jedes weiteren Zyklus bis zum Behandlungsende ausgefüllt werden. Die Patienten dokumentierten ihren allgemeinen Gesundheitszustand in einer in die jeweilige Landessprache übersetzten und validierten Version des Fragebogens. Dies erfolgte zu Beginn der Studienvisiten vor allen anderen Untersuchungen.

Die Symptomatik wurde anhand der präspezifizierten Responderanalyse mit der Operationalisierung Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung, einer präspezifizierten Analyse kontinuierlicher Daten mittels eingeschränkter Maximum-Likelihood-basiertem gemischtem Modell mit Messwiederholungen (MMRM) sowie anhand post hoc definierter Responderanalysen mit den Operationalisierungen Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung und Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung untersucht. Für die Analysen wurde jeweils die ITT-Population herangezogen.

### ***Responderanalysen***

#### *Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung (präspezifiziert)*

Die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte (10 % der Skalenspannweite) gegenüber dem Baseline-Wert oder bis zum Tod, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat. Patienten ohne Ereignis wurden zum Zeitpunkt der letzten Visite zensiert. Patienten ohne Post-Baseline-Wert wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.

#### *Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung (post hoc definiert)*

Die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung war post-hoc definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Abnahme des Scores um mindestens 10 Punkte (10 % der Skalenspannweite) gegenüber dem Baseline-Wert. Verstorbene Patienten ohne Ereignis wurden zum Zeitpunkt des Todes zensiert, lebende Patienten ohne Ereignis zum Zeitpunkt der letzten Visite. Patienten ohne Post-Baseline-Wert wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.

#### *Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung (post hoc definiert)*

Die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte (10 % der Skalenspannweite) gegenüber dem Baseline-Wert. Verstorbene Patienten ohne Ereignis wurden zum Zeitpunkt des Todes zensiert, lebende Patienten ohne Ereignis zum Zeitpunkt der letzten Visite. Patienten ohne Post-Baseline-Wert wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Die Ergebnisse dieser Analyse sind ergänzend in Anhang 4-G des vorliegenden Moduls dargestellt (36).

### *Auswertung*

Die mediane Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses für jede Behandlungsgruppe wurde anhand der Kaplan-Meier-Analyse bestimmt. Das Hazard Ratio des Behandlungseffekts und die zugehörigen 95 %-KIs wurden anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells geschätzt. Zur Bestimmung des zweiseitigen p-Wertes wurde der allgemeine Gesundheitszustand beider Behandlungsarme mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests verglichen. Stratifikationsfaktoren waren vorherige Therapie mit TAS-102 vs. Regorafenib vs. TAS-102 und Regorafenib, RAS-Status, und Dauer der metastasierten Erkrankung.

### *Analyse kontinuierlicher Daten*

Die longitudinale Änderung der Symptomatik zu jedem Zyklus im Vergleich zu Baseline wurde mittels eingeschränkter Maximum-Likelihood-basiertem gemischtem Modell mit Messwiederholungen (MMRM) unter Einschluss der Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Visite, des Baseline-Werts und der Stratifikationsfaktoren als feste Effekte analysiert.

Die Ergebnisse der MMRM-Analyse werden als adjustierte Mittelwertdifferenz (least squares mean difference) mit 95 %-Konfidenzintervall und p-Wert für alle Behandlungszyklen bis einschließlich Zyklus 4 (letzter Zeitpunkt mit mindestens 20 Patienten in einem der Behandlungsarme) ausgewertet. Zusätzlich werden jeweils standardisierte Mittelwertdifferenzen inklusive 95 %-KI in Form von Hedges' g zur Beurteilung der klinischen Relevanz des Effekts dargestellt. Je nach Effektrichtung wird eine Irrelevanzschwelle von 0,2 bzw. -0,2 für das 95 %-KI von Hedges' g herangezogen.

### *Nachbeobachtung*

Die dargestellten Ergebnisse beruhen auf dem finalen Datenschnitt vom 24. Juni 2022 mit einem medianen endpunktspezifischen Follow-up von 2,8 Monaten im Fruquintinib-Arm und 1,9 Monaten im Placebo-Arm.

### *Validität und Patientenrelevanz*

Patienten in der vorliegenden Indikation haben ein metastasiertes Kolorektalkarzinom und leiden häufig an krankheitsbedingten Symptomen wie Bauchschmerzen, Stuhldrang, Blutungen und Verstopfung. Arzneimittelnebenwirkungen können die Symptomlast für die Patienten zusätzlich erhöhen. In dieser palliativen Therapiesituation wird daher die bestmögliche, individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (Best Supportive Care) angestrebt (28, 39). Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität (27).

Der in der Studie FRESKO-2 eingesetzte Fragebogen EORTC QLQ-C30 ist ein validiertes und etabliertes Messinstrument zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und



Symptomatik in der Onkologie (17) und als solches durch den G-BA im Anwendungsgebiet metastasiertes Kolorektalkarzinom anerkannt (38).

## **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

### ***Operationalisierung***

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand der Skala Lebensqualität/allgemeiner Gesundheitszustand und der fünf funktionalen Skalen körperliche Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion, kognitive Funktion und Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30-Fragebogens erhoben. Die Auswertung erfolgte gemäß Validierung des Fragebogens. Die Rohdaten wurden jeweils auf eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Ein höherer Wert entspricht einer höheren Lebensqualität bzw. besseren Funktion. Eine Veränderung von mindestens zehn Punkten gilt als klinisch relevanter Unterschied und ist als solcher im vorliegenden Anwendungsgebiet validiert.

Der Fragebogen sollte während des Screenings ( $\leq 7$  Tage vor Erhalt der ersten Dosis der Studienmedikation), am ersten Tag von Zyklus 2 und anschließend am ersten Tag jedes weiteren Zyklus bis zum Behandlungsende ausgefüllt werden. Die Patienten dokumentierten ihren allgemeinen Gesundheitszustand in einer in die jeweilige Landessprache übersetzten und validierten Version des Fragebogens. Dies erfolgte zu Beginn der Studienvisiten vor allen anderen Untersuchungen.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand der präspezifizierten Responderanalyse mit der Operationalisierung Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung, einer präspezifizierten Analyse kontinuierlicher Daten mittels eingeschränkter Maximum-Likelihood-basiertem gemischtem Modell mit Messwiederholungen (MMRM) sowie anhand post hoc definierter Responderanalysen mit den Operationalisierungen Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung und Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung untersucht. Für die Analysen wurde jeweils die ITT-Population herangezogen.

### ***Responderanalysen***

#### *Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung (präspezifiziert)*

Die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Abnahme des Scores um mindestens 10 Punkte (10 % der Skalenspannweite) gegenüber dem Baseline-Wert oder bis zum Tod, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat. Patienten ohne Ereignis wurden zum Zeitpunkt der letzten Visite zensiert. Patienten ohne Post-Baseline-Wert wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.

#### *Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung (post hoc definiert)*

Die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte (10 % der Skalenspannweite) gegenüber dem Baseline-Wert. Verstorbene Patienten ohne Ereignis wurden zum Zeitpunkt des Todes zensiert, lebende Patienten ohne Ereignis zum Zeitpunkt der

letzten Visite. Patienten ohne Post-Baseline-Wert wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.

#### *Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung (post hoc definiert)*

Die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Abnahme des Scores um mindestens 10 Punkte (10 % der Skalenspannweite) gegenüber dem Baseline-Wert. Verstorbene Patienten ohne Ereignis wurden zum Zeitpunkt des Todes zensiert, lebende Patienten ohne Ereignis zum Zeitpunkt der letzten Visite. Patienten ohne Post-Baseline-Wert wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Die Ergebnisse dieser Analyse sind ergänzend in Anhang 4-G des vorliegenden Moduls dargestellt (36)

#### **Auswertung**

Die mediane Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses für jede Behandlungsgruppe wurde anhand der Kaplan-Meier-Analyse bestimmt. Das Hazard Ratio des Behandlungseffekts und die zugehörigen 95 %-KIs wurden anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells geschätzt. Zur Bestimmung des zweiseitigen p-Wertes wurde die jeweilige Symptomskala beider Behandlungsarme mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests verglichen. Stratifikationsfaktoren waren vorherige Therapie mit TAS-102 vs. Regorafenib vs. TAS-102 und Regorafenib, RAS-Status, und Dauer der metastasierten Erkrankung.

#### **Analyse kontinuierlicher Daten**

Die longitudinale Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu jedem Zyklus im Vergleich zu Baseline wurde mittels eingeschränkter Maximum-Likelihood-basiertem gemischtem Modell mit Messwiederholungen (MMRM) unter Einschluss der Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Visite, des Baseline-Werts und der Stratifikationsfaktoren als feste Effekte analysiert.

Die Ergebnisse der MMRM-Analyse werden als adjustierte Mittelwertdifferenz (least squares mean difference) mit 95 %-Konfidenzintervall und p-Wert für alle Behandlungszyklen bis einschließlich Zyklus 4 (letzter Zeitpunkt mit mindestens 20 Patienten in einem der Behandlungsarme) ausgewertet. Zusätzlich werden jeweils standardisierte Mittelwertdifferenzen inklusive 95 %-KI in Form von Hedges' g zur Beurteilung der klinischen Relevanz des Effekts dargestellt. Je nach Effektrichtung wird eine Irrelevanzschwelle von 0,2 bzw. -0,2 für das 95 %-KI von Hedges' g herangezogen.

#### **Nachbeobachtung**

Die dargestellten Ergebnisse beruhen auf dem finalen Datenschnitt vom 24. Juni 2022 mit einem medianen endpunktspezifischen Follow-up von 2,8 Monaten im Fruquintinib-Arm und 1,9 Monaten im Placebo-Arm.

#### **Validität und Patientenrelevanz**

Patienten in der vorliegenden Indikation haben ein metastasiertes Kolorektalkarzinom und leiden häufig an krankheitsbedingten Symptomen wie Bauchschmerzen, Stuhldrang, Blutungen

und Verstopfung. Sie leiden zudem häufig unter Nebenwirkungen der letzten Behandlung, welche die Lebensqualität zusätzlich beeinträchtigen können. Häufige Nebenwirkungen von Therapien, die in späteren Linien zum Einsatz kommen, sind Übelkeit, Erbrechen, verringerter Appetit, Durchfall, Bauchschmerz, Fieber, Hand-Fuß-Syndrom, Asthenie, Anorexia, Dyphonie, Bluthochdruck, Mundschleimhautentzündung, Hautausschlag und Zytopenie (8, 9). Die Lebensqualität wird in dieser fortgeschrittenen Therapiesituation überdies durch eine schnelle Krankheitsprogression negativ beeinflusst (13).

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität (27).

Der in der Studie FRESCO-2 eingesetzte Fragebogen EORTC QLQ-C30 ist ein validiertes und etabliertes Messinstrument zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Symptomatik in der Onkologie (17) und als solches durch den G-BA im Anwendungsgebiet metastasiertes Kolorektalkarzinom anerkannt (38).

### **Qualitätsadjustierte Zeit ohne Symptome oder Toxizität (Q-TWiST)**

#### ***Operationalisierung***

Der Endpunkt qualitätsadjustierte Zeit ohne Symptome und Toxizität (Q-TWiST) beschreibt die lebensqualitätsadjustierte Überlebenszeit der Patienten, die anhand der Krankheitskontrolle und schweren unerwünschten Ereignissen beurteilt wird (40, 41).

Der Wirksamkeit und Sicherheit von Fruquintinib+BSC im Vergleich zu Placebo+BSC in Bezug auf die lebensqualitätsadjustierte Überlebenszeit wurde anhand des Q-TWiST-Gesamtwerts und des Q-TWiST-Zugewinns beurteilt. Hierzu wurde die Dauer des Gesamtüberlebens (OS) in die drei diskreten Gesundheitszustände Toxizität (TOX), Zeit ohne Symptome oder Toxizität (TWiST) und „Rückfall“ (relapse, REL) unterteilt:

$$OS = TOX + TWiST + REL$$

TOX war definiert als Anzahl an Tagen, die der Patient mit einem unerwünschten Ereignis (UE) des CTCAE-Grades 3 oder 4 im Zeitraum zwischen Randomisierung und dem letzten Tag vor Eintreten der Progression verbrachte. Traten bei einem Patienten mehrere UE des CTCAE-Grades 3 oder 4 am selben Tag auf, wurde der Tag nur einmal gezählt. Bei Patienten, für die bis zur Progression kein UE des CTCAE-Grades 3 oder 4 dokumentiert wurde, wurde die Dauer der Toxizität mit 0 Tagen angesetzt. Patienten ohne Progression wurden am letzten Beobachtungszeitpunkt für den TOX-Zustand zensiert.

TWiST war definiert als Anzahl an Tagen, die der Patient ohne UE des CTCAE-Grades 3 oder 4 (Toxizität) im Zeitraum zwischen Randomisierung und dem letzten Tag vor Eintreten der Progression (Symptom) verbrachte. Patienten, die noch lebten und keine Krankheitsprogression

aufwiesen oder die zur Nachbeobachtung verloren gingen, wurden zum Zeitpunkt der letzten Tumorbeurteilung zensiert. TWiST entspricht somit der progressionsfreien Überlebenszeit (PFS) ohne Toxizität:

$$\text{TWiST} = \text{PFS} - \text{TOX}$$

REL war definiert als Zeit zwischen Progression und Tod oder Zensierung. Die Zensierung betraf Patienten, die am Ende der Nachbeobachtung noch lebten oder lost-to-follow-up waren, und erfolgte zum Zeitpunkt des letzten Kontakts. REL entspricht somit der Differenz aus OS und PFS:

$$\text{REL} = \text{OS} - \text{PFS}$$

### *Analyse*

Die mittlere Dauer der Gesundheitszustände wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Analyse geschätzt. Die 95 %-KI wurden mittels z-Methode, der p-Wert mittels Bootstrapping berechnet.

Die mittlere Dauer der Gesundheitszustände wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Analyse geschätzt. Die 95 %-KI wurden mittels z-Methode, der Standardfehler mittels Bootstrapping berechnet. Der Q-TWiST wurde durch Aufsummierung der Zeit in jedem der drei Zustände berechnet, gewichtet mit einem jeweiligen Nützlichkeitskoeffizienten ( $\mu$ ) zwischen 0 und 1:

$$\text{Q-TWiST} = (\mu_{\text{TOX}} \times \text{TOX}) + (\mu_{\text{TWiST}} \times \text{TWiST}) + (\mu_{\text{REL}} \times \text{REL}).$$

Gemäß Angaben aus der Literatur wurde in der Basisfallanalyse dem TWiST ein Koeffizient von 1,0 und den Zuständen TOX und REL ein Koeffizient von jeweils 0,5 zugewiesen (42). Ein Koeffizient von 0 entspricht dem Zustand des Todes, ein Koeffizient von 1 dem Zustand vollständiger Gesundheit (43).

### *Sensitivitätsanalyse*

Um die Robustheit der Ergebnisse zum Q-TWiST zu testen, wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, in der Toxizität als Auftreten von schwerwiegenden UE definiert war. Die Gesundheitszustände TOX, TWiST und REL waren folgendermaßen operationalisiert:

TOX war definiert als Anzahl an Tagen, die der Patient mit einem schwerwiegenden UE im Zeitraum zwischen Randomisierung und dem letzten Tag vor Eintreten der Progression verbrachte. Traten bei einem Patienten mehrere schwerwiegende UE am selben Tag auf, wurde der Tag nur einmal gezählt. Bei Patienten, für die bis zur Progression kein schwerwiegendes UE dokumentiert wurde, wurde die Dauer der Toxizität mit 0 Tagen angesetzt. Patienten ohne Progression wurden am letzten Beobachtungszeitpunkt für den TOX-Zustand zensiert.

TWiST war definiert als Anzahl an Tagen, die der Patient ohne schwerwiegendes UE (Toxizität) im Zeitraum zwischen Randomisierung und dem letzten Tag vor Eintreten der Progression (Symptom) verbrachte. Patienten, die noch lebten und keine Krankheitsprogression

aufwiesen oder die zur Nachbeobachtung verloren gingen, wurden zum Zeitpunkt der letzten Tumorbeurteilung zensiert.

REL war definiert als Zeit zwischen Progression und Tod oder Zensierung. Die Zensierung betraf Patienten, die am Ende der Nachbeobachtung noch lebten oder lost-to-follow-up waren, und erfolgte zum Zeitpunkt des letzten Kontakts.

Q-TWiST-Gesamtwerts und des Q-TWiST-Zugewinn wurden analog zur Primäranalyse berechnet.

Die dargestellten Ergebnisse beruhen auf dem finalen Datenschnitt vom 24. Juni 2022.

### ***Validität und Patientenrelevanz***

Der Q-TWiST ist ein Endpunkt, der aus Perspektive der Ärzte sowie der Patienten eine Abwägung zwischen „gutem“ (progressionsfreien) Überleben und unerwünschten Ereignissen, welche die Lebensqualität einschränken, ermöglicht. Der Q-TWiST vereint somit die Dauer und Qualität der verbleibenden Überlebenszeit und erlaubt eine Bewertung des klinischen Nutzen-Risiko-Verhältnisses von verfügbaren Therapien (42).

Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) und die Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) würdigten die Verbesserung des Q-TWiST und die damit verbundene Aufrechterhaltung einer guten Lebensqualität als klinisch bedeutende und patientenrelevante Therapieziele beim vorbehandelten metastasierten Kolorektalkarzinom (44). Aufgrund der äußerst kurzen Überlebenszeit der Patienten und der damit verbundenen eingeschränkten Aussagekraft der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität hat der Endpunkt Q-TWiST in der vorliegenden Therapiesituation eine besondere Bedeutung. Der Endpunkt ist unabhängig von Rücklaufquoten und erfordert keine lange Nachbeobachtung, 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 ersten Auftreten einer Nebenwirkung untersucht wird, sondern die patientenindividuelle Dauer der Toxizität im Vordergrund steht.

Dies entspricht auch § 2 Satz 3 der AM-NutzenV, nach welcher der Nutzen eines Arzneimittels der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität, ist (27).

### **Sicherheit**

#### ***Operationalisierung***

Der Endpunkt Sicherheit umfasste folgende Operationalisierungen:

- Unerwünschte Ereignisse, die unter der Behandlung auftraten (TEAE, nachfolgend als UE bezeichnet)

- Nicht schwere UE (NCI CTCAE-Grad  $\leq 2$ )
- Schwere UE (NCI CTCAE-Grad  $\geq 3$ )
- Schwerwiegende UE
- UE, die zum Therapieabbruch führten
- UE, die zum Tod führten
- UE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse
- Schwere UE (NCI CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse
- Schwerwiegende UE ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse
- UE, die zum Therapieabbruch führten, ohne behandlungsbezogene Ereignisse
- UE von besonderem Interesse (AESI)
- Nicht schwere AESI (NCI CTCAE-Grad  $\leq 2$ )
- Schwere AESI (NCI CTCAE-Grad  $\geq 3$ )
- Schwerwiegende AESI

Ein UE war definiert als unerwünschte Reaktion eines Patienten, der mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielt. Jedes unvorteilhafte oder unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich anormaler Laborbefunde), jedes Symptom oder jede Erkrankung, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Verwendung der Studienmedikation auftraten, wurden somit unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit dem Arzneimittel als unerwünschtes Ereignis bewertet. Alle unerwünschten Ereignisse wurden durch den Prüfarzt erhoben und dokumentiert.

Als nicht schweres UE wurde jedes UE klassifiziert, das gemäß NCI CTCAE, Version 5.0 mit einem Schweregrad von 2 oder niedriger klassifiziert wurde.

Als schweres unerwünschtes Ereignis wurde jedes unerwünschte Ereignis klassifiziert, das gemäß NCI CTCAE, Version 5.0 mit einem Schweregrad von 3 oder höher klassifiziert wurde.

Als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis wurde jedes unerwünschte Ereignis klassifiziert, das tödlich oder lebensbedrohlich war, eine stationäre Behandlung oder deren Verlängerung erforderlich machte, zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung/Invalidität führte, eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler zur Folge hatte oder ein bedeutsames medizinisches Ereignis war.

Als erkrankungsbezogenes Ereignis wurde jedes schwere oder schwerwiegende unerwünschte Ereignis klassifiziert, das eindeutig oder mit hoher Wahrscheinlichkeit

- einen Progress oder eine Metastasierung des Kolorektalkarzinoms anzeigte,
- ein krankheitsbedingtes Symptom darstellte, oder

- auf eine andere Krebserkrankung zurückzuführen war.

Anhand Tabelle 14.3.1.2.1 des klinischen Studienberichts wurden folgende erkrankungsbezogene Ereignisse identifiziert:

<b>Erkrankungsbezogenes Ereignis (Preferred Term)</b>	<b>Zugehörige Systemorganklasse (SOC)</b>
Krankheitsprogression	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Maligne neoplastische Progression	Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)
Neoplastische Progression	Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)
Metastasiertes Kolorektalkarzinom	Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)
Tumorschmerz	Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)
Tumorinvasion	Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)
Metastase	Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)
Meningeosis neoplastica	Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)
Lebermetastasen	Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)
ZNS-Metastasen	Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)
Krebsschmerzen	Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)
Metastasierter Lungenkrebs	Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)

AESI wurden basierend auf standardisierten MedDRA-Abfragen (SMQ) in folgenden Kategorien zusammengefasst:

<b>AESI-Kategorie</b>	<b>Suchbegriffe (Suchstrategie)</b>
Dermatologische Toxizität	MedDRA SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“
Bluthochdruck	MedDRA SMQ „Bluthochdruck“ (eng)
Schilddrüsenfunktionsstörung	MedDRA SMQ „Schilddrüsenfunktionsstörung“ (breit)

Proteinurie	MedDRA SMQ „Proteinurie“ (eng)
Abnormale Leberfunktion	MedDRA SMQ „Arzneimittelbedingte Lebererkrankungen – umfassende Suche“ (eng)
Blutungen	MedDRA SMQ „Blutungen“ (eng)
Infektionen	MedDRA SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen
Embolische und thrombotische Ereignisse	MedDRA SMQ „Embolische und thrombotische Ereignisse“ (eng)
Gastrointestinale Perforation	MedDRA SMQ „Gastrointestinale Perforation“ (eng)
Verringerte linksventrikuläre Ejektionsfraktion	MedDRA SMQ „Herzinsuffizienz“ (eng)

Die für die AESI-Kategorien berücksichtigten PT sind in Appendix 3 des statistischen Analyseplans aufgeführt (45).

### **Kodierung**

UE wurden nach MedDRA Version 25.0 kodiert. Der Schweregrad der UE, einschließlich der Laboranomalien wurde nach NCI CTCAE, Version 5.0 klassifiziert.

Der Beobachtungszeitraum für UE war definiert als Zeitspanne von der Applikation der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum 37. Tag nach Applikation der letzten Dosis der Studienmedikation. Unerwünschte Ereignisse mit unbekanntem Beginn und unerwünschte Ereignisse, die vor der ersten Dosis der Studienmedikation begonnen, sich aber nach Behandlungsbeginn im Schweregrad verschlechtert hatten, wurden ebenfalls als UE berücksichtigt.

### **Analysen**

Die Analysen der unerwünschten Ereignisse basieren auf der Sicherheitspopulation. Diese umfasst Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Patienten, die nicht ihre zugewiesene Behandlung oder beide Behandlungen (d.h. sowohl Placebo als auch Fruquintinib) erhielten, wurden für die Auswertung der Sicherheitsendpunkte der ausschließlichen bzw. häufigeren tatsächlichen Behandlung zugeteilt.

Folgende Ereignisse werden dargestellt:

- UE als Gesamtrate, als Gesamtrate ohne erkrankungsbezogene Ereignisse, sowie UE nach Organsystemen (SOC) und Einzelereignissen (PT), die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- Nicht schwere UE (NCI CTCAE-Grad  $\leq 2$ ) als Gesamtrate



- Schwere UE (NCI CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) als Gesamtrate, als Gesamtrate ohne erkrankungsbezogene Ereignisse, sowie nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- Schwerwiegende UE als Gesamtrate, als Gesamtrate ohne erkrankungsbezogene Ereignisse, sowie nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- UE, die zum Abbruch der Studienbehandlung führten, als Gesamtrate, als Gesamtrate ohne erkrankungsbezogene Ereignisse, sowie nach SOC und PT
- UE, die zum Tod führten, als Gesamtrate sowie nach SOC und PT
- UE von besonderem Interesse (AESI) als Gesamtrate (AESI-Kategorien)
- Nicht schwere AESI (NCI CTCAE-Grad  $\leq 2$ ) als Gesamtrate (AESI-Kategorien)
- Schwere unerwünschte AESI (NCI CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) als Gesamtrate (AESI-Kategorien)
- Schwerwiegende AESI als Gesamtrate (AESI-Kategorien)

Für alle Gesamtraten und Ereignisse auf SOC- und PT-Ebene (ausgenommen UE, die zum Abbruch der Studienbehandlung und UE, die zum Tod führten) wurde die mediane Zeit für jede Behandlungsgruppe anhand der Kaplan-Meier-Analyse bestimmt. Das Hazard Ratio des Behandlungseffekts und die zugehörigen 95 %-KIs wurden anhand eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells mit den Stratifikationsfaktoren und der Behandlungsgruppe als Kovariaten geschätzt. Zur Bestimmung des zweiseitigen p-Wertes wurden die Sicherheitsendpunkte beider Behandlungsarme mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests verglichen. Stratifikationsfaktoren waren vorherige Therapie mit TAS-102 vs. Regorafenib vs. TAS-102 und Regorafenib, RAS-Status (Wildtyp vs. Mutation) und Dauer der metastasierten Erkrankung. Patienten ohne Ereignis wurden zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Beobachtung zensiert.

Für die Endpunkte UE, die zum Abbruch der Studienbehandlung führten, und UE, die zum Tod führten, werden die jeweiligen Ereignisse auf SOC- und PT-Ebene deskriptiv dargestellt.

### ***Beobachtungszeitraum***

Die dargestellten Ergebnisse beruhen auf dem finalen Datenschnitt vom 24. Juni 2022 mit einem medianen endpunktspezifischen Follow-up von 3,9 Monaten im Fruquintinib-Arm und 2,8 Monaten im Placebo-Arm.

### ***Validität und Patientenrelevanz***

Eine Betrachtung der mit einer medizinischen Intervention einhergehenden unerwünschten Ereignisse ist für eine Nutzen-Risiko-Analyse unerlässlich und wird im Rahmen klinischer Studien regelhaft und standardisiert durchgeführt. Unerwünschte Ereignisse können zu einer Verkürzung der Lebenserwartung, Erhöhung der Morbidität oder Beeinträchtigung der

Lebensqualität führen. Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität (27).

#### 4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung<sup>5</sup> erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>6</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen

<sup>5</sup> Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

<sup>6</sup> Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität<sup>7,5</sup> erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik  $\geq 0,05$ ), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

*Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Nicht zutreffend.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

*Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben wurden folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt:

- Schätzung des Behandlungseffekts in der ITT-Population unter Verwendung eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells, in dem die Stratifizierungsfaktoren und die Behandlungsgruppe als Kovariaten in das Modell einbezogen wurden

---

<sup>7</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

- Schätzung des Behandlungseffekts in der ITT-Population unter Verwendung eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells und stratifizierten Log-Rank-Tests mit den im Prüfbogen erfassten Stratifizierungsfaktoren
- Schätzung des Behandlungseffekts in der ITT-Population unter Verwendung eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells, in dem die im Prüfbogen erfassten Stratifikationsfaktoren und die Behandlungsgruppe als Kovariaten in das Modell einbezogen wurden
- Schätzung des Behandlungseffekts in der ITT-Population, wobei Probanden mit COVID-19 als primäre Todesursache einen Tag vor dem Sterbedatum zensiert wurden
- Schätzung des Behandlungseffekts in der Per-Protokoll (PP)-Population
- Schätzung des Behandlungseffekts in der PP-Population unter Verwendung eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells, in dem die Stratifizierungsfaktoren und die Behandlungsgruppe als Kovariaten in das Modell einbezogen wurden
- Schätzung des Behandlungseffekts in der PP-Population unter Verwendung eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells und stratifizierten Log-Rank-Tests mit den im Prüfbogen erfassten Stratifizierungsfaktoren
- Schätzung des Behandlungseffekts in der ITT-Population unter Verwendung eines multivariaten Cox-Proportional-Hazard-Modells mit den Stratifikationsfaktoren, die als Kovariaten in das Modell einbezogen wurden, und Adjustierung für Schlüsselfaktoren; für die Aufnahme und den Ausschluss der Variablen wurde ein Signifikanzniveau von  $\alpha=0,15$  festgelegt.
- Schätzung des Behandlungseffekts in der ITT-Population, basierend auf den ersten 480 Todesfällen; Patienten, die später verstarben, wurden am Tag vor dem Sterbetag zensiert.
- Schätzung des Behandlungseffekts in der ITT-Population, wobei Patienten mit antineoplastischer Folgetherapie zum Zeitpunkt des Beginns der antineoplastischen Folgetherapie zensiert wurden

In allen Sensitivitätsanalysen wurde der zweiseitige p-Wert mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests berechnet.

#### 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 0).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

*Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Um mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken, wurden Subgruppenanalysen der Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Symptomatik (EORTC QLQ-C30), Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30), qualitätsadjustierte Zeit ohne Symptome oder Toxizität (Q-TWiST) und der Sicherheitsendpunkte (UE-Gesamtraten, UE von besonderem Interesse und UE auf SOC/PT-

Level) für die in Tabelle 4-4 aufgeführten Subgruppenmerkmale durchgeführt, sofern die resultierenden Subgruppen mindestens 10 Patienten (mit Ereignis) umfassten.

Tabelle 4-4: Untersuchte Subgruppenmerkmale in der Studie FRESCO-2

Subgruppenmerkmal	Kategorien
Alter	< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre
Geschlecht	männlich vs. weiblich
Abstammung*	kaukasisch vs. asiatisch vs. schwarz oder afroamerikanisch vs. andere
Geografische Region	Nord-Amerika vs. Europa vs. Asien
ECOG-Performance Status	0 vs. 1
Dauer der metastasierten Erkrankung	≤ 18 Monate vs. >18 Monate
Lokalisation des Primärtumors bei Erstdiagnose	Kolon vs. Rektum vs. Kolon und Rektum
RAS-Status	WT vs. Mutation
BRAF-Status	WT vs. V600E-Mutation vs. andere
Mikrosatelliten/Mismatch-Reparatur-Status*	mikrosatelliten-stabil (MSS) und/oder profiziente Mismatch-Reparatur (pMMR) vs. hohe Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) und/oder defiziente Mismatch-Reparatur (dMMR)
Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien	≤ 3 vs. > 3
Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien zur Behandlung der metastasierten Erkrankung	≤ 3 vs. > 3
Vorbehandlung mit einem VEGF-Inhibitor	ja vs. nein
Vorbehandlung mit einem EGFR-Inhibitor	ja vs. nein
Vorbehandlung mit TAS-102 und/oder Regorafenib	TAS102 vs. Regorafenib vs. TAS-102 und Regorafenib
Lebermetastasen zu Studienbeginn	ja vs. nein
Vorbehandlung mit EGFR/VEGF Inhibitoren*	keine Anti-VEGF und keine Anti-EGFR-Therapie vs. Anti-VEGF- oder Anti-EGFR-Therapie oder beides (Anti-VEGF- und keine Anti-EGFR-Therapie, keine Anti-VEGF- und eine Anti-EGFR-Therapie, Anti-VEGF und Anti-EGFR-Therapie)
Vorbehandlung mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor bei Patienten mit MSS-H/dMMR	ja vs. nein
Vorbehandlung mit einem BRAF-Inhibitor bei Patienten mit BRAF V600E-Mutation*	ja vs. nein
Stelle des Primärtumors bei Erstdiagnose*	Kolon links vs. Kolon rechts vs. Kolon links und rechts vs. Kolon unbekannt vs. Rektum vs. unbekannt
Anzahl an metastasierten Organen außer Kolon und Rektum	1 vs. ≥ 2
Anzahl an metastasierten Organen	1 vs. ≥ 2
Body Mass Index	< 18,5, ≥ 18,5 bis < 24, ≥ 24
*: nicht durchgeführt aufgrund geringer Patientenzahl in mindestens einer der Subgruppenausprägungen	

Für die Subgruppenanalysen der Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Symptomatik (EORTC QLQ-C30), Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) und der Sicherheitsendpunkte wurde für jedes Subgruppenmerkmal zunächst ein Interaktionstest anhand eines unstratifizierten Cox-Regressionsmodells mit den Stratifikationsfaktoren vorherige Therapie mit TAS-102 vs. Regorafenib vs. TAS-102 und Regorafenib, RAS-Status und Dauer der metastasierten Erkrankung, sowie der Behandlungsgruppe als Kovariablen durchgeführt. Anschließend wurde der Behandlungseffekt von Fruquintinib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC für die jeweiligen Subgruppenausprägungen anhand des oben genannten Cox-Regressionsmodells geschätzt.

Für den Endpunkt Q-TWiST war die Durchführung von Interaktionstests nicht möglich, da es sich hierbei um ein zweistufiges Schätzverfahren handelt. Für die Subgruppenanalysen des Q-TWiST wurde die mittlere Dauer der Gesundheitszustände mit Hilfe der Kaplan-Meier-Analyse geschätzt. Die 95 %-Konfidenzintervalle wurden mittels z-Methode, die Standardfehler mittels Bootstrapping berechnet. Das Bootstrap-Verfahren wurde für jede Subgruppenausprägung durchgeführt.

### **Rationale**

Die Wahl der Subgruppen und der jeweiligen Trennpunkte wird nachfolgend begründet.

#### ***Alter***

Das Alter ist der wesentliche Risikofaktor für die Entwicklung von Darmkrebs. Mehr als die Hälfte der Patienten erkrankt jenseits des 70. Lebensjahres, nur etwa 10 % der Krebserkrankungen treten vor dem 55. Lebensjahr auf. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 75 (Frauen) bzw. 71 Jahren (Männer) (46). Darüber hinaus ist Alter ein wichtiger prognostischer Faktor. Patienten ab 60 Jahre haben im Vergleich zu jüngeren und fitteren Patienten ein deutlich höheres krebsspezifisches Mortalitätsrisiko (47, 48).

Für die Subgruppenanalysen wurden die Alterskategorien „< 65 Jahre“ vs. „≥ 65 Jahre“ untersucht.

#### ***Geschlecht***

Männer haben im Vergleich zu Frauen ein höheres Risiko an Darmkrebs zu erkranken. Im Jahr 2020 lag die Neuerkrankungsrate bei Männern 74,4 und bei Frauen 57,5 je 100.000 Personen (46). Das Geschlecht beeinflusst überdies den Krankheitsverlauf von Darmkrebspatienten. So haben Frauen im Vergleich zu Männern eine bessere Prognose (49, 50), obgleich Frauen häufiger an rechtsseitigem Darmkrebs leiden, der mit einer kürzeren Überlebenszeit verbunden ist (siehe auch Subgruppenmerkmal „Lokalisation/Stelle des Primärtumors bei Erstdiagnose“) (51-53). Ursächlich hierfür ist vermutlich die protektive Wirkung von Östrogen (54). Weiterhin haben Frauen durchschnittlich eine niedrigere Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio (NLR), die sich positiv auf den Krankheitsverlauf auswirkt (55).



### ***Geografische Region und Abstammung***

Geografische Region und Abstammung sind eng miteinander verknüpft und haben einen wesentlichen Einfluss auf das Darmkrebsrisiko und die Prognose der Patienten. Personen aus Industrieländern haben das höchste Risiko ein Kolorektalkarzinom zu entwickeln. Regionen mit den höchsten Inzidenzen sind Australien/Neuseeland (altersstandardisierte Inzidenzrate/100.000 Personen: 36,7), Nordeuropa (32,1), Südeuropa (31,6), Westeuropa (28,8), Mittel- und Osteuropa (28,8), Ostasien (26,5) und Nordamerika (26,2), während in Südasien (4,9), Westafrika (6,4), Zentralafrika (7,5), Ostafrika (7,7), Nordafrika (9,2) und Mittelamerika (11,0) die wenigsten Neuerkrankungen auftreten. Die großen Unterschiede sind auf den Lebensstil in den Industrieländern zurückzuführen, der überdurchschnittlich oft durch Fettleibigkeit, mangelnde Bewegung, Verzehr von rotem Fleisch, Alkohol- und Tabakkonsum geprägt ist. In Bezug auf die Mortalitätsrate fallen die geografischen Unterschiede durch Krebsfrüherkennungsprogramme und Zugang zu neuen Behandlungen in den Industrieländern deutlich geringer aus (56).

Weiterhin belegen Daten aus dem US-amerikanischen SEER-Programm, dass Afroamerikaner im Vergleich zu anderen Bevölkerungsgruppen deutlich häufiger an Darmkrebs erkranken und daran versterben. Hauptursache hierfür ist wahrscheinlich der durchschnittlich niedrigere sozioökonomische Status und der damit ungesündere Lebensstil der afroamerikanischen Bevölkerung (57). Aber auch ein ungünstiger genetischer Hintergrund wird als Risikofaktor diskutiert (58).

Das Subgruppenmerkmal Geografische Region wurde in den Kategorien „Nord-Amerika“ vs. „Europa“ vs. „Asien“ untersucht. Für das Merkmal Abstammung wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt, da die Anforderung in Bezug auf die Anzahl der Patienten in den jeweiligen Subgruppenausprägungen nicht erfüllt war.

### ***ECOG-Performance Status***

Der ECOG-Performance Status (ECOG-PS) beschreibt den physischen Zustand von Krebspatienten und dient der Quantifizierung des allgemeinen Wohlbefindens und der Einschränkungen bei Aktivitäten des alltäglichen Lebens. Patienten mit einem ECOG-PS von 0 sind in ihrer Aktivität nicht eingeschränkt, wohingegen ein ECOG-PS von 1 mit Einschränkungen bei körperlicher Arbeit verbunden ist. Patienten, die einen ECOG-PS von 2 aufweisen, sind in ihrer Leistungsfähigkeit erheblich eingeschränkt und nicht mehr arbeitsfähig (59). Bei Patienten mit refraktärem, metastasiertem Kolorektalkarzinom ist ein ECOG-PS von 1 und 2 mit einer signifikant schlechteren Prognose verbunden (60).

Der ECOG-PS wurde für die Subgruppenanalysen in den Kategorien 0 vs. 1 untersucht.

### ***Dauer der metastasierten Erkrankung***

Es ist plausibel anzunehmen, dass stark vorbehandelte Patienten, deren Diagnose eines metastasierten Kolorektalkarzinoms nicht lange zurückliegt, an einem aggressiv wachsenden Tumor leiden und auf die Vortherapien nicht gut angesprochen haben. Umgekehrt werden Tumore von Patienten mit längerer Krankheitsgeschichte als weniger aggressiv eingestuft.

Ergebnisse eines Härtefallprogramms beim stark vorbehandelten, metastasierten Kolorektalkarzinom zeigten, dass Patienten mit mehr als 18-monatiger Dauer der Vorbehandlung ein längeres Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben erreichten als Patienten, deren Erstlinienbehandlung  $\leq 18$  Monate zurücklag (61).

Die Dauer der metastasierten Erkrankung wurde in den Kategorien „ $\leq 18$  Monate“ vs. „ $> 18$  Monate“ untersucht.

### ***Lokalisation des Primärtumors bei Erstdiagnose und Stelle des Primärtumors bei Erstdiagnose***

Unter dem Begriff Kolorektalkarzinom werden Krebserkrankungen des Dickdarms (Kolon) und des Mastdarms (Rektum) zusammengefasst (ICD-10-Code: C18-C20) (62). Bei Dickdarmkrebs wird je nach Lage des Primärtumors zwischen rechtsseitigen (proximalen) und linksseitigen (distalen) Kolonkarzinomen unterschieden. Zökum (Blinddarm), Colon ascendens (aufsteigendes Kolon) und die proximalen zwei Drittel des Colon transversum (querverlaufendes Kolon) werden dem rechtsseitigen Kolon, das distale Drittel des Colon transversum, Colon descendens (absteigendes Kolon) und Colon sigmoideum (Sigmadarm) dem linksseitigen Kolon zugeordnet (63, 64). Als Rektumkarzinome werden gemäß Union Internationale Contre le Cancer (UICC) Tumore definiert, deren aboraler Rand bei der Messung mit dem starren Rektoskop 16 cm oder weniger von der Anokutanlinie entfernt ist (65).

Das Kolon- und das Rektumkarzinom haben Ähnlichkeiten in Bezug auf Krankheitsursache/Risikofaktoren, Symptome und Histologie (31). Unterschiede gibt es allerdings in der Karzinogenese und dem molekularen Profil, vor allem zwischen dem proximalen Kolonkarzinom und dem Rektumkarzinom. Das Kolon- und das Rektumkarzinom unterscheiden sich überdies in der präoperativen, operativen und adjuvanten Therapiestrategie. Beispielsweise können Patienten mit Rektumkarzinom von einer neoadjuvanten Strahlen- oder Radiochemotherapie profitieren, wohingegen die Wirksamkeit neoadjuvanter Maßnahmen für Patienten mit Kolonkarzinom nicht belegt ist. Zudem ist die operative Resektion eines Rektumkarzinoms in der Regel deutlich anspruchsvoller und mit einer höheren Morbidität und Mortalität verbunden als Resektion eines Kolonkarzinoms (66).

Signifikante Unterschiede bestehen auch zwischen dem rechts- und dem linksseitigen Kolonkarzinom. Rechtsseitige Tumore werden häufiger bei älteren Patienten und Frauen beobachtet. Sie breiten sich vergleichsweise häufig in benachbartes Gewebe und Organe aus (T4), sind CIMP-positiv und mikrosatelliteninstabil. Immuntherapien kommen daher häufiger bei rechtsseitigem Kolorektalkarzinom zum Einsatz. Patienten mit linksseitigem Kolonkarzinom hingegen sind häufiger jünger und männlich. Die Tumore sind überdies oftmals CIN-positiv und sprechen bei RAS-Wildtyp-Patienten gut auf eine Therapie mit einem EGFR-Inhibitor an (52, 67, 68). Zahlreiche Studien belegen, dass Patienten mit linksseitigem Kolorektalkarzinom eine bessere Prognose haben als Patienten mit rechtsseitigem Kolorektalkarzinom (51-53). Dieses Phänomen ist unabhängig von Alter, Geschlecht, Krankheitsstadium, Tumorgöße und Lymphknotenbeteiligung, sondern liegt womöglich in der unterschiedlichen Embryogenese der Darmabschnitte begründet (52).

Das Subgruppenmerkmal Lokalisation des Primärtumors bei Erstdiagnose wurde in den Kategorien „Kolon“ vs. „Rektum“ vs. „Kolon und Rektum“ untersucht. Für das Merkmal Stelle des Primärtumors bei Erstdiagnose waren die Anforderungen bezüglich der Anzahl an Patienten in den jeweiligen Subgruppenausprägungen nicht erfüllt, weshalb hierfür keine Subgruppenanalysen durchgeführt wurden.

### ***RAS-Status und Vorbehandlung mit einem EGFR-Inhibitor***

In etwa der Hälfte der Darmkrebsfälle wird eine Mutation im Kirsten-Ratten-Sarkom-Gen (KRAS, 40 %) oder Neuroblastoma RAS (NRAS, 5-10 %) gefunden (69, 70). RAS-Mutationen sind ein negativer Prädiktor für das Ansprechen auf eine Anti-EGFR-Therapie und werden mit einer aggressiveren Tumorbiologie und, insbesondere bei mikrosatellitenstabilem Kolorektalkarzinom, mit einer schlechteren Prognose in Verbindung gebracht (71-75). Dementsprechend sollen Patienten mit metastasierter Erkrankung, die einen RAS-Wildtyp und eine linksseitige Lokalisation des Primärtumors (Kolonkarzinom) aufweisen, in der Erstlinientherapie bevorzugt mit einer Chemotherapie-Doublette, bestehend aus einem Fluoropyrimidin plus Oxaliplatin oder Irinotecan, in Kombination mit einer Anti-EGFR-Therapie, behandelt werden. Patienten mit RAS-wildtypischem und rechtsseitigem Kolonkarzinom hingegen profitieren nicht von einer Anti-EGFR-Therapie und sollten eine Fluoropyrimidin-basierte Chemotherapie-Kombination plus Bevacizumab behandelt werden. (63, 76).

Der RAS-Status wurde in den Kategorien „Wildtyp“ vs. „Mutation“, die Vorbehandlung mit einem EGFR-Inhibitor in den Kategorien „ja“ vs. „nein“ untersucht.

### ***BRAF-Status und Vorbehandlung mit einem BRAF-Inhibitor bei Patienten mit BRAF V600E-Mutation***

8 bis 12 % der Darmkrebspatienten tragen eine Mutation im BRAF-Gen (69). Mit einem Anteil von über 90 % ist BRAF V600E die häufigste BRAF-Mutation. Sie tritt häufiger bei Frauen, Älteren, rechtsseitigem Kolonkarzinom und kaukasischen Patienten auf und ist ein starker negativer prognostischer Faktor beim metastasierten Kolorektalkarzinom (69, 76). Patienten mit BRAF V600E-Mutation sprechen im Vergleich zu Patienten ohne BRAF-Mutation schlecht auf eine Chemotherapie an und sollen ab der zweiten Linie mit dem BRAF-Inhibitor Encorafenib in Kombination mit dem EGFR-Inhibitor Cetuximab behandelt werden. Nach Progress oder Unverträglichkeit stehen für die Patienten keine weiteren zielgerichteten Therapien zur Verfügung (69, 76).

Das Subgruppenmerkmal BRAF-Status wurden in den Kategorien „Wildtyp“ vs. „V600E-Mutation“ vs. „andere“ untersucht. Für das Merkmal Vorbehandlung mit einem BRAF-Inhibitor bei Patienten mit BRAF V600E-Mutation waren die Anforderungen bezüglich der Anzahl an Patienten in den jeweiligen Subgruppenausprägungen nicht erfüllt, weshalb hierfür keine Subgruppenanalysen durchgeführt wurden.

### ***Mikrosatelliten/Mismatch-Reparatur-Status und Vorbehandlung mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor bei Patienten mit MSS-H/dMMR***

Kolorektalkarzinome mit einer hohen Mikrosatelliteninstabilität (MSI, MSI-H) weisen Mutationen in den Genen des DNA-Reparatursystems und somit eine defiziente Mismatch-Reparatur auf (dMMR). MSI-Tumore mit dMMR haben einen Anteil von 10 bis 15 % an allen sporadischen Darmkrebsfällen (77, 78). Sie zeichnen sich durch eine muzinöse Histologie und hohe lymphozytäre Infiltration aus und finden sich meist im rechtsseitigen Kolon sowie in einem frühen Krankheitsstadium (79). Der MMR-Status ein wichtiger prädiktiver Faktor beim metastasierten Kolorektalkarzinom, weshalb dieser bei allen neu diagnostizierten Patienten untersucht werden sollte. Für die Erstlinienbehandlung von Patienten mit dMMR/MSI-H-positivem Kolorektalkarzinom empfehlen die Leitlinien den Immuncheckpoint-Inhibitor Pembrolizumab (31, 76). Nach Vorbehandlung mit einer Chemotherapie kann ab der zweiten Therapielinie die Kombination aus dem Immuncheckpoint-Inhibitor Nivolumab und Ipilimumab eingesetzt werden, insbesondere bei Patienten, die zuvor kein Pembrolizumab erhalten haben. Patienten mit mikrosatellitenstabilem, metastasiertem Kolorektalkarzinom hingegen profitieren nicht von einer Therapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor und werden i.d.R. mittels Fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie behandelt (63, 76).

Da die Anforderung in Bezug auf die Anzahl der Patienten in den jeweiligen Subgruppenausprägungen nicht erfüllt war, wurde für das Merkmal Mikrosatelliten/Mismatch-Reparatur-Status keine Subgruppenanalyse durchgeführt. Die Vorbehandlung mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor bei Patienten mit MSS-H/dMMR wurden in den Kategorien „ja“ vs. „nein“ untersucht.

#### ***Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien und Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien zur Behandlung der metastasierten Erkrankung***

Patienten in der vorliegenden Indikation leiden an einem metastasierten Kolorektalkarzinom und haben alle zur Verfügung stehenden Standard-Chemotherapien auf Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-Basis bereits erhalten. Mehr als 90 % der Studienteilnehmer waren darüber hinaus mit der Chemotherapie Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) vorbehandelt. Patienten mit einer hohen Anzahl an vorherigen Chemotherapien sind in der Regel häufiger Chemotherapie-refraktär und leiden bereits länger an (metastasiertem) Darmkrebs. Es gibt zudem Hinweise darauf, dass diese Patienten schlechter auf eine Behandlung mit TAS-102 ansprechen (61).

Die Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien und die Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien zur Behandlung der metastasierten Erkrankung wurde jeweils in den Kategorien „≤ 3“ vs. „> 3“ untersucht.

#### ***Vorbehandlung mit einem VEGF-Inhibitor***

Die VEGF/VEGFR-Signalwege spielen eine wichtige Rolle in der Angiogenese und Lymphangiogenese von Darmkrebs (80). Hohe Plasmaspiegel von VEGF-A sind mit einer kurzen Gesamtüberlebenszeit und progressionsfreien Zeit verbunden (81). Die Blockade von VEGF/VEGFR stellt daher ein wichtiges Target in der Behandlung des Kolorektalkarzinoms dar. In der vorliegenden Indikation sind Patienten mit einer Anti-VEGF-Therapie (zumeist Bevacizumab) vorbehandelt.

Da die Anforderung in Bezug auf die Anzahl der Patienten in den jeweiligen Subgruppenausprägungen nicht erfüllt war, wurde für das Merkmal Vorbehandlung mit einem VEGF-Inhibitor keine Subgruppenanalyse durchgeführt.

### ***Vorbehandlung mit TAS-102 und/oder Regorafenib***

TAS-102 und Regorafenib sind zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom zugelassen, die bereits mit verfügbaren Standard-Chemotherapien auf Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-Basis sowie einer Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Therapie behandelt wurden. Die vorliegende Indikation bezieht sich auf Patienten, die unter TAS-102 und/oder Regorafenib einen Progress hatten oder für diese Substanzen nicht infrage kommen. Daten aus dem Versorgungsalltag zeigen, dass die Prognose von Patienten nach einer Vorbehandlung mit TAS-102 mit einer medianen Gesamtüberlebenszeit von 2 bis 4 Monaten sehr ungünstig ist (11, 82).

Das Subgruppenmerkmal Vorbehandlung mit TAS-102 und/oder Regorafenib wurde in den Kategorien „TAS-102“ vs. „Regorafenib“ vs. „TAS-102 und Regorafenib“ untersucht.

### ***Lebermetastasen zu Studienbeginn***

Die Leber ist das Organ, das bei Darmkrebs am häufigsten von Metastasen befallen ist. Im Verlauf der Erkrankung sind bei bis zu 50 % der Patienten Lebermetastasen nachweisbar, die als Haupttodesursache gelten (83). In den vergangenen Jahrzehnten hat sich die Prognose dieser Patientenpopulation durch wirksamere Chemotherapien, erweiterte Indikationen zur Operation, verbesserte Operationstechniken sowie lokale Therapiemöglichkeiten jedoch stetig verbessert (84). In bis zu 25 % der Fälle ist bei synchron hepatisch metastasiertem, kolorektalem Karzinom eine Heilung möglich (85, 86), obgleich in der vorliegenden Indikation ausschließlich ein palliativer Therapieanspruch besteht.

Das Subgruppenmerkmal Lebermetastasen zu Studienbeginn wurde in den Kategorien „ja“ vs. „nein“ untersucht.

### ***Vorbehandlung mit EGFR/VEGF-Inhibitoren***

Die Bedeutung der Vorbehandlung mit EGFR/VEGF-Inhibitoren wurde bereits dargestellt. Da die Anforderung in Bezug auf die Anzahl der Patienten in den jeweiligen Subgruppenausprägungen nicht erfüllt war, wurde für das Merkmal Vorbehandlung mit EGFR/VEGF-Inhibitoren keine Subgruppenanalyse durchgeführt.

### ***Anzahl an metastasierten Organen und Anzahl an metastasierten Organen außer Kolon und Rektum***

Das Kolorektalkarzinom metastasiert am häufigsten in die Leber, die Lunge, in entfernte Lymphknoten und in das Bauchfell (87). Metastasen können bereits bei der Erstdiagnose vorliegen (synchrone Metastasierung) oder sich zu einem späteren Zeitpunkt entwickeln (metachrone Metastasierung). Eine Beteiligung mehrerer Organe ist, ebenso wie die metachrone Metastasierung, mit einer schlechteren Prognose verbunden (76, 88).

Die Subgruppenmerkmale Anzahl an metastasierten Organen und Anzahl an metastasierten Organen außer Kolon und Rektum wurden jeweils in den Kategorien „1“ vs. „ $\geq 2$ “ untersucht.

### ***Body Mass Index***

Übergewicht ist ein wesentlicher Risikofaktor für die Entstehung von Darmkrebs. Dementsprechend lässt das Darmkrebsrisiko durch eine Gewichtsabnahme und regelmäßige Bewegung deutlich reduzieren (89). Die Frage zur Bedeutung des Body Mass Index (BMI) für die Prognose von Darmkrebspatienten ist bis heute allerdings ungeklärt (90-92).

Das Subgruppenmerkmal Body Mass Index wurde in den Kategorien „ $< 18,5$ “ vs. „ $\geq 18,5$  bis  $< 24$ “ vs. „ $\geq 24$ “ untersucht.

### **4.2.5.6 Indirekte Vergleiche**

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen<sup>8</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>9</sup> oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)<sup>10</sup> und Rücker (2012)<sup>11</sup> vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten

---

<sup>8</sup> Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: [http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202\\_IQWiG\\_GMDs\\_IBS\\_DR.pdf](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWiG_GMDs_IBS_DR.pdf).

<sup>9</sup> Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691.

<sup>10</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>11</sup> Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. *Res Synth Methods* 2012; 3(4): 312-324.

Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>12</sup>.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). (89, 93-95) Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen<sup>13, 14, 15</sup>

*Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:*

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*

---

<sup>12</sup> Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

<sup>13</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

<sup>14</sup> Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

<sup>15</sup> Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.



### 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

#### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

*Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:*

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-5: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
<b>FRESCO-2</b>	ja	nein*	abgeschlossen	<p><b>Studiendauer</b></p> <p><u>Screening</u> Screening-Phase mit zwei Visiten innerhalb von 28 Tagen bzw. 7 Tagen vor Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation (-28 bis -1, -7 bis -1)</p> <p><u>Behandlung und Nachbeobachtung</u> Die Behandlung erfolgt kontinuierlich an den Tagen 1 bis 21 eines 28-tägigen Behandlungszyklus. Die Therapie wurde fortgeführt bis zum Eintritt eines Progresses oder inakzeptabler Toxizität. Die mediane Behandlungsdauer betrug 3,1 Monate bzw. 3 Zyklen im Fruquintinib-Arm und 1,8 Monate bzw. 2 Zyklen im Placebo-Arm. Patienten wurden nach Behandlungsende alle 12 Wochen im Rahmen eines OS-Follow-up nachbeobachtet. Die mediane Nachbeobachtungsdauer lag bei 11,3 Monaten im Fruquintinib-Arm bzw. bei 11,2 Monaten im Placebo-Arm.</p> <p><b>Datenschnitte</b> Futility-Interimsanalyse nach 160 OS-Ereignissen, basierend auf dem Datenschnitt vom 24. September 2021 Finale Analyse nach 490 OS-Ereignissen, basierend auf dem Datenschnitt vom 24. Juni 2022</p>	<p>a) Fruquintinib + BSC</p> <p>b) Placebo + BSC</p>
<b>FRESCO</b>	ja	nein*	abgeschlossen	<p><b>Studiendauer</b></p> <p><u>Screening</u> Beginn: 21 Tage vor Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation Ende: Tag der ersten Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation</p>	<p>a) Fruquintinib + BSC</p> <p>b) Placebo + BSC</p>

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
				<u>Behandlung und Nachbeobachtung</u> Die Behandlung erfolgt kontinuierlich an den Tagen 1 bis 21 eines 28-tägigen Behandlungszyklus. Die Therapie wurde fortgeführt bis zum Eintritt eines Progresses oder inakzeptabler Toxizität. Die mediane Behandlungsdauer betrug 3,7 Monate bzw. 4 Zyklen im Fruquintinib-Arm und 1,8 Monate bzw. 3 Zyklen bzw im Placebo-Arm. Patienten wurden nach Behandlungsende alle 2 Monate im Rahmen eines OS-Follow-up nachbeobachtet. Die mediane Nachbeobachtungsdauer lag bei 13,3 Monaten im Fruquintinib-Arm bzw. bei 13,2 Monaten im Placebo-Arm. <b>Datenschnitte</b> Finale Analyse nach 297 OS-Ereignissen, basierend auf dem Datenschnitt vom 17. Januar 2017	
<b>2012-013-00CH1</b>	ja (supportiv)	nein*	abgeschlossen	<b>Studiendauer</b> <u>Screening</u> Beginn: 21 Tage vor Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation Ende: Tag der ersten Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation <u>Behandlung und Nachbeobachtung</u> Die Behandlung erfolgt kontinuierlich an den Tagen 1 bis 21 eines 28-tägigen Behandlungszyklus. Die Therapie wurde fortgeführt bis zum Eintritt eines Progresses oder inakzeptabler Toxizität. Patienten wurden nach Behandlungsende alle 2 Monate im Rahmen eines OS-Follow-up nachbeobachtet. <b>Datenschnitte</b>	a) Fruquintinib + BSC b) Placebo + BSC

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
				Primäre Analyse 6 Monate nach Einschluss des letzten Patienten, basierend auf dem ersten Datenschnitt vom 11. Februar 2015 Finale Analyse nach 57 OS-Ereignissen, basierend auf dem finalen Datenschnitt vom 04. November 2015	
* Sponsor der Studie war Hutchison Medipharma Limited					

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Die Angaben in Tabelle 4-5 haben den Stand vom 30. Mai 2024.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-5 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-6: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
FRESCO	<p>In die Studie wurden Patienten aus einem anderen Anwendungsgebiet eingeschlossen (Ausschlussgrund A1): Die Einschlusskriterien sahen keine Vorbehandlung mit Trifluridin/Tipiracil und/oder Regorafenib vor und es wurden auch keine Patienten eingeschlossen, die mit einer der Wirkstoffe vorbehandelt waren. Die Vorbehandlung mit EGFR- und VEGF-Inhibitoren war erlaubt, jedoch nicht erforderlich. Dementsprechend waren viele Patienten nicht mit Substanzen aus diesen Wirkstoffklassen vorbehandelt. Patienten mit einer vorherigen Anti-VEGFR-Therapie waren ausgeschlossen. In Bezug auf die Vortherapien entspricht die Studie nicht dem deutschen Versorgungskontext.</p>
2012-013-00CH1	<p>In die Studie wurden Patienten aus einem anderen Anwendungsgebiet eingeschlossen (Ausschlussgrund A1): Die Einschlusskriterien sahen keine Vorbehandlung mit Trifluridin/Tipiracil und/oder Regorafenib vor und es wurden auch keine Patienten eingeschlossen, die mit einer der Wirkstoffe vorbehandelt waren. Die Vorbehandlung mit EGFR- und VEGF-Inhibitoren war erlaubt, jedoch nicht erforderlich. Dementsprechend waren viele Patienten nicht mit Substanzen aus diesen Wirkstoffklassen vorbehandelt. In Bezug auf die Vortherapien entspricht die Studie nicht dem deutschen Versorgungskontext.</p>

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen*

Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

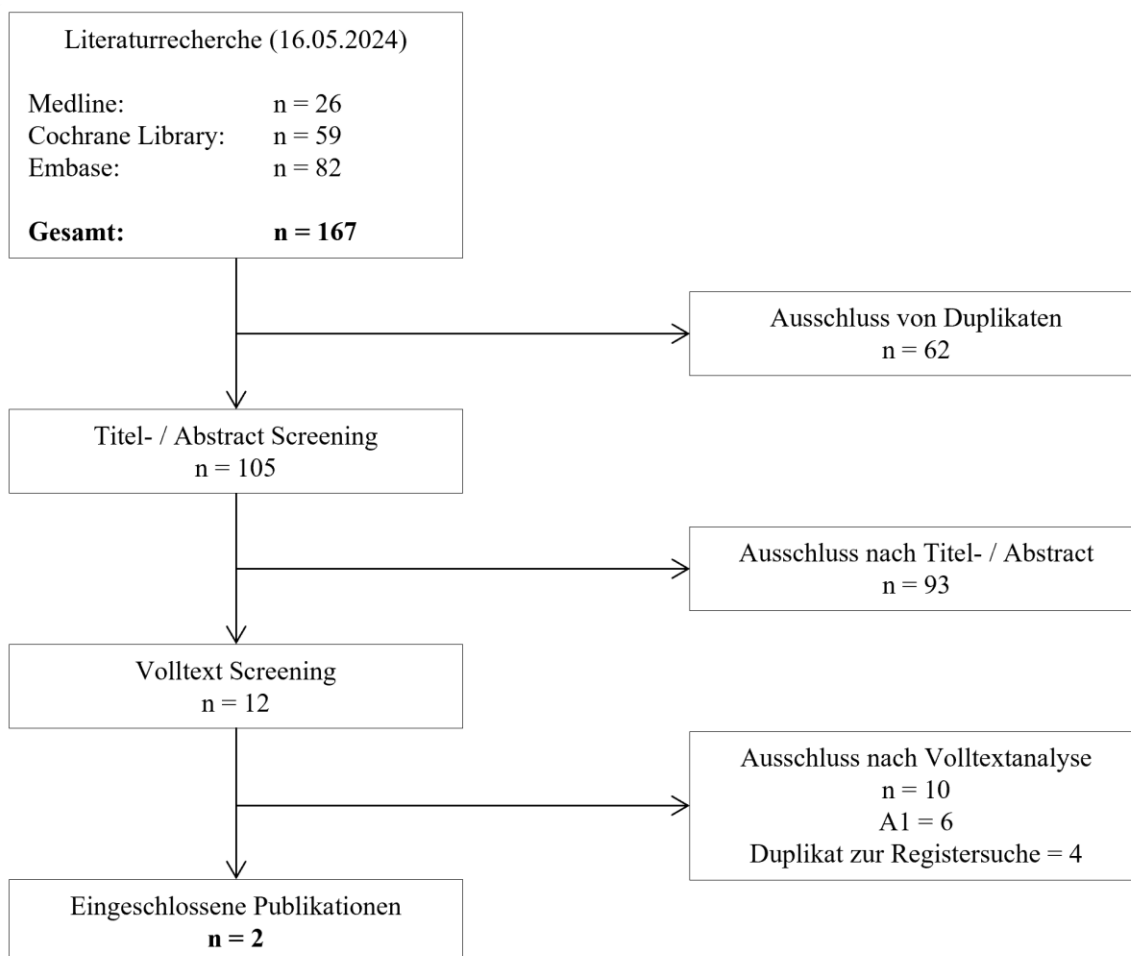


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche wurde am 16.05.2024 durchgeführt und ergab insgesamt 167 Treffer. Nach Ausschluss von 62 Duplikaten wurden 105 Publikationen von zwei Personen unabhängig voneinander basierend auf der in Tabelle 4-3 definierten Ein- und Ausschlusskriterien überprüft und 93 Publikationen ausgeschlossen. Im letzten Schritt wurden

die verbliebenen 12 Publikationen erneut überprüft und 2 Publikationen final eingeschlossen, beide Publikationen handeln von der Studie FRESCO-2.

- Dasari, A., et al. 2023. Fruquintinib versus placebo in patients with refractory metastatic colorectal cancer (FRESCO-2): an international, multicentre, randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* (London, England), 402, 41-53 (7)
- Dasari, A., et al. 2021. FRESCO-2: a global Phase III study investigating the efficacy and safety of fruquintinib in metastatic colorectal cancer. *Future oncology* (London, England), 17, 3151-62 (96)

#### **4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

*Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.*

*[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

*Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.*



Tabelle 4-7: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
FRESCO-2	<b>CT:</b> NCT04322539 (97) <b>EUCTR:</b> 2020-000158-88 (98) <b>ICTRP:</b> Euctr2020-000158-88-Fr (99) NCT04322539 (100) JPRN-jRCT2041200099 (101)	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-7 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Recherche wurde am 16.05.2024 durchgeführt.

#### 4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-5) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-8: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
Keine weiterführenden Studieninformationen auf der Webseite des G-BA identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Recherche wurde am 21.05.2024 durchgeführt.

#### 4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-9: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
FRESCO-2	ja	nein*	ja*	ja (25)	ja (97-101)	ja (7, 36, 96)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Analysen FRESCO-2, Modul 4 A – Anhang 4-G</p> <p>* Sponsor der Studie war Hutchison Medipharma Limited</p>						

### 4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-10: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach , verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
<b>FRESCO-2</b>	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene Patienten mit metastasierendem kolorektalem Karzinom, die zuvor mit einer Chemotherapie auf Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-Basis, Anti- VEGF-Therapien, Anti- EGFR-Therapien und Trifluridin/Tipiracil und/oder Regorafenib behandelt wurden oder nicht für eine der verfügbaren Therapien in Frage kommen	Fruquintinib + BSC (n=461) Placebo + BSC (n=230)	<u>Screening</u> Screening-Phase mit zwei Visiten innerhalb von 28 Tagen bzw. 7 Tagen vor Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation (-28 bis - 1, -7 bis -1) <u>Behandlung und</u> <u>Nachbeobachtung</u> Die Behandlung erfolgte kontinuierlich an den Tagen 1 bis 21 eines 28-tägigen Behandlungszyklus. Die Therapie wurde fortgeführt bis zum Eintritt eines Progresses oder inakzeptabler Toxizität. Die mediane Behandlungsdauer betrug 3,1 Monate bzw. 3 Zyklen im Fruquintinib-Arm	124 Zentren in 14 Ländern weltweit (Europa: 78 Zentren, Nordamerika: 30 Zentren, Asien- Pazifik: 16 Zentren) Der erste Patient wurde am 14. August 2020, der letzte Patient am 02. Dezember 2021 in die Studie eingeschlossen.	<u>Primärer Endpunkt</u> OS <u>Wichtigster sekundärer Endpunkt:</u> PFS <u>Weitere sekundäre Endpunkte:</u> ORR, DCR, DOR Allgemeiner Gesundheitszustand, gemessen mittels EQ-5D VAS Lebensqualität, gemessen mittels EORTC QLQ-C30 Sicherheit und Verträglichkeit Ressourcennutzung Charakterisierung der PK- Exposition von Fruquintinib und des Metaboliten M11 bei Patienten mit refraktärem mCRC

	<p>Und 1,8 Monate bzw. 2 Zyklen im Placebo-Arm. Patienten wurden nach Behandlungsende alle 12 Wochen im Rahmen eines OS-Follow-up nachbeobachtet.</p> <p>Die mediane Nachbeobachtungsdauer lag bei 11,3 Monaten im Fruquintinib-Arm bzw. bei 11,2 Monaten im Placebo-Arm.</p> <p><u>Datenschnitte</u></p> <p>Futility-Interimsanalyse nach 160 OS-Ereignissen, basierend auf dem Datenschnitt vom 24. September 2021</p> <p>Finale Analyse nach 490 OS-Ereignissen, basierend auf dem Datenschnitt vom 24. Juni 2022</p>	<p>Bewertung der Wirkung von Fruquintinib auf die kardiale Repolarisation und der möglichen Beziehung zu den Fruquintinib- und M11-Plasmakonzentrationen</p> <p><u>Explorativer Endpunkt:</u></p> <p>Lebensqualität, gemessen mittels Q-TWiST</p> <p>Bewertung potenzieller prädiktiver Biomarker des Ansprechens auf Fruquintinib</p>
<p>BSC: Best Supportive Care; DCR: Krankheitskontrollrate; DOR: Dauer des Ansprechens; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; 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; ORR: objektive Ansprechrate; OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; PK: Pharmakokinetik; Q-TWiST: qualitätsadjustierte Zeit ohne Symptome oder Toxizität; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor</p> <p>Ref.: Statistischer Analyseplan FRESCO-2 (45); Klinisches Studienprotokoll FRESCO-2 (102); Klinischer Studienbericht FRESCO-2 (25); Analysen FRESCO-2, Modul 4 A, Anhang 4-G (36)</p>		

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Fruquintinib + BSC	Placebo + BSC	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
<b>FRESCO-2</b>	Fruquintinib 5 mg p.o. jeweils 1x an den Tagen 1-21 pro 28-Tage-Zyklus + BSC	Placebo 5 mg p.o. jeweils 1x an den Tagen 1-21 pro 28-Tage-Zyklus + BSC	<p>Die Behandlung erfolgte kontinuierlich an den Tagen 1 bis 21 eines 28-tägigen Behandlungszyklus.</p> <p>Die Therapie wurde fortgeführt bis zum Eintritt eines Progresses oder inakzeptabler Toxizität.</p> <p><b>Vorbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Chemotherapie auf Fluoropyrimidin, Oxaliplatin- und Irinotecan-Basis, Anti-VEGF-Therapien, Anti-EGFR-Therapien und Trifluridin/Tipiracil und/oder Regorafenib, sofern die Patienten für die jeweilige Behandlung geeignet waren</li> <li>- Immun-Checkpoint-Inhibitor bei Patienten mit hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) oder defizienter Mismatch-Reparatur (dMMR) und BRAF-Inhibitor bei Patienten mit BRAF-Mutation, sofern die jeweilige Therapie im Land des Patienten zugelassen und verfügbar war und der Patient für die Behandlung geeignet war.</li> </ul> <p><b>Begleitbehandlung</b></p> <p><i>Erlaubte Begleitbehandlungen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- orale Kontrazeptiva, Hormonersatztherapie oder eine andere zugelassene Erhaltungstherapie</li> <li>- prophylaktische Anwendung von Antikoagulationen zur Aufrechterhaltung der Durchgängigkeit von permanenten zentralen Venenzugängen oder bei Patienten mit hohem Risiko für eine venöse Thromboembolie</li> <li>- Prophylaktische Antiemetika</li> <li>- Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktoren, Granulozyten-Makrophagen-Koloniestimulierende Faktoren, Thrombozyten-simulierende Faktoren oder Erythropoietin</li> <li>- palliative Bestrahlung zur Symptomkontrolle</li> </ul>

	<p><i>Häufigste Begleitbehandlungen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Analgetika</li> <li>- Renin-Angiotensin-System- beeinflussende Arzneimittel</li> <li>- Kalziumkanalblocker</li> <li>- Antithrombotika</li> <li>- Psychopharmaka</li> <li>- Antibiotika</li> <li>- Kortikosteroide</li> <li>- Antiphlogistika und Antirheumatika</li> <li>- Laxativa</li> </ul> <p><i>Untersagte Begleitbehandlungen</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- jede weitere antineoplastische Therapie, einschließlich Chemotherapie, Hormontherapie, biologische Therapie, Strahlentherapie und pflanzliche Therapie</li> <li>- Arzneimittel, die eine QTc- Zeit- Verlängerung und/oder Torsades de Pointes auslösen können</li> </ul>
<p>BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B; BSC: Best Supportive Care; dMMR: defiziente Mismatch-Reparatur; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; MSI-H: hochgradige Mikrosatelliteninstabilität; p.o.: peroral QTc: frequenzkorrigierte QT-Zeit; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor</p> <p>Ref.: Statistischer Analyseplan FRESCO-2 (45); Klinisches Studienprotokoll FRESCO-2 (102); Klinischer Studienbericht FRESCO-2 (25)</p>	

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen, demografische Charakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Population: ITT-Population	FRESCO-2	
	Fruquintinib + BSC (n=461)	Placebo + BSC (n=230)
<b>Gruppe</b>		
Alter (Jahre)		
MW (StD)	62,2 (10,4)	62,4 (9,7)
Median	64,0	64,0
Spannweite	25-82	30-86
Alterskategorie, n (%)		
< 65 Jahre	247 (53,6)	119 (51,7)
≥ 65 Jahre	214 (46,4)	111 (48,3)
Geschlecht, n (%)		
weiblich	216 (46,9)	90 (39,1)
männlich	245 (53,1)	140 (60,9)
Abstammung, n (%)		
asiatisch	43 (9,3)	18 (7,8)
kaukasisch	367 (79,6)	192 (83,5)
schwarz/afroamerikanisch	13 (2,8)	7 (3,0)
andere/unbekannt	38 (8,2)	13 (5,7)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Geographische Region, n (%)		
Asien-Pazifik	50 (10,8)	22 (9,6)
Europa	329 (71,4)	166 (72,2)
Nord-Amerika	82 (17,8)	42 (18,3)
Body-Mass-Index		
< 18,5 kg/m <sup>2</sup>	21 (4,6)	13 (5,7)
≥ 18,5 and < 24 kg/m <sup>2</sup>	143 (31,0)	76 (33,0)
≥ 24 kg/m <sup>2</sup>	286 (62,0)	136 (59,1)
fehlend	11 (2,4)	5 (2,2)
ECOG Performance Status, n (%)		
0	196 (42,5)	102 (44,3)
1	265 (57,5)	128 (55,7)
BSC: Best Supportive Care; ITT: Intention-to-treat; MW: Mittelwert; StD.: Standardabweichung Ref.: Klinischer Studienbericht FRESCO-2 (25)		

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen, krankheitsspezifische Charakteristika – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Population: ITT-Population	FRESCO-2	
	Fruquintinib + BSC (n=461)	Placebo + BSC (n=230)
<b>Gruppe</b>		
Zeit seit Erstdiagnose des kolorektalen Karzinoms (Monate)		
MW (StD)	52,7 (30,4)	56,0 (28,8)
Median	47,2	49,4
Spannweite	6-242	7-154
Stadium des kolorektalen Karzinoms bei Erstdiagnose, n (%)		
I	20 (4,3)	6 (2,6)
II	32 (6,9)	17 (7,4)
III	139 (30,2)	84 (36,5)
IV	264 (57,3)	119 (51,7)
fehlt	6 (1,3)	4 (1,7)
Lokalisation des Primärtumors bei Erstdiagnose, n (%)		
Kolon	279 (60,5)	137 (59,6)
Rektum	143 (31,0)	70 (30,4)
Kolon und Rektum	39 (8,5)	23 (10,0)
Seitigkeit des Primärtumors bei Erstdiagnose, n (%)		
Kolon links	192 (41,6)	92 (40,0)
Kolon rechts	97 (21,0)	53 (23,0)
Kolon links und rechts	4 (0,9)	2 (0,9)
Kolon unbekannt	25 (5,4)	13 (5,7)
nur Rektum	143 (31,0)	70 (30,4)
Dauer der metastasierten Erkrankung (Monate)		
MW (StD)	44,0 (24,0)	46,7 (24,6)



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Median	37,9	41,0
Spannweite	6-193	7-147
Kategorien, n (%)		
≤ 18 Monate	37 (8,0)	13 (5,7)
> 18 Monate	424 (92,0)	217 (94,3)
RAS-Status, n (%)		
Wildtyp	170 (36,9)	85 (37,0)
Mutation	291 (63,1)	145 (63,0)
BRAF-Status, n (%)		
Wildtyp	401 (87,0)	198 (86,1)
V600E-Mutation	7 (1,5)	10 (4,3)
andere	53 (11,5)	22 (9,6)
Mikrosatelliten/Mismatch-Reparatur-Status, n (%)		
MSS und/oder pMMR	427 (92,6)	215 (93,5)
MSS-H und/oder dMMR	5 (1,1)	4 (1,7)
unbekannt	29 (6,3)	11 (4,8)
Lebermetastasen zu Studienbeginn, n (%)		
ja	339 (73,5)	156 (67,8)
nein	122 (26,5)	74 (32,2)
Anzahl an metastasierten Organen		
1 („single“)	61 (13,2)	41 (17,8)
>1 („multiple“)	400 (86,8)	189 (82,2)
BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B; BSC: Best Supportive Care; dMMR: defiziente Mismatch-Reparatur; ITT: Intention-to-treat; MSI-H: hochgradige Mikrosatelliteninstabilität; MW: Mittelwert; pMMR: profiziente Mismatch-Reparatur; RAS: Ratten-Sarkom; StD.: Standardabweichung Ref.: Klinischer Studienbericht FRESCO-2 (25)		

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulationen, krebsspezifische Vortherapien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	FRESCO-2	
	Population: ITT-Population	
Gruppe	Fruquintinib + BSC (n=461)	Placebo + BSC (n=230)
Anzahl an vorherigen Therapielinien, n (%)		
≤ 3	77 (16,7)	44 (19,1)
> 3	384 (83,3)	186 (80,9)
Anzahl an vorherigen Therapielinien unter metastasierter Erkrankung, n (%)		
≤ 3	125 (27,1)	64 (27,8)
> 3	336 (72,9)	166 (72,2)
Vorbehandlung mit einem VEGF-Inhibitor, n (%)		
ja	445 (96,5)	221 (96,1)
nein	16 (3,5)	9 (3,9)

Vorbehandlung mit einem EGFR-Inhibitor, n (%)		
ja	180 (39,0)	88 (38,3)
nein	281 (61,0)	142 (61,7)
Vorbehandlung mit Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) und/oder Regorafenib, n (%)		
Trifluridin/Tipiracil (TAS-102)	240 (52,1)	121 (52,6)
Regorafenib	40 (8,7)	18 (7,8)
TAS-102 und Regorafenib	181 (39,3)	91 (39,6)
Vorbehandlung mit EGFR/VEGF Inhibitoren, n (%)		
keine Anti-VEGF und keine Anti-EGFR-Therapie	4 (0,9)	5 (2,2)
Anti-VEGF- oder Anti-EGFR-Therapie oder beides	457 (99,1)	225 (97,8)
Anti-VEGF- und keine Anti-EGFR-Therapie	277 (60,1)	137 (59,6)
keine Anti-VEGF- und eine Anti-EGFR-Therapie	12 (2,6)	4 (1,7)
Anti-VEGF und Anti-EGFR-Therapie	168 (38,4)	84 (36,5)
Vorbehandlung mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor bei Patienten mit MSS-H/dMMR, n (%)		
ja	21 (4,6)	11 (4,8)
nein	440 (95,4)	219 (95,2)
Vorbehandlung mit einem BRAF-Inhibitor bei Patienten mit BRAF V600E-Mutation, n (%)		
ja	9 (2,0)	7 (3,0)
nein	452 (98,0)	223 (97,0)
BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B; BSC: Best Supportive Care; dMMR: defiziente Mismatch-Reparatur; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; ITT: Intention-to-treat; MSI-H: hochgradige Mikrosatelliteninstabilität; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor Ref.: Klinischer Studienbericht FRESCO-2 (25)		

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

*Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.*

### **Studiendesign**

FRESCO-2 ist eine globale, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische klinische Studie der Phase 3 zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Fruquintinib plus BSC gegenüber Placebo plus BSC bei Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom. Die Patienten waren mit Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierten Chemotherapien, Anti-VEGF-Therapien, Anti-EGFR-Therapien und Trifluridin/Tipiracil und/oder Regorafenib vorbehandelt oder kamen nicht für eine der verfügbaren Therapien in Frage (102).

Insgesamt wurden 691 Patienten im Verhältnis 2:1 in den Fruquintinib+BSC-Arm (n=461) oder Placebo+BSC-Arm (n=230) randomisiert, stratifiziert nach „vorherige Therapie mit Trifluridin/Tipiracil versus Regorafenib versus Trifluridin/Tipiracil und Regorafenib, „RAS-Status“ (Wildtyp versus Mutation) und „Dauer der metastasierten Erkrankung“ ( $\leq 18$  Monate versus  $>18$  Monate). Die Verteilung der drei Stratifizierungsmerkmale war in beiden Behandlungsarmen ausgeglichen.

Die Studie bestand aus einer bis zu 28 Tage langen Screening- und der anschließenden Behandlungsphase. Fruquintinib bzw. Placebo wurde einmal täglich peroral in einer Dosis von 5 mg an den Tagen 1-21 eines 28-tägigen Behandlungszyklus eingenommen. Die Therapie wurde fortgeführt bis zum Eintritt eines Progresses oder inakzeptabler Toxizität.

Die Studienteilnehmer erhielten Begleitbehandlungen nach Ermessen des Prüfarztes. Antineoplastische Begleittherapien, einschließlich Chemotherapie, Hormontherapie, biologische Therapie, Strahlentherapie und pflanzliche Therapie, waren untersagt (25).

### **Patientenpopulation**

Die Studienteilnehmer waren in beiden Armen im Median 64 Jahre alt und mehrheitlich männlichen Geschlechts (Fruquintinib: 53,1 %, Placebo: 60,9 %). Die überwiegende Mehrzahl der Patienten wurde in europäischen Zentren rekrutiert (71,4 % bzw. 72,2 %) und war kaukasischer Abstammung (79,6 % bzw. 83,5 %). Im Fruquintinib-Arm hatten 42,5 % der Patienten einen ECOG Performance-Status von 0 und 57,5 % der Patienten einen ECOG-Performance-Status von 1, im Placebo-Arm waren es 44,3 % bzw. 55,7 %.

Bei etwas mehr als der Hälfte der Patienten lag der Primärtumor im Kolon (60,5 % vs. 59,6 %). 87 % der Patienten im Fruquintinib-Arm und 86,1 % der Patienten im Placebo-Arm hatten einen wildtypischen RAS-Status. Der Anteil an Patienten mit MSS und/oder pMMR lag bei 92,6 % bzw. 93,5 %. Bei 86,8 % der Patienten, die Fruquintinib erhielten, war mehr als ein Organ von Metastasen betroffen und 73,5 % wiesen bei Studienbeginn Lebermetastasen auf. Im Placebo-Arm waren es 82,2 % bzw. 67,8 %. 92 % bzw. 94,3 % der Patienten lebten bereits mehr als 18 Monate mit einer metastasierten Erkrankung.

Der Anteil an Patienten mit mehr als drei Vortherapien bei metastasierter Erkrankung betrug 72,9 % im Fruquintinib-Arm bzw. 72,2 % im Placebo-Arm. Nahezu alle Patienten waren mit einem VEGF-Inhibitor vorbehandelt (96,5 % bzw. 96,1 %). Entsprechend des RAS-Status erhielten 39,0 % bzw. 38,3 % der Patienten zuvor einen EGFR-Inhibitor. Nur wenige Patienten waren mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor und BRAF-Inhibitor vorbehandelt (Fruquintinib: 4,6 % und 2,0 %; Placebo: 4,8 % und 3,0 %). Etwa die Hälfte der Patienten erhielt zuvor Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) (Fruquintinib: 52,1; Placebo: 52,6 %), etwa 40 % waren mit Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) und Regorafenib, 8,7 % bzw. 7,8 % ausschließlich mit Regorafenib vorbehandelt (25).

Insgesamt waren die Patienten-Charakteristika zwischen den Studienarmen ausgeglichen.

### **Studienendpunkte**

Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben (OS), wichtigster sekundärer Endpunkt das progressionsfreie Überleben (PFS), beurteilt durch den Prüfarzt gemäß RECIST v1.1. Weiterhin wurden die a priori definierten sekundären Endpunkte Prüfarzt beurteiltes Tumoransprechen mit den Operationalisierungen Gesamtansprechrate (ORR), Krankheitskontrollrate (DCR) und Dauer des Ansprechens (DoR) gemäß RECIST v1.1 untersucht. Darüber hinaus wurden patientenberichtete Endpunkte zum allgemeinen Gesundheitszustand, gemessen mittels EQ-5D VAS, zur Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen mittels EORTC QLQ-C30, die qualitätsadjustierte Zeit ohne Symptome und Toxizität (Q-TWiST), sowie die Sicherheit und Verträglichkeit erhoben. Als explorative Endpunkte wurden die Pharmakokinetik von Fruquintinib und potenzielle prädiktive Biomarker des Ansprechens auf Fruquintinib untersucht.

### **Datenschnitte, Behandlungs- und Beobachtungsdauern**

Gemäß Studienprotokoll wurde nach 160 OS-Ereignissen eine nichtbindende Futility-Interimsanalyse durchgeführt (Datenschnitt vom 24. September 2021) (102). Die finale Analyse war zum Zeitpunkt des Erreichens von mindestens 480 OS-Ereignissen vorgesehen und wurde nach 490 OS-Ereignissen durchgeführt, basierend auf dem Datenschnitt vom 24. Juni 2022 (25, 102).

Patienten unter Fruquintinib wurden im Median 3,1 Monate bzw. 3,0 Zyklen behandelt, in der Placebo-Gruppe waren es im Median 1,8 Monate bzw. 2,0 Zyklen. Die mediane Nachbeobachtungsdauer in der Studie und für das OS betrug 11,3 Monate im Fruquintinib-Arm bzw. 11,2 Monate im Placebo-Arm. Die endpunktspezifischen Nachbeobachtungsdauern lagen für das PFS bei 14,8 Monaten vs. NE, für die patientenberichteten Endpunkte allgemeiner Gesundheitszustand, Symptomatik und Lebensqualität/Funktionalität bei 2,8 bzw. 1,9 Monaten und für die Sicherheitsendpunkte bei 3,9 bzw. 2,8 Monaten (Tabelle 4-15) (36).

Tabelle 4-15: Behandlungs- und Beobachtungsdauern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: FRESCO-2 Population: ITT-Population	Finale Analyse (Datenschnitt vom 24. Juni 2022)	
	Fruquintinib + BSC (n=461)	Placebo + BSC (n=230)
<b>Gruppe</b>		
Mediane Behandlungsdauer Monate (Spannweite)	3,1 (0,3-19,1)	1,8 (0,3-12,0)
Zyklen (Spannweite)	3,0 (1-20)	2,0 (1-13)
Mediane Nachbeobachtungsdauer in Monaten Median [95 %-KI]	11,3 [10,6; 12,4]	11,2 [9,9; 12,0]
Spannweite	0,2– 18,9	0,2 – 18,7
Mediane Nachbeobachtungsdauer je Endpunkt (Monate)		
Gesamtüberleben [95 %-KI]*	11,3 [10,6; 12,4]	11,2 [9,9; 12,0]
Progressionsfreies Überleben gemäß Prüfarzt [95 %-KI]*	14,8 [9,4; 15,6]	NE [NE; NE]
Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)#	2,8	1,9
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)#	2,8	1,9
Lebensqualität und Funktionalität (EORTC QLQ-C30)#	2,8	1,9
Sicherheitsendpunkte†	3,9	2,8
*berechnet mittels reverser Kaplan-Meier-Methode #berechnet als (Zeitpunkt der letzten Messung – Zeitpunkt der Randomisierung +1)/30,4375 †berechnet als (37 Tage nach Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation - Zeitpunkt der ersten Einnahme der Studienmedikation)/30,4375 BSC: Best Supportive Care; 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; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall Ref.: Analysen FRESCO-2, Modul 4 A, Anhang 4-G (36)		

## Folgetherapien

Im Fruquintinib+BSC-Arm erhielten 134 Patienten eine Folgetherapie (29,4 %), im Placebo+BSC-Arm waren es 79 (34,3 %). Zwischen den Gruppen gab es bezüglich der eingesetzten Wirkstoffe keine wesentlichen Unterschiede. Häufigste Folgetherapien waren die Wirkstoffe 5-Fluorouracil, Regorafenib, Oxaliplatin, Bevacizumab, Capecitabin und Irinotecan (Tabelle 4-16).

Tabelle 4-16: Folgetherapien, die bei mindestens drei Patienten in mindestens einem Studienarm eingesetzt wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: FRESCO-2 Population: Sicherheits-Population	Finale Analyse (Datenschnitt vom 24. Juni 2022)	
	Fruquintinib + BSC (N=456)	Placebo + BSC (N=230)
<b>ATC-Subgruppe, n (%)</b>		
<b>Wirkstoff, n (%)</b>		
Patienten mit ≥ 1 Folgetherapie, n (%)	134 (29,4)	79 (34,3)
<b>Antineoplastische Mittel</b>		
5-Fluorouracil	35 (7,7)	22 (9,6)

Regorafenib	34 (7,5)	18 (7,8)
Oxaliplatin	29 (6,4)	15 (6,5)
Bevacizumab	21 (4,6)	15 (6,5)
Capecitabin	25 (5,5)	10 (4,3)
Irinotecan	22 (4,8)	10 (4,3)
Tipiracil-hydrochlorid/Trifluridin	10 (2,2)	4 (1,7)
Cetuximab	9 (2,0)	4 (1,7)
Panitumumab	8 (1,8)	4 (1,7)
5-Fluorouracil/Folinsäure + Oxaliplatin	3 (0,7)	5 (2,2)
Antineoplastisches Prüfpräparat	5 (1,1)	2 (0,9)
Irinotecan-hydrochlorid	4 (0,9)	2 (0,9)
Tipiracil/Trifluridin	4 (0,9)	2 (0,9)
Calciumfolinat + 5-Fluorouracil + Irinotecan-hydrochlorid	3 (0,7)	2 (0,9)
Raltitrexed	2 (0,4)	3 (1,3)
<b>Alle anderen therapeutischen Substanzen</b>	30 (6,6)	18 (7,8)
Folinsäure	18 (3,9)	12 (5,2)
Calciumfolinat	7 (1,5)	5 (2,2)
Calcium-levofolinat	5 (1,1)	1 (0,4)
ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch; BSC: Best Supportive Care		
Ref.: Klinischer Studienbericht FRESCO-2 (25)		

### Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

FRESCO-2 war die pivotale Studie für die europäische Zulassung von Fruquintinib zur Behandlung von Patienten mit refraktärem metastasiertem Kolorektalkarzinom. An der Studie nahmen insgesamt 691 Patienten aus 124 Ländern teil. Mit einem Anteil von 71,6 % wurde die überwiegende Mehrheit der Patienten in europäischen Zentren rekrutiert, darunter 19 Patienten in Deutschland (25, 36).

Fruquintinib wurde einmal täglich peroral in einer Dosis von 5 mg an den Tagen 1-21 eines 28-tägigen Behandlungszyklus eingenommen. Dieses Behandlungsschema entspricht der im deutschen Praxisalltag gemäß der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels eingesetzten Dosierung (1).

Die Studienteilnehmer waren im Median 64 Jahre alt und damit repräsentativ für Patienten mit refraktärem metastasiertem Darmkrebs in der deutschen Versorgung. In einer Studie des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin GmbH lag das Alter von Patienten, die in den Jahren 2017 bis 2022 aufgrund eines metastasierten Kolorektalkarzinoms mit der Substanz Trifluridin/Tipiracil behandelt wurden, im Median zwischen 63 und 67 Jahren (11). In einer weiteren Studie aus der deutschen Versorgungsroutine lag das mediane Alter von Patienten mit einer Trifluridin/Tipiracil-Therapie bei 68 Jahren (103). Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet sind somit etwas jünger als inzidente Darmkrebspatienten, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung im Median 75 Jahre (Frauen) bzw. 71 Jahre (Männer) alt sind (46). Dies liegt womöglich darin begründet, dass viele Patienten aufgrund ihres hohen Alters initial bzw. in späteren Therapielinien nicht für eine Krebstherapie infrage kommen.

Unabhängig dieses Umstands war das Alter in der FRESCO-2 Studie kein prädiktiver Faktor für das Gesamtüberleben oder andere patientenrelevante Endpunkte (siehe 4.2.5.5).

Patienten in FRESCO-2 waren häufiger männlichen Geschlechts und wiesen mehrheitlich einen ECOG Performance Status von 1 auf. Dies ist ebenfalls repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext (11, 103).

Zudem war der Primärtumor in den meisten Fällen im linksseitigen Kolon lokalisiert und viele Patienten hatten zu Studienbeginn Lebermetastasen. Mehr als jeder dritte Patient wies einen RAS-Wildtyp auf, wohingegen nur bei wenigen Patienten eine BRAF V600E-Mutation oder ein mikrosatelliteninstabiler Tumor vorlag. FRESCO-2 schloss Patienten ein, die mit einer Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierter Chemotherapie und einer Anti-VEGF-Therapie vorbehandelt waren. Zudem erhielten die Patienten bei entsprechender Indikation zuvor einen EGFR-Inhibitor, Immuncheckpoint-Inhibitor und BRAF-Inhibitor, und 91,6 % der Studienteilnehmer waren mit Trifluridin/Tipiracil vorbehandelt. Die Vorbehandlung der Studienteilnehmer spiegelt die deutschen Versorgungskontext hinreichend wider. Gemäß der deutschen S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“ (Version 2.1, Januar 2019) (63) sowie den deutschen Onkopedia-Leitlinien „Kolonkarzinom“ (Stand Januar 2024) (31) und „Rektumkarzinom“ (Stand August 2022) (104) sollen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom und gutem Allgemeinzustand als Induktionstherapie eine Zweifach- oder Dreifachkombinations-Chemotherapie erhalten, die mit einer Anti-VEGF-Therapie ergänzt werden kann. Bei Patienten mit linksseitigem Darmkrebs und RAS-Wildtyp sollte in der Erstlinientherapie ein Anti-EGFR-Antikörper in Kombination mit einer Chemotherapie zum Einsatz kommen, wohingegen bei Tumoren mit MSS-H/dMMR initial eine Therapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor empfohlen wird. Die Wahl einer Zweitlinientherapie sollte sich den Leitlinien zufolge im Rahmen des sequenziellen Einsatzes aktiver Substanzen in erster Linie nach der Effektivität und den Nebenwirkungen der Vortherapie richten. Zum Beispiel sollte nach einer Oxaliplatin-basierter Erstlinientherapie Irinotecan mit einem Fluoropyrimidin kombiniert werden. Patienten mit Bevacizumab-freier Irinotecan-basierter Therapie hingegen sollten als Zweitlinientherapie FOLFOX in Kombination mit Bevacizumab erhalten. Für Patienten mit BRAF V600E-Mutation wird in der zweiten Linie die Behandlung mit dem BRAF-Inhibitor Encorafenib in Kombination mit dem EGFR-Inhibitor Cetuximab empfohlen (31, 63, 104).

Für Patienten, die bereits mit den Standard-Chemotherapien, einer Anti-VEGF-Therapie und, falls indiziert, mit einem EGFR-Inhibitor, einem Immuncheckpoint-Inhibitor und einem BRAF-Inhibitor behandelt wurden, sind Trifluridin/Tipiracil und Regorafenib als Therapieoptionen ab der dritten Linie zugelassen. Die S3-Leitlinie empfiehlt Trifluridin/Tipiracil bei Patienten, welche alle verfügbaren Chemotherapien und Antikörper durchlaufen haben oder für diese nicht geeignet sind (63). Regorafenib ist in Deutschland nicht verfügbar (105) und hat in der Versorgung keine Bedeutung (11).

In der Gesamtschau lässt sich feststellen, dass FRESCO-2 die Behandlungssituation in Deutschland in Bezug auf die Behandlung, die Patientencharakteristika und die Vortherapien

sehr gut abbildet. Daher ist von einer uneingeschränkten Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-17: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
FRESCO-2	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

FRESCO-2 hat als doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studie ein geringes Verzerrungspotenzial. Die Randomisierung und Stratifizierung erfolgten zentral und computergeneriert mithilfe eines IWRS, so dass eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet waren. Die randomisierte Studienmedikation Fruquintinib bzw. Placebo wurde in Form von einheitlichen Hartkapseln verabreicht. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial erhöhende Aspekte vor. Die Datenerhebung zu allen Endpunkten folgte dem im Studienprotokoll festgelegten Zeitplan. Die Studiendurchführung einschließlich der Patientensicherheit wurde fortlaufend durch unabhängige Daten-Monitoring Komitees (IDMC) überwacht. Zudem wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die doppelblinde randomisierte Studie FRESCO-2 als niedrig bewertet.



**4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien**

*Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

FRESCO-2	Endpunktkategorie	Endpunkt	Operationalisierung
X <sup>1</sup>	<b>Mortalität</b>	Gesamtüberleben	Zeit bis zum Tod
X <sup>2</sup>	<b>Morbidität</b>	Progressionsfreies Überleben	Zeit bis zum Progress oder Tod
X <sup>2</sup>		Tumoransprechen	ORR, DCR, DOR
X <sup>2</sup>		Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung Stetige Analyse (MMRM)
X <sup>2</sup>		Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung Stetige Analyse (MMRM)
X <sup>2</sup>	<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung Stetige Analyse (MMRM)
X <sup>p</sup>		Q-TWiST	Dauer und Zugewinn der qualitätsadjustierten Zeit ohne Symptome oder Toxizität
X <sup>2</sup>	<b>Sicherheit</b>	Unerwünschte Ereignisse (UE) Nicht schwere UE (CTCAE Grad ≤ 2) Schwere UE (CTCAE Grad ≥ 3) Schwerwiegende UE UE, die zum Therapieabbruch führten UE von besonderem Interesse	Zeit bis zum ersten Eintreten des entsprechenden UE
<p>X: Endpunkt wurde erhoben; X<sup>1</sup> : primärer Endpunkt; X<sup>2</sup> : sekundärer Endpunkt; X<sup>p</sup>: post hoc definierter Endpunkt                      CTCAE: Common Terminology Criteria of Adverse Events; DCR: Krankheitskontrollrate; DOR: Dauer des Ansprechens;; 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; MMRM: gemischtem Modell mit Messwiederholungen; ORR: objektive Ansprechrate; Q-TWiST: qualitätsadjustierte Zeit ohne Symptome und Toxizität; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors; UE: unerwünschtes Ereignis</p>			

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten

Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
  - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
  - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten

aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

#### 4.3.1.3.1 Mortalität – RCT

##### 4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben

Tabelle 4-19: Operationalisierung von Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
FRESCO-2	<p>Das Gesamtüberleben (OS) war definiert als der Zeitraum ab der Randomisierung bis zum Tod des Patienten ungeachtet der Ursache. Falls der Patient zum Zeitpunkt des Studienendes am Leben oder lost to follow-up war, wurde die Überlebenszeit zum letzten bekannten Überlebenszeitpunkt zensiert. Patienten mit unbekanntem Überlebensstatus nach Randomisierung wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.</p> <p>Für die Analyse des OS wurde die ITT-Population herangezogen. Die mediane Überlebenszeit für jede Behandlungsgruppe wurde anhand der Kaplan-Meier-Analyse bestimmt und das entsprechende zweiseitige 95 %-KI wurden nach der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet. Das Hazard Ratio des Behandlungseffekts und die zugehörigen 95 %-KIs wurden anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells geschätzt. Zur Bestimmung des zweiseitigen p-Wertes wurde das OS beider Behandlungsarme mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests verglichen. Stratifikationsfaktoren waren vorherige Therapie mit TAS-102 vs. Regorafenib vs. TAS-102 und Regorafenib, RAS-Status (Wildtyp versus Mutation) und Dauer der metastasierten Erkrankung (<math>\leq 18</math> Monate versus <math>&gt; 18</math> Monate).</p> <p>Die dargestellten Ergebnisse beruhen auf dem finalen Datenschnitt vom 24. Juni 2022 mit einem medianen OS-Follow-up von 11,3 Monaten im Fruquintinib-Arm und 11,2 Monaten im Placebo-Arm.</p> <p><i>Sensitivitätsanalysen</i></p> <p>Für das OS wurden folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt, wobei zur Bestimmung des zweiseitigen p-Wertes stets ein stratifizierter Log-Rank-Tests durchgeführt wurde:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Schätzung des Behandlungseffekts in der ITT-Population unter Verwendung eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard (CPH)-Modells, in dem die Stratifizierungsfaktoren und die Behandlungsgruppe als Kovariaten in das Modell einbezogen wurden</li> <li>- Schätzung des Behandlungseffekts in der ITT-Population unter Verwendung eines stratifizierten CPH-Modells und stratifizierten Log-Rank-Tests mit den im Prüfbogen erfassten Stratifizierungsfaktoren.</li> <li>- Schätzung des Behandlungseffekts in der ITT-Population unter Verwendung eines unstratifizierten CPH-Modells, in dem die im Prüfbogen erfassten Stratifikationsfaktoren und die Behandlungsgruppe als Kovariaten in das Modell einbezogen wurden</li> <li>- Schätzung des Behandlungseffekts in der ITT-Population, wobei Probanden mit COVID-19 als primäre Todesursache einen Tag vor dem Sterbedatum zensiert.</li> <li>- Schätzung des Behandlungseffekts in der ITT-Population unter Verwendung eines multivariaten CPH-Modells mit den Stratifikationsfaktoren, die als Kovariaten in das Modell einbezogen wurden und Adjustierung für Schlüsselfaktoren. Für die Aufnahme und den Ausschluss der Variablen wurde ein Signifikanzniveau von <math>\alpha=0,15</math> festgelegt.</li> </ul>

<ul style="list-style-type: none"> <li>- Schätzung des Behandlungseffekts in der ITT-Population, basierend auf den ersten 480 Todesfällen. Patienten, die später verstarben, wurden am Tag vor dem Sterbetag zensiert.</li> <li>- Schätzung des Behandlungseffekts in der ITT-Population, wobei Patienten mit antineoplastischer Folgetherapie zum Zeitpunkt des Beginns der antineoplastischen Folgetherapie zensiert wurden.</li> <li>- Schätzung des Behandlungseffekts in der Per-Protokoll (PP)-Population</li> <li>- Schätzung des Behandlungseffekts in der PP-Population unter Verwendung eines unstratifizierten CPH-Modells, in dem die Stratifizierungsfaktoren und die Behandlungsgruppe als Kovariaten in das Modell einbezogen wurden</li> <li>- Schätzung des Behandlungseffekts in der PP-Population unter Verwendung eines stratifizierten CPH-Modells und stratifizierten Log-Rank-Tests mit den im Prüfbogen erfassten Stratifizierungsfaktoren</li> </ul>
<p>CPH: Cox-Proportional-Hazard; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben; PP: Per-Protokoll; RAS: Ratten-Sarkom</p> <p>Ref.: Statistischer Analyseplan FRESCO-2 (45); Klinisches Studienprotokoll FRESCO-2 (102); Klinischer Studienbericht FRESCO-2 (25); Analysen FRESCO-2, Modul 4 A, Anhang 4-G (36)</p>

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FRESCO-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei FRESCO-2 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte klinische Phase-III-Studie, die grundsätzlich als niedrig verzerrt angesehen werden kann.

Das Ereignis „Tod“ ist stets objektiv feststellbar. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie FRESCO-2 wird daher als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-21: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: <b>FRESCO-2</b> Datenschnitt: 24.06.2022	Fruquintinib + BSC		Placebo + BSC		Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) <sup>a</sup> [95 %-KI] <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) <sup>a</sup> [95 %-KI] <sup>b</sup>	
Endpunkt: Gesamtüberleben					HR <sup>c</sup> [95 %-KI] <sup>c</sup> p-Wert <sup>d</sup> Absolute Differenz
ITT-Population	317/461 (68,8)	7,4 [6,7; 8,2]	173/230 (75,2)	4,8 [4,0; 5,8]	0,66 [0,55; 0,80] <0,001 +2,6 Monate

[a] berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode  
[b] berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode  
[c] berechnet mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell mit Vorherige Therapie mit Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) versus Regorafenib versus Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) und Regorafenib, RAS-Status (Wildtyp versus Mutation) und Dauer der metastasierten Erkrankung (≤18 Monate versus >18 Monate) als Stratifizierungsfaktoren und der Behandlungsgruppe als einziger Kovariate  
[d] berechnet mittels Log-rank-Test, stratifiziert nach Vorherige Therapie mit Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) versus Regorafenib versus Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) und Regorafenib, RAS-Status (Wildtyp versus Mutation) und Dauer der metastasierten Erkrankung (≤18 Monate versus >18 Monate)  
BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall  
Ref.: Klinischer Studienbericht FRESCO-2 (25)

In der Studie FRESCO-2 wurden 317 Todesfälle (68,8 %) im Fruquintinib+BSC-Arm und 173 Todesfälle (75,2 %) im Placebo+BSC-Arm verzeichnet. Das Risiko zu versterben konnte für die Patienten durch die Behandlung mit Fruquintinib statistisch signifikant um 34 % reduziert werden (HR [95%-KI], p-Wert: 0,66 [0,55; 0,80]; <0,001]. Mit Fruquintinib konnte die Überlebenszeit im Median um 2,6 Monate und damit um mehr als die Hälfte verlängert werden (7,4 vs. 4,8 Monate).



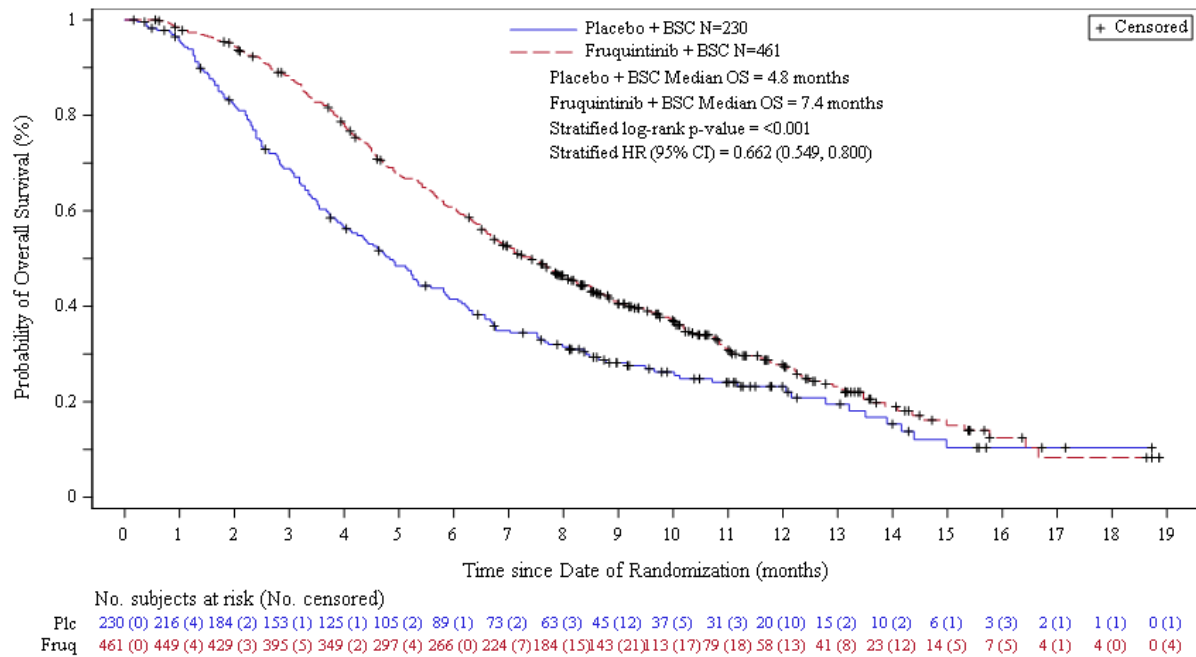


Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Diagramm für Gesamtüberleben in der ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die Sensitivitätsanalysen des Gesamtüberlebens unter Verwendung unterschiedlicher Analysekomponenten bestätigen die Robustheit der Ergebnisse der Primäranalyse (Tabelle 4-22).

Darüber hinaus sind die dargestellten Ergebnisse konsistent zu den Wirksamkeitsdaten aus der randomisierten kontrollierten Phase-3-Studie FRESCO, die Patienten mit mindestens zwei 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];  $p < 0,001$ ). Im Median verlängerte sich die Überlebenszeit mit Fruquintinib um 2,7 Monate (9,3 vs. 6,6 Monate) (24).

Tabelle 4-22: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Sensitivitätsanalysen

Studie: FRESCO-2 Datenschnitt: 24.06.2022	Fruquintinib + BSC		Placebo + BSC		Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) <sup>a</sup> [95 %-KI] <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) <sup>a</sup> [95 %-KI] <sup>b</sup>	HR [95 %-KI]; p-Wert <sup>c</sup> Absolute Differenz
<b>ITT-Population</b>					
Unstratifiziertes CPH-Modell mit Stratifikationsfaktoren und Behandlung als Kovariaten	317/461 (68,8)	7,4 [6,7; 8,2]	173/230 (75,2)	4,8 [4,0; 5,8]	0,67 [0,56; 0,81]; <0,001
Stratifiziertes CPH-Modell mit CRF-Stratifizierungsfaktoren	317/461 (68,8)	7,4 [6,7; 8,2]	173/230 (75,2)	4,8 [4,0; 5,8]	0,66 [0,54; 0,79]; <0,001
Unstratifiziertes CPH-Modell mit CRF-Stratifizierungsfaktoren und Behandlung als Kovariaten	317/461 (68,8)	7,4 [6,7; 8,2]	173/230 (75,2)	4,8 [4,0; 5,8]	0,66 [0,55; 0,80]; <0,001
Ohne COVID-19-bedingte Todesfälle	317/461 (68,8)	7,4 [6,7; 8,2]	172/230 (74,8)	4,9 [4,0; 5,8]	0,67 [0,55; 0,80]; <0,001
Multivariates CPH-Modell mit den Stratifikationsfaktoren als Kovariaten und Adjustierung für wichtige prognostische Faktoren	317/461 (68,8)	7,4 [6,7; 8,2]	173/230 (75,2)	4,8 [4,0; 5,8]	0,56 [0,46; 0,68]; <0,001
Erste 480 Todesfälle	311/461 (67,5)	7,4 [6,7; 8,2]	169/230 (73,5)	4,8 [4,0; 5,8]	0,67 [0,56; 0,81]; <0,001
Zensierung bei Folgetherapie	234/461 (50,8)	8,0 [7,0; 9,5]	120/230 (52,2)	4,6 [3,7; 5,6]	0,63 [0,50; 0,79]; <0,001
<b>Per-Protocol-Population</b>					
Stratifiziertes CPH-Modell	306/444 (68,9)	7,4 [6,7; 8,1]	169/226 (74,8)	4,9 [4,1; 5,8]	0,68 [0,56; 0,83]; <0,001
Unstratifiziertes CPH-Modell mit Stratifikationsfaktoren und Behandlung als Kovariaten	306/444 (68,9)	7,4 [6,7; 8,1]	169/226 (74,8)	4,9 [4,1; 5,8]	0,69 [0,57; 0,84]; <0,001
Stratifiziertes CPH-Modell mit CRF-Stratifizierungsfaktoren	306/444 (68,9)	7,4 [6,7; 8,1]	169/226 (74,8)	4,9 [4,1; 5,8]	0,68 [0,56; 0,82]; <0,001

BSC: Best Supportive Care; CPH: Cox-Proportional-Hazards; HR: Hazard Ratio

[a] berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode

[b] berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode

[c] berechnet mittels Log-rank-Test, stratifiziert nach Vorherige Therapie mit Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) versus Regorafenib versus Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) und Regorafenib, RAS-Status (Wildtyp versus Mutation) und Dauer der metastasierten Erkrankung ( $\leq 18$  Monate versus  $> 18$  Monate)

BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall

Ref.: Klinischer Studienbericht FRESKO-2 (25)

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

### 4.3.1.3.2 Morbidität – RCT

#### 4.3.1.3.2.1 Progressionsfreies Überleben

Tabelle 4-23: Operationalisierung von progressionsfreies Überleben

Studie	Operationalisierung
FRESCO-2	<p>Das progressionsfreie Überleben (PFS) war definiert als Zeit ab Randomisierung bis zur ersten radiologischen Dokumentation einer objektiven Krankheitsprogression, beurteilt durch den Prüfarzt anhand der RECIST v1.1-Kriterien, oder bis zum Tod. Patienten, die zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts noch lebten und bei denen kein objektiver Nachweis gemäß den RECIST Kriterien Version 1.1 eines radiologischen Fortschreitens des Tumors vorlag, wurden zum Zeitpunkt ihrer letzten auswertbaren Tumorbeurteilung zensiert. Wenn keine radiologische Beurteilung zu Studienbeginn oder nach Studienbeginn verfügbar war, wurde der Patient zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Patienten, die vor einem Progress eine neue Antitumorthherapie erhielten, wurden zum Zeitpunkt der letzten radiologischen Beurteilung vor oder zu Beginn der neuen Antitumorthherapie zensiert. Trat der Tod bzw. Progress nach zwei oder mehr verpassten radiologischen Untersuchungen in Folge auf, wurden die Patienten zum Zeitpunkt der letzten radiologischen Untersuchung vor den versäumten Untersuchungen zensiert.</p> <p>Zur Tumor-Beurteilung wurden beim Screening, an Tag 1 des ersten Zyklus und danach alle 8 Wochen bis zum Progress eine Kontrast-Computertomografie von Brust, Abdomen und Becken oder ein anderes geeignetes Schnittbildverfahren gemäß RECIST v 1.1 durchgeführt.</p> <p>Für die Analyse des PFS wurde die ITT-Population herangezogen. Die mediane progressionsfreie Überlebenszeit für jede Behandlungsgruppe wurde anhand der Kaplan-Meier-Analyse bestimmt und das entsprechende zweiseitige 95 %-KI wurden nach der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet. Das Hazard Ratio des Behandlungseffekts und die zugehörigen 95 %-KIs wurden anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells geschätzt. Zur Bestimmung des zweiseitigen p-Wertes wurde das PFS beider Behandlungsarme mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests verglichen. Stratifikationsfaktoren waren vorherige Therapie mit TAS-102 vs. Regorafenib vs. TAS-102 und Regorafenib RAS-Status (Wildtyp versus Mutation) und Dauer der metastasierten Erkrankung (<math>\leq 18</math> Monate versus <math>&gt;18</math> Monate).</p> <p>Die dargestellten Ergebnisse beruhen auf dem finalen Datenschnitt vom 24. Juni 2022. Das mediane PFS-Follow-up betrug im Fruquintinib-Arm 14,8 Monate und wurde im Placebo-Arm nicht erreicht.</p>
<p>ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; PFS: progressionsfreies Überleben; RAS: Ratten-Sarkom; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</p> <p>Ref.: Statistischer Analyseplan FRESCO-2 (45); Klinisches Studienprotokoll FRESCO-2 (102); Klinischer Studienbericht FRESCO-2 (25); Analysen FRESCO-2, Modul 4 A, Anhang 4-G (36)</p>	

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FRESCO-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei FRESCO-2 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte klinische Phase-III-Studie, die grundsätzlich als niedrig verzerrt angesehen werden kann.

Die Krankheitsprogression wurde anhand der RECIST v1.1-Kriterien definiert. Das Ansprechen bzw. die Krankheitsprogression wurde alle 8 Wochen von einem Prüfarzt evaluiert, der gegenüber der Studienmedikation verblindet war. Der Tod ist, als zweites PFS-definierendes Ereignis, stets objektiv feststellbar. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben in der Studie FRESCO-2 wird daher als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-25: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: FRESCO-2 Datenschnitt: 24.06.2022	Fruquintinib + BSC		Placebo + BSC		Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC
	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) <sup>a</sup> [95 %-KI] <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median (Monate) <sup>a</sup> [95 %-KI] <sup>b</sup>	
Endpunkt: Progressionsfreies Überleben					HR <sup>c</sup> [95 %-KI] <sup>c</sup> p-Wert <sup>d</sup> Absolute Differenz
ITT-Population	392/461 (85,0)	3,7 [3,5; 3,8]	213/230 (92,6)	1,8 [1,8; 1,9]	0,32 [0,27; 0,39] <0,001 +1,9 Monate

- [a] berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode
  - [b] berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode
  - [c] berechnet mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell mit Vorherige Therapie mit Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) versus Regorafenib versus Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) und Regorafenib, RAS-Status (Wildtyp versus Mutation) und Dauer der metastasierten Erkrankung (≤18 Monate versus >18 Monate) als Stratifizierungsfaktoren und der Behandlungsgruppe als einziger Kovariate
  - [d] berechnet mittels Log-rank-Test, stratifiziert nach Vorherige Therapie mit Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) versus Regorafenib versus Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) und Regorafenib, RAS-Status (Wildtyp versus Mutation) und Dauer der metastasierten Erkrankung (≤18 Monate versus >18 Monate)
- BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall  
 Ref.: Klinischer Studienbericht FRESCO-2 (25)

In der Studie FRESCO-2 wurden 392 PFS-Ereignisse (85,0 %) im Fruquintinib+BSC-Arm und 213 PFS-Ereignisse (92,6 %) im Placebo+BSC-Arm verzeichnet. Das Risiko, einen Progress zu erleiden oder zu versterben, konnte für 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.

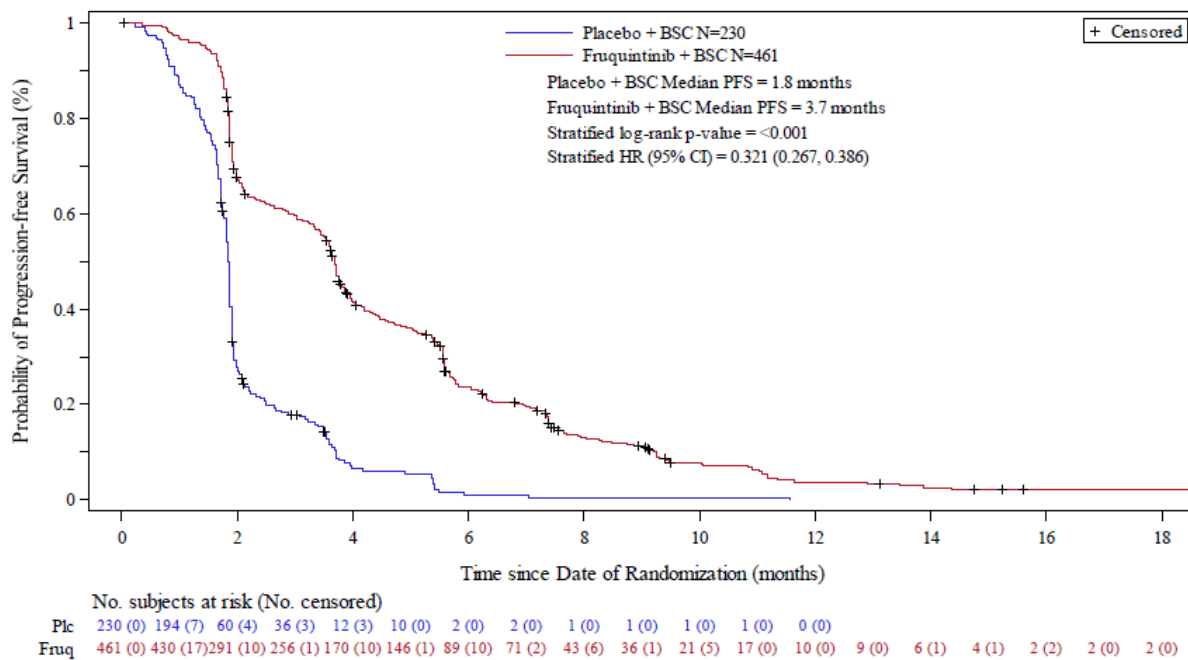


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Diagramm für progressionsfreies Überleben in der ITT-Population aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.



**4.3.1.3.2.2 Tumoransprechen**

Tabelle 4-26:: Operationalisierung von Tumoransprechen

Studie	Operationalisierung
FRESCO-2	<p>Das Tumoransprechen wurde als objektive Ansprechrates (ORR) und Krankheitskontrollrate (DCR) untersucht.</p> <p>Die ORR war definiert als Anteil der Patienten, die nach den RECIST-Kriterien (Version 1.1) gemäß Prüfarzt ein partielles Ansprechen (PR) oder vollständiges Ansprechen (CR) als bestes Gesamtansprechen erreichten.</p> <p>Die DCR war definiert als Anteil der Patienten, die nach den RECIST-Kriterien (Version 1.1) gemäß Prüfarzt eine PR, CR oder eine stabile Erkrankung für einen Zeitraum von mindestens sieben Wochen als bestes Gesamtansprechen erreichten.</p> <p>Zur Tumor-Beurteilung wurden beim Screening, an Tag 1 des ersten Zyklus und danach alle 8 Wochen bis zum Progress eine Kontrast-Computertomografie von Brust, Abdomen und Becken oder ein anderes geeignetes Schnittbildverfahren gemäß RECIST v 1.1 durchgeführt.</p> <p>Für die Analyse der ORR und DCR wurde die ITT-Population herangezogen. ORR und DCR sind jeweils als Ereignisrate dargestellt. Für die DCR wurden zusätzlich die Odds Ratio einschließlich 95 %-KI (mittels stratifiziertem logistischem Regressionsmodell), das relative Risiko einschließlich 95 %-KI und p-Wert (mittels stratifiziertem Cochran-Mantel-Haenszel-Test) und die absolute Risikoreduktion einschließlich 95 %-KI (mittels Wald-Methode) berechnet.</p>
<p>CR: vollständiges Ansprechen; DCR: Krankheitskontrollrate; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; ORR: objektive Ansprechrates; PR: partielles Ansprechen; RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</p> <p>Ref.: Statistischer Analyseplan FRESCO-2 (45); Klinisches Studienprotokoll FRESCO-2 (102); Klinischer Studienbericht FRESCO-2 (25); Analysen FRESCO-2, Modul 4 A, Anhang 4-G (36)</p>	

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tumoransprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FRESCO-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei FRESCO-2 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte klinische Phase-III-Studie, die grundsätzlich als niedrig verzerrt angesehen werden kann.

Tumoransprechen und Krankheitsprogression wurden anhand der RECIST v1.1-Kriterien definiert. Der Tumor wurde alle 8 Wochen von einem Prüfarzt evaluiert, der gegenüber der Studienmedikation verblindet war. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Tumoransprechen in der Studie FRESCO-2 wird daher als niedrig bewertet.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Tumoransprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: <b>FRESCO-2</b> Datenschnitt: 24.06.2022	Fruquintinib + BSC N=230	Placebo + BSC N=461	Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC
<b>Endpunkt:</b> Tumoransprechen gemäß Prüfarzt	<b>Patienten mit Ereignis</b> n/N (%) [95 %-KI] <sup>a</sup>	<b>Patienten mit Ereignis</b> n/N (%) [95 %-KI] <sup>a</sup>	<b>RR [95 %-KI]<sup>b</sup></b> <b>OR [95 %-KI]<sup>c</sup></b> <b>ARR<sup>d</sup></b> <b>p-Wert<sup>b</sup></b>
<b>ORR</b>	7 (1,5)	0	N/A N/A 1,5 [0,4; 2,7] 0,059
<b>DCR</b>	256 (55,5)	37 (16,1)	3,5 [2,5; 4,7] 6,6 [4,4; 9,8] 39,4 [32,8; 46,0] <0,001

[a] berechnet mittels Clopper-Pearson-Methode

[b] p-Wert basierend auf Mantel-Haenszel-Chi-Quadrat-Test; p-Wert und RR berechnet mittels stratifizierter Cochran-Mantel-Haenszel-Methode mit Vorherige Therapie mit Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) versus Regorafenib versus Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) und Regorafenib, RAS-Status (Wildtyp versus Mutation) und Dauer der metastasierten Erkrankung (≤18 Monate versus >18 Monate) als Stratifizierungsfaktoren

[c] berechnet mittels stratifiziertem logistischen Regressionsmodell mit Vorherige Therapie mit Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) versus Regorafenib versus Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) und Regorafenib, RAS-Status (Wildtyp versus Mutation) und Dauer der metastasierten Erkrankung (≤18 Monate versus >18 Monate) als Stratifizierungsfaktoren

[d] berechnet mittels Wald-Methode mit Vorherige Therapie mit Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) versus Regorafenib versus Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) und Regorafenib, RAS-Status (Wildtyp versus Mutation) und Dauer der metastasierten Erkrankung (≤18 Monate versus >18 Monate) als Stratifizierungsfaktoren

ARR: absolute Risikoreduktion; BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; N/A: nicht anwendbar; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko

Referenzen:

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 erreicht, ein Tumoransprechen wurde nicht beobachtet. Mit Fruquintinib + BSC erhöhte sich die Wahrscheinlichkeit für eine Krankheitskontrolle statistisch signifikant um das 3,5-Fache im Vergleich zu Placebo + BSC. Die absolute Risikoreduktion betrug 39,4 %.

### 4.3.1.3.2.3 Allgemeiner Gesundheitszustand

Tabelle 4-29: Operationalisierung von allgemeiner Gesundheitszustand

Studie	Operationalisierung
FRESCO-2	<p>Zur Beurteilung des allgemeinen Gesundheitszustands wurde die visuelle Analogskala (VAS) des European Quality of Life 5 Dimensions (EQ-5D)-Fragebogens eingesetzt, ein standardisiertes, generisches Erhebungsinstrument, durch das der Patient seinen momentanen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 bis 100 (0: schlechtester vorstellbarer Gesundheitszustand; 100: bester vorstellbarer Gesundheitszustand) einschätzt. Ein höherer Wert entspricht einem besseren allgemeinen Gesundheitszustand.</p> <p>Der Fragebogen sollte während des Screenings (<math>\leq 7</math> Tage vor Erhalt der ersten Dosis der Studienmedikation), am ersten Tag von Zyklus 2 und anschließend am ersten Tag jedes weiteren Zyklus bis zum Behandlungsende ausgefüllt werden. Die Patienten dokumentierten ihren allgemeinen Gesundheitszustand in einer in die jeweilige Landessprache übersetzten und validierten Version des Fragebogens. Dies erfolgte zu Beginn der Studienvisiten vor allen anderen Untersuchungen.</p> <p>Der allgemeine Gesundheitszustand wurde anhand der präspezifizierten Responderanalyse mit der Operationalisierung Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung, einer präspezifizierten Analyse kontinuierlicher Daten mittels eingeschränkter Maximum-Likelihood-basiertem gemischtem Modell mit Messwiederholungen (MMRM) sowie anhand post hoc definierter Responderanalysen mit den Operationalisierungen Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung und Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung untersucht. Für die Analysen wurde jeweils die ITT-Population herangezogen.</p> <p><b>Responderanalysen</b></p> <p><u>Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung (präspezifiziert)</u></p> <p>Die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Abnahme des Scores um mindestens 15 Punkte (15 % der Skalenspannweite) gegenüber dem Baseline-Wert oder bis zum Tod, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat. Patienten ohne Ereignis wurden zum Zeitpunkt der letzten Visite zensiert. Patienten ohne Post-Baseline-Wert wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.</p> <p><u>Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung (post hoc definiert)</u></p> <p>Die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Zunahme des Scores um mindestens 15 Punkte (15 % der Skalenspannweite) gegenüber dem Baseline-Wert. Verstorbene Patienten ohne Ereignis wurden zum Zeitpunkt des Todes, lebende Patienten ohne Ereignis zum Zeitpunkt der letzten Visite zensiert. Patienten ohne Post-Baseline-Wert wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.</p> <p><u>Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung (post hoc definiert)</u></p> <p>Die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Abnahme des Scores um mindestens 15 Punkte (15 % der Skalenspannweite) gegenüber dem Baseline-Wert. Verstorbene Patienten ohne Ereignis wurden zum Zeitpunkt des Todes, lebende Patienten ohne Ereignis zum Zeitpunkt der letzten Visite zensiert. Patienten ohne Post-Baseline-Wert wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Die Ergebnisse dieser Analyse sind ergänzend in Anhang 4-G des vorliegenden Moduls dargestellt (36).</p> <p><u>Auswertung</u></p> <p>Die mediane Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses für jede Behandlungsgruppe wurde anhand der Kaplan-Meier-Analyse bestimmt. Das Hazard Ratio des Behandlungseffekts und die zugehörigen 95 %-KIs wurden anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells geschätzt. Zur Bestimmung des zweiseitigen p-Wertes wurde der allgemeine Gesundheitszustand beider Behandlungsarme mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests verglichen. Stratifikationsfaktoren waren vorherige Therapie mit TAS-102 vs. Regorafenib vs.</p>

<p>TAS-102 und Regorafenib, RAS-Status (Wildtyp versus Mutation) und Dauer der metastasierten Erkrankung (<math>\leq 18</math> Monate versus <math>&gt;18</math> Monate).</p> <p><b>Analyse kontinuierlicher Daten</b></p> <p>Die longitudinale Änderung des allgemeinen Gesundheitszustands zu jedem Zyklus im Vergleich zu Baseline wurde mittels eingeschränkter Maximum-Likelihood-basiertem MMRM unter Einschluss der Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Visite, des Baseline-Werts und der Stratifikationsfaktoren als feste Effekte analysiert.</p> <p>Die Ergebnisse der MMRM-Analyse werden über den gesamten Messzeitraum als adjustierte Mittelwertdifferenz (least squares mean difference) mit 95 %-Konfidenzintervall und p-Wert für alle Behandlungszyklen bis einschließlich Zyklus 4 (letzter Zeitpunkt mit mindestens 20 Patienten in einem der Behandlungsarme) ausgewertet.</p> <p>Zusätzlich werden jeweils standardisierte Mittelwertdifferenzen inklusive 95 %-KI in Form von Hedges' g zur Beurteilung der klinischen Relevanz des Effekts dargestellt. Je nach Effektrichtung wird eine Irrelevanzschwelle von 0,2 bzw. -0,2 für das 95 %-KI von Hedges' g herangezogen.</p> <p><b>Datenschnitt und Nachbeobachtung</b></p> <p>Die dargestellten Ergebnisse beruhen auf dem finalen Datenschnitt vom 24. Juni 2022 mit einem medianen endpunktspezifischen Follow-up von 2,8 Monaten im Fruquintinib-Arm und 1,9 Monaten im Placebo-Arm.</p>
<p>EQ-5D VAS: European Quality of Life 5 Dimensions Visual Analogue Scale; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MMRM: gemischtem Modell mit Messwiederholungen</p> <p>Ref.: Statistischer Analyseplan FRESCO-2 (45); Klinisches Studienprotokoll FRESCO-2 (102); Klinischer Studienbericht FRESCO-2 (25); Analysen FRESCO-2, Modul 4 A, Anhang 4-G (36)</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für allgemeiner Gesundheitszustand in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FRESCO-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei FRESCO-2 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte klinische Phase-III-Studie, die grundsätzlich als niedrig verzerrt angesehen werden kann.

Für die Analyse des allgemeinen Gesundheitszustands wurden alle Patienten der ITT-Population herangezogen. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Die Endpunkterheber waren verblindet. Um das Verzerrungspotenzial weiter zu minimieren, wurden die Fragebögen zur Selbsteinschätzung der allgemeinen Gesundheitszustands von den Studienteilnehmern am Tag der Studienvisite vor allen anderen geplanten Untersuchungen bewertet. Es gibt zudem keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt allgemeiner Gesundheitszustand in der Studie FRESCO-2 wird daher als niedrig bewertet.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt allgemeiner Gesundheitszustand für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-31: Rücklaufquoten für Fragebogen EQ-5D VAS

Studie:FRESCO-2	Erhalten/Erwartet n/N* (%)	
	Fruquintinib + BSC N=461	Placebo + BSC N=230
Baseline	421/461 (91,3)	220/230 (95,7)
Zyklus 2	363/441 (82,3)	154/199 (77,4)
Zyklus 3	254/430 (59,1)	55/182 (30,2)
Zyklus 4	201/406 (49,5)	30/155 (19,4)
Zyklus 5	139/366 (38,0)	15/135 (11,1)
Zyklus 6	128/322 (39,8)	8/119 (6,7)
Zyklus 7	84/297 (28,3)	2/101 (2,0)
Zyklus 8	66/260 (25,4)	2/92 (2,2)
Zyklus 9	43/231 (18,6)	1/82 (1,2)
Zyklus 10	35/190 (18,4)	1/71 (1,4)
Zyklus 11	21/153 (13,7)	1/57 (1,8)
Zyklus 12	16/120 (13,3)	0/48 (0)
Zyklus 13	8/87 (9,2)	1/41 (2,4)
Zyklus 14	6/66 (9,1)	0/30 (0)
Zyklus 15	5/51 (9,8)	0/21 (0)
Zyklus 16	4/34 (11,8)	0/16 (0)
Zyklus 17	4/20 (20,0)	0/11 (0)
Zyklus 18	4/18 (22,2)	0/7 (0)
Zyklus 19	1/9 (11,1)	0/3 (0)
Zyklus 20	1/8 (12,5)	0/2 (0)

N\*: Anzahl der Patienten der ITT-Population, die zum Erhebungszeitpunkt am Leben waren  
Ref.: Analysen FRESCO-2, Modul 4 A, Anhang 4-G (36)

Für den Endpunkt Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) zeigte sich in der Responderanalyse zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Fruquintinib (HR [95 %-KI]: 0,66 [0,55; 0,79];  $p < 0,001$ ). Die mediane Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses betrug im Fruquintinib-Arm 4,0 Monate und im Placebo-Arm 2,4 Monate (Tabelle 4-32, Abbildung 4-4).

Tabelle 4-32: Ergebnisse für Allgemeiner Gesundheitszustand aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung

Studie: FRESCO-2 Endpunkt: Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Fruquintinib + BSC N=461		Placebo + BSC N=230		Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC
Population: ITT-Population	Patienten mit Ereignis, n (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert#
<b>Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung (Abnahme des Scores um ≥ 15 Punkte oder Tod)</b>					
Allgemeiner Gesundheitszustand	372 (80,7)	4,0 [3,7; 4,6]	193 (83,9)	2,4 [2,0; 2,9]	0,66 [0,55; 0,79] <0,001

\*geschätzt mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell mit Vorherige Therapie mit Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) versus Regorafenib versus Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) und Regorafenib, RAS-Status (Wildtyp versus Mutation) und Dauer der metastasierten Erkrankung (≤18 Monate versus >18 Monate) als Stratifizierungsfaktoren und Behandlung als einziger Kovariate

#berechnet mittels Log-rank-Test, stratifiziert nach Vorherige Therapie mit Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) versus Regorafenib versus Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) und Regorafenib, RAS-Status (Wildtyp versus Mutation) und Dauer der metastasierten Erkrankung (≤18 Monate versus >18 Monate)

BSC: Best Supportive Care; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall

Ref.: Analysen FRESCO-2, Modul 4 A, Anhang 4-G (36)

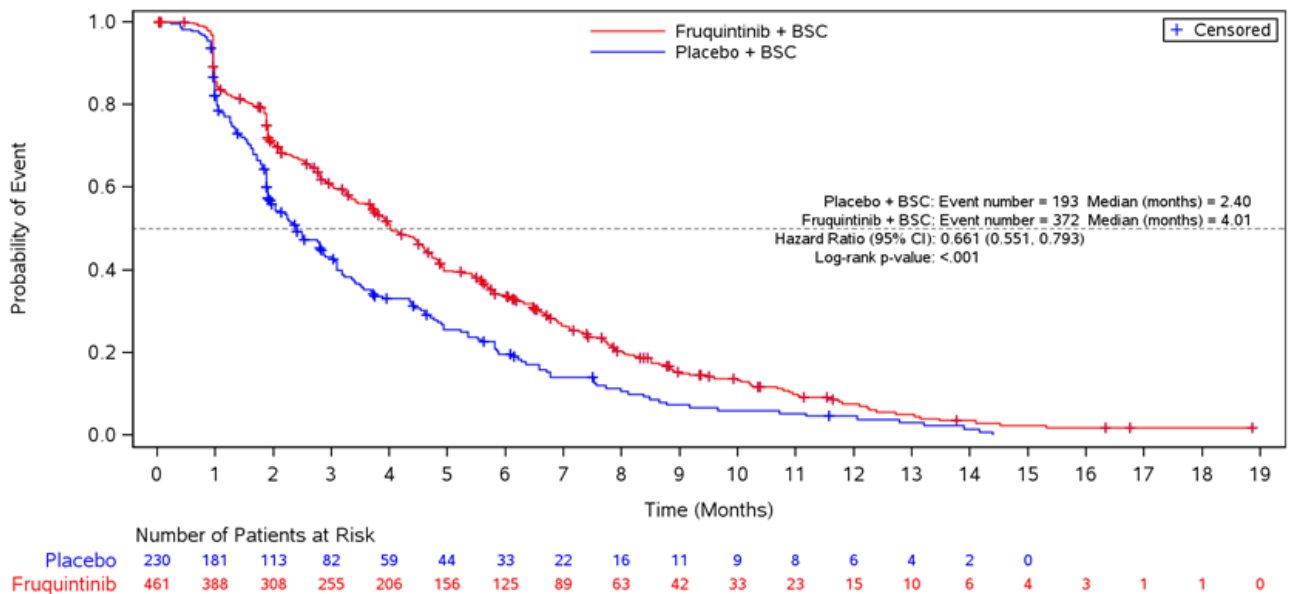


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Allgemeiner Gesundheitszustand aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In der Responderanalyse mit der Operationalisierung Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95 %-KI]: 1,35 [0,92; 1,96]; p=0,122). Die mediane Zeit bis zum



Auftreten des Ereignisses wurde in beiden Behandlungsarmen nicht erreicht (Tabelle 4-33, Abbildung 4-5).

Tabelle 4-33: Ergebnisse für Allgemeiner Gesundheitszustand aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung

Studie: FRESCO-2	Fruquintinib + BSC N=461		Placebo + BSC N=230		Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC
Endpunkt: Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)					
Population: ITT-Population	Patienten mit Ereignis n (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert <sup>#</sup>
<b>Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung (Zunahme des Scores um ≥ 15 Punkte)</b>					
Allgemeiner Gesundheitszustand	112 (24,3)	NE [NE; NE]	36 (15,7)	NE [NE; NE]	1,35 [0,92; 1,96] 0,122
*geschätzt mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell mit Vorherige Therapie mit Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) versus Regorafenib versus Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) und Regorafenib, RAS-Status (Wildtyp versus Mutation) und Dauer der metastasierten Erkrankung (≤18 Monate versus >18 Monate) als Stratifizierungsfaktoren und Behandlung als einziger Kovariate					
<sup>#</sup> berechnet mittels Log-rank-Test, stratifiziert nach Vorherige Therapie mit Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) versus Regorafenib versus Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) und Regorafenib, RAS-Status (Wildtyp versus Mutation) und Dauer der metastasierten Erkrankung (≤18 Monate versus >18 Monate)					
BSC: Best Supportive Care; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall					
Ref.: Analysen FRESCO-2, Modul 4 A, Anhang 4-G (36)					

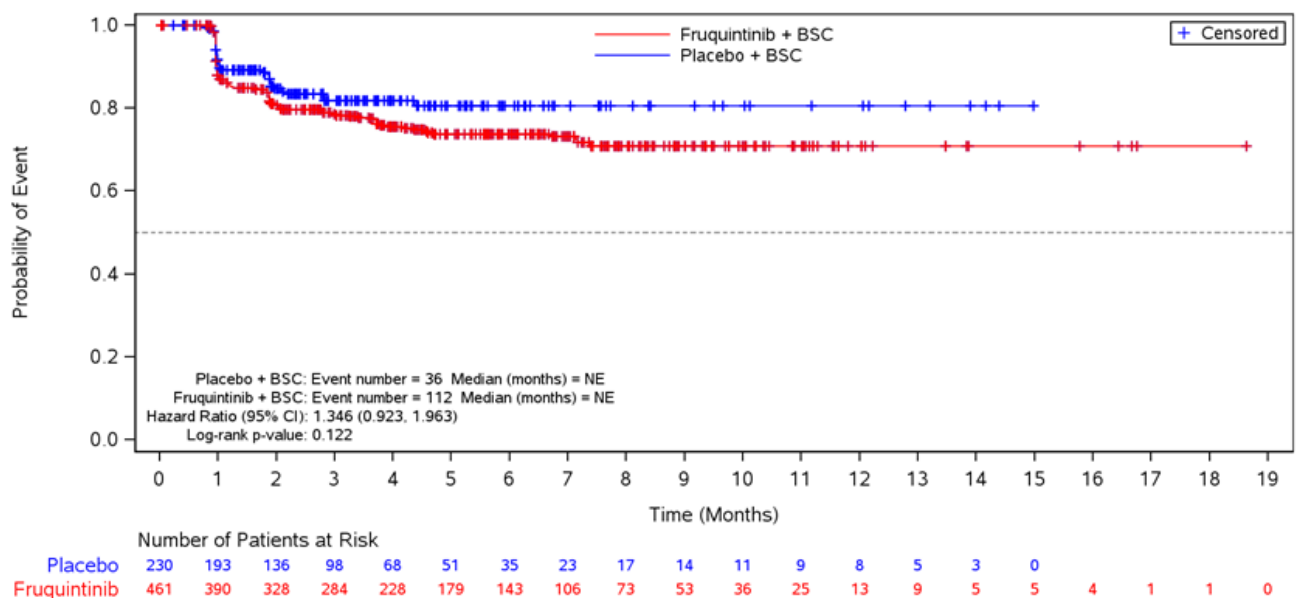


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung von Allgemeiner Gesundheitszustand aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die MMRM-Analyse ergab für den allgemeinen Gesundheitszustand anhand der visuellen Analogskala des EQ-5D keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen dem Fruquintinib- und dem Placebo-Arm. Die Mittelwertdifferenz lag während des relevanten Beobachtungszeitraums bei durchschnittlich 1,00 Punkten (95 % KI: [-1,9; 3,9];  $p=0,500$ ); Hedges'  $g$  [95 %-KI]: 0,07 [-0,13; 0,26]) (Tabelle 4-34).

Tabelle 4-34: Ergebnisse für Allgemeiner Gesundheitszustand aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MMRM-Analyse

<b>Studie: FRESCO-2</b> <b>Endpunkt: Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</b> <b>MMRM-Analyse<sup>#</sup></b>	<b>Fruquintinib + BSC</b> <b>N=461</b>	<b>Placebo + BSC</b> <b>N=230</b>	<b>Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC</b>
<b>Population: ITT-Population</b>	<b>LS mean [95 %-KI]*</b>	<b>LS mean [95 %-KI]*</b>	<b>LS-MWD [95 %-KI]</b> <b>p-Wert</b> <b>Hedges' g [95 %-KI]</b>
<b>Allgemeiner Gesundheitszustand</b>	0,1 [-2,8; 3,0]	-0,9 [-4,4; 2,7]	1,0 [-1,9; 3,9] 0,500 0,07 [-0,13; 0,26]

<sup>#</sup>bezogen auf den Beobachtungszeitraum mit einer Rücklaufquote von  $\geq 70$  %  
\*Veränderung gegenüber Baseline  
BSC: Best Supportive Care; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS: kleinste Quadrate; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; MWD: Mittelwertdifferenz  
Ref.: Analysen FRESCO-2, Modul 4 A, Anhang 4-G (36)

#### 4.3.1.3.2.4 Symptomatik

Tabelle 4-35: Operationalisierung von Symptomatik

Studie	Operationalisierung
FRESCO-2	<p>Die Symptomatik wurde anhand der Multi-Item-Symptomskalen Fatigue, Übelkeit/Erbrechen und Schmerz sowie der Einzel-Item-Symptomskalen Dyspnoe, Schlafstörung, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 erhoben. Die Auswertung erfolgte gemäß Validierung des Fragebogens. Die Rohdaten wurden jeweils auf eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Ein höherer Wert entspricht einer höheren Belastung durch die Symptome. Eine Veränderung von mindestens zehn Punkten gilt als klinisch relevanter Unterschied und ist als solcher im vorliegenden Anwendungsgebiet validiert.</p> <p>Der Fragebogen sollte während des Screenings (<math>\leq 7</math> Tage vor Erhalt der ersten Dosis der Studienmedikation), am ersten Tag von Zyklus 2 und anschließend am ersten Tag jedes weiteren Zyklus bis zum Behandlungsende ausgefüllt werden. Die Patienten dokumentierten ihren allgemeinen Gesundheitszustand in einer in die jeweilige Landessprache übersetzten und validierten Version des Fragebogens. Dies erfolgte zu Beginn der Studienvisiten vor allen anderen Untersuchungen.</p> <p>Die Symptomatik wurde anhand der präspezifizierten Responderanalyse mit der Operationalisierung Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung, einer präspezifizierten Analyse kontinuierlicher Daten mittels eingeschränkter Maximum-Likelihood-basiertem gemischtem Modell mit Messwiederholungen (MMRM) sowie anhand post hoc definierter Responderanalysen mit den Operationalisierungen Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung und Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung untersucht. Für die Analysen wurde jeweils die ITT-Population herangezogen.</p> <p><b>Responderanalysen</b></p> <p><u>Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung (präspezifiziert)</u></p> <p>Die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte (10 % der Skalenspannweite) gegenüber dem Baseline-Wert oder bis zum Tod, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat. Patienten ohne Ereignis wurden zum Zeitpunkt der letzten Visite zensiert. Patienten ohne Post-Baseline-Wert wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.</p> <p><u>Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung (post hoc definiert)</u></p> <p>Die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Abnahme des Scores um mindestens 10 Punkte (10 % der Skalenspannweite) gegenüber dem Baseline-Wert. Verstorbene Patienten ohne Ereignis wurden zum Zeitpunkt des Todes, lebende Patienten ohne Ereignis zum Zeitpunkt der letzten Visite zensiert. Patienten ohne Post-Baseline-Wert wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.</p> <p><u>Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung (post hoc definiert)</u></p> <p>Die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte (10 % der Skalenspannweite) gegenüber dem Baseline-Wert. Verstorbene Patienten ohne Ereignis wurden zum Zeitpunkt des Todes, lebende Patienten ohne Ereignis zum Zeitpunkt der letzten Visite zensiert. Patienten ohne Post-Baseline-Wert wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Die Ergebnisse dieser Analyse sind ergänzend in Anhang 4-G des vorliegenden Moduls dargestellt (36).</p> <p><u>Auswertung</u></p> <p>Die mediane Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses für jede Behandlungsgruppe wurde anhand der Kaplan-Meier-Analyse bestimmt. Das Hazard Ratio des Behandlungseffekts und die zugehörigen 95 %-KIs wurden anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells geschätzt. Zur Bestimmung des zweiseitigen p-Wertes wurde der allgemeine Gesundheitszustand beider Behandlungsarme mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests verglichen. Stratifikationsfaktoren waren vorherige Therapie mit TAS-102 vs. Regorafenib vs.</p>

<p>TAS-102 und Regorafenib, RAS-Status (Wildtyp vs. Mutation) und Dauer der metastasierten Erkrankung.</p> <p><b>Analyse kontinuierlicher Daten</b></p> <p>Die longitudinale Änderung der Symptomatik zu jedem Zyklus im Vergleich zu Baseline wurde mittels eingeschränkter Maximum-Likelihood-basiertem gemischtem Modell mit Messwiederholungen (MMRM) unter Einschluss der Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Visite, des Baseline-Werts und der Stratifikationsfaktoren als feste Effekte analysiert.</p> <p>Die Ergebnisse der MMRM-Analyse werden über den gesamten Messzeitraum als adjustierte Mittelwertdifferenz (least squares mean difference) mit 95 %-Konfidenzintervall und p-Wert für alle Behandlungszyklen bis einschließlich Zyklus 4 (letzter Zeitpunkt mit mindestens 20 Patienten in einem der Behandlungsarme) ausgewertet.</p> <p>Zusätzlich werden jeweils standardisierte Mittelwertdifferenzen inklusive 95 %-KI in Form von Hedges' g zur Beurteilung der klinischen Relevanz des Effekts dargestellt. Je nach Effektrichtung wird eine Irrelevanzschwelle von 0,2 bzw. -0,2 für das 95 %-KI von Hedges' g herangezogen.</p> <p><b>Datenschnitt und Nachbeobachtung</b></p> <p>Die dargestellten Ergebnisse beruhen auf dem finalen Datenschnitt vom 24. Juni 2022 mit einem medianen endpunktspezifischen Follow-up von 2,8 Monaten im Fruquintinib-Arm und 1,9 Monaten im Placebo-Arm.</p>
<p>ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall;                  Ref.: Statistischer Analyseplan FRESCO-2 (45); Klinisches Studienprotokoll FRESCO-2 (102); Klinischer Studienbericht FRESCO-2 (25); Analysen FRESCO-2, Modul 4 A, Anhang 4-G (36)</p>

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-36: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Symptomatik in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FRESCO-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei FRESCO-2 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte klinische Phase-III-Studie, die grundsätzlich als niedrig verzerrt angesehen werden kann.

Für die Analyse der Symptomatik wurden alle Patienten der ITT-Population herangezogen. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Die Endpunkterheber waren verblindet. Um das Verzerrungspotenzial weiter zu minimieren, wurden die Fragebögen zur Selbsteinschätzung der Symptomatik von den Studienteilnehmern am Tag der Studienvisite vor allen anderen geplanten Untersuchungen bewertet. Es gibt zudem keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Symptomatik in der Studie FRESCO-2 wird daher als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Symptomatik für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-37: Rücklaufquoten für Fragebogen EORTC QLQ-C30

Studie: <b>FRESCO-2</b>	Erhalten/Erwartet n/N* (%)	
	<b>Fruquintinib + BSC</b> N=461	<b>Placebo + BSC</b> N=230
Baseline	420/461 (91,1)	217/230 (94,3)
Zyklus 2	357/441 (81,0)	153/199 (76,9)
Zyklus 3	253/431 (58,7)	53/182 (29,1)
Zyklus 4	200/406 (49,3)	30/155 (19,4)
Zyklus 5	137/366 (37,4)	15/135 (11,1)
Zyklus 6	128/322 (39,8)	8/119 (6,7)
Zyklus 7	82/297 (27,6)	2/101 (2,0)
Zyklus 8	65/261 (24,9)	2/92 (2,2)
Zyklus 9	42/231 (18,2)	1/82 (1,2)
Zyklus 10	35/190 (18,4)	1/70 (1,4)
Zyklus 11	21/153 (13,7)	1/57 (1,8)
Zyklus 12	16/120 (13,3)	0/48 (0)
Zyklus 13	8/87 (9,2)	1/41 (2,4)
Zyklus 14	6/66 (9,1)	0/30 (0)
Zyklus 15	5/51 (9,8)	0/19 (0)
Zyklus 16	4/34 (11,8)	0/16 (0)
Zyklus 17	4/20 (20,0)	0/11 (0)
Zyklus 18	4/18 (22,2)	0/7 (0)
Zyklus 19	1/9 (11,1)	0/3 (0)
Zyklus 20	1/8 (12,5)	0/2 (0)

N\*: Anzahl der Patienten der ITT-Population, die zum Erhebungszeitpunkt am Leben waren  
Ref.: Analysen FRESCO-2, Modul 4 A, Anhang 4-G (36)

Für den Endpunkt Krankheitssymptomatik zeigt sich für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim EORTC QLQ-C30 in den Symptomskalen 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) sowie Diarrhoe (HR [95 %-KI]: 0,80 [0,67; 0,96]; p=0,016) ein statistisch signifikanter Unterschied

zugunsten von Fruquintinib + BSC gegenüber Placebo + BSC. Für die Skala Schmerz zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-38 und Abbildung 4-6 bis Abbildung 4-13).

Tabelle 4-38: Ergebnisse für Symptomatik aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung

Studie: FRESCO-2 Endpunkt: Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Fruquintinib + BSC N=461		Placebo + BSC N=230		Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC
	Patienten mit Ereignis, n (%) Verschlechterung, n (%) Tod, n (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis, n (%) Verschlechterung, n (%) Tod, n (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	
<b>Population: ITT-Population</b>					
<b>Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung (Zunahme des Scores um ≥ 10 Punkte oder Tod)</b>					
<b>Fatigue</b>	414 (89,8) 292 (63,2) 122 (26,5)	1,9 [1,9; 2,0]	204 (88,7) 128 (55,7) 76 (33,0)	1,7 [1,3; 1,9]	0,74 [0,62; 0,88] <0,001
<b>Übelkeit/Erbrechen</b>	376 (81,6) 169 (36,7) 207 (44,9)	4,2 [3,8; 4,6]	189 (82,2) 65 (28,3) 124 (53,9)	2,8 [2,3; 3,4]	0,65 [0,54; 0,77] <0,001
<b>Schmerz</b>	412 (89,4) 276 (59,9) 136 (29,5)	2,0 [1,9; 2,6]	198 (86,1) 94 (40,9) 104 (45,2)	1,9 [1,7; 2,2]	0,87 [0,73; 1,03] 0,110
<b>Dyspnoe</b>	379 (82,2) 166 (36,0) 213 (46,2)	4,0 [3,7; 4,6]	191 (83,0) 85 (37,0) 106 (46,1)	2,1 [1,9; 2,4]	0,56 [0,46; 0,67] <0,001
<b>Schlafstörungen</b>	378 (82,0) 189 (41,0) 189 (41,0)	3,8 [3,2; 4,1]	189 (82,2) 81 (35,2) 108 (47,0)	2,0 [1,9; 2,5]	0,60 [0,50; 0,72] <0,001
<b>Appetitverlust</b>	392 (85,0) 233 (50,5) 159 (34,5)	3,0 [2,8; 3,7]	188 (81,7) 76 (33,0) 112 (48,7)	2,4 [1,9; 2,8]	0,81 [0,67; 0,97] 0,022
<b>Verstopfung</b>	371 (80,5) 158 (34,3) 213 (46,2)	4,3 [3,9; 4,7]	187 (81,3) 56 (24,3) 131 (57,0)	2,8 [2,4; 3,4]	0,65 [0,54; 0,77] <0,001



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>Diarrhoe</b>	380 (82,4)	4,0 [3,8; 4,5]	183 (79,6)	3,3 [2,8; 3,9]	0,80 [0,67; 0,96] 0,016
	155 (33,6)		30 (13,0)		
	225 (48,8)		153 (66,5)		
<p>*geschätzt mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell mit Vorherige Therapie mit Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) versus Regorafenib versus Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) und Regorafenib, RAS-Status (Wildtyp versus Mutation) und Dauer der metastasierten Erkrankung (≤18 Monate versus &gt;18 Monate) als Stratifizierungsfaktoren und Behandlung als einziger Kovariate</p> <p>#berechnet mittels Log-rank-Test, stratifiziert nach Vorherige Therapie mit Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) versus Regorafenib versus Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) und Regorafenib, RAS-Status (Wildtyp versus Mutation) und Dauer der metastasierten Erkrankung (≤18 Monate versus &gt;18 Monate)</p> <p>BSC: Best Supportive Care; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall</p> <p>Ref.: Analysen FRESCO-2, Modul 4 A, Anhang 4-G (36)</p>					

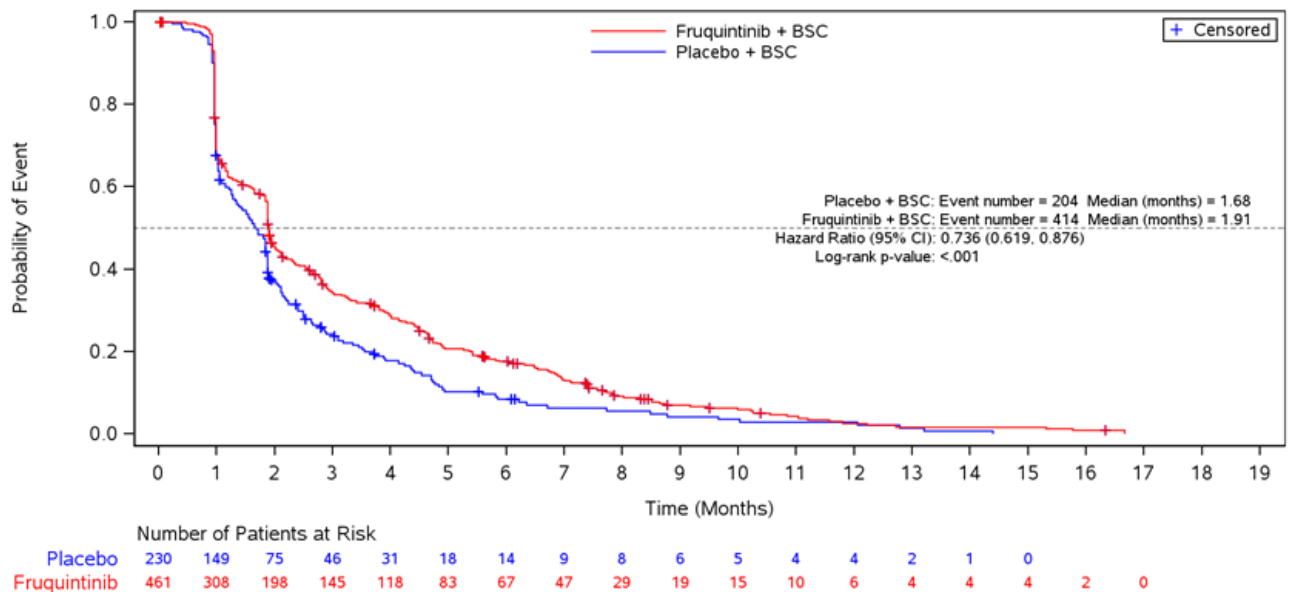


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Fatigue aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

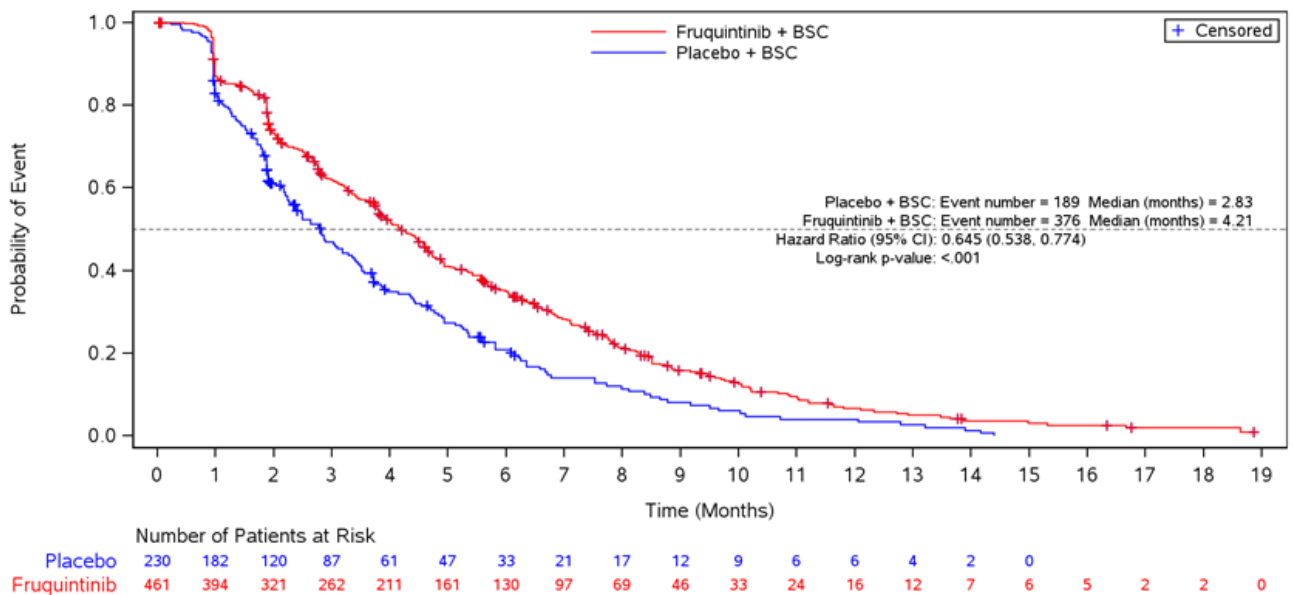


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Übelkeit und Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

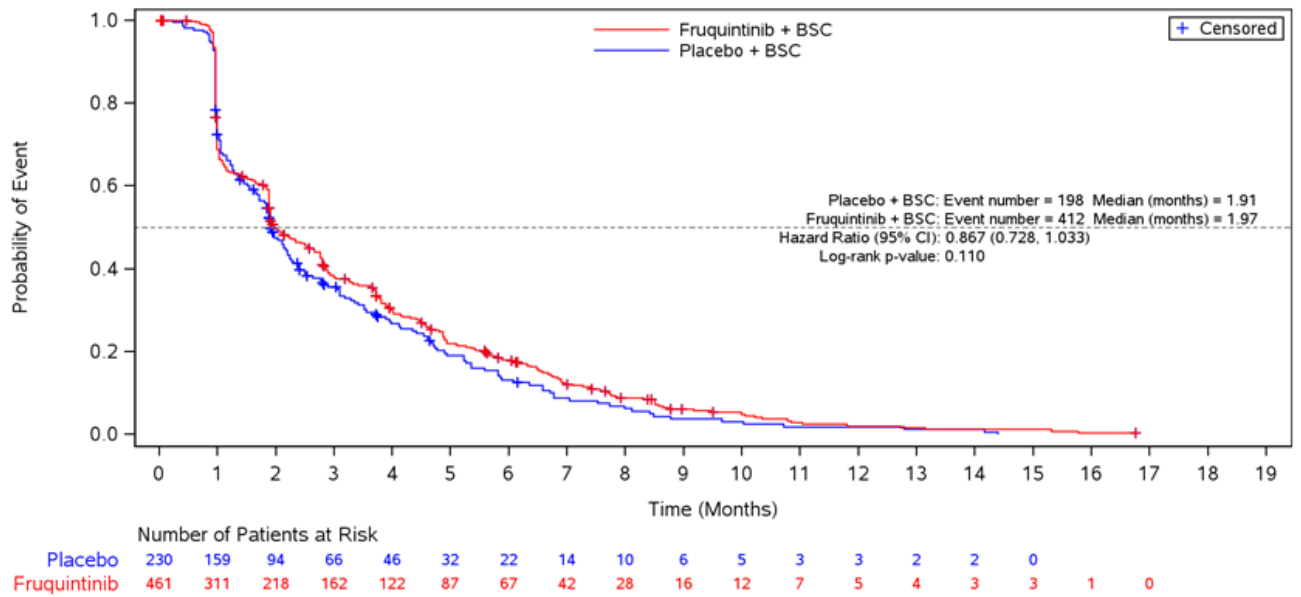


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Schmerz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

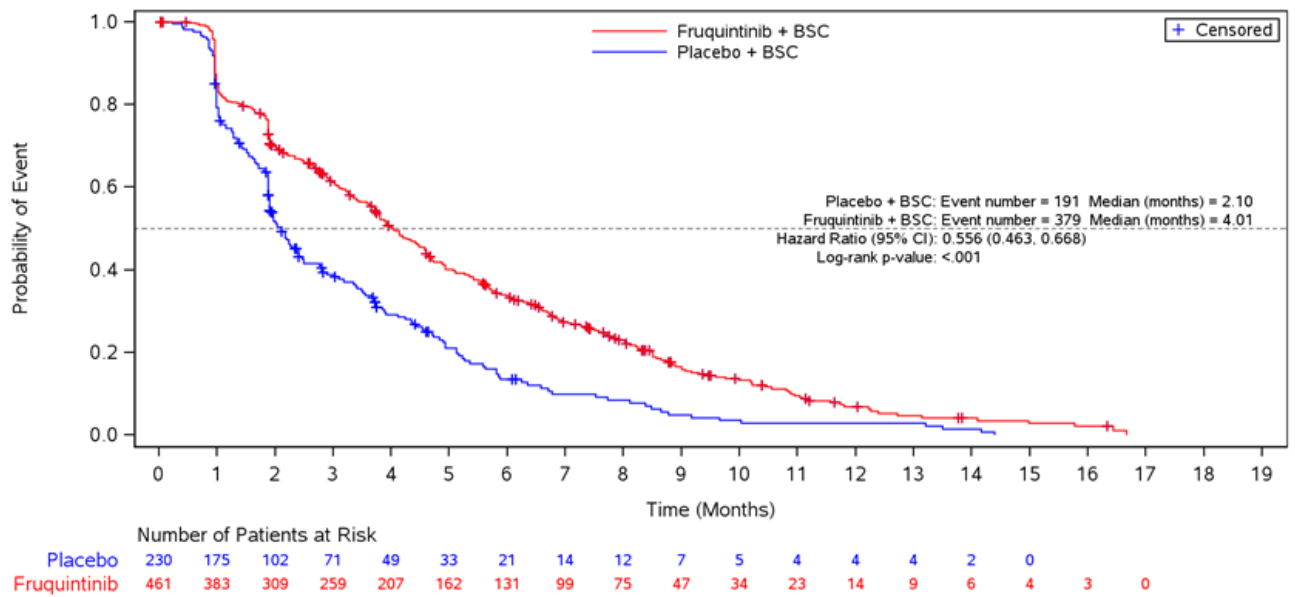


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Dyspnoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

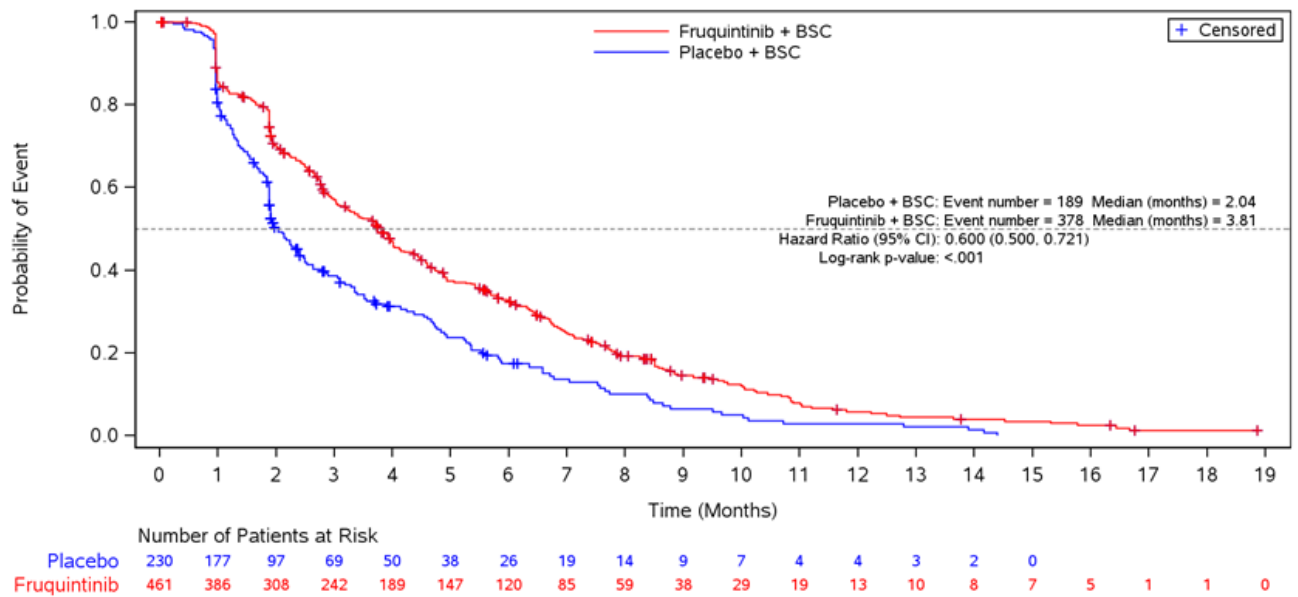


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Schlafstörungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

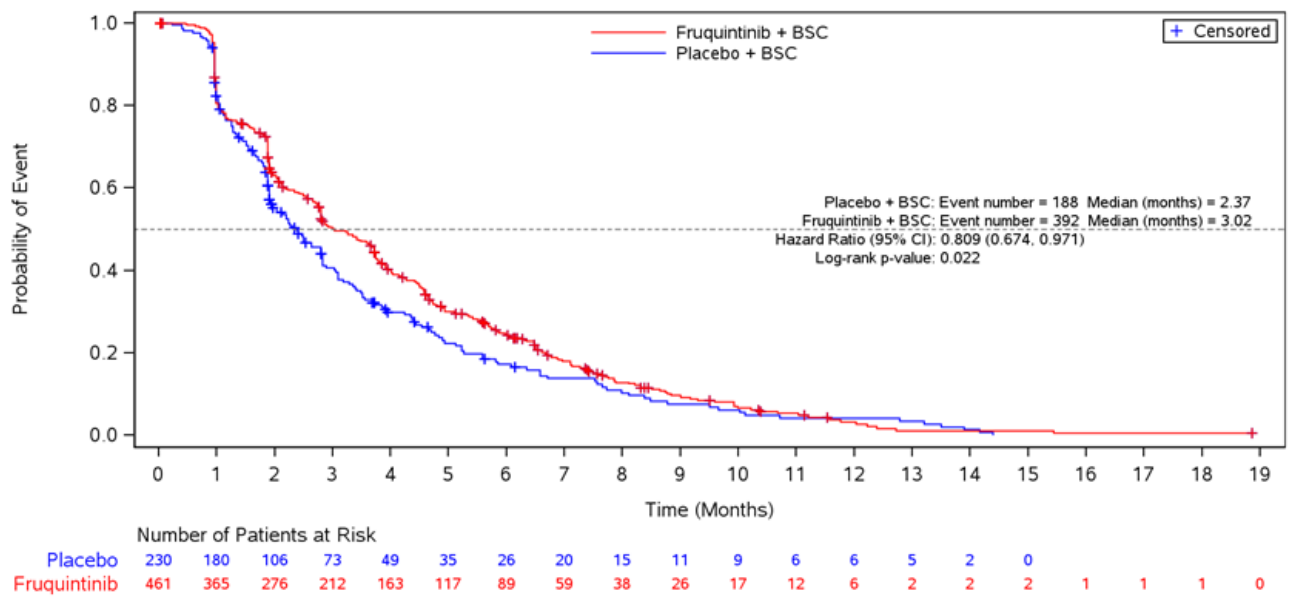


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Appetitverlust aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

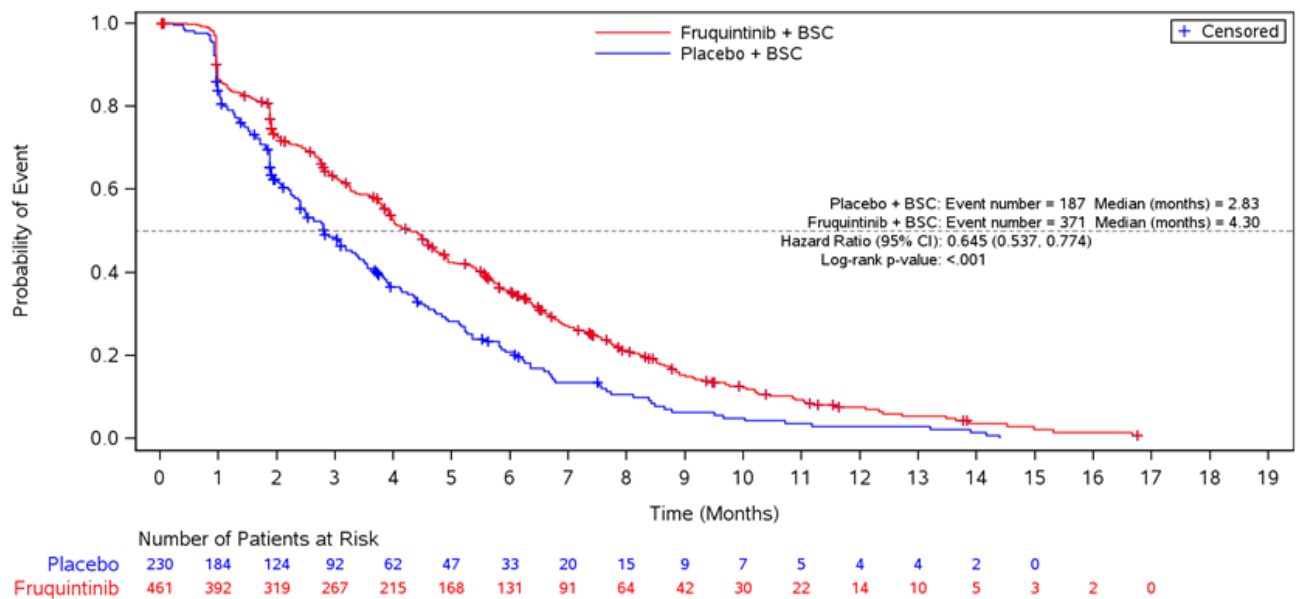


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Verstopfung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

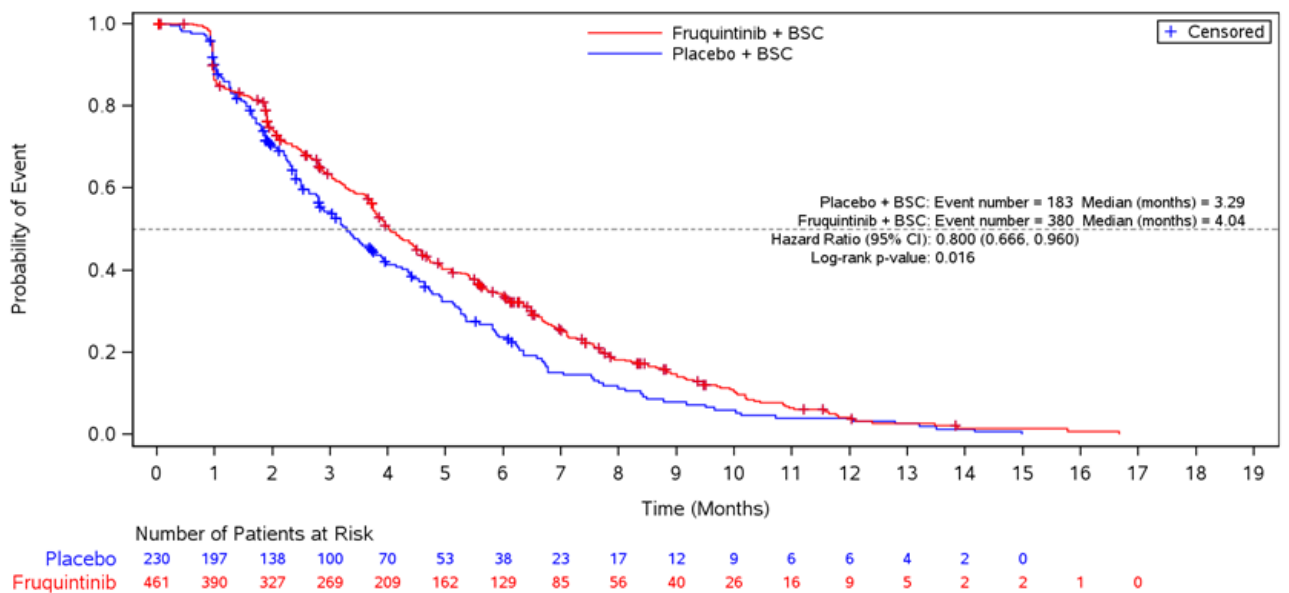


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Diarrhoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um mindestens 10 Punkte beim EORTC QLQ-C30 zeigte sich für die Symptomskala Schlafstörungen ein statistisch signifikanter Vorteil von Fruquintinib + BSC gegenüber Placebo + BSC HR [95 %-KI]: 1,44 [1,01; 2,07]; p=0,046). Für die übrigen Symptomskalen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (Tabelle 4-39, Abbildung 4-14 bis Abbildung 4-21).

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Symptomatik aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung

Studie: FRESCO-2 Endpunkt: Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Fruquintinib + BSC N=461		Placebo + BSC N=230		Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC
Population: ITT-Population	Patienten mit Ereignis n (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert <sup>#</sup>
<b>Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung (Abnahme des Scores um <math>\geq 10</math> Punkte)</b>					
<b>Fatigue</b>	162 (35,1)	NE [NE; NE]	57 (24,8)	NE [NE; NE]	1,25 [0,92; 1,69] 0,148
<b>Übelkeit/Erbrechen</b>	78 (16,9)	NE [NE; NE]	31 (13,5)	NE [NE; NE]	1,14 [0,75; 1,74] 0,527
<b>Schmerz</b>	145 (31,5)	NE [NE; NE]	52 (22,6)	NE [NE; NE]	1,22 [0,89; 1,68] 0,216
<b>Dyspnoe</b>	90 (19,5)	NE [NE; NE]	29 (12,6)	NE [NE; NE]	1,37 [0,90; 2,09] 0,138
<b>Schlafstörungen</b>	123 (26,7)	NE [NE; NE]	39 (17,0)	NE [NE; NE]	1,44 [1,01; 2,07] 0,046
<b>Appetitverlust</b>	86 (18,7)	NE [NE; NE]	36 (15,7)	NE [NE; NE]	1,07 [0,72; 1,58] 0,741
<b>Verstopfung</b>	106 (23,0)	NE [NE; NE]	37 (16,1)	NE [NE; NE]	1,28 [0,88; 1,86] 0,200
<b>Diarrhoe</b>	74 (16,1)	NE [NE; NE]	33 (14,3)	NE [NE; NE]	0,96 [0,64; 1,45] 0,854
*geschätzt mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell mit Vorherige Therapie mit Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) versus Regorafenib versus Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) und Regorafenib, RAS-Status (Wildtyp versus Mutation) und Dauer der metastasierten Erkrankung ( $\leq 18$ Monate versus $> 18$ Monate) als Stratifizierungsfaktoren und Behandlung als einziger Kovariate					
<sup>#</sup> berechnet mittels Log-rank-Test, stratifiziert nach Vorherige Therapie mit Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) versus Regorafenib versus Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) und Regorafenib, RAS-Status (Wildtyp versus Mutation) und Dauer der metastasierten Erkrankung ( $\leq 18$ Monate versus $> 18$ Monate)					
BSC: Best Supportive Care; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall					
Ref.: Analysen FRESCO-2, Modul 4 A, Anhang 4-G (36)					

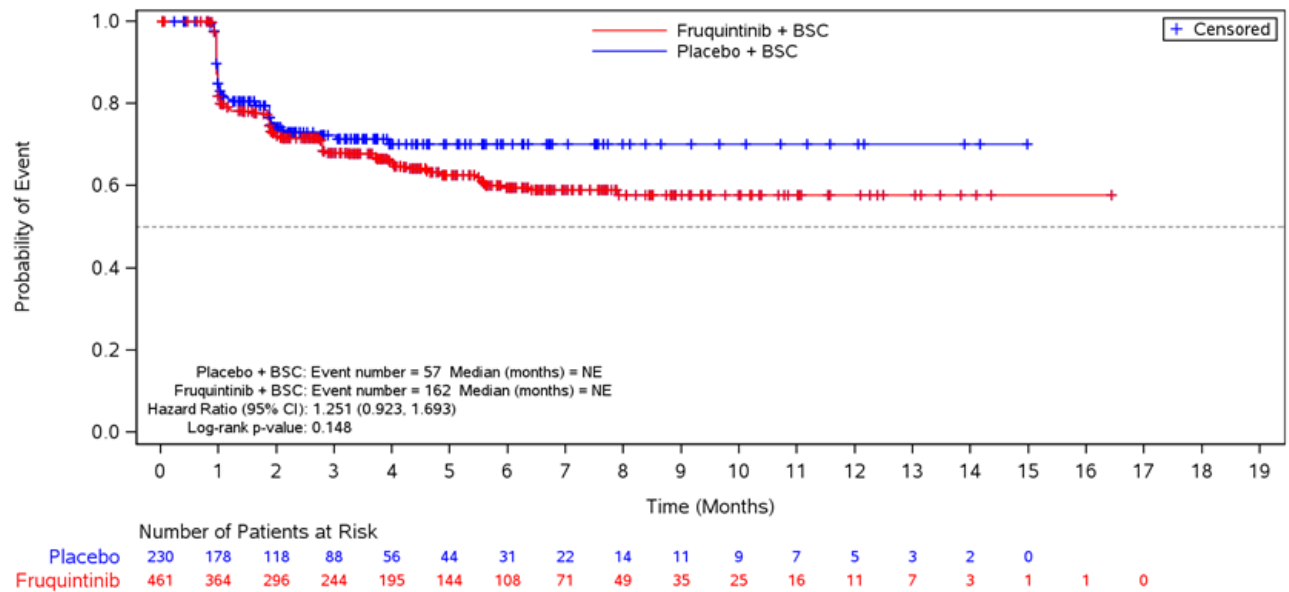


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung von Fatigue aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

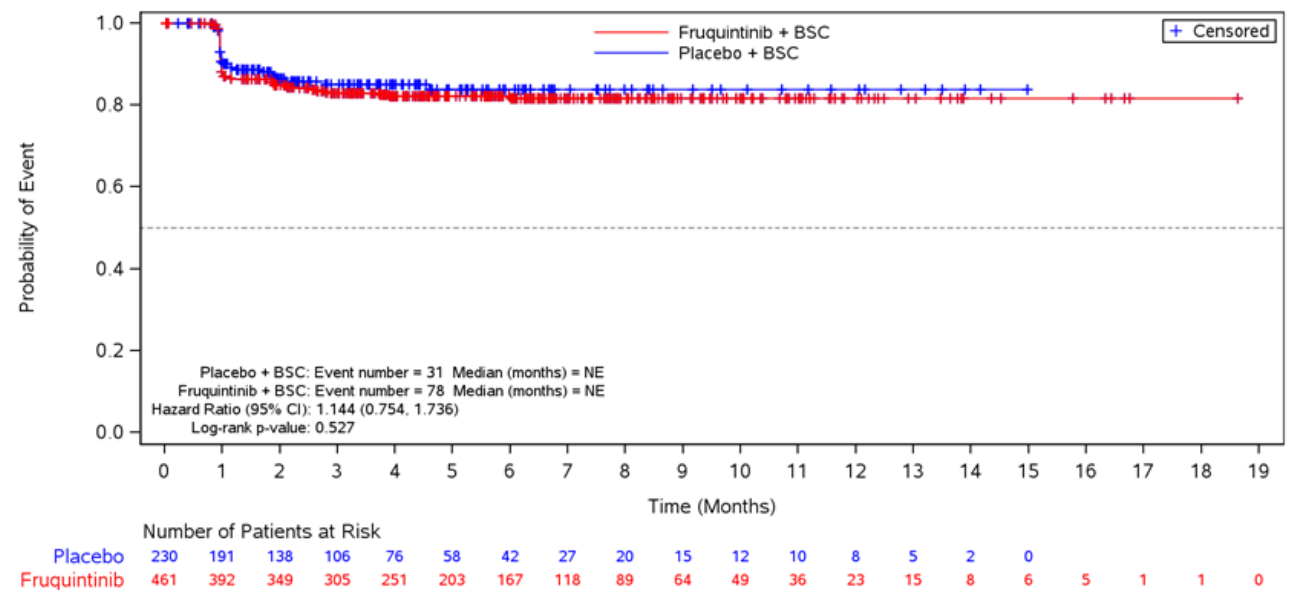


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung von Übelkeit und Erbrechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

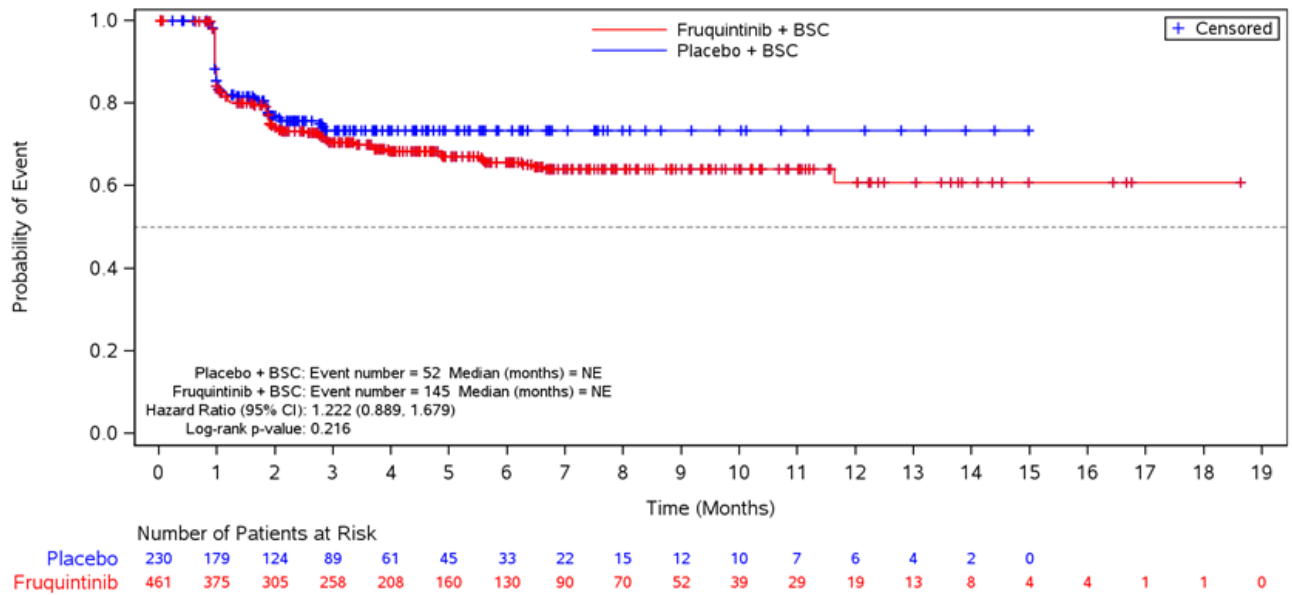


Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung von Schmerz aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

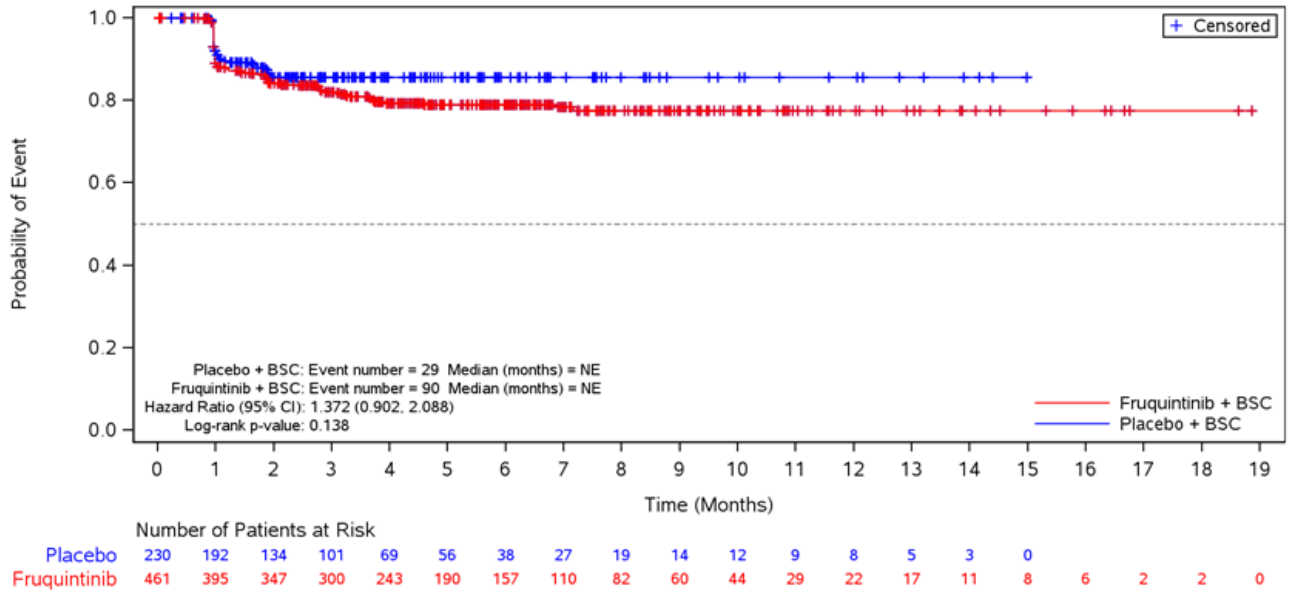


Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung von Dyspnoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel



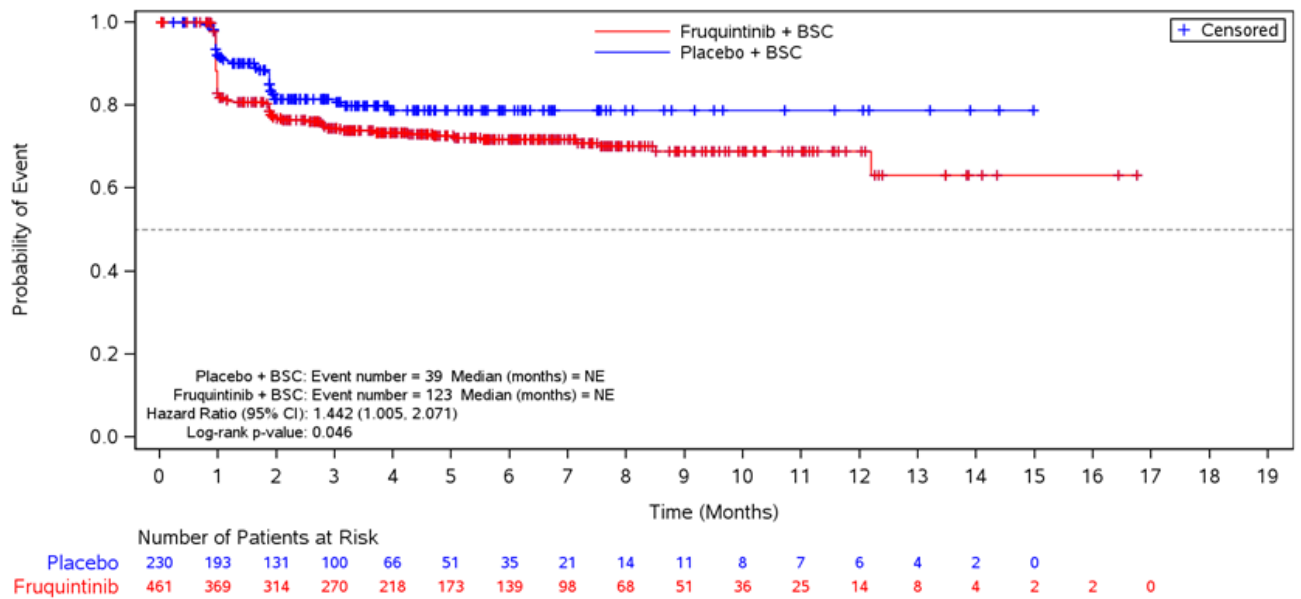


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung von Schlafstörungen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

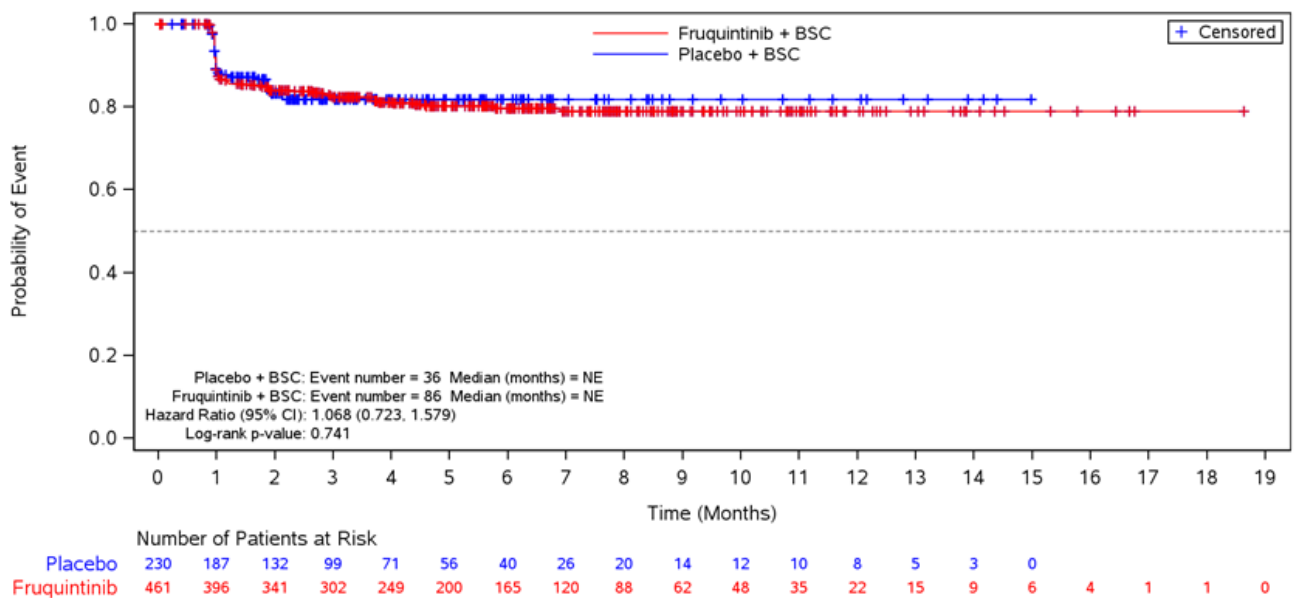


Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung von Appetitverlust aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

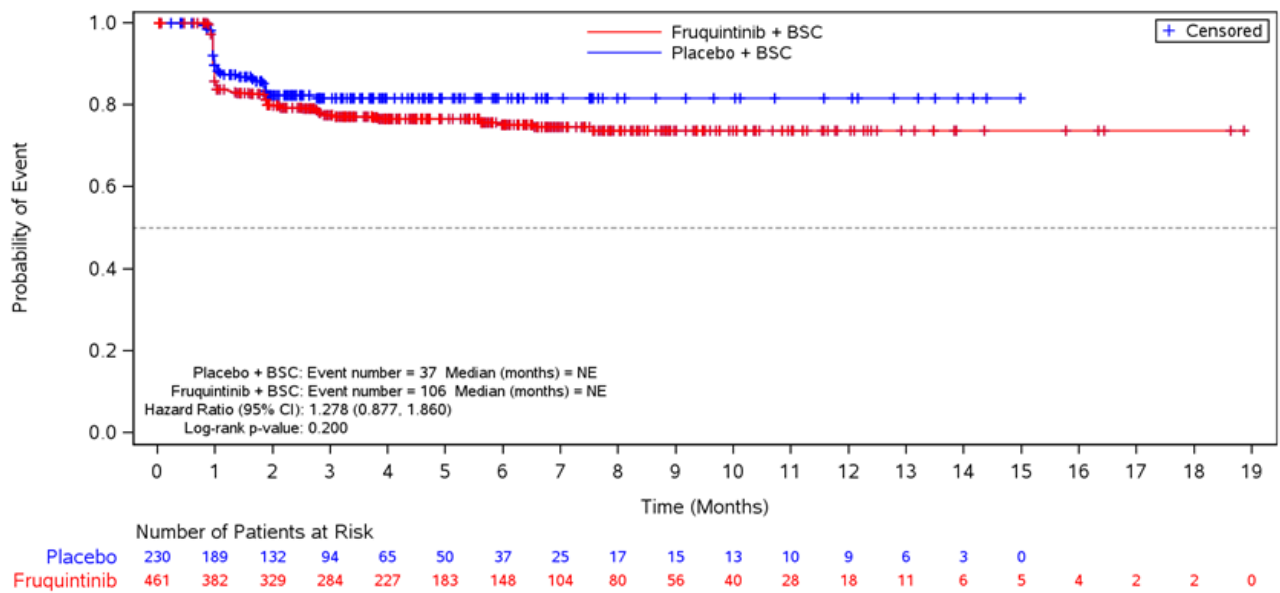


Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung von Verstopfung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

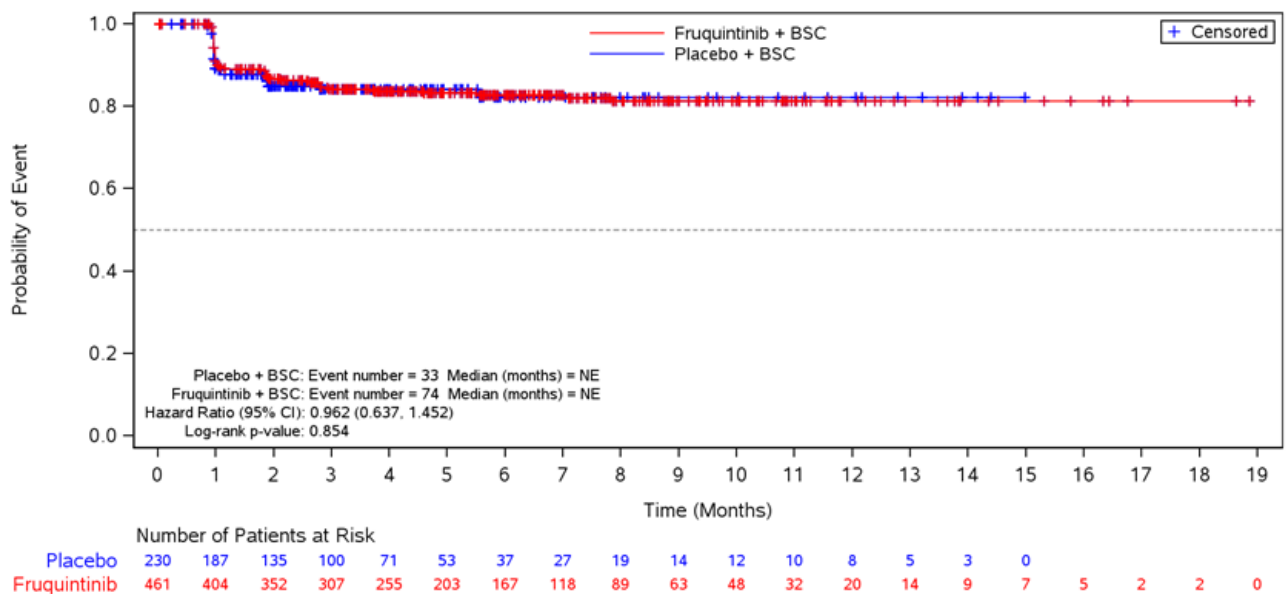


Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung von Diarrhoe aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die MMRM-Analyse ergab für die Symptomskalen Übelkeit und Erbrechen mit einer LS-Mittelwertdifferenz (LS-MWD) von durchschnittlich -2,8 Punkten (95 % KI: [-5,4; -0,3]; p=0,03); Hedges' g [95 %-KI]: -0,21 [-0,41; -0,02]) sowie Schlafstörungen mit einer LS-MWD von durchschnittlich -7,3 Punkten (95 % KI: [-11,7; -3,0]; p<0,001); Hedges' g [95 %-KI]: -0,33 [-0,52; -0,13]) einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Fruquintinib +

BSC im Vergleich zu Placebo+BSC. (Tabelle 4-34). Nachteile für die Behandlung mit Fruquintinib zeigten sich in der Symptomskala Diarrhoe mit einer LS-MWD von durchschnittlich 3,9 Punkten (95 % KI: [0,2; 7,5]; p=0,036); Hedges' g [95 %-KI]: 0,21 [0,01; 0,40]). Keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen gab es in den Symptomskalen Fatigue, Schmerz, Dyspnoe, Appetitverlust sowie Verstopfung (Tabelle 4-40).

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Symptomatik aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MMRM-Analyse

<b>Studie: FRESCO-2</b> <b>Endpunkt: Symptomatik</b> <b>(EORTC QLQ-C30)</b> <b>MMRM-Analyse<sup>#</sup></b>	<b>Fruquintinib + BSC</b> <b>N=461</b>	<b>Placebo + BSC</b> <b>N=230</b>	<b>Fruquintinib + BSC vs.</b> <b>Placebo + BSC</b>
<b>Population: ITT-Population</b>	<b>LS mean [95 %-KI]*</b>	<b>LS mean [95 %-KI]*</b>	<b>LS-MWD [95 %-KI]</b> <b>p-Wert</b> <b>Hedges' g [95 %-KI]</b>
<b>Fatigue</b>	3,8 [0,2; 7,4]	2,6 [-1,7; 7,0]	1,2 [-2,3; 4,7] 0,513 0,06 [-0,13; 0,26]
<b>Übelkeit/Erbrechen</b>	-1,6 [-4,2; 1,1]	1,3 [-1,9; 4,5]	-2,8 [-5,4; -0,3] 0,03 -0,21 [-0,41; -0,02]
<b>Schmerz</b>	4,0 [-0,1; 8,1]	3,8 [-1,1; 8,7]	0,2 [-3,7; 4,2] 0,914 0,01 [-0,18; 0,20]
<b>Dyspnoe</b>	0,4 [-3,5; 4,3]	2,7 [-2,0; 7,4]	-2,3 [-6,1; 1,5] 0,237 -0,12 [-0,31; 0,08]
<b>Schlafstörungen</b>	-1,1 [-5,6; 3,4]	6,2 [0,8; 11,6]	-7,3 [-11,7; -3,0] <0,001 -0,33 [-0,52; -0,13]
<b>Appetitverlust</b>	1,8 [-3,1; 6,6]	2,9 [-3,0; 8,7]	-1,1 [-5,8; 3,6] 0,644 -0,05 [-0,24; 0,15]
<b>Verstopfung</b>	-3,9 [-8,6; 0,8]	-2,2 [-7,9; 3,5]	-1,7 [-6,3; 2,9] 0,463 -0,07 [-0,27; 0,12]
<b>Diarrhoe</b>	1,3 [-2,4; 5,1]	-2,6 [-7,1; 2,0]	3,9 [0,2; 7,5] 0,036 0,21 [0,01; 0,40]

<sup>#</sup>bezogen auf den Beobachtungszeitraum mit einer Rücklaufquote von  $\geq 70\%$   
\*Veränderung gegenüber Baseline  
BSC: Best Supportive Care; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS: kleinste Quadrate; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; MWD: Mittelwertdifferenz  
Ref.: Analysen FRESCO-2, Modul 4 A, Anhang 4-G (36)

### 4.3.1.3.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

#### 4.3.1.3.3.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

Tabelle 4-41: Operationalisierung von Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

Studie	Operationalisierung
FRESCO-2	<p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand der Skala Lebensqualität/allgemeiner Gesundheitszustand und der fünf funktionalen Skalen körperliche Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion, kognitive Funktion und Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30-Fragebogens erhoben. Die Auswertung erfolgte gemäß Validierung des Fragebogens. Die Rohdaten wurden jeweils auf eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Ein höherer Wert entspricht einer höheren Lebensqualität bzw. besseren Funktion. Eine Veränderung von mindestens zehn Punkten gilt als klinisch relevanter Unterschied und ist als solcher im vorliegenden Anwendungsgebiet validiert.</p> <p>Der Fragebogen sollte während des Screenings (<math>\leq 7</math> Tage vor Erhalt der ersten Dosis der Studienmedikation), am ersten Tag von Zyklus 2 und anschließend am ersten Tag jedes weiteren Zyklus bis zum Behandlungsende ausgefüllt werden. Die Patienten dokumentierten ihren allgemeinen Gesundheitszustand in einer in die jeweilige Landessprache übersetzten und validierten Version des Fragebogens. Dies erfolgte zu Beginn der Studienvisiten vor allen anderen Untersuchungen.</p> <p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde anhand der präspezifizierten Responderanalyse mit der Operationalisierung Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung, einer präspezifizierten Analyse kontinuierlicher Daten mittels eingeschränkter Maximum-Likelihood-basiertem gemischtem Modell mit Messwiederholungen (MMRM) sowie anhand post hoc definierter Responderanalysen mit den Operationalisierungen Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung und Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung untersucht. Für die Analysen wurde jeweils die ITT-Population herangezogen.</p> <p><b>Responderanalysen</b></p> <p><u>Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung (präspezifiziert)</u></p> <p>Die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung war post-hoc definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Abnahme des Scores um mindestens 10 Punkte (10 % der Skalenspannweite) gegenüber dem Baseline-Wert oder bis zum Tod, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat. Patienten ohne Ereignis wurden zum Zeitpunkt der letzten Visite zensiert. Patienten ohne Post-Baseline-Wert wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.</p> <p><u>Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung (post hoc definiert)</u></p> <p>Die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte (10 % der Skalenspannweite) gegenüber dem Baseline-Wert. Verstorbene Patienten ohne Ereignis wurden zum Zeitpunkt des Todes, lebende Patienten ohne Ereignis zum Zeitpunkt der letzten Visite zensiert. Patienten ohne Post-Baseline-Wert wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.</p> <p><u>Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung (post hoc definiert)</u></p> <p>Die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Abnahme des Scores um mindestens 10 Punkte (10 % der Skalenspannweite) gegenüber dem Baseline-Wert. Verstorbene Patienten ohne Ereignis wurden zum Zeitpunkt des Todes, lebende Patienten ohne Ereignis zum Zeitpunkt der letzten Visite zensiert. Patienten ohne Post-Baseline-Wert wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert. Die Ergebnisse dieser Analyse sind ergänzend in Anhang 4-G des vorliegenden Moduls dargestellt (36).</p> <p><u>Auswertung</u></p> <p>Die mediane Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses für jede Behandlungsgruppe wurde anhand der Kaplan-Meier-Analyse bestimmt. Das Hazard Ratio des Behandlungseffekts und die</p>

<p>zugehörigen 95 %-KIs wurden anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells geschätzt. Zur Bestimmung des zweiseitigen p-Wertes wurde die jeweilige Symptomskala beider Behandlungsarme mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests verglichen. Stratifikationsfaktoren waren vorherige Therapie mit TAS-102 vs. Regorafenib vs. TAS-102 und Regorafenib, RAS-Status (Wildtyp vs. Mutation) und Dauer der metastasierten Erkrankung.</p> <p><b>Analyse kontinuierlicher Daten</b></p> <p>Die longitudinale Änderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu jedem Zyklus im Vergleich zu Baseline wurde mittels eingeschränkter Maximum-Likelihood-basiertem gemischtem Modell mit Messwiederholungen (MMRM) unter Einschluss der Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Visite, des Baseline-Werts und der Stratifikationsfaktoren als feste Effekte analysiert.</p> <p>Die Ergebnisse der MMRM-Analyse werden über den gesamten Messzeitraum als adjustierte Mittelwertdifferenz (least squares mean difference) mit 95 %-Konfidenzintervall und p-Wert für alle Behandlungszyklen bis einschließlich Zyklus 4 (letzter Zeitpunkt mit mindestens 20 Patienten in einem der Behandlungsarme) ausgewertet.</p> <p>Zusätzlich werden jeweils standardisierte Mittelwertdifferenzen inklusive 95 %-KI in Form von Hedges' g zur Beurteilung der klinischen Relevanz des Effekts dargestellt. Je nach Effektrichtung wird eine Irrelevanzschwelle von 0,2 bzw. -0,2 für das 95 %-KI von Hedges' g herangezogen.</p> <p><b>Datenschnitt und Nachbeobachtung</b></p> <p>Die dargestellten Ergebnisse beruhen auf dem finalen Datenschnitt vom 24. Juni 2022 mit einem medianen endpunktspezifischen Follow-up von 2,8 Monaten im Fruquintinib-Arm und 1,9 Monaten im Placebo-Arm.</p>
<p>ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall;                  Ref.: Statistischer Analyseplan FRESCO-2 (45); Klinisches Studienprotokoll FRESCO-2 (102); Klinischer Studienbericht FRESCO-2 (25); Analysen FRESCO-2, Modul 4 A, Anhang 4-G (36)</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FRESCO-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei FRESCO-2 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte klinische Phase-III-Studie, die grundsätzlich als niedrig verzerrt angesehen werden kann.

Für die Analyse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden alle Patienten der ITT-Population herangezogen. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Die Endpunkterheber waren verblindet. Um das Verzerrungspotenzial weiter zu minimieren, wurden die Fragebögen zur Selbsteinschätzung der Symptomatik von den Studienteilnehmern am Tag der Studienvisite vor allen anderen geplanten Untersuchungen bewertet. Es gibt zudem keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Studie FRESCO-2 wird daher als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-43: Rücklaufquoten für Fragebogen EORTC QLQ-C30

Studie:FRESCO-2	Erhalten/Erwartet n/N* (%)	
	Fruquintinib + BSC N=461	Placebo + BSC N=230
Baseline	420/461 (91,1)	217/230 (94,3)
Zyklus 2	357/441 (81,0)	153/199 (76,9)
Zyklus 3	253/431 (58,7)	53/182 (29,1)
Zyklus 4	200/406 (49,3)	30/155 (19,4)
Zyklus 5	137/366 (37,4)	15/135 (11,1)
Zyklus 6	128/322 (39,8)	8/119 (6,7)
Zyklus 7	82/297 (27,6)	2/101 (2,0)
Zyklus 8	65/261 (24,9)	2/92 (2,2)
Zyklus 9	42/231 (18,2)	1/82 (1,2)
Zyklus 10	35/190 (18,4)	1/70 (1,4)
Zyklus 11	21/153 (13,7)	1/57 (1,8)
Zyklus 12	16/120 (13,3)	0/48 (0)
Zyklus 13	8/87 (9,2)	1/41 (2,4)
Zyklus 14	6/66 (9,1)	0/30 (0)
Zyklus 15	5/51 (9,8)	0/19 (0)
Zyklus 16	4/34 (11,8)	0/16 (0)
Zyklus 17	4/20 (20,0)	0/11 (0)
Zyklus 18	4/18 (22,2)	0/7 (0)
Zyklus 19	1/9 (11,1)	0/3 (0)
Zyklus 20	1/8 (12,5)	0/2 (0)

N\*: Anzahl der Patienten der ITT-Population, die zum Erhebungszeitpunkt am Leben waren  
Ref.: Analysen FRESCO-2, Modul 4 A, Anhang 4-G (36)

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte beim EORTC QLQ-C30 in den Skalen 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), sowie Rollenfunktion (HR [95 %-KI]: 0,81 [0,68; 0,97]; p=0,022) ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Fruquintinib + BSC gegenüber Placebo + BSC. Für die Funktionsskalen körperliche Funktion und kognitive Funktion zeigten sich keine

statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-44 und Abbildung 4-22 Abbildung 4-27).



Tabelle 4-44: Ergebnisse für gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung

Studie: FRESCO-2 Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	Fruquintinib + BSC N=461		Placebo + BSC N=230		Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC  Hazard Ratio* [95 %-KI] p-Wert <sup>#</sup>
	Patienten mit Ereignis, n (%) Verschlechterung, n (%) Tod, n (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis, n (%) Verschlechterung, n (%) Tod, n (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	
<b>Population: ITT-Population</b>					
<b>Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte oder Tod)</b>					
<b>Allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität</b>	395 (85,7) 247 (53,6) 148 (32,1)	2,8 [2,2; 3,3]	198 (86,1) 107 (46,5) 91 (39,6)	1,9 [1,8; 2,1]	0,75 [0,63; 0,89] 0,001
<b>Körperliche Funktion</b>	401 (87,0) 257 (55,7) 144 (31,2)	2,8 [2,3; 2,9]	188 (81,7) 90 (39,1) 98 (42,6)	2,0 [1,9; 2,4]	0,86 [0,72; 1,03] 0,095
<b>Emotionale Funktion</b>	379 (82,2) 185 (40,1) 194 (42,1)	3,9 [3,6; 4,3]	191 (83,0) 71 (30,9) 120 (52,2)	2,6 [2,2; 3,1]	0,70 [0,58; 0,84] <0,001
<b>Soziale Funktion</b>	391 (84,8) 223 (48,4) 168 (36,4)	3,0 [2,8; 3,8]	189 (82,2) 80 (34,8) 109 (47,4)	2,2 [1,9; 2,5]	0,75 [0,62; 0,89] 0,001
<b>Kognitive Funktion</b>	398 (86,3) 230 (49,9) 168 (36,4)	2,8 [2,7; 3,4]	189 (82,2) 76 (33,0) 113 (49,1)	2,3 [2,0; 2,9]	0,84 [0,70; 1,01] 0,057
<b>Rollenfunktion</b>	405 (87,9) 263 (57,0) 142 (30,8)	2,3 [1,9; 2,8]	193 (83,9) 101 (43,9) 92 (40,0)	1,9 [1,8; 2,2]	0,81 [0,68; 0,97] 0,022

\*geschätzt mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell mit Vorherige Therapie mit Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) versus Regorafenib versus Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) und Regorafenib, RAS-Status (Wildtyp versus Mutation) und Dauer der metastasierten Erkrankung ( $\leq 18$  Monate versus  $> 18$  Monate) als Stratifizierungsfaktoren

#berechnet mittels Log-rank-Test, stratifiziert nach Vorherige Therapie mit Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) versus Regorafenib versus Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) und Regorafenib, RAS-Status (Wildtyp versus Mutation) und Dauer der metastasierten Erkrankung ( $\leq 18$  Monate versus  $> 18$  Monate)

BSC: Best Supportive Care; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall

Ref.: Analysen FRESCO-2, Modul 4 A, Anhang 4-G (36)

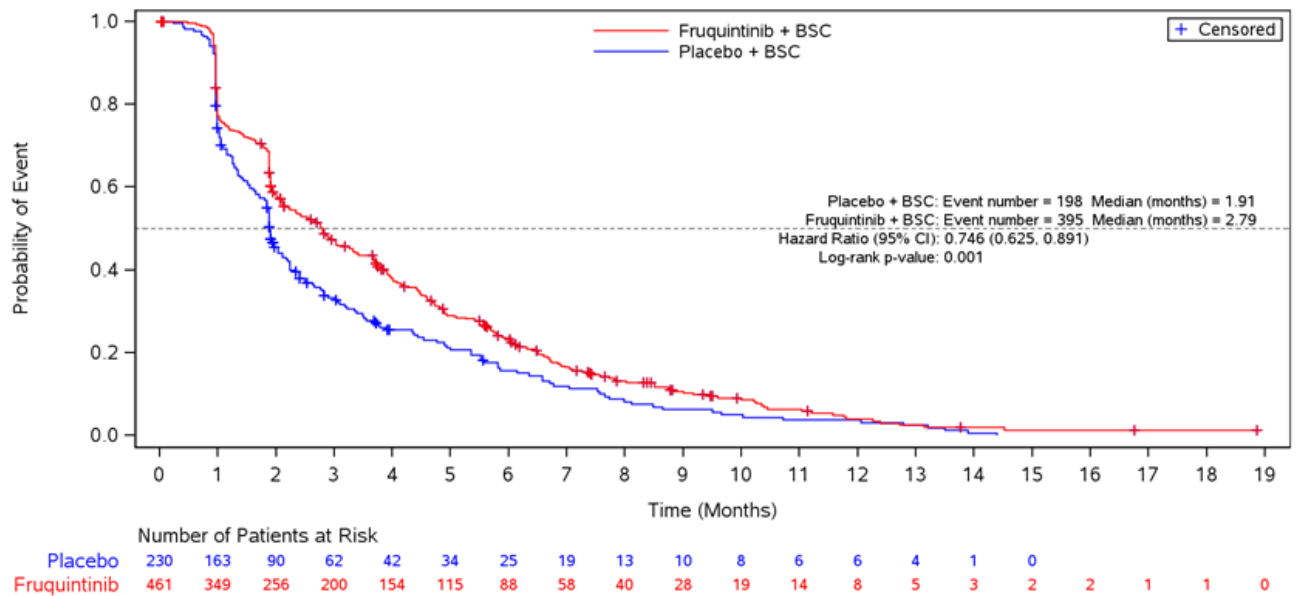


Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

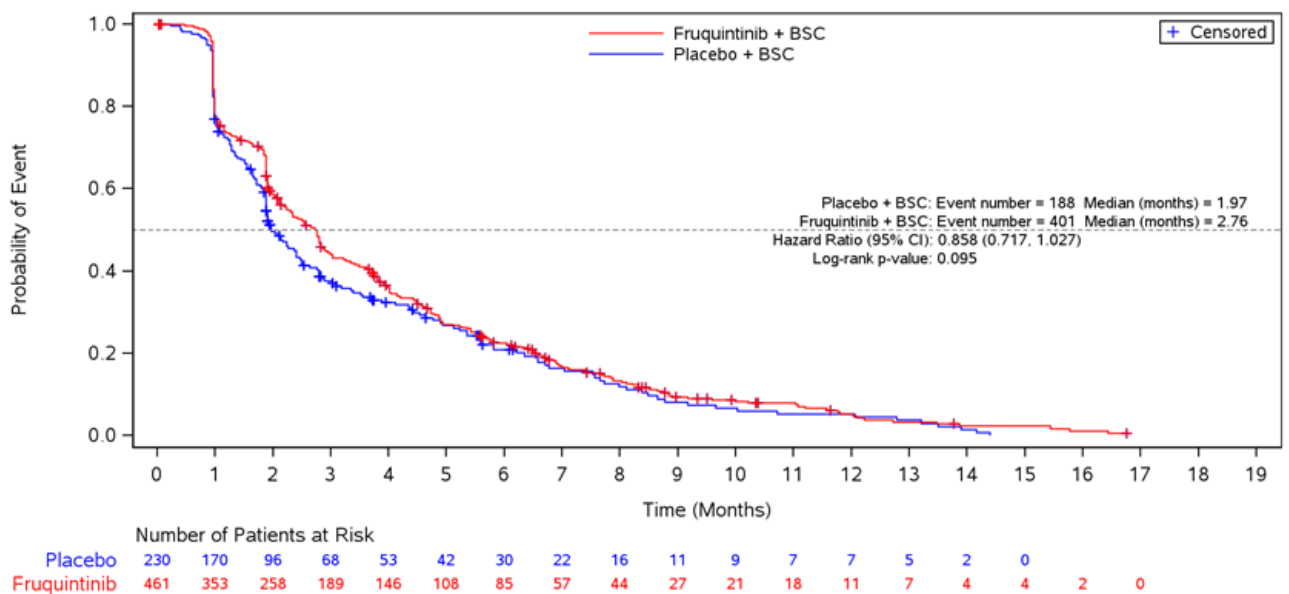


Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Körperliche Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

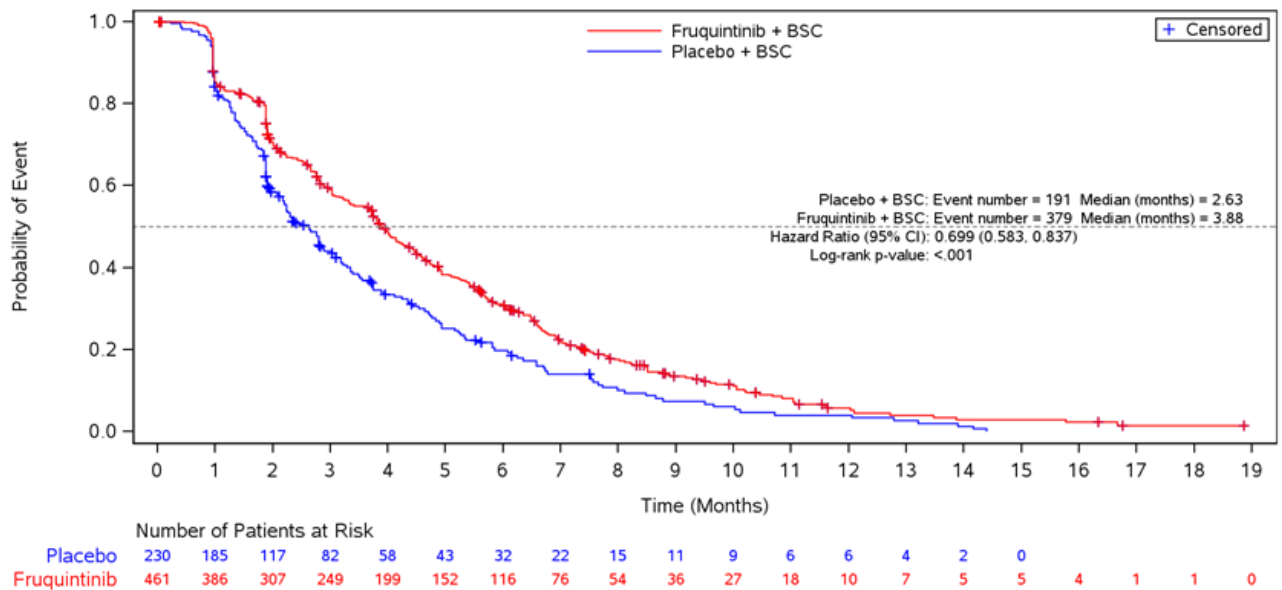


Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Emotionaler Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

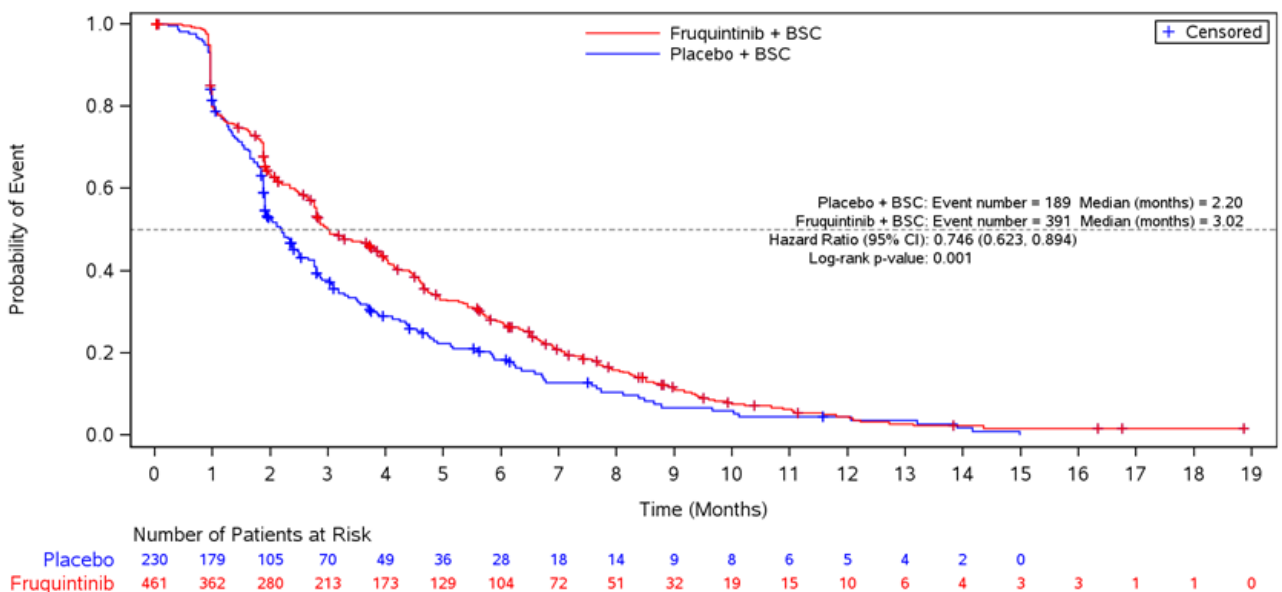


Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Sozialer Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

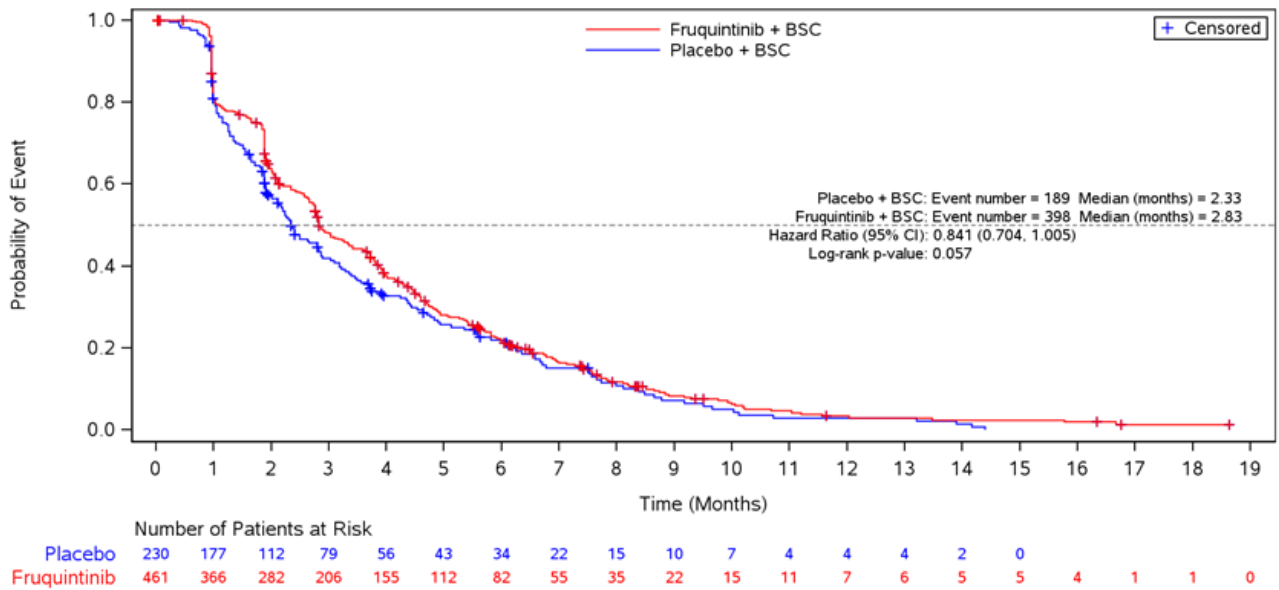


Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Kognitive Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

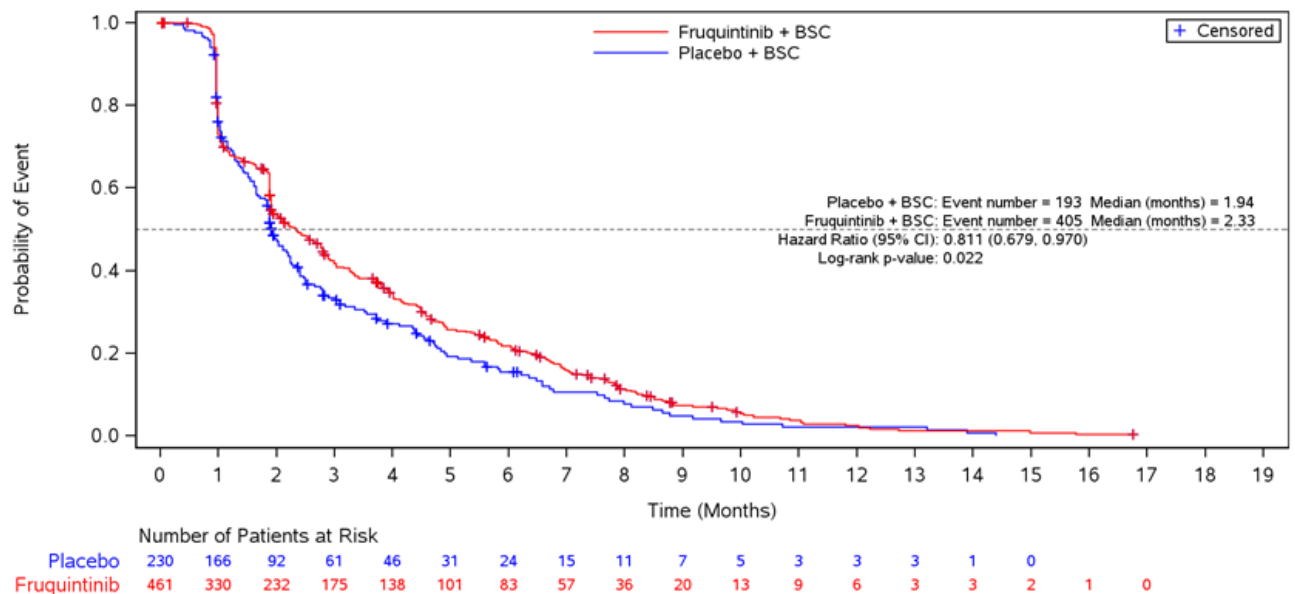


Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Rollenfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Für die Zeit bis zur ersten Verbesserung um mindestens 10 Punkte beim EORTC QLQ-C30 zeigte sich für die Skala emotionale Funktion ein statistisch signifikanter Vorteil von Fruquintinib + BSC gegenüber Placebo + BSC HR [95 %-KI]: 1,45 [1,02; 2,06]; p=0,037). Für die übrigen Skalen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (Tabelle 4-45, Abbildung 4-28 bis Abbildung 4-33).

Tabelle 4-45: Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung

<b>Studie: FRESCO-2</b> <b>Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)</b>	<b>Fruquintinib + BSC</b> <b>N=461</b>		<b>Placebo + BSC</b> <b>N=230</b>		<b>Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC</b>
<b>Population: ITT-Population</b>	<b>Patienten mit Ereignis</b> <b>n (%)</b>	<b>Median in Monaten</b> <b>[95 %-KI]</b>	<b>Patienten mit Ereignis</b> <b>N (%)</b>	<b>Median in Monaten</b> <b>[95 %-KI]</b>	<b>Hazard Ratio* [95 %-KI]</b> <b>p-Wert<sup>#</sup></b>
<b>Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung (Zunahme des Scores um <math>\geq 10</math> Punkte)</b>					
<b>Allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität</b>	121 (26,2)	NE [NE; NE]	37 (16,1)	NE [NE; NE]	1,42 [0,98; 2,05] 0,062
<b>Körperliche Funktion</b>	85 (18,4)	NE [NE; NE]	32 (13,9)	NE [NE; NE]	1,15 [0,77; 1,74] 0,492
<b>Emotionale Funktion</b>	131 (28,4)	NE [NE; NE]	41 (17,8)	NE [NE; NE]	1,45 [1,02; 2,06] 0,037
<b>Soziale Funktion</b>	141 (30,6)	NE [NE; NE]	59 (25,7)	NE [NE; NE]	1,05 [0,77; 1,42] 0,759
<b>Kognitive Funktion</b>	98 (21,3)	NE [NE; NE]	46 (20,0)	NE [NE; NE]	0,91 [0,64; 1,29] 0,586
<b>Rollenfunktion</b>	116 (25,2)	NE [NE; NE]	43 (18,7)	NE [NE; NE]	1,17 [0,82; 1,66] 0,388
*geschätzt mittels stratifiziertem Cox-Regressionsmodell mit Vorherige Therapie mit Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) versus Regorafenib versus Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) und Regorafenib, RAS-Status (Wildtyp versus Mutation) und Dauer der metastasierten Erkrankung ( $\leq 18$ Monate versus $>18$ Monate) als Stratifizierungsfaktoren					
<sup>#</sup> berechnet mittels Log-rank-Test, stratifiziert nach Vorherige Therapie mit Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) versus Regorafenib versus Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) und Regorafenib, RAS-Status (Wildtyp versus Mutation) und Dauer der metastasierten Erkrankung ( $\leq 18$ Monate versus $>18$ Monate)					
BSC: Best Supportive Care; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall					
Ref.: Analysen FRESCO-2, Modul 4 A, Anhang 4-G (36)					

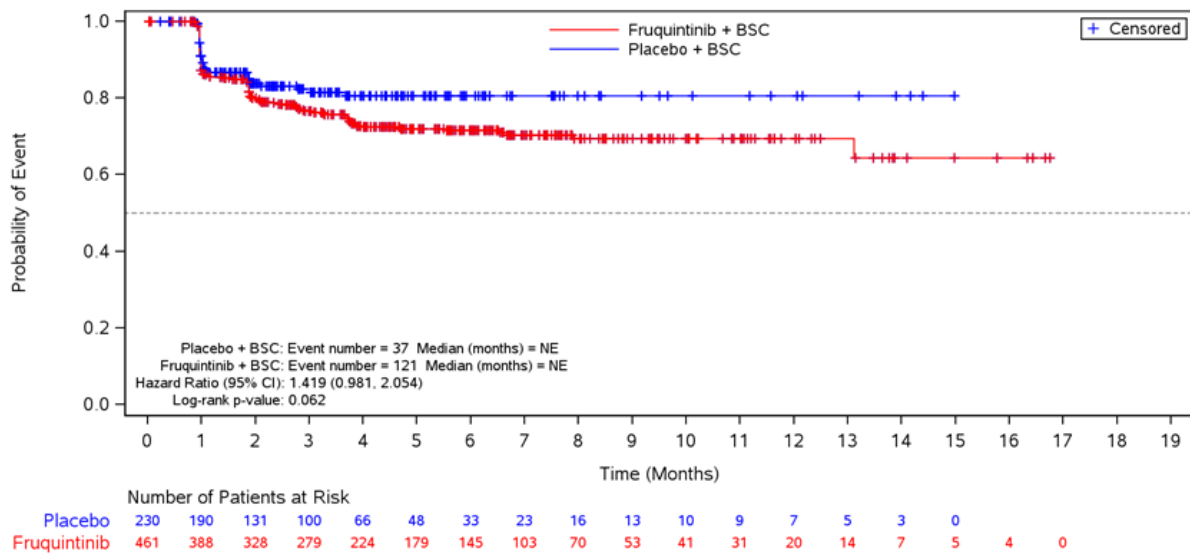


Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung von Allgemeiner Gesundheitszustand / Lebensqualität aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

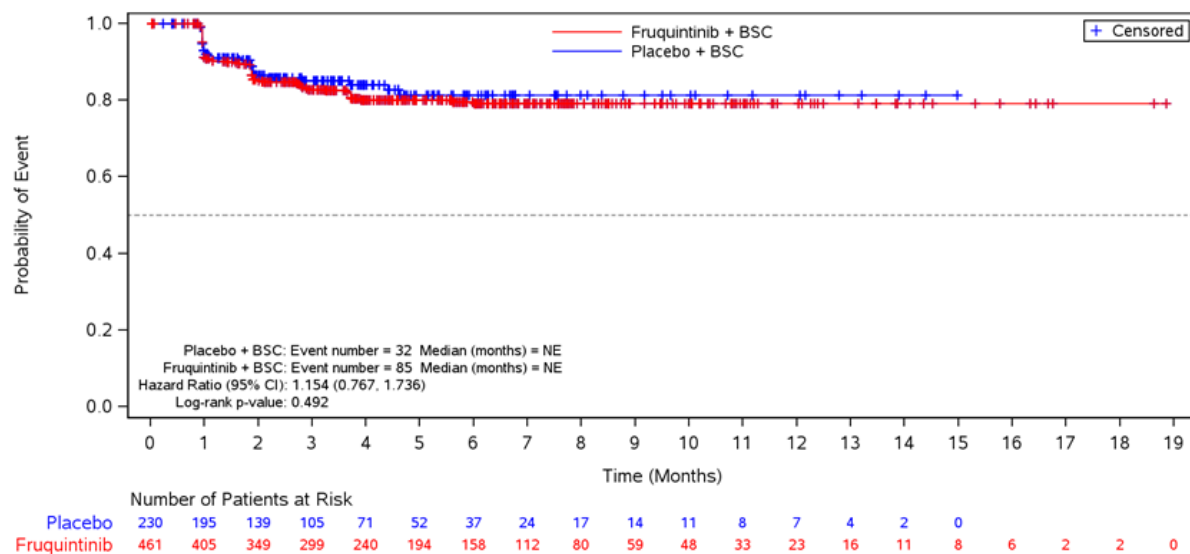


Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung von Körperliche Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

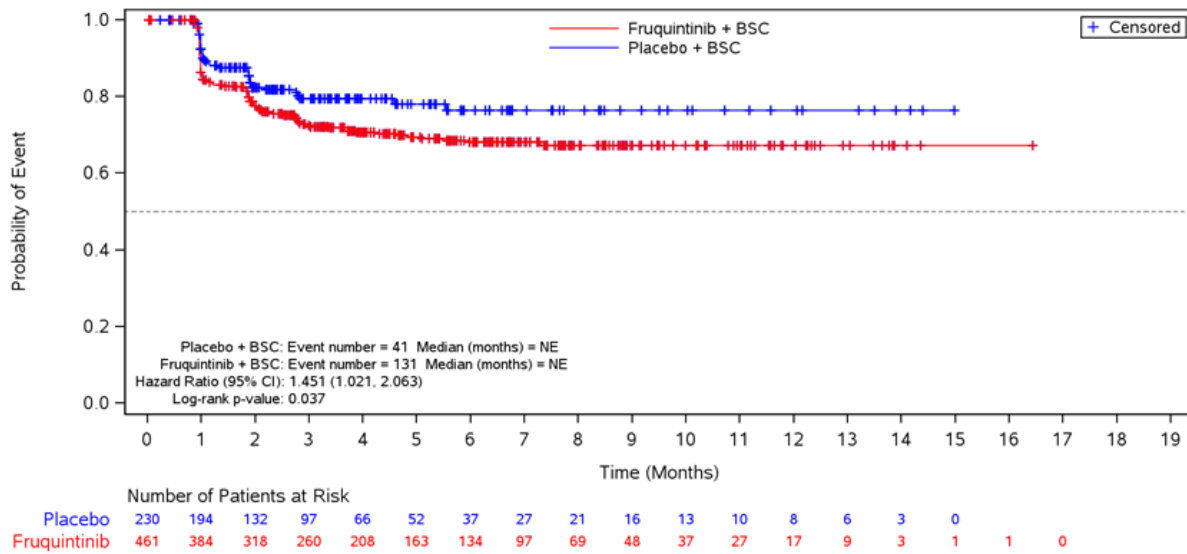


Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung von Emotionale Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

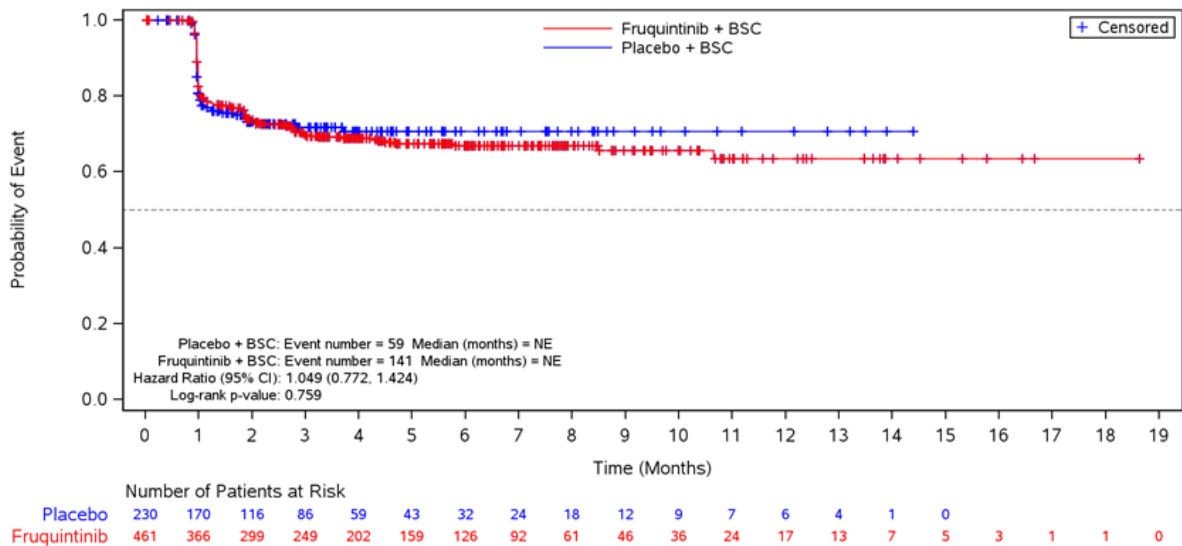


Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung von Soziale Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel



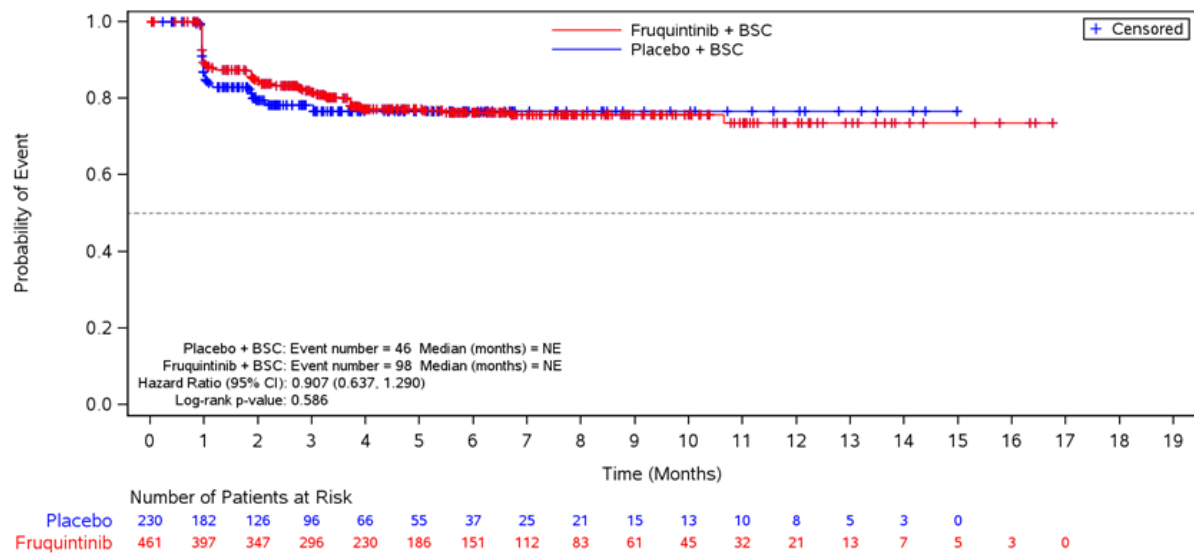


Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung von Kognitive Funktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

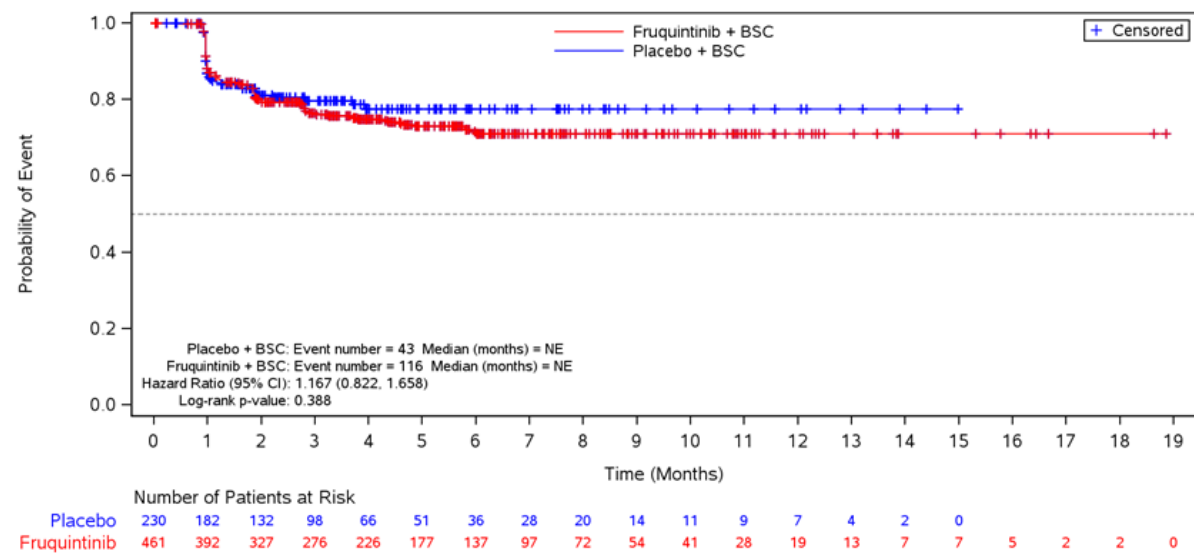


Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung von Rollenfunktion aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die MMRM-Analyse ergab weder für die Skala allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität noch für die Funktionsskalen einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (Tabelle 4-46).

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Symptomatik aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – MMRM-Analyse

<b>Studie: FRESCO-2</b> <b>Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)</b> <b>MMRM-Analyse<sup>#</sup></b>	<b>Fruquintinib + BSC</b> <b>N=461</b>	<b>Placebo + BSC</b> <b>N=230</b>	<b>Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC</b>
<b>Population: ITT-Population</b>	<b>LS mean [95 %-KI]*</b>	<b>LS mean [95 %-KI]*</b>	<b>LS-MWD [95 %-KI]</b> <b>p-Wert</b> <b>Hedges' g [95 %-KI]</b>
<b>Allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität</b>	-1,8 [-5,2; 1,6]	-3,6 [-7,7; 0,5]	1,8 [-1,5; 5,1] 0,290 0,10 [-0,09; 0,30]
<b>Körperliche Funktion</b>	-4,9 [-7,9; -2,0]	-3,7 [-7,3; -0,2]	-1,2 [-4,0; 1,7] 0,423 -0,08 [-0,27; 0,11]
<b>Emotionale Funktion</b>	2,0 [-1,0; 4,9]	-0,7 [-4,3; 2,9]	2,7 [-0,2; 5,6] 0,071 0,18 [-0,02; 0,37]
<b>Soziale Funktion</b>	0,8 [-3,3; 4,8]	2,7 [-2,2; 7,6]	-1,9 [-5,9; 2,0] 0,334 -0,10 [-0,29; 0,10]
<b>Kognitive Funktion</b>	-3,0 [-6,1; 0,1]	-3,9 [-7,6; -0,2]	0,9 [-2,1; 3,9] 0,552 0,06 [-0,13; 0,25]
<b>Rollenfunktion</b>	-6,7 [-11,1; -2,2]	-4,4 [-9,8; 0,9]	-2,3 [-6,6; 2,0] 0,299 -0,10 [-0,30; 0,09]
<sup>#</sup> bezogen auf den Beobachtungszeitraum mit einer Rücklaufquote von $\geq 70\%$ *Veränderung gegenüber Baseline BSC: Best Supportive Care; EORTC QLQ-C30: European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS: kleinste Quadrate; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; MWD: Mittelwertdifferenz Ref.: Analysen FRESCO-2, Modul 4 A, Anhang 4-G (36)			

**4.3.1.3.3.2 Qualitätsadjustierte Zeit ohne Symptome oder Toxizität (Q-TWiST)**

Tabelle 4-47: Qualitätsadjustierte Zeit ohne Symptome oder Toxizität (Q-TWiST)

Studie	Operationalisierung
FRESCO-2	<p>Der Endpunkt qualitätsadjustierte Zeit ohne Symptome und Toxizität (Q-TWiST) beschreibt die lebensqualitätsadjustierte Überlebenszeit der Patienten, die anhand der Krankheitskontrolle und schweren unerwünschten Ereignissen beurteilt wird (40, 41). Der Q-TWiST wurde in einer Vielzahl an klinischen Studien zu verschiedenen Krebsentitäten einschließlich des Kolorektalkarzinoms herangezogen, um das Nutzen-Risiko-Verhältnis von onkologischen Therapien beurteilen zu können (42). Der Endpunkt kann sowohl Ärztinnen und Ärzte als auch Patientinnen und Patienten bei der Therapiewahl unterstützen. Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) und die Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) bewerten den Q-TWiST in der vorliegenden Indikation als klinisch bedeutenden und patientenrelevanten Lebensqualitäts-Endpunkt (44). Aufgrund der äußerst kurzen Überlebenszeit der Patienten und der damit verbundenen eingeschränkten Aussagekraft der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität hat der Endpunkt Q-TWiST in der vorliegenden Therapiesituation eine besondere Bedeutung. Der Endpunkt ist unabhängig von Rücklaufquoten und erfordert keine lange Nachbeobachtung, 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 ersten Auftreten einer Nebenwirkung untersucht wird, sondern die patientenindividuelle Dauer der Toxizität im Vordergrund steht.</p> <p>Der Wirksamkeit und Sicherheit von Fruquintinib+BSC im Vergleich zu Placebo+BSC in Bezug auf die lebensqualitätsadjustierte Überlebenszeit wurde anhand des Q-TWiST-Gesamtwerts und des Q-TWiST-Zugewinns beurteilt. Hierzu wurde die Dauer des Gesamtüberlebens (OS) in die drei diskreten Gesundheitszustände Toxizität (TOX), Zeit ohne Symptome oder Toxizität (TWiST) und „Rückfall“ (relapse, REL) unterteilt:</p> $OS = TOX + TWiST + REL$ <p>TOX war definiert als Anzahl an Tagen, die der Patient mit einem unerwünschten Ereignis (UE) des CTCAE-Grades 3 oder 4 im Zeitraum zwischen Randomisierung und dem letzten Tag vor dem Eintreten der Progression gemäß RECIST v1.1 verbrachte. Traten bei einem Patienten mehrere UE des CTCAE-Grades 3 oder 4 am selben Tag auf, wurde der Tag nur einmal gezählt. Bei Patienten, für die bis zur Progression kein UE des CTCAE-Grades 3 oder 4 dokumentiert wurde, wurde die Dauer der Toxizität mit 0 Tagen angesetzt. Patienten ohne Progression wurden am letzten Beobachtungszeitpunkt für den TOX-Zustand zensiert.</p> <p>TWiST war definiert als Anzahl an Tagen, die der Patient ohne UE des CTCAE-Grades 3 oder 4 (Toxizität) im Zeitraum zwischen Randomisierung und dem letzten Tag vor dem Eintreten der Progression (Symptom) gemäß RECIST v1.1 verbrachte. Patienten, die noch lebten und keine Krankheitsprogression aufwiesen oder die zur Nachbeobachtung verloren gingen, wurden zum Zeitpunkt der letzten Tumorbeurteilung zensiert. TWiST entspricht somit der progressionsfreien Überlebenszeit (PFS) ohne Toxizität:</p> $TWiST = PFS - TOX$ <p>REL war definiert als Zeit zwischen Progression gemäß RECIST v1.1 und Tod oder Zensierung. Die Zensierung betraf Patienten, die am Ende der Nachbeobachtung noch lebten oder lost-to-follow-up waren, und erfolgte zum Zeitpunkt des letzten Kontakts. REL entspricht somit der Differenz aus OS und PFS:</p> $REL = OS - PFS$

**Analyse**

Die mittlere Dauer der Gesundheitszustände wurde mithilfe der Kaplan-Meier-Analyse geschätzt. Die 95 %-KI wurden mittels z-Methode, der p-Wert mittels Bootstrapping berechnet. Der Q-TWiST wurde durch Aufsummierung der Zeit in jedem der drei Zustände berechnet, gewichtet mit einem jeweiligen Nützlichkeitskoeffizienten ( $\mu$ ) zwischen 0 und 1:

$$Q\text{-TWiST} = (\mu_{\text{TOX}} \times \text{TOX}) + (\mu_{\text{TWiST}} \times \text{TWiST}) + (\mu_{\text{REL}} \times \text{REL}).$$

Gemäß Angaben aus der Literatur wurde in der Basisfallanalyse dem TWiST ein Koeffizient von 1,0 und den Zuständen TOX und REL ein Koeffizient von jeweils 0,5 zugewiesen (42). Ein Koeffizient von 0 entspricht dem Zustand des Todes, ein Koeffizient von 1 dem Zustand vollständiger Gesundheit (43).

Die mittlere Dauer von TOX, PFS und OS wurden mittels Kaplan-Meier-Methode geschätzt. Entsprechende Kaplan-Meier-Kurven sind in einem Diagramm für jede Behandlungsgruppe dargestellt, wobei die Flächen zwischen den Kurven die begrenzte mittlere Dauer der Gesundheitszustände TOX, TWiST und REL darstellen.

Die relative Q-TWiST-Zunahme wurde berechnet als Differenz im Q-TWiST-Gesamtwert zwischen der Fruquintinib- und Placebogruppe, geteilt durch die mittlere Gesamtüberlebenszeit (OS) in der Placebogruppe:

$$\text{Relative Q-TWiST-Zunahme: } (Q\text{-TWiST}_{\text{Fruquintinib+BSC}} - Q\text{-TWiST}_{\text{Placebo+BSC}}) / OS_{\text{Placebo+BSC}}$$

Die dargestellten Ergebnisse beruhen auf dem finalen Datenschnitt vom 24. Juni 2022.

*Sensitivitätsanalyse*

Um die Robustheit der Ergebnisse zum Q-TWiST zu testen, wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, in der Toxizität als Auftreten von schwerwiegenden UE definiert war. Die Gesundheitszustände TOX, TWiST und REL waren folgendermaßen operationalisiert:

TOX war definiert als Anzahl an Tagen, die der Patient mit einem schwerwiegenden UE im Zeitraum zwischen Randomisierung und dem letzten Tag vor dem Eintreten der Progression gemäß RECIST v1.1 verbrachte. Traten bei einem Patienten mehrere schwerwiegende UE am selben Tag auf, wurde der Tag nur einmal gezählt. Bei Patienten, für die bis zur Progression kein schwerwiegendes UE dokumentiert wurde, wurde die Dauer der Toxizität mit 0 Tagen angesetzt. Patienten ohne Progression wurden am letzten Beobachtungszeitpunkt für den TOX-Zustand zensiert.

TWiST war definiert als Anzahl an Tagen, die der Patient ohne schwerwiegendes UE (Toxizität) im Zeitraum zwischen Randomisierung und dem letzten Tag vor dem Eintreten der Progression (Symptom) gemäß RECIST v1.1 verbrachte. Patienten, die noch lebten und keine Krankheitsprogression aufwiesen oder die zur Nachbeobachtung verloren gingen, wurden zum Zeitpunkt der letzten Tumorbeurteilung zensiert.

REL war definiert als Zeit zwischen Progression gemäß RECIST v1.1 und Tod oder Zensierung. Die Zensierung betraf Patienten, die am Ende der Nachbeobachtung noch lebten oder lost-to-follow-up waren, und erfolgte zum Zeitpunkt des letzten Kontakts.

Q-TWiST-Gesamtwerts und des Q-TWiST-Zugewinn wurden analog zur Primäranalyse berechnet.

ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; OS: Gesamtüberleben; qualitätsadjustierte Zeit ohne Symptome und Toxizität (Q-TWiST)

Ref.: Analysen FRESCO-2, Modul 4 A, Anhang 4-G (36)

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für qualitätsadjustierte Zeit ohne Symptome oder Toxizität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FRESCO-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei FRESCO-2 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte klinische Phase-III-Studie, die grundsätzlich als niedrig verzerrt angesehen werden kann.

Die qualitätsadjustierte Zeit ohne Symptome oder Toxizität beinhaltet die Gesundheitszustände TOX, TWiST und REL (siehe Tabelle 4-47). TOX war definiert als UE des CTCAE-Grades 3 oder 4 bzw. als schwerwiegende UE. Die Kodierung der UE erfolgte gemäß MedDRA Version 25.0 durch den Prüfarzt. TWiST war definiert als Zeit ohne Symptome oder Toxizität, wobei Symptome im vorliegenden Fall als radiologische oder klinische Krankheitsprogression definiert war. Die radiologische Beurteilung gemäß RECIST v1.1-Kriterien erfolgte wie die klinische Beurteilung durch den Prüfarzt. REL war definiert als Zeitraum zwischen radiologischer oder klinischer Krankheitsprogression und Tod bzw. Zensurierung.

Für die Q-TWiST-Analyse wurden alle Patienten der ITT-Population herangezogen. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Die Prüfarzte waren gegenüber der Zuteilung der Studienmedikation verblindet und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt qualitätsadjustierte Zeit ohne Symptome oder Toxizität in der Studie FRESCO-2 wird daher als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Q-TWiST für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-49: Ergebnisse für Q-TWiST aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: FRESCO-2 Endpunkt: Qualitätsadjustierte Zeit ohne Symptome oder Toxizität (Q-TWiST)	Fruquintinib + BSC N=461	Placebo + BSC N=230	Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC
Population: ITT-Population	Mittelwert in Monaten* [95 %-KI]#	Mittelwert in Monaten* [95 %-KI]#	Absolute Differenz in Monaten [95 %-KI]# p-Wert†
<b>Primäranalyse</b>			
Q-TWiST	6,25 [5,89; 6,61]	4,21 [3,81; 4,60]	2,04 [1,51; 2,57] <0,05
TWiST	4,06 [3,75; 4,36]	1,92 [1,75; 2,10]	2,14 [1,78; 2,49] <0,05
TOX	0,45 [0,37; 0,53]	0,21 [0,15; 0,28]	0,24 [0,13; 0,34] <0,05
REL	3,93 [3,55; 4,32]	4,36 [3,75; 4,96]	-0,43 [-1,15; 0,29] ≥0,05
<b>Sensitivitätsanalyse</b>			
Q-TWiST	6,41 [6,04; 6,77]	4,26 [3,87; 4,66]	2,14 [1,61; 2,68] <0,05
TWiST	4,38 [4,07; 4,68]	2,04 [1,85; 2,22]	2,34 [1,98; 2,70] <0,05
TOX	0,13 [0,10; 0,17]	0,10 [0,07; 0,13]	0,03 [-0,02; 0,08] ≥0,05
REL	3,93 [3,55; 4,32]	4,36 [3,75; 4,96]	-0,43 [-1,15; 0,29] ≥0,05
*geschätzt mittels Kaplan-Meier-Methode #berechnet mittels z-Methode †berechnet mittels Bootstrapping BSC: Best Supportive Care; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall Ref.: Analysen FRESCO-2, Modul 4 A, Anhang 4-G (36)			

Fruquintinib in Kombination mit BSC führte zu einer statistisch signifikant längeren qualitätsadjustierten Überlebenszeit im Vergleich zu Placebo in Kombination mit BSC. Die Differenz im Q-TWiST lag in der Primäranalyse bei 2,04 Monaten (95 %-KI: [1,51; 2,57];  $p < 0,05$ ). Die relative Q-TWiST-Zunahme betrug 31,4 %.

Die Sensitivitätsanalyse ergab ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der Fruquintinib+BSC-Gruppe mit einer Q-TWiST-Differenz von 2,14 Monaten und einem Q-TWiST-Zugewinn von 33 %.

Der positive Effekt von Fruquintinib war sowohl in der Primär- als auch in der Sensitivitätsanalyse auf die signifikant längere progressionsfreie Zeit ohne Toxizität (TWiST) zurückzuführen. Dies zeigt, 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.

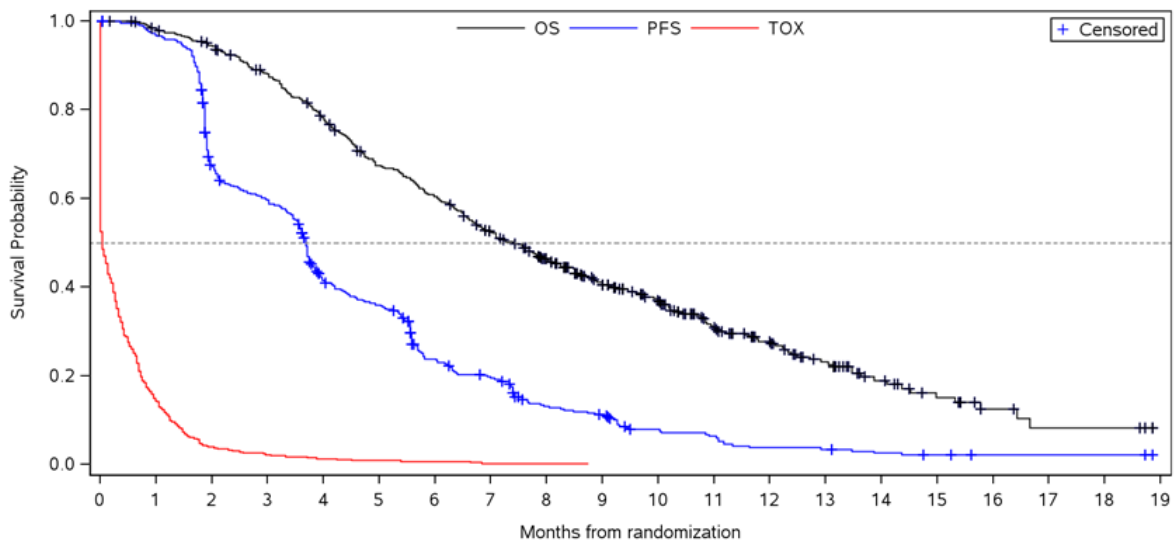


Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Diagramm für TOX, PFS und OS in der Fruquintinib+BSC-Gruppe

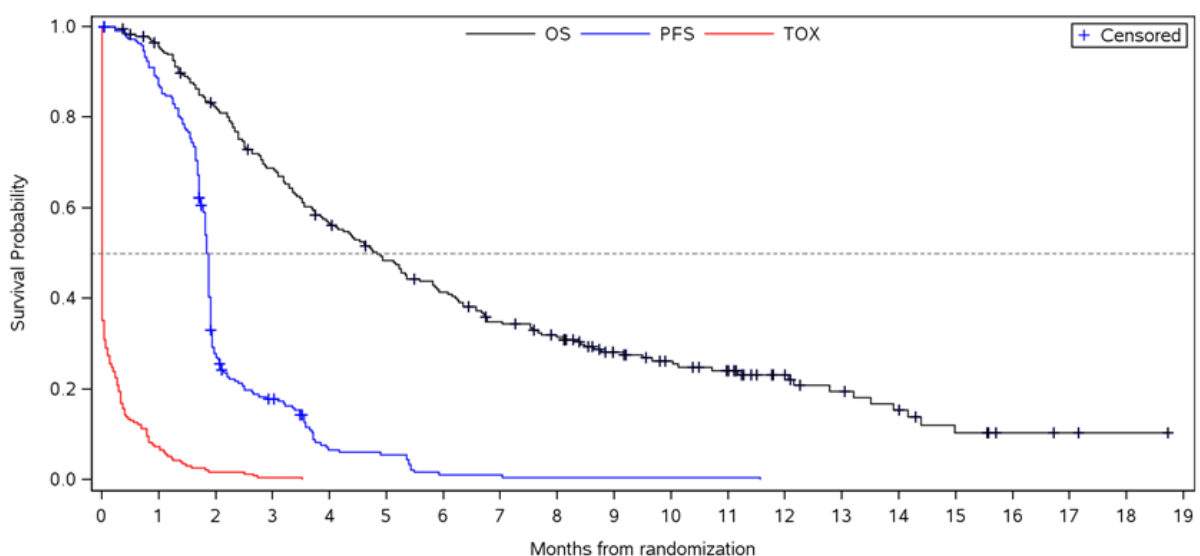


Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Diagramm für TOX, PFS und OS in der Placebo+BSC-Gruppe

#### 4.3.1.3.4 Sicherheit - RCT

Tabelle 4-50: Operationalisierung von Sicherheit

Studie	Operationalisierung		
FRESCO- 2	<p>Der Endpunkt Sicherheit umfasste folgende Operationalisierungen :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse, die unter der Behandlung auftraten (TEAE, nachfolgend als UE bezeichnet), als Gesamtrate, als Gesamtrate ohne erkrankungsbezogene Ereignisse, sowie UE nach Organsystemen (SOC) und Einzelereignissen (PT), die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind</li> <li>• Nicht schwere UE (NCI CTCAE-Grad <math>\leq 2</math>) als Gesamtrate</li> <li>• Schwere UE (NCI CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) als Gesamtrate, als Gesamtrate ohne erkrankungsbezogene Ereignisse*, sowie nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind</li> <li>• Schwerwiegende UE als Gesamtrate, als Gesamtrate ohne erkrankungsbezogene Ereignisse*, sowie nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind</li> <li>• UE, die zum Abbruch der Studienbehandlung führten, als Gesamtrate sowie nach SOC und PT</li> <li>• UE, die zum Tod führten, als Gesamtrate sowie nach SOC und PT</li> <li>• UE von besonderem Interesse (AESI) als Gesamtrate (AESI-Kategorien)</li> <li>• Nicht schwere AESI (NCI CTCAE-Grad <math>\leq 2</math>) als Gesamtrate (AESI-Kategorien)</li> <li>• Schwere unerwünschte AESI (NCI CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) als Gesamtrate (AESI-Kategorien)</li> <li>• Schwerwiegende AESI als Gesamtrate (AESI-Kategorien)</li> </ul> <p>Ein UE war definiert als unerwünschte Reaktion eines Patienten, der mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielt. Jedes unvorteilhafte oder unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich anormaler Laborbefunde), jedes Symptom oder jede Erkrankung, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Verwendung der Studienmedikation auftraten, wurden somit unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit dem Arzneimittel als unerwünschtes Ereignis bewertet. Alle unerwünschten Ereignisse wurden durch den Prüfarzt erhoben und dokumentiert.</p> <p>Als nicht schwerer UE wurde jedes UE klassifiziert, das gemäß NCI CTCAE, Version 5.0 mit einem Schweregrad von 2 oder niedriger klassifiziert wurde.</p> <p>Als schweres unerwünschtes Ereignis wurde jedes unerwünschte Ereignis klassifiziert, das gemäß NCI CTCAE, Version 5.0 mit einem Schweregrad von 3 oder höher klassifiziert wurde.</p> <p>Als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis wurde jedes unerwünschte Ereignis klassifiziert, das tödlich oder lebensbedrohlich war, eine stationäre Behandlung oder deren Verlängerung erforderlich machte, zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung/Invalidität führte, eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler zur Folge hatte oder ein bedeutsames medizinisches Ereignis war.</p> <p>Als erkrankungsbezogenes Ereignis wurde jedes schwere oder schwerwiegende unerwünschte Ereignis klassifiziert, das eindeutig oder mit hoher Wahrscheinlichkeit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• einen Progress oder eine Metastasierung des Kolorektalkarzinoms anzeigte,</li> <li>• ein krankheitsbedingtes Symptom darstellte, oder</li> <li>• auf eine andere Krebserkrankung zurückzuführen war.</li> </ul> <p>Anhand Tabelle 14.3.1.2.1 des klinischen Studienberichts wurden folgende erkrankungsbezogene Ereignisse identifiziert</p>		
	<table border="1" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center;"><b>Erkrankungsbezogenes Ereignis (PT)</b></td> <td style="width: 50%; text-align: center;"><b>Zugehörige Systemorganklasse (SOC)</b></td> </tr> </table>	<b>Erkrankungsbezogenes Ereignis (PT)</b>	<b>Zugehörige Systemorganklasse (SOC)</b>
<b>Erkrankungsbezogenes Ereignis (PT)</b>	<b>Zugehörige Systemorganklasse (SOC)</b>		



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Krankheitsprogression	Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Maligne neoplastische Progression	Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)
Neoplastische Progression	Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)
Metastasiertes Kolorektalkarzinom	Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)
Tumorschmerz	Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)
Tumorinvasion	Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)
Metastase	Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)
Meningeosis neoplastica	Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)
Lebermetastasen	Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)
ZNS-Metastasen	Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)
Krebsschmerzen	Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)
Metastasierter Lungenkrebs	Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)
AESI wurden basierend auf standardisierten MedDRA-Abfragen (SMQ) in folgenden Kategorien zusammengefasst:	
<b>AESI-Kategorie</b>	<b>Suchbegriffe (Suchstrategie)</b>
Dermatologische Toxizität	MedDRA SOC „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes“
Bluthochdruck	MedDRA SMQ „Bluthochdruck“ (eng)
Schilddrüsenfunktionsstörung	MedDRA SMQ „Schilddrüsenfunktionsstörung“ (breit)
Proteinurie	MedDRA SMQ „Proteinurie“ (eng)
Abnormale Leberfunktion	MedDRA SMQ „Arzneimittelbedingte Lebererkrankungen – umfassende Suche“ (eng)
Blutungen	MedDRA SMQ „Blutungen“ (eng)
Infektionen	MedDRA SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Embolische und thrombotische Ereignisse	MedDRA SMQ „Embolische und thrombotische Ereignisse“ (eng)
Gastrointestinale Perforation	MedDRA SMQ „Gastrointestinale Perforation“ (eng)
Verringerte linksventrikuläre Ejektionsfraktion	MedDRA SMQ „Herzinsuffizienz“ (eng)

Die für die AESI-Kategorien berücksichtigten PT sind in Appendix 3 des statistischen Analyseplans aufgeführt (REF).

#### Kodierung

UE wurden nach MedDRA Version 25.0 kodiert. Der Schweregrad der UE, einschließlich der Laboranomalien wurde nach NCI CTCAE, Version 5.0 klassifiziert.

Der Beobachtungszeitraum für UE war definiert als Zeitspanne von der Applikation der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum 37. Tag nach Applikation der letzten Dosis der Studienmedikation. Unerwünschte Ereignisse mit unbekanntem Beginn und unerwünschte Ereignisse, die vor der ersten Dosis der Studienmedikation begonnen, sich aber nach Behandlungsbeginn im Schweregrad verschlechtert hatten, wurden ebenfalls als UE berücksichtigt.

#### Analysen

Die Analysen der unerwünschten Ereignisse basieren auf der Sicherheitspopulation. Diese umfasst Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Patienten, die nicht ihre zugewiesene Behandlung oder beide Behandlungen (d.h. sowohl Placebo als auch Fruquintinib) erhielten, wurden für die Auswertung der Sicherheitsendpunkte der ausschließlichen bzw. häufigeren tatsächlichen Behandlung zugeteilt.

Die Beobachtungszeiten für die untersuchten Sicherheitsendpunkte unterscheiden sich zwischen den Behandlungsarmen deutlich voneinander. Sie lag bei 3,9 Monaten im Fruquintinib+BSC-Arm und bei 2,8 Monaten im Placebo+BSC-Arm, was einer Verlängerung um 1,1 Monate bzw. 39 % entspricht. Daher wurden für alle Sicherheitsendpunkte ausschließlich Überlebenszeitanalysen durchgeführt.

Für alle Gesamtraten und Ereignisse auf SOC- und PT-Ebene (UE, nicht schwere UE, schwere UE und schwerwiegende UE) wurde die mediane Überlebenszeit für jede Behandlungsgruppe anhand der Kaplan-Meier-Analyse bestimmt. Das Hazard Ratio des Behandlungseffekts und die zugehörigen 95 %-KIs wurden anhand eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells mit den Stratifikationsfaktoren und der Behandlungsgruppe als Kovariaten geschätzt. Zur Bestimmung des zweiseitigen p-Wertes wurden die Sicherheitsendpunkte beider Behandlungsarme mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests verglichen. Stratifikationsfaktoren waren vorherige Therapie mit TAS-102 vs. Regorafenib vs. TAS-102 und Regorafenib, RAS-Status (Wildtyp versus Mutation) und Dauer der metastasierten Erkrankung ( $\leq 18$  Monate versus  $> 18$  Monate). Patienten ohne Ereignis wurden zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Beobachtung zensiert.

Für die Endpunkte UE, die zum Abbruch der Studienbehandlung führten, und UE, die zum Tod führten, werden die jeweiligen Ereignisse auf SOC- und PT-Ebene deskriptiv dargestellt.

#### Beobachtungszeitraum

Die dargestellten Ergebnisse beruhen auf dem finalen Datenschnitt vom 24. Juni 2022 mit einem medianen endpunktspezifischen Follow-up von 3,9 Monaten im Fruquintinib-Arm und 2,8 Monaten im Placebo-Arm.

KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; NCI CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse

Ref.: Statistischer Analyseplan FRESCO-2 (45); Klinisches Studienprotokoll FRESCO-2 (102); Klinischer Studienbericht FRESCO-2 (25); Analysen FRESCO-2, Modul 4 A, Anhang 4-G (36)

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Sicherheit in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
FRESCO-2	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Bei FRESCO-2 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte klinische Phase-III-Studie, die grundsätzlich als niedrig verzerrt angesehen werden kann.

Gemäß Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung, GCP-V) werden im Rahmen klinischer Studien alle aufgetretenen UE dokumentiert, unabhängig vom Schweregrad oder der Kausalitätsbewertung in Bezug auf die Studienmedikation. Die UE wurden gemäß MedDRA Version 25.0 kodiert. Der Schweregrad wurde anhand der CTCAE-Kriterien Version 5.0 bestimmt. Für die Analyse UE wurden alle Patienten der Safety-Population herangezogen. Es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt UE in der Studie FRESCO-2 wird als niedrig bewertet.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Sicherheit für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Die Beobachtungszeiten für die untersuchten Sicherheitsendpunkte unterscheiden sich zwischen den Behandlungsarmen deutlich voneinander. Sie lag bei 3,9 Monaten im Fruquintinib+BSC-Arm und bei 2,8 Monaten im Placebo+BSC-Arm, was einer Verlängerung um 1,1 Monate bzw. 39 % entspricht. Daher wurden für alle Sicherheitsendpunkte ausschließlich Überlebenszeitanalysen durchgeführt.

### **Gesamtraten UE-Kategorien**

Die Ergebnisse zu den Gesamtraten der UE (unabhängig des Schweregrads), nicht schweren UE (NCI CTCAE-Grad  $\leq 2$ ), schweren UE (NCI CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), schwerwiegenden UE, UE, die zum Abbruch der Studienbehandlung führten, sowie UE, die zum Tod führten, sind in Tabelle 4-52 zusammengefasst.

In Tabelle 4-53 sind die Ergebnisse zu den Gesamtraten der UE (unabhängig des Schweregrads), schweren UE (NCI CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), schwerwiegenden UE, sowie UE, die zum Abbruch der Studienbehandlung führten, jeweils ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse aufgeführt.

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Sicherheit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtraten für UE

Studie: FRESCO-2 Population: Sicherheitspopulation Datenschnitt: 24.06.2022	Fruquintinib + BSC N=456		Placebo + BSC N=230		Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC
	Patienten mit Ereignis n (%)	Median (Monate) <sup>a</sup> [95 %-KI] <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Median (Monate) <sup>a</sup> [95 %-KI] <sup>b</sup>	
Patienten mit ≥ 1 UE	451 (98,9)	0,3 [0,2; 0,3]	213 (92,6)	0,5 [0,4; 0,6]	1,41 [1,20; 1,66] <0,001
Patienten mit ≥ 1 UE, NCI CTCAE Grad ≤ 2	444 (97,4)	0,3 [0,3; 0,4]	200 (87,0)	0,5 [0,5; 0,7]	1,44 [1,22; 1,71] <0,001
Patienten mit ≥ 1 schweren UE (NCI CTCAE Grad ≥ 3)	286 (62,7)	2,8 [2,5; 3,6]	116 (50,4)	3,6 [2,3; 4,8]	1,09 [0,88; 1,36] 0,339
Patienten mit ≥ 1 schwerwiegenden UE	171 (37,5)	9,2 [7,8; NE]	88 (38,3)	NE [4,1; NE]	0,69 [0,53; 0,898] 0,009
Patienten mit einem UE, das zum Abbruch der Studienbehandlung führte	93 (20,4)	NE [NE; NE]	49 (21,3)	NE [NE; NE]	0,62 [0,44; 0,896] 0,013
UE, die zum Tod führten	48 (10,5)	NE [NE; NE]	45 (19,6)	NE [NE; NE]	0,34 [0,23; 0,53] <0,001

[a] berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode  
[b] berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode  
[c] berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Regressionsmodell mit den Stratifikationsfaktoren (Vorherige Therapie mit Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) versus Regorafenib versus Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) und Regorafenib, RAS-Status (Wildtyp versus Mutation) und Dauer der metastasierten Erkrankung (≤18 Monate versus >18 Monate)) und Behandlungsgruppe als Kovariaten  
[d] berechnet mittels Log-rank-Test, stratifiziert nach Vorherige Therapie mit Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) versus Regorafenib versus Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) und Regorafenib, RAS-Status (Wildtyp versus Mutation) und Dauer der metastasierten Erkrankung (≤18 Monate versus >18 Monate)  
BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall  
Ref.: Klinischer Studienbericht FRESCO-2 (25); Analysen FRESCO-2, Modul 4 A, Anhang 4-G (36)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-53: Ergebnisse für Sicherheit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtraten für UE (ohne erkrankungsbezogene Ereignisse)

Studie: FRESKO-2 Population: Sicherheitspopulation Datenschnitt: 24.06.2022	Fruquintinib + BSC N=456		Placebo + BSC N=230		Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC
	Patienten mit Ereignis n (%)	Median (Monate) <sup>a</sup> [95 %-KI] <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Median (Monate) <sup>a</sup> [95 %-KI] <sup>b</sup>	
Patienten mit ≥ 1 UE	450 (98,7)	0,3 [0,2; 0,3]	211 (91,7)	0,5 [0,4; 0,6]	1,41 [1,20; 1,67] <0,001
Patienten mit ≥ 1 schweren UE (NCI CTCAE Grad ≥ 3)	277 (60,7)	2,9 [2,5; 3,7]	103 (44,8)	4,1 [3,4; 5,6]	1,20 [0,96; 1,51] 0,078
Patienten mit ≥ 1 schwerwiegenden UE	154 (33,8)	11,0 [7,8; NE]	72 (31,3)	NE [5,4; NE]	0,77 [0,58; 1,03] 0,102
Patienten mit einem UE, das zum Abbruch der Studienbehandlung führte	85 (18,6)	NE [NE; NE]	40 (17,4)	NE [NE; NE]	0,70 [0,47; 1,03] 0,083

Erkrankungsbezogene Ereignisse: Krankheitsprogression, maligne neoplastische Progression, neoplastische Progression, metastasiertes Kolorektalkarzinom, Tumorschmerz, Tumorinvasion, Metastase, Meningeosis neoplastica, Lebermetastasen, ZNS-Metastasen, Krebs Schmerzen, metastasierter Lungenkrebs

[a] berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode

[b] berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode

[c] berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Regressionsmodell mit den Stratifikationsfaktoren (Vorherige Therapie mit Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) versus Regorafenib versus Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) und Regorafenib, RAS-Status (Wildtyp versus Mutation) und Dauer der metastasierten Erkrankung (≤18 Monate versus >18 Monate)) und Behandlungsgruppe als Kovariaten

[d] berechnet mittels Log-rank-Test, stratifiziert nach Vorherige Therapie mit Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) versus Regorafenib versus Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) und Regorafenib, RAS-Status (Wildtyp versus Mutation) und Dauer der metastasierten Erkrankung (≤18 Monate versus >18 Monate)

BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall

Ref.: Analysen FRESKO-2, Modul 4 A, Anhang 4-G (36)

***UE unabhängig des Schweregrads – Gesamtrate***

Im Fruquintinib+BSC-Arm wurde bei 451 Patienten (98,9 %) und im Placebo+BSC-Arm bei 213 Patienten (92,6 %) ein UE dokumentiert. Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Fruquintinib (HR [95 %-KI]: 1,41 [1,20; 1,66];  $p < 0,001$ ). Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag bei Patienten lag bei 0,3 Monaten bzw. 0,5 Monaten (Tabelle 4-52,

Abbildung 4-36).

Ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse waren im Fruquintinib+BSC-Arm 450 Patienten (98,7 %) und im Placebo+BSC-Arm bei 211 Patienten (91,7 %) von einem UE betroffen. Die Hazard Ratio betrug 1,41 (95 %-KI: [1,20; 1,67];  $p < 0,001$ ), die mediane Zeit bis zum Ereignis 0,3 bzw. 0,5 Monate (Tabelle 4-53, Abbildung 4-37).

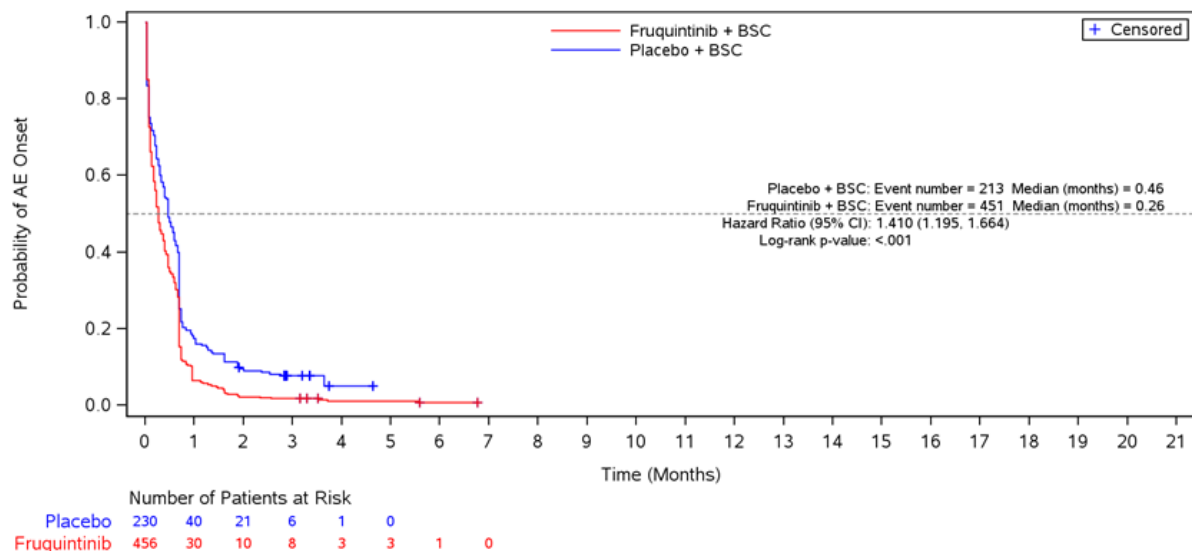


Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses

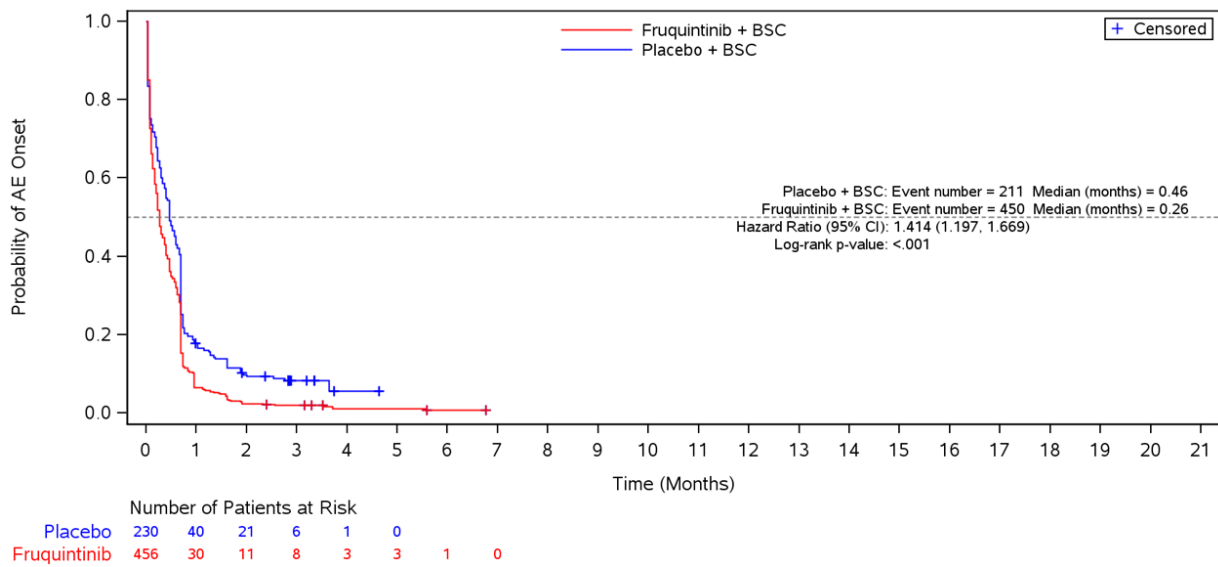


Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses ohne erkrankungsbezogene Ereignisse

***UE unabhängig des Schweregrads – SOC/PT***

Die Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse auf SOC- und PT-Ebene, die bei mindestens 10 Patienten in einem Behandlungsarm auftraten, sind in Tabelle 4-54 dargestellt.



Tabelle 4-54: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse auf SOC- und PT-Ebene bei  $\geq 10$  Patienten in einem Behandlungsarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: FRESCO-2 Population: Sicherheitspopulation Datenschnitt: 24. Juni 2022	Fruquintinib + BSC N=456		Placebo + BSC N=230		Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC
	Patienten mit Ereignis n (%)	Median (Monate) <sup>a</sup> [95 %-KI] <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Median (Monate) <sup>a</sup> [95 %-KI] <sup>b</sup>	HR <sup>c</sup> [95 %-KI] <sup>c</sup> ; p-Wert <sup>d</sup>
Patienten mit $\geq 1$ unerwünschten Ereignis	451 (98,9)	0,3 [0,2; 0,3]	213 (92,6)	0,5 [0,4; 0,6]	1,41 [1,20; 1,66] <0,001
<b>Endpunkt nach MedDRA SOC/PT</b>					
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	315 (69,1)	1,3 (1,0; 1,6)	129 (56,1)	1,9 (1,4; 3,2)	1,25 [1,01; 1,53]; 0,054
Asthenie	155 (34,0)	NE [NE; NE]	52 (22,6)	NE [NE; NE]	1,44 [1,05; 1,97]; 0,024
Fatigue	91 (20,0)	NE [NE; NE]	37 (16,1)	NE [NE; NE]	1,14 [0,78; 1,68]; 0,547
Fieber	46 (10,1)	NE [NE; NE]	23 (10,0)	NE [NE; NE]	0,84 [0,50; 1,40]; 0,454
Mukosale Inflammation	62 (13,6)	NE [13,2; NE]	6 (2,6)	NE [NE; NE]	4,91 [2,12; 11,38]; <0,001
Krankheitsprogression	27 (5,9)	NE [NE; NE]	28 (12,2)	NE [NE; NE]	0,34 [0,20; 0,58]; <0,001
Peripheres Ödem	22 (4,8)	NE [NE; NE]	17 (7,4)	NE [NE; NE]	0,56 [0,29; 1,06]; 0,069
Allgemeine Beeinträchtigung der körperlichen Gesundheit	16 (3,5)	NE [NE; NE]	5 (2,2)	NE [NE; NE]	0,93 [0,33; 2,67]; 0,824
Verschlechterter Zustand	11 (2,4)	NE [NE; NE]	4 (1,7)	NE [NE; NE]	0,96 [0,30; 3,09]; 0,890
Schüttelfrost	11 (2,4)	NE [NE; NE]	2 (0,9)	NE [NE; NE]	2,21 [0,48; 10,24]; 0,280
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	309 (67,8)	1,51 [1,02; 1,87]	131 (57,0)	1,61 [1,31; 2,27]	1,07 [0,87; 1,31]; 0,515
Diarrhoe	110 (24,1)	NE [10,9; NE]	24 (10,4)	NE [NE; NE]	2,05 [1,31; 3,20]; 0,001
Übelkeit	79 (17,3)	NE [NE; NE]	42 (18,3)	NE [NE; NE]	0,71 [0,48; 1,04]; 0,082

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie: FRESCO-2 Population: Sicherheitspopulation Datenschnitt: 24. Juni 2022	Fruquintinib + BSC N=456		Placebo + BSC N=230		Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC
	Patienten mit Ereignis n (%)	Median (Monate) <sup>a</sup> [95 %-KI] <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Median (Monate) <sup>a</sup> [95 %-KI] <sup>b</sup>	HR <sup>c</sup> [95 %-KI] <sup>c</sup> ; p-Wert <sup>d</sup>
Bauchschmerz	83 (18,2)	NE [12,3; NE]	37 (16,1)	NE [NE; NE]	0,85 [0,57; 1,27]; 0,500
Verstopfung	78 (17,1)	NE [NE; NE]	22 (9,6)	NE [NE; NE]	1,38 [0,86; 2,24]; 0,196
Erbrechen	66 (14,5)	NE [18,0; NE]	28 (12,2)	NE [NE; NE]	0,88 [0,56; 1,38]; 0,610
Stomatitis	67 (14,7)	NE [18,0; NE]	8 (3,5)	NE [NE; NE]	4,09 [1,96; 8,53]; <0,001
Oberbauchschmerz	34 (7,5)	NE [5,6; NE]	8 (3,5)	NE [NE; NE]	1,74 [0,80; 3,79]; 0,182
Proktalgie	16 (3,5)	NE [NE; NE]	4 (1,7)	NE [NE; NE]	1,71 [0,56; 5,18]; 0,331
Trockener Mund	11 (2,4)	NE [NE; NE]	4 (1,7)	NE [NE; NE]	1,24 [0,39; 3,90]; 0,684
Aszites	3 (0,7)	NE [NE; NE]	11 (4,8)	NE [NE; NE]	0,10 [0,03; 0,39]; <0,001
Dyspepsie	13 (2,9)	NE [NE; NE]	0 (0)	NE [NE; NE]	N/A; 0,014
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	196 (43,0)	6,4 [5,2; NE]	63 (27,4)	10,2 [NE; NE]	1,40 [1,05; 1,86]; 0,023
Verringerter Appetit	124 (27,2)	NE [NE; NE]	40 (17,4)	NE [NE; NE]	1,40 [0,97; 2,00]; 0,081
Hypokalämie	28 (6,1)	NE [NE; NE]	4 (1,7)	NE [NE; NE]	2,89 [1,01; 8,29]; 0,036
Hyponaträmie	20 (4,4)	NE [NE; NE]	5 (2,2)	NE [NE; NE]	1,43 [0,53; 3,89]; 0,438
Hyperurikämie	14 (3,1)	NE [NE; NE]	4 (1,7)	NE [NE; NE]	1,46 [0,48; 4,51]; 0,487
Hypoalbuminämie	15 (3,3)	NE [NE; NE]	3 (1,3)	NE [NE; NE]	2,15 [0,61; 7,50]; 0,212
Hypomagnesiämie	18 (3,9)	NE [NE; NE]	0 (0)	NE [NE; NE]	N/A; 0,008
Dehydrierung	13 (2,9)	NE [NE; NE]	3 (1,3)	NE [NE; NE]	1,78 [0,50; 6,30]; 0,369
Hyperglykämie	13 (2,9)	NE [NE; NE]	2 (0,9)	NE [NE; NE]	2,35 [0,52; 10,67]; 0,232
Hypertriglyceridämie	11 (2,4)	NE [NE; NE]	3 (1,3)	10,2 [NE; NE]	1,59 [0,44; 5,77]; 0,494
Hypophosphatämie	11 (2,4)	NE [NE; NE]	1 (0,4)	NE [NE; NE]	3,08 [0,39; 24,41]; 0,262
<b>Untersuchungen</b>	186 (40,8)	7,2 [6,0; NE]	63 (27,4)	NE [5,6; NE]	1,30 [0,98; 1,74]; 0,077

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie: FRESCO-2 Population: Sicherheitspopulation Datenschnitt: 24. Juni 2022	Fruquintinib + BSC N=456		Placebo + BSC N=230		Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC
	Patienten mit Ereignis n (%)	Median (Monate) <sup>a</sup> [95 %-KI] <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Median (Monate) <sup>a</sup> [95 %-KI] <sup>b</sup>	HR <sup>c</sup> [95 %-KI] <sup>c</sup> ; p-Wert <sup>d</sup>
Gewichtsabnahme	56 (12,3)	NE [NE; NE]	21 (9,1)	NE [5,8; NE]	1,05 [0,63; 1,76]; 0,863
Aspartat-Aminotransferase erhöht	48 (10,5)	NE [NE; NE]	11 (4,8)	NE [NE; NE]	1,72 [0,89; 3,35]; 0,113
Alanin-Aminotransferase erhöht	47 (10,3)	NE [NE; NE]	9 (3,9)	NE [5,6; NE]	2,04 [0,99; 4,20]; 0,049
Bilirubin erhöht	36 (7,9)	NE [NE; NE]	11 (4,8)	NE [NE; NE]	1,27 [0,64; 2,52]; 0,583
Thyreoidea stimulierendes Hormon erhöht	32 (7,0)	NE [NE; NE]	3 (1,3)	NE [NE; NE]	4,34 [1,32; 14,28]; 0,010
Alkalische Phosphatase erhöht	24 (5,3)	NE [NE; NE]	10 (4,3)	NE [NE; NE]	0,96 [0,45; 2,02]; 0,840
Verringerte Thrombozytenzahl	27 (5,9)	NE [NE; NE]	2 (0,9)	7,4 [7,4; NE]	5,65 [1,34; 23,87]; 0,008
Kreatinin erhöht	20 (4,4)	NE [NE; NE]	5 (2,2)	NE [NE; NE]	1,52 [0,56; 4,10]; 0,419
Amylase erhöht	13 (2,9)	NE [NE; NE]	1 (0,4)	NE [NE; NE]	4,98 [0,64; 38,50]; 0,089
Lipase erhöht	11 (2,4)	NE [NE; NE]	2 (0,9)	NE [NE; NE]	2,30 [0,50; 10,49]; 0,268
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	175 (38,4)	11,5 [9,1; NE]	57 (24,8)	NE [NE; NE]	1,51 [1,12; 2,04]; 0,009
Dysphonie	74 (16,2)	NE [NE; NE]	12 (5,2)	NE [NE; NE]	3,32 [1,80; 6,13]; <0,001
Dyspnoe	43 (9,4)	NE [NE; NE]	22 (9,6)	NE [14,3; NE]	0,77 [0,46; 1,30]; 0,319
Husten	38 (8,3)	NE [NE; NE]	21 (9,1)	NE [NE; NE]	0,79 [0,46; 1,35]; 0,387
Epitaxis	18 (3,9)	NE [NE; NE]	3 (1,3)	NE [NE; NE]	2,83 [0,83; 9,60]; 0,090
Oropharyngealer Schmerz	10 (2,2)	NE [NE; NE]	2 (0,9)	NE [NE; NE]	1,81 (0,38; 8,53); 0,476
<b>Gefäßerkrankungen</b>	179 (39,3)	NE [NE; NE]	34 (14,8)	NE [7,4; NE]	2,81 [1,94; 4,06]; <0,001
Bluthochdruck	168 (36,8)	NE [6,9; NE]	20 (8,7)	NE [7,4; NE]	4,55 [2,86; 7,25]; <0,001
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	153 (33,6)	NE [9,8; NE]	48 (20,9)	NE [5,6; NE]	1,49 [1,07; 2,06]; 0,015

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie: FRESCO-2 Population: Sicherheitspopulation Datenschnitt: 24. Juni 2022	Fruquintinib + BSC N=456		Placebo + BSC N=230		Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC
	Patienten mit Ereignis n (%)	Median (Monate) <sup>a</sup> [95 %-KI] <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Median (Monate) <sup>a</sup> [95 %-KI] <sup>b</sup>	HR <sup>c</sup> [95 %-KI] <sup>c</sup> ; p-Wert <sup>d</sup>
Rückenschmerz	47 (10,3)	NE [NE; NE]	17 (7,4)	NE [NE; NE]	1,15 [0,66; 2,02]; 0,526
Arthralgie	50 (11,0)	NE [NE; NE]	10 (4,3)	NE [NE; NE]	2,14 [1,08; 4,25]; 0,029
Schmerzen in den Extremitäten	26 (5,7)	NE [NE; NE]	5 (2,2)	NE [NE; NE]	2,32 [0,88; 6,06]; 0,075
Myalgie	14 (3,1)	NE [NE; NE]	5 (2,2)	NE [NE; NE]	1,24 [0,44; 3,48]; 0,710
Muskuloskeletaler Brustschmerz	12 (2,6)	NE [NE; NE]	2 (0,9)	NE [NE; NE]	2,05 [0,44; 9,47]; 0,340
Muskelkrämpfe	11 (2,4)	NE [NE; NE]	0 (0)	NE [NE; NE]	N/A; 0,031
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>	157 (34,4)	NE [NE; NE]	27 (11,7)	13,1 [13,1; NE]	2,99 [1,99; 4,51] <0,001
Hand-Fuß-Syndrom	88 (19,3)	NE [NE; NE]	6 (2,6)	NE [NE; NE]	7,22 [3,15; 16,52]; <0,001
Ausschlag	18 (3,9)	NE [NE; NE]	8 (3,5)	NE [NE; NE]	1,06 [0,46; 2,44]; 0,904
Trockene Haut	13 (2,9)	NE [NE; NE]	3 (1,3)	NE [NE; NE]	1,95 [0,55; 6,90]; 0,315
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	115 (25,2)	NE [NE; NE]	37 (16,1)	18,0 [18,0; NE]	1,40 [0,96; 2,03]; 0,096
Kopfschmerz	41 (9,0)	NE [NE; NE]	11 (4,8)	NE [18,0; NE]	1,70 [0,87; 3,32]; 0,122
Dysgeusie	10 (2,2)	NE [NE; NE]	7 (3,0)	NE [NE; NE]	0,66 [0,25; 1,73]; 0,380
Schwindel	12 (2,6)	NE [NE; NE]	4 (1,7)	NE [NE; NE]	1,48 [0,48; 4,59]; 0,507
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	112 (24,6)	13,6 [12,0; NE]	30 (13,0)	NE [NE; NE]	1,56 [1,04; 2,35]; 0,040
Proteinurie	79 (17,3)	NE [13,6; NE]	12 (5,2)	NE [NE; NE]	2,81 [1,53; 5,18]; 0,001
Hämaturie	10 (2,2)	NE [NE; NE]	5 (2,2)	NE [NE; NE]	0,85 [0,29; 2,51]; 0,737
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	96 (21,1)	17,5 [11,5; NE]	29 (12,6)	NE (5,8; NE)	1,15 [0,75; 1,77]; 0,438
Harnwegsinfekt	19 (4,2)	NE [NE; NE]	8 (3,5)	NE [NE; NE]	0,75 [0,32; 1,78]; 0,620

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie: FRESCO-2 Population: Sicherheitspopulation Datenschnitt: 24. Juni 2022	Fruquintinib + BSC N=456		Placebo + BSC N=230		Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC
	Patienten mit Ereignis n (%)	Median (Monate) <sup>a</sup> [95 %-KI] <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Median (Monate) <sup>a</sup> [95 %-KI] <sup>b</sup>	HR <sup>c</sup> [95 %-KI] <sup>c</sup> ; p-Wert <sup>d</sup>
COVID-19	12 (2,6)	NE [NE; NE]	6 (2,6)	NE [NE; NE]	0,52 [0,19; 1,46]; 0,191
Pneumonie	11 (2,4)	NE [NE; NE]	1 (0,4)	NE [NE; NE]	4,25 [0,54; 33,15]; 0,139
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	67 (14,7)	NE [NE; NE]	37 (16,1)	NE [NE; NE]	0,75 [0,50; 1,13]; 0,185
Anämie	36 (7,9)	NE [NE; NE]	28 (12,2)	NE [17,7; NE]	0,46 [0,28; 0,77]; 0,003
Thrombozytopenie	30 (6,6)	NE [NE; NE]	3 (1,3)	NE [NE; NE]	4,89 (1,49; 16,04); 0,004
<b>Endokrine Erkrankungen</b>	100 (21,9)	NE [NE; NE]	1 (0,4)	NE [NE; NE]	41,56 [5,79; 298,34]; <0,001
Hypothyreose	94 (20,6)	NE [NE; NE]	1 (0,4)	NE [NE; NE]	38,18 [5,34; 274,35]; <0,001
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	58 (12,7)	NE [NE; NE]	17 (7,4)	NE [NE; NE]	1,34 [0,78; 2,31]; 0,288
Schlafstörungen	26 (5,7)	NE [NE; NE]	12 (5,2)	NE [NE; NE]	0,79 [0,39; 1,57]; 0,522
Angststörung	11 (2,4)	NE [NE; NE]	2 (0,9)	NE [NE; NE]	2,24 [0,49; 10,23]; 0,322
Verwirrtheit	11 (2,4)	NE [NE; NE]	2 (0,9)	NE [NE; NE]	2,32 [0,51; 10,57]; 0,267
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	50 (11,0)	NE [NE; NE]	24 (10,4)	NE [NE; NE]	0,81 [0,49; 1,32]; 0,416
Hypertransaminasämie	19 (4,2)	NE [NE; NE]	3 (1,3)	NE [NE; NE]	2,35 [0,69; 8,03]; 0,174
Hyperbilirubinämie	14 (3,1)	NE [NE; NE]	2 (0,9)	NE [NE; NE]	2,57 [0,58; 11,48]; 0,200
<p>[a] berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode</p> <p>[b] berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode</p> <p>[c] berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Regressionsmodell mit den Stratifikationsfaktoren (Vorherige Therapie mit Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) versus Regorafenib versus Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) und Regorafenib, RAS-Status (Wildtyp versus Mutation) und Dauer der metastasierten Erkrankung (≤18 Monate versus &gt;18 Monate)) und Behandlungsgruppe als Kovariaten</p> <p>[d] berechnet mittels Log-rank-Test, stratifiziert nach Vorherige Therapie mit Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) versus Regorafenib versus Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) und Regorafenib, RAS-Status (Wildtyp versus Mutation) und Dauer der metastasierten Erkrankung (≤18 Monate versus &gt;18 Monate)</p> <p>BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall</p> <p>Ref.: Klinischer Studienbericht FRESCO-2 (25); Analysen FRESCO-2, Modul 4 A, Anhang 4-G (36)</p>					

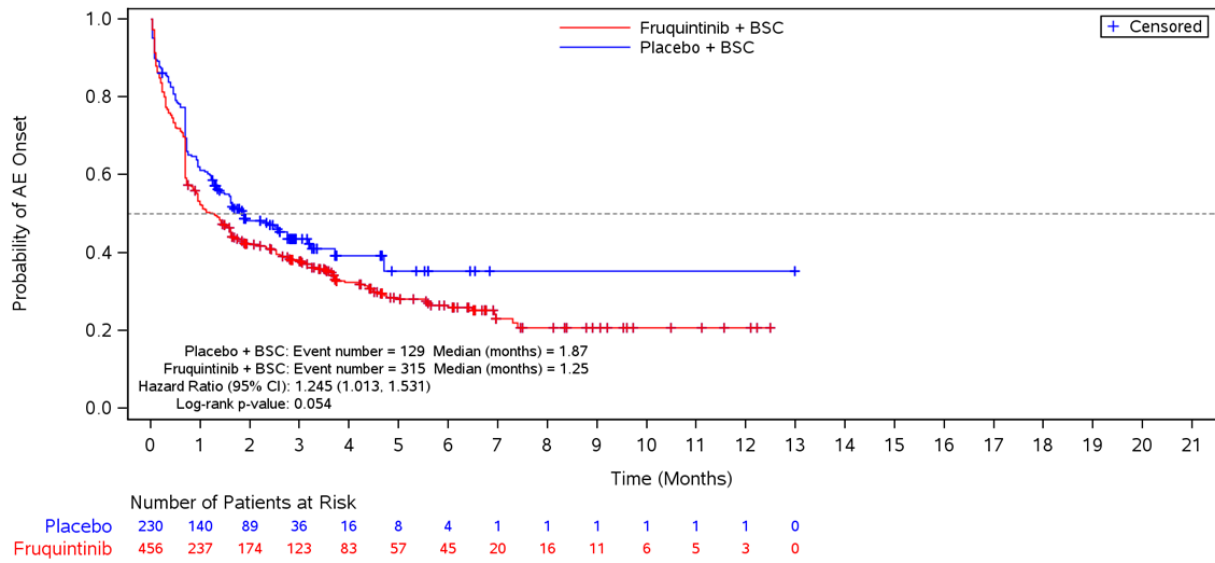


Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Allgemeinerkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

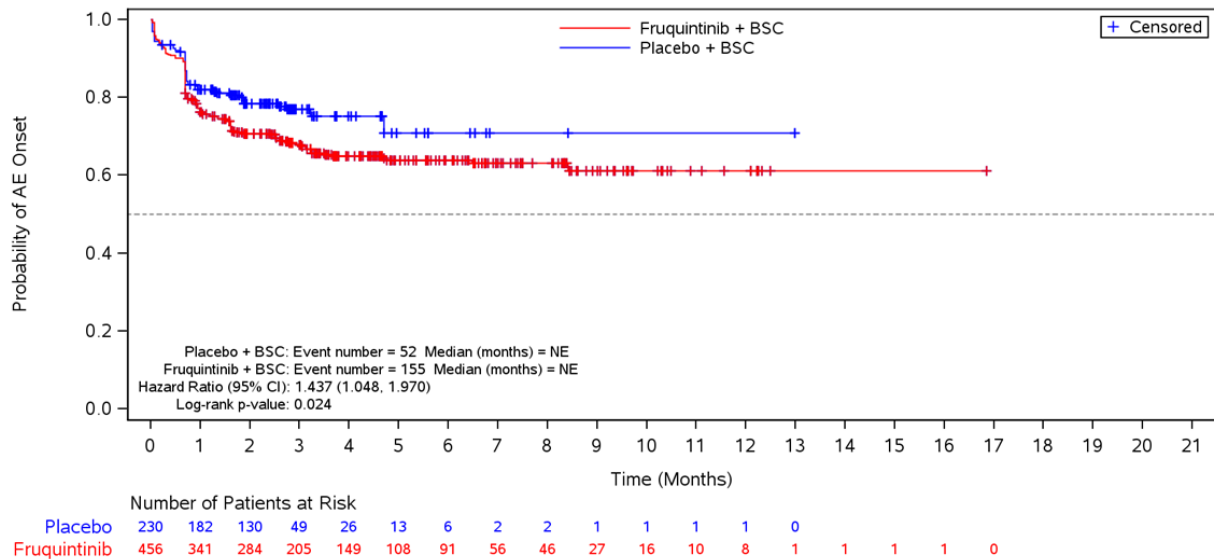


Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Asthenie

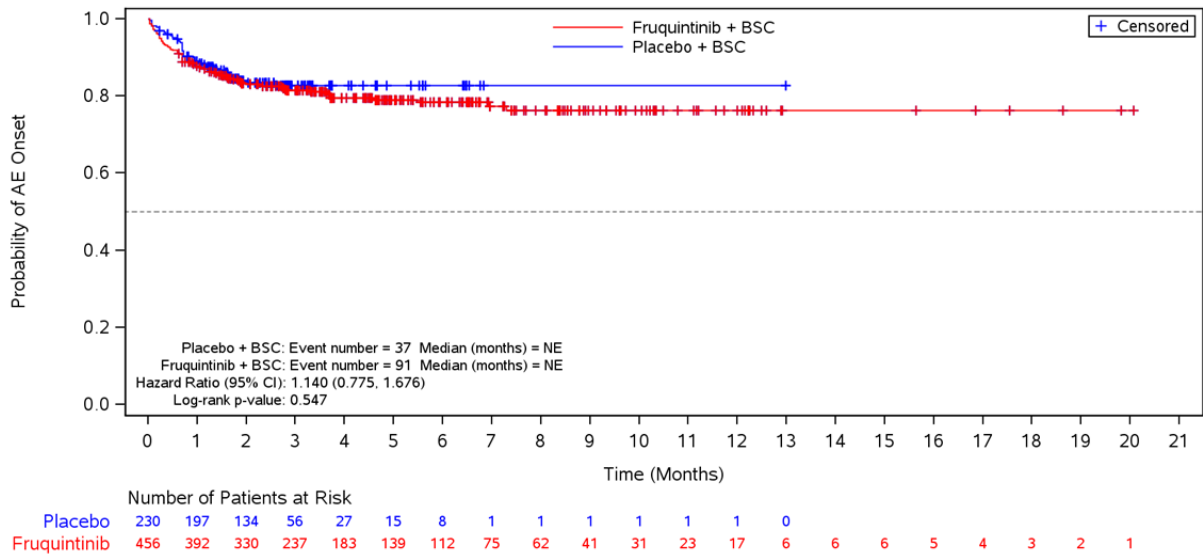


Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Fatigue

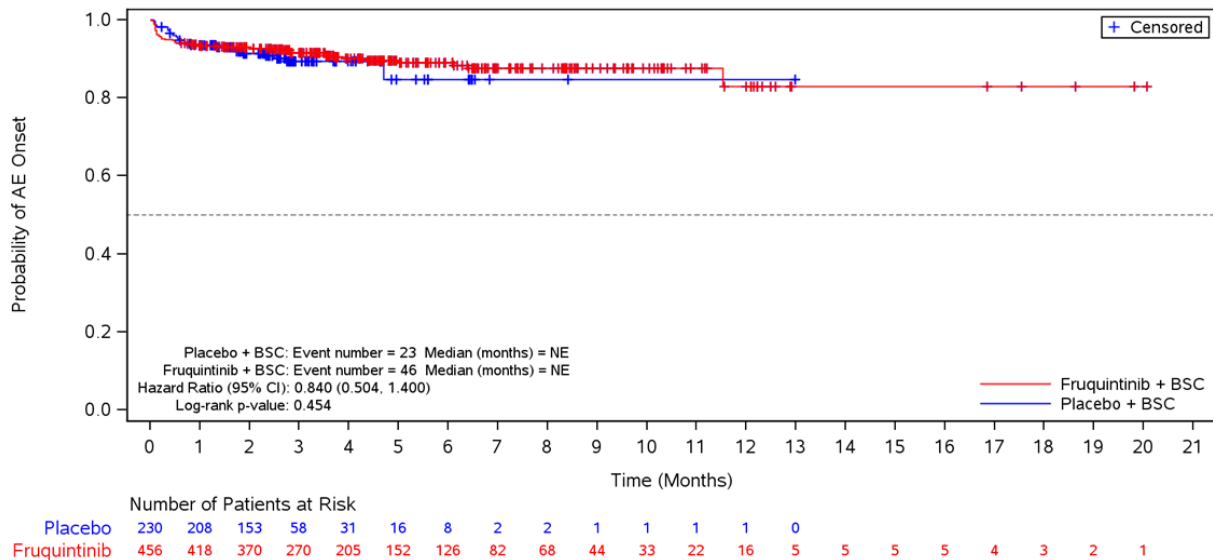


Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Fieber

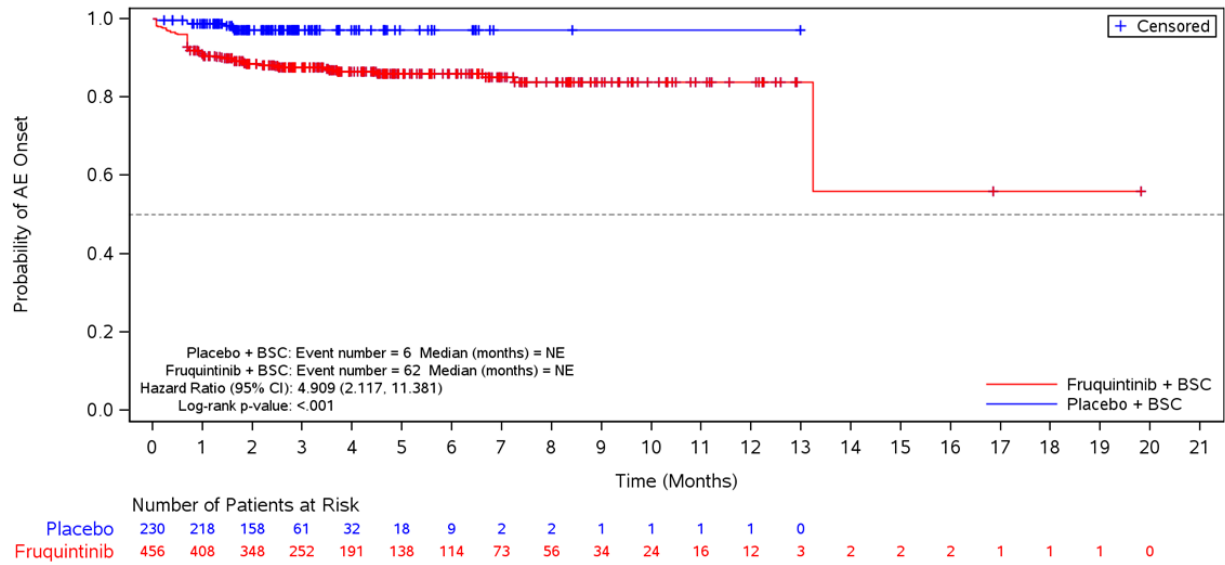


Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Mukosale Inflammation

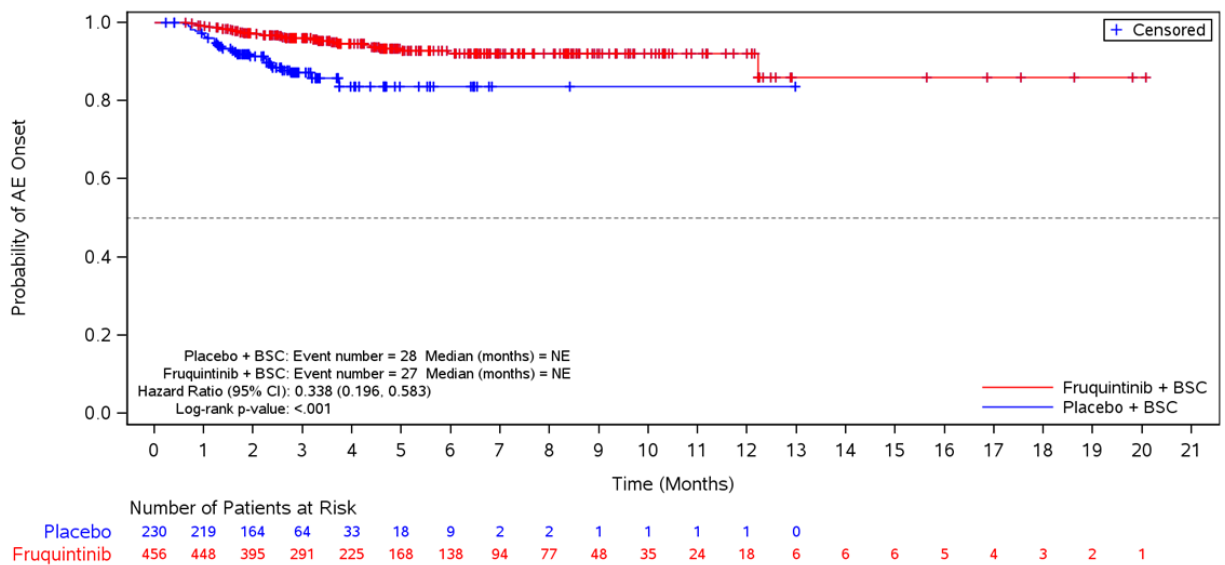


Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Krankheitsprogression



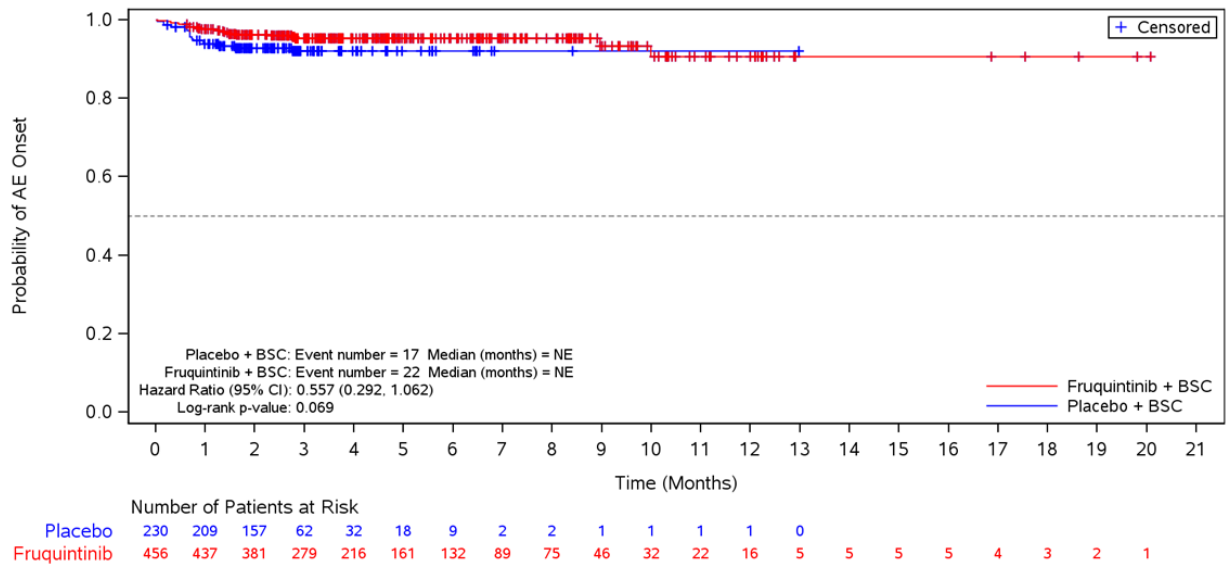


Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Peripheres Ödem

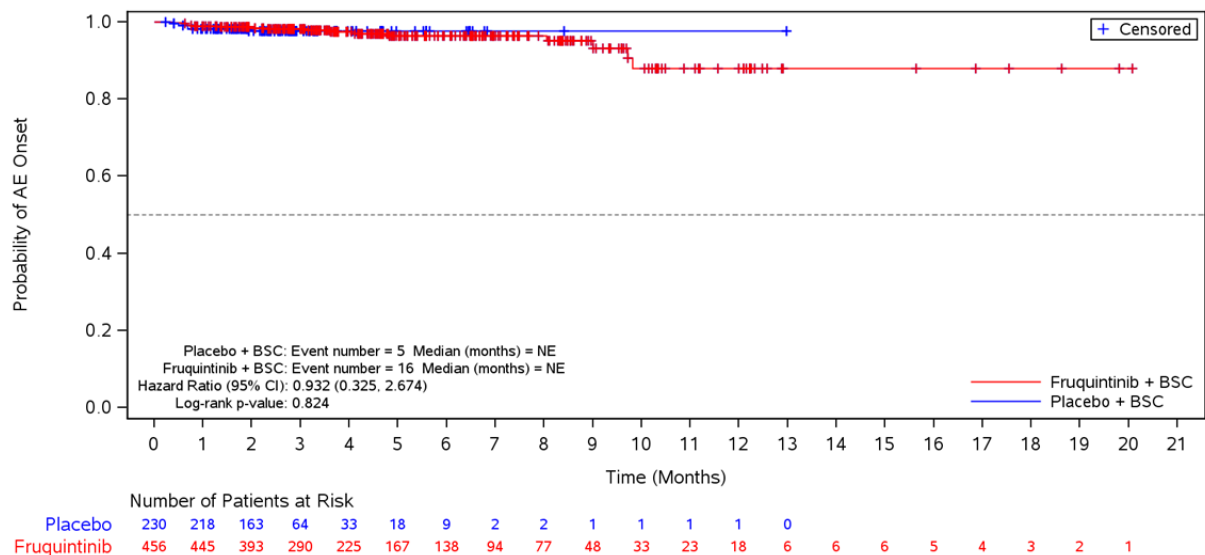


Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Allgemeine Beeinträchtigung der körperlichen Gesundheit

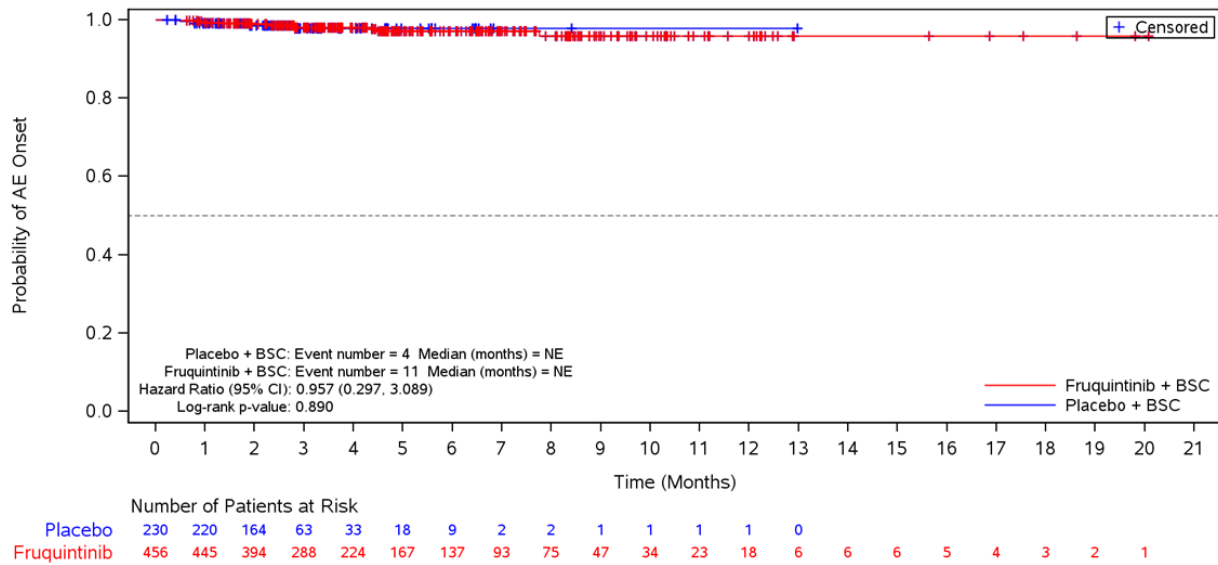


Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Verschlechterter Zustand

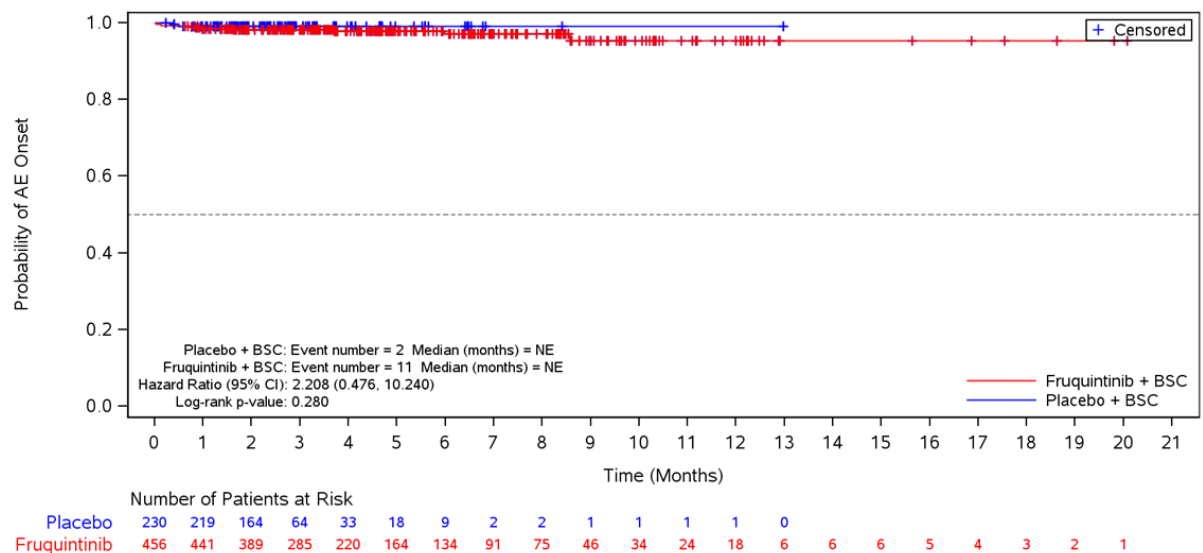


Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Schüttelfrost

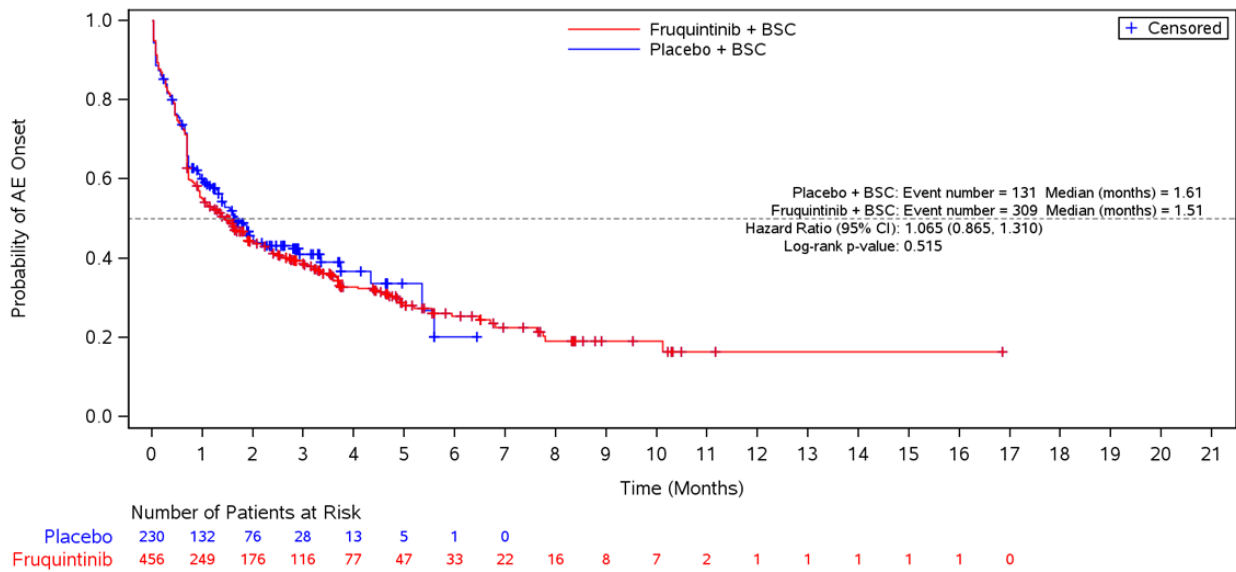


Abbildung 4-48: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

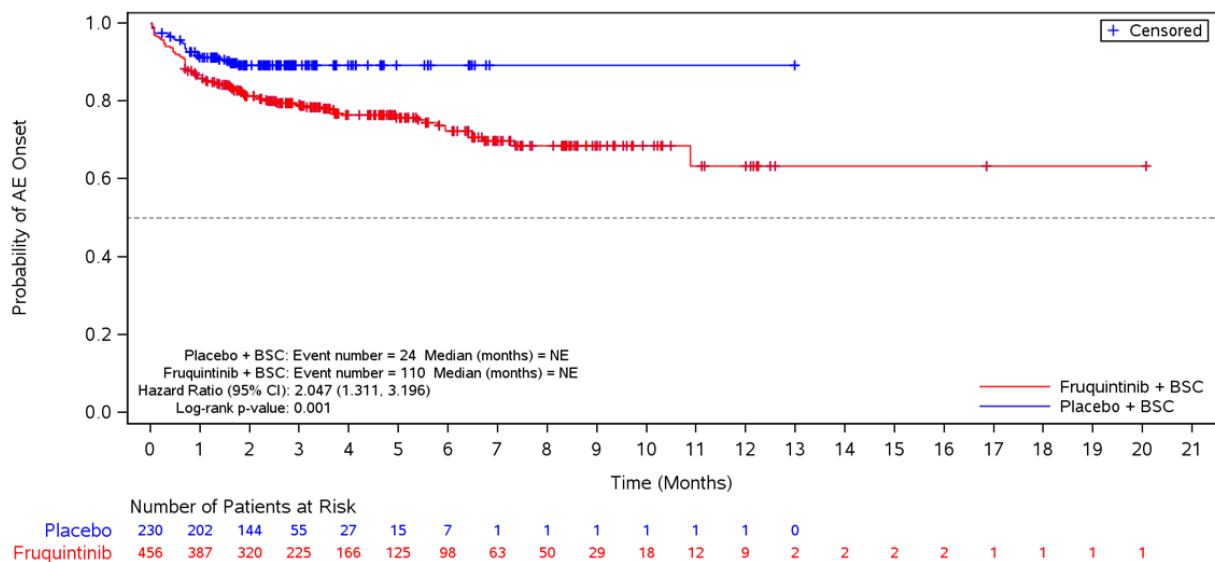


Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Diarrhoe

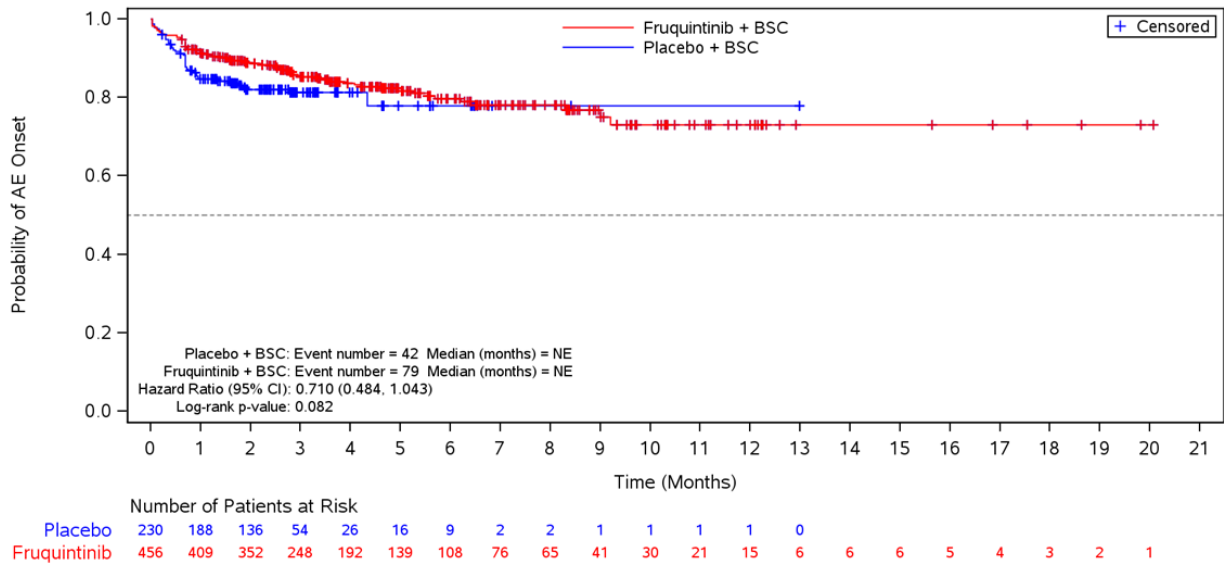


Abbildung 4-50: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Übelkeit

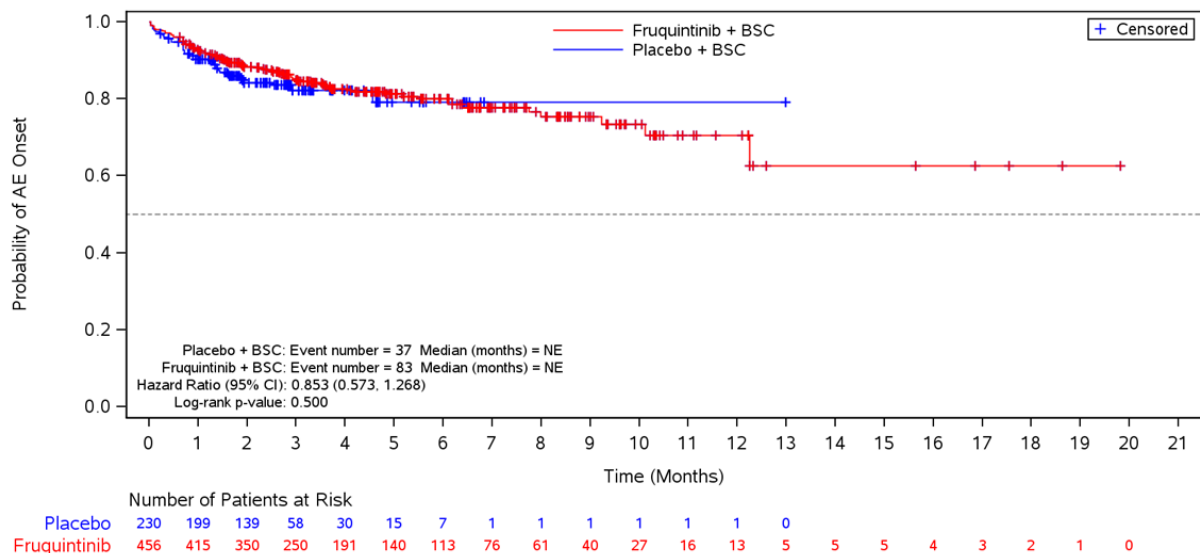


Abbildung 4-51: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Bauchschmerz

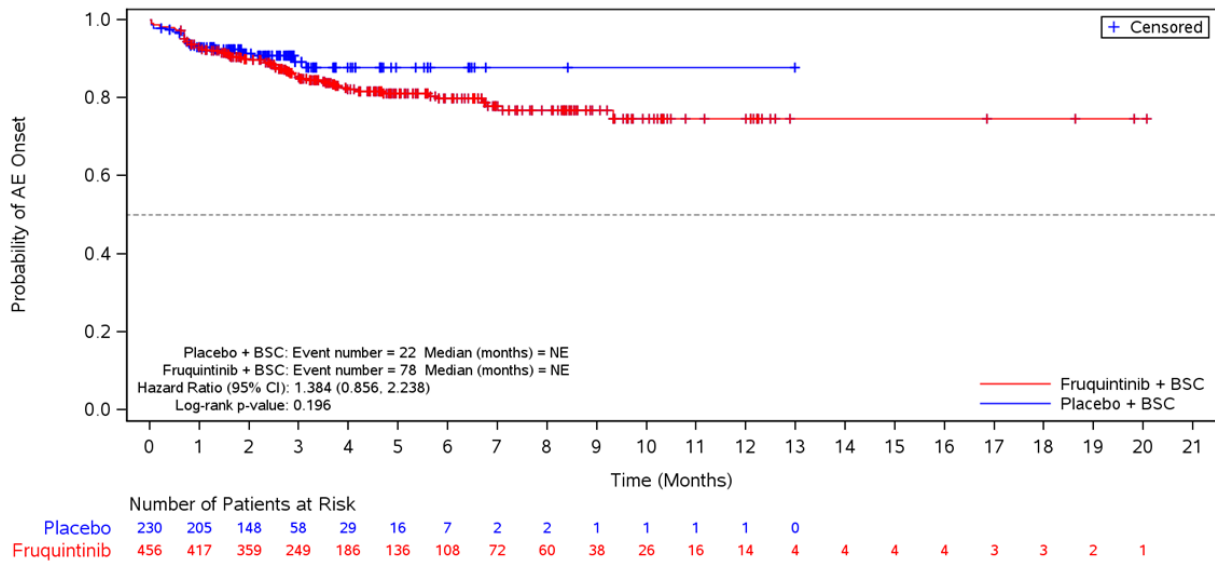


Abbildung 4-52: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Verstopfung

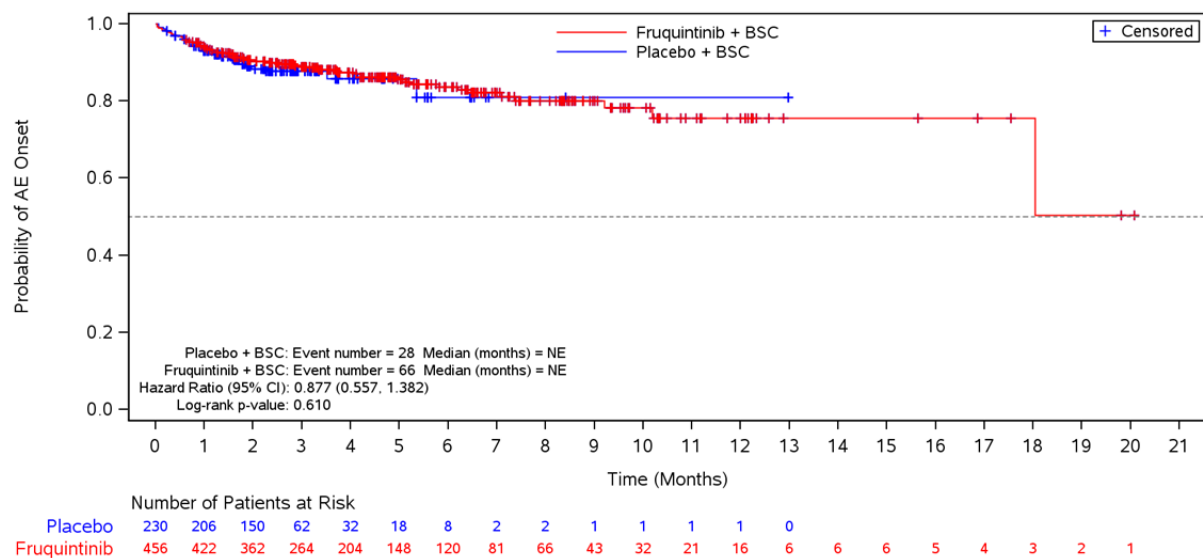


Abbildung 4-53: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Erbrechen

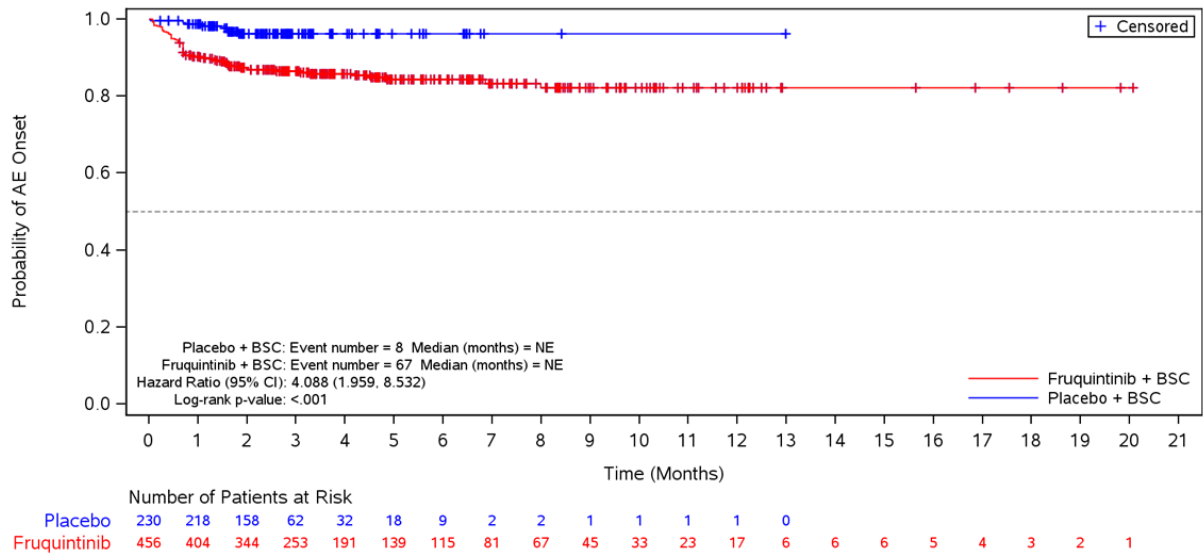


Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Stomatitis

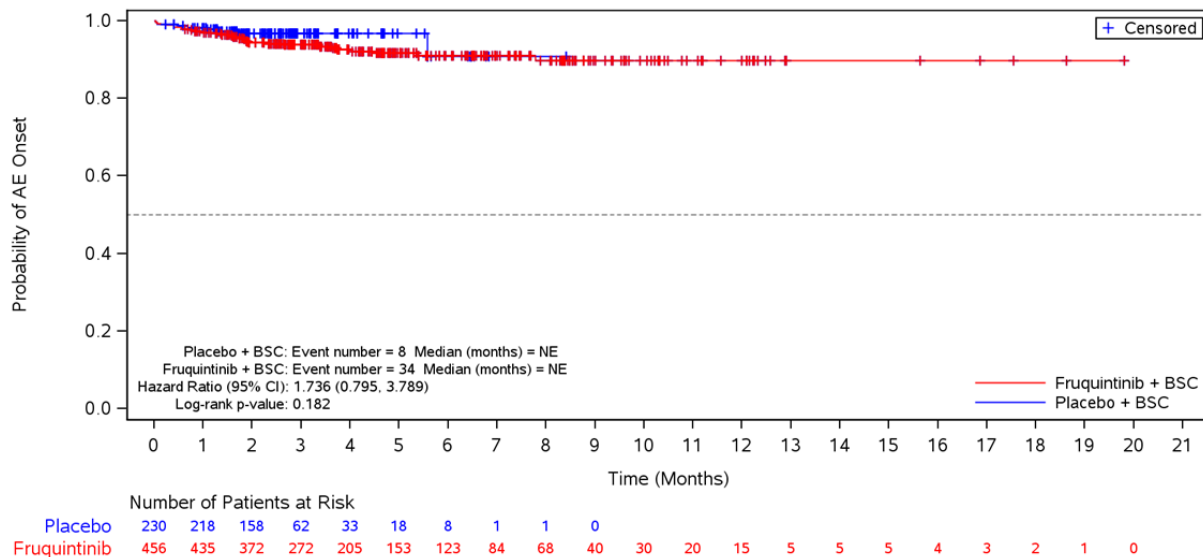


Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Oberbauchschmerz

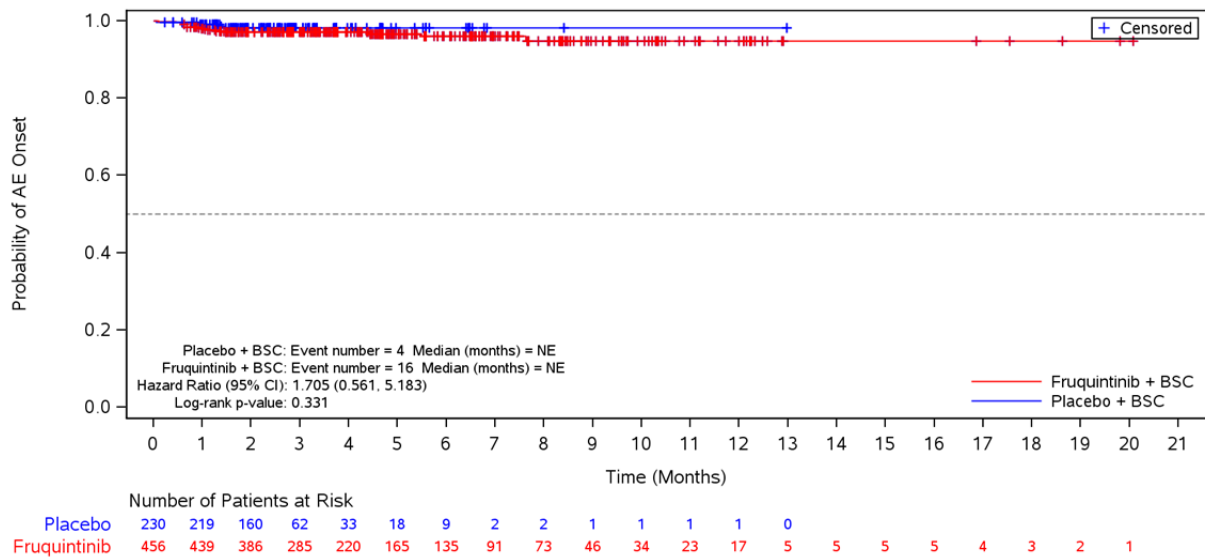


Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Proktalgie

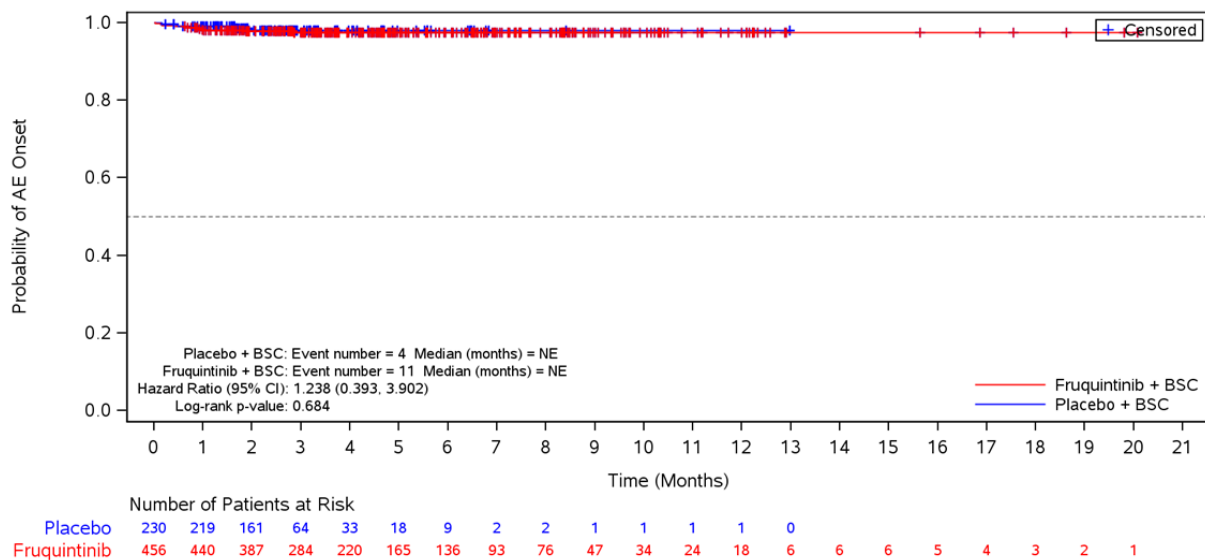


Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Trockener Mund

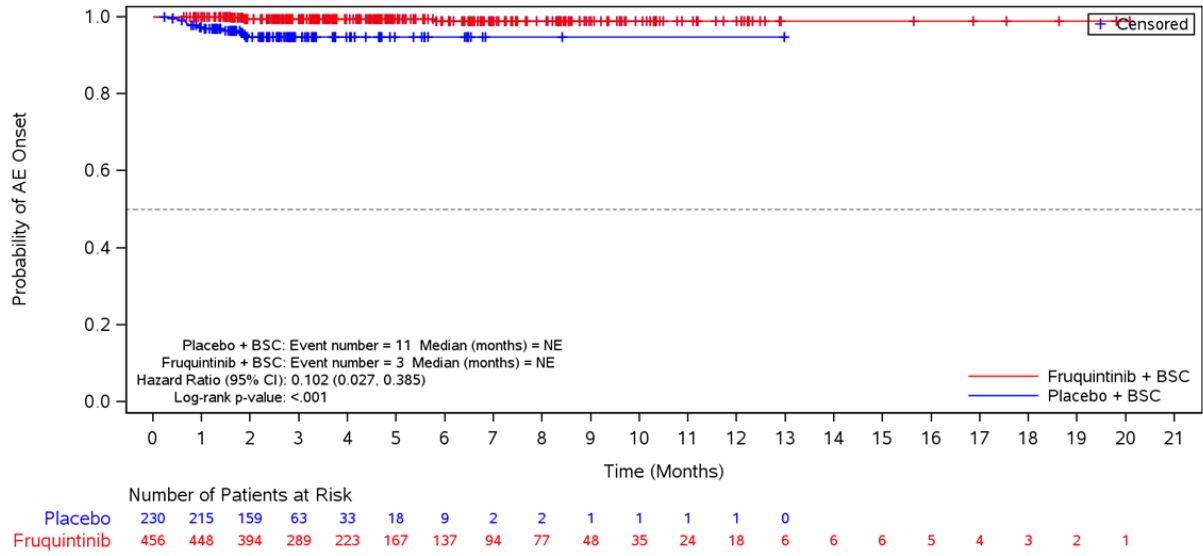


Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Aszites

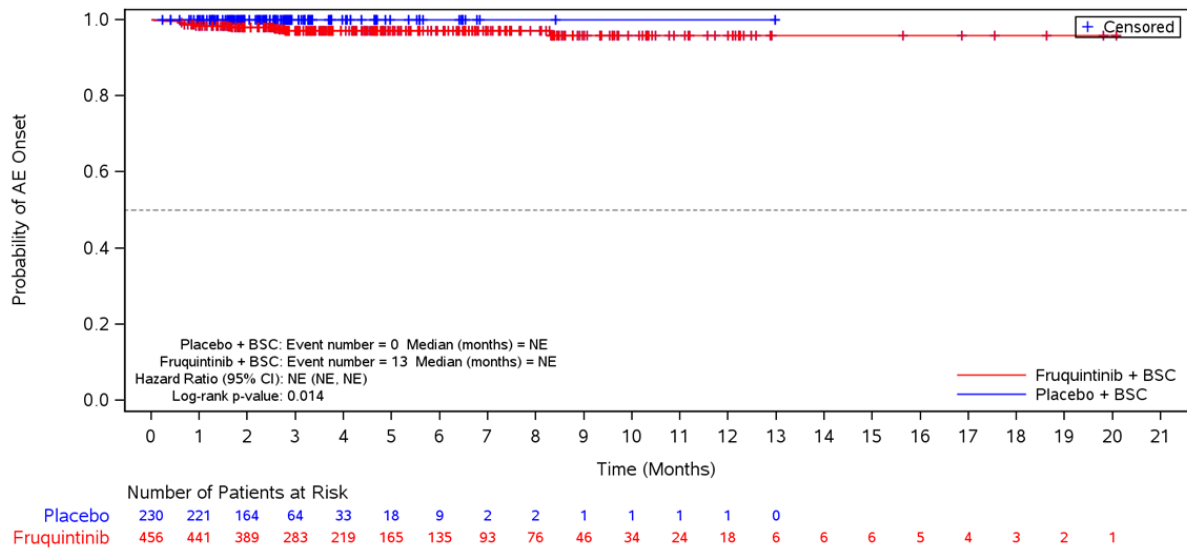


Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Dyspepsie



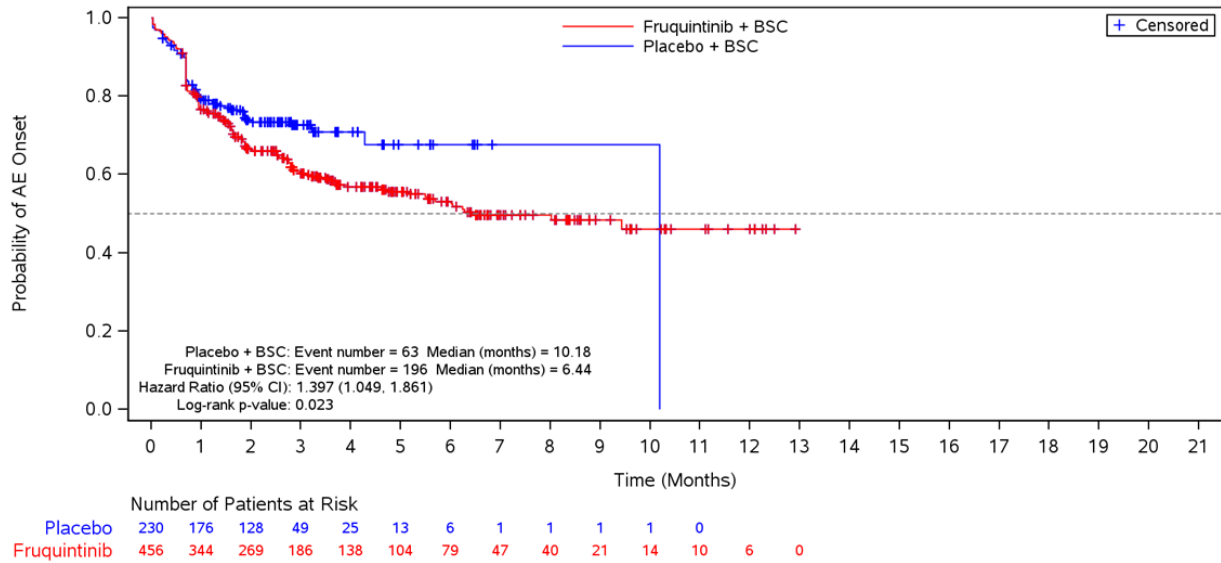


Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

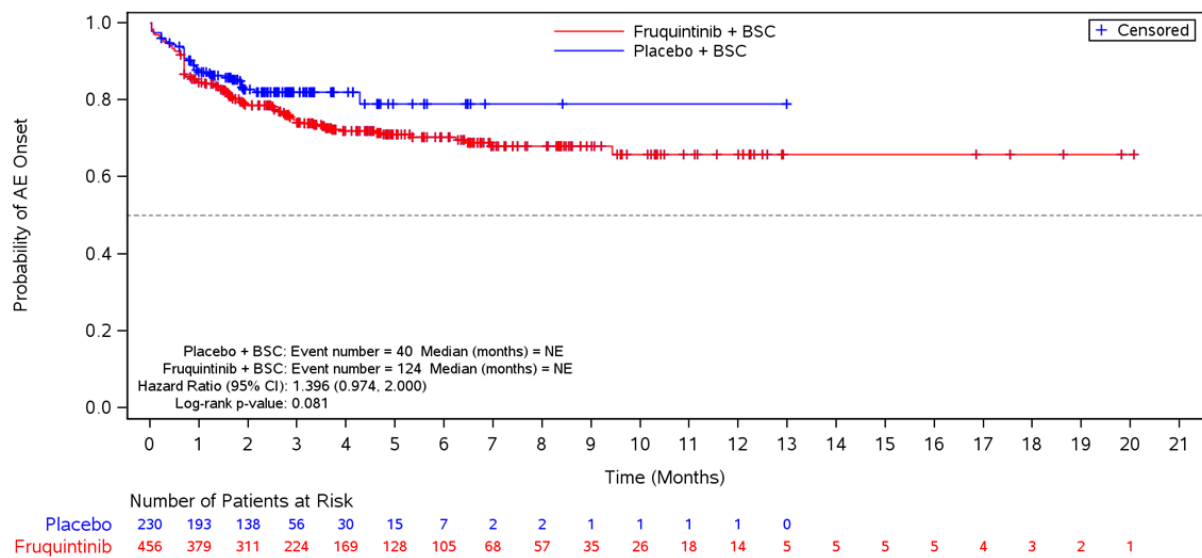


Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Verringerter Appetit

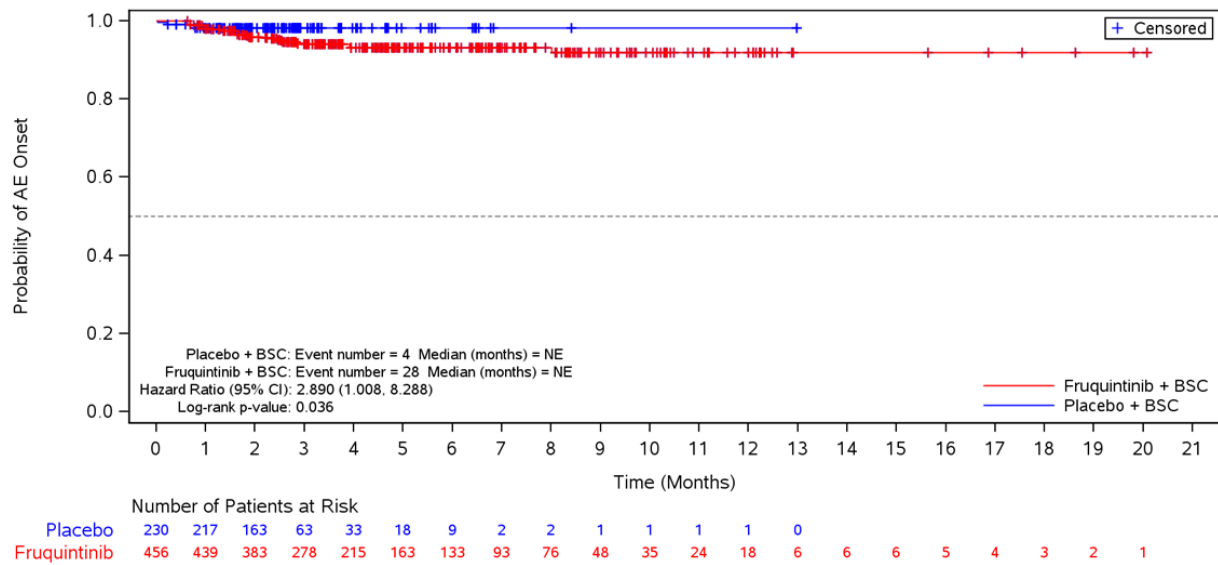


Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Hypokalämie

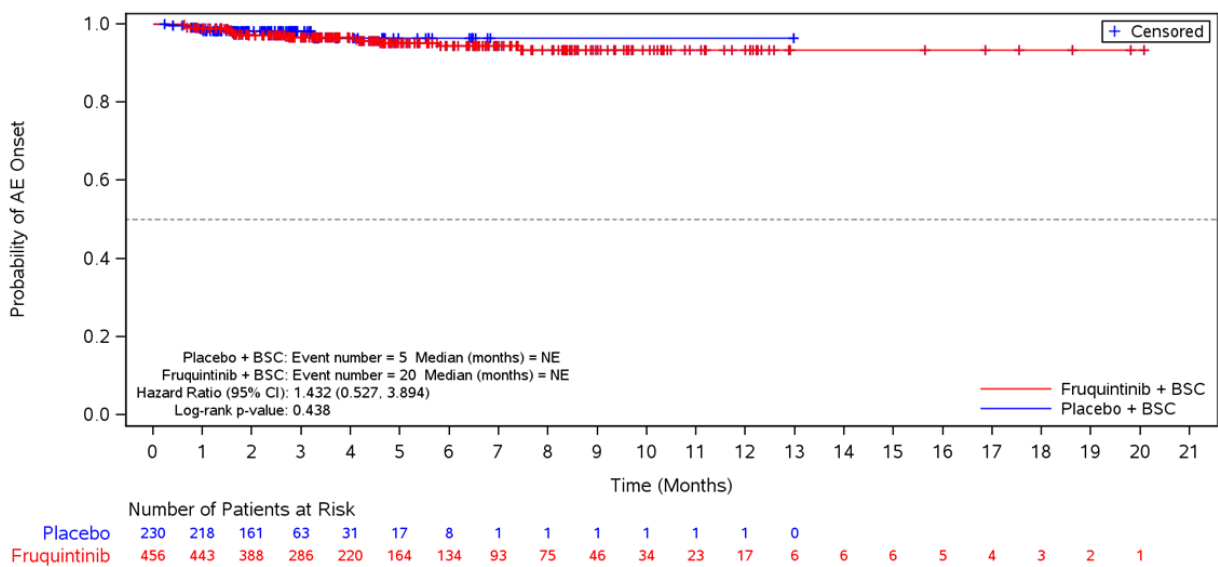


Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Hyponatriämie

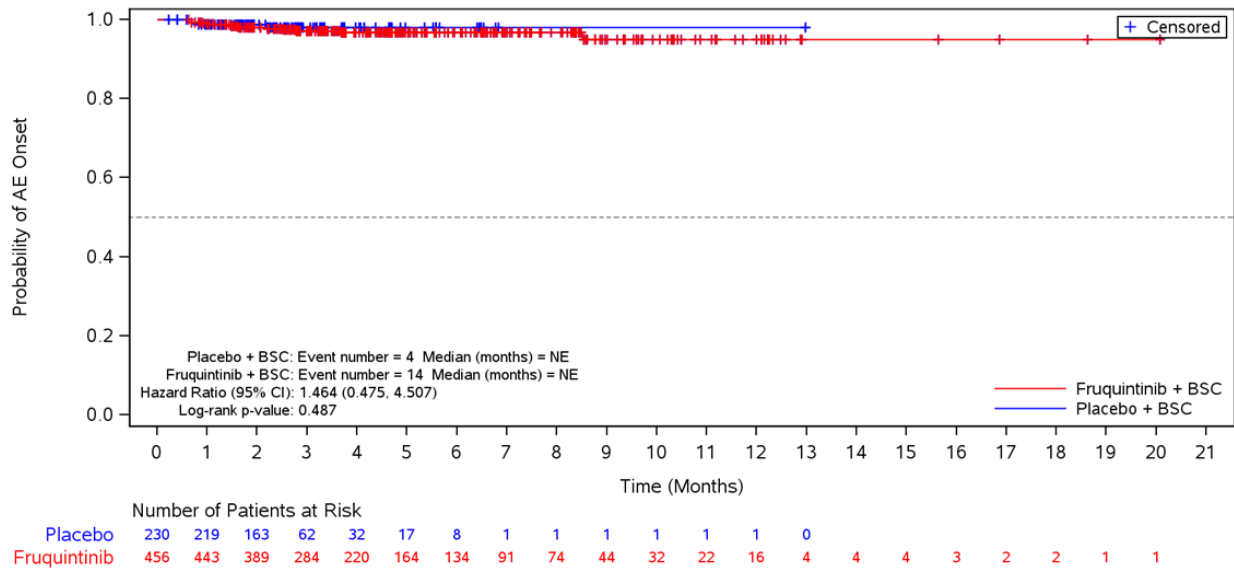


Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Hyperurikämie

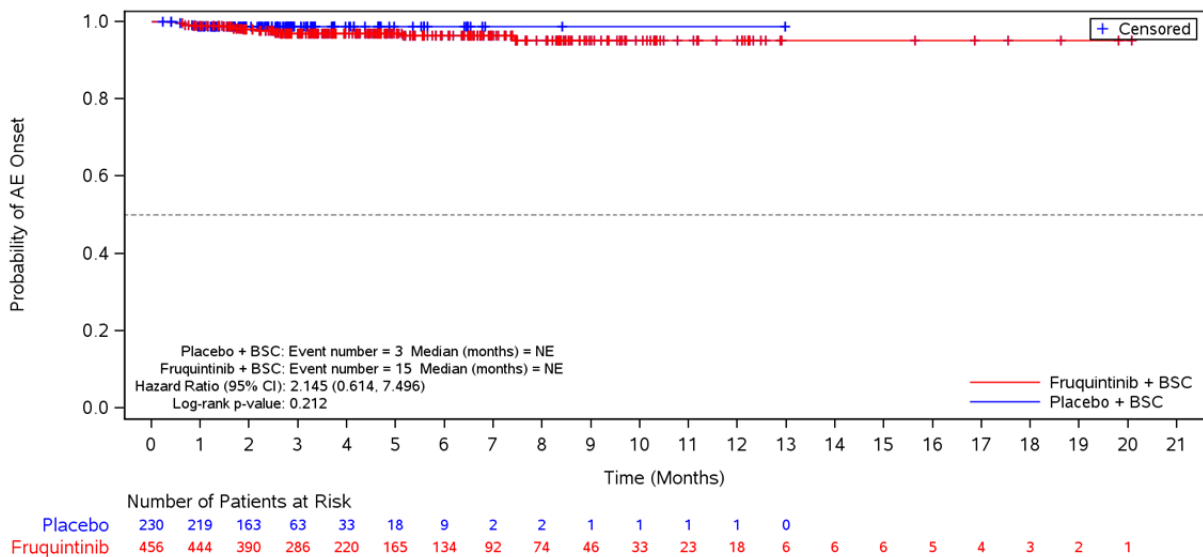


Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Hypoalbuminämie

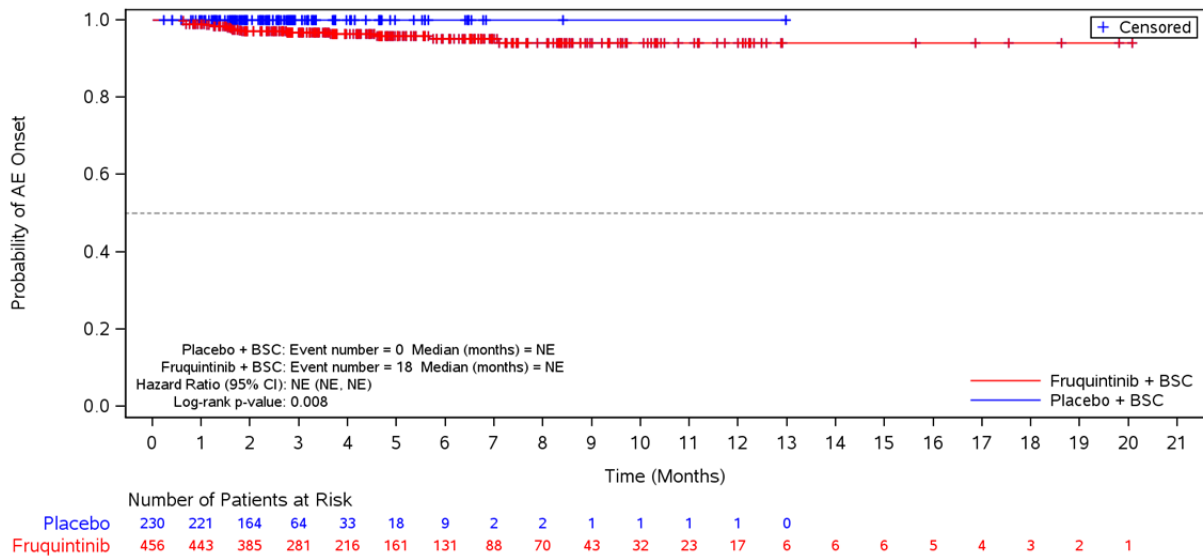


Abbildung 4-66: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Hypomagnesiämie

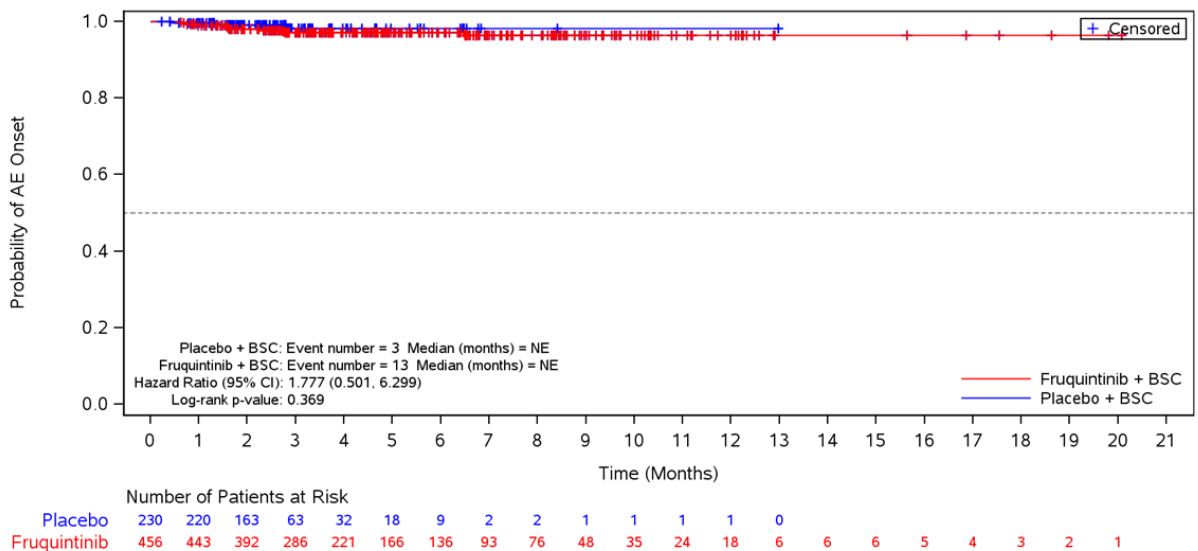


Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Dehydrierung

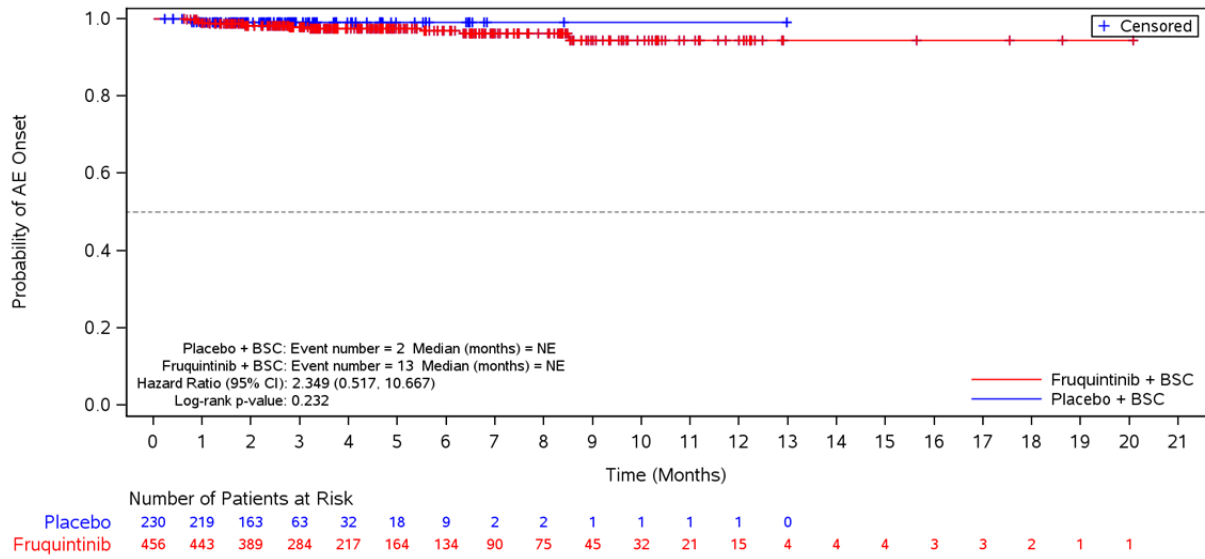


Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Hyperglykämie

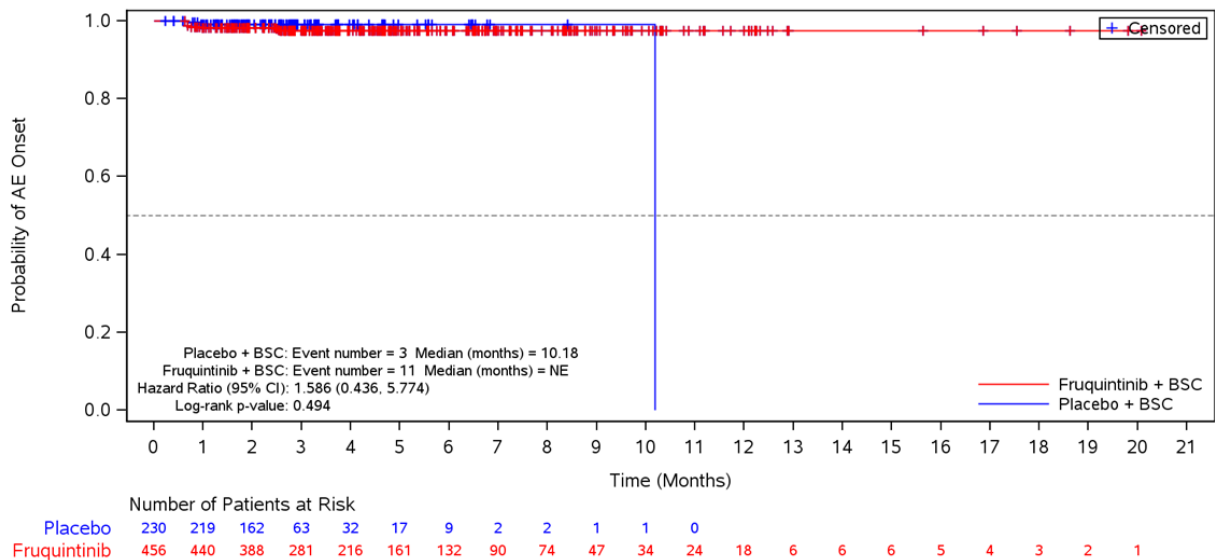


Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Hypertriglyceridämie

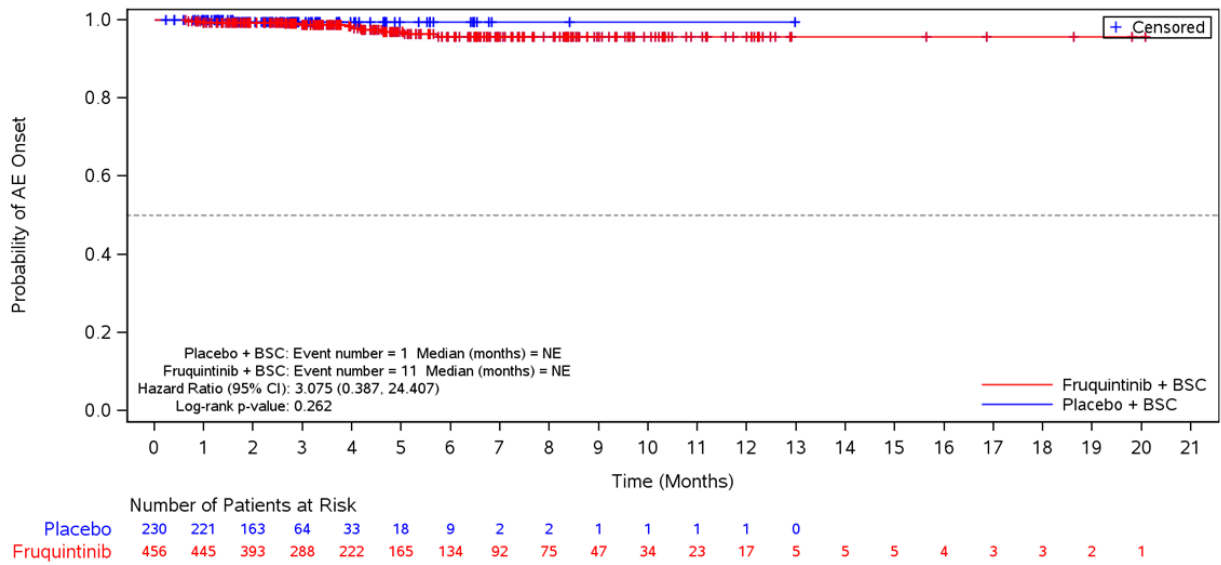


Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Hypophosphatämie

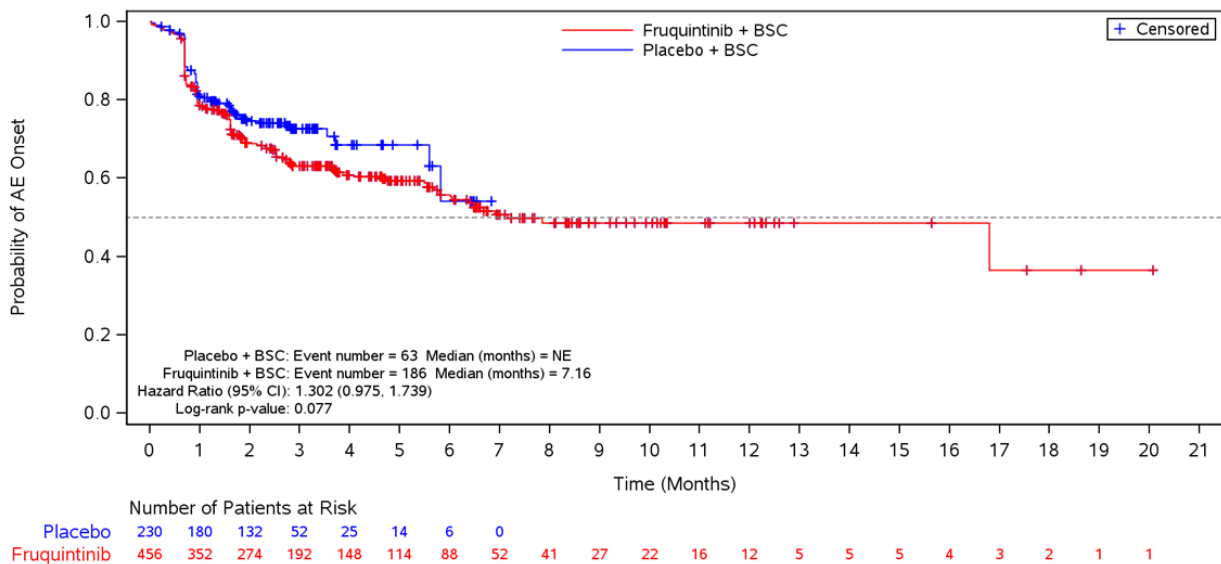


Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Untersuchungen

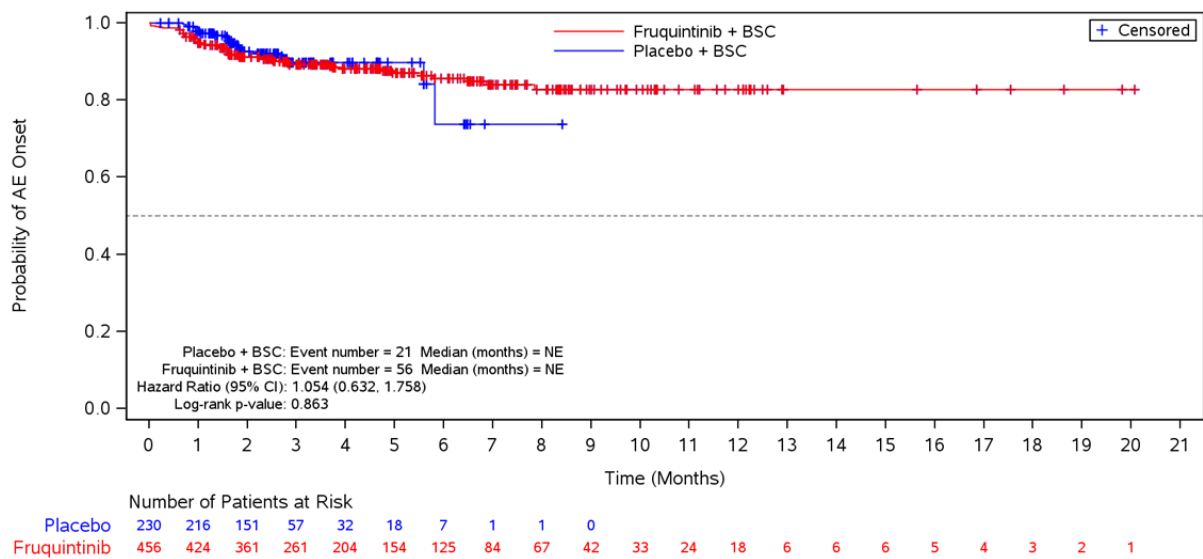


Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Gewichtsabnahme

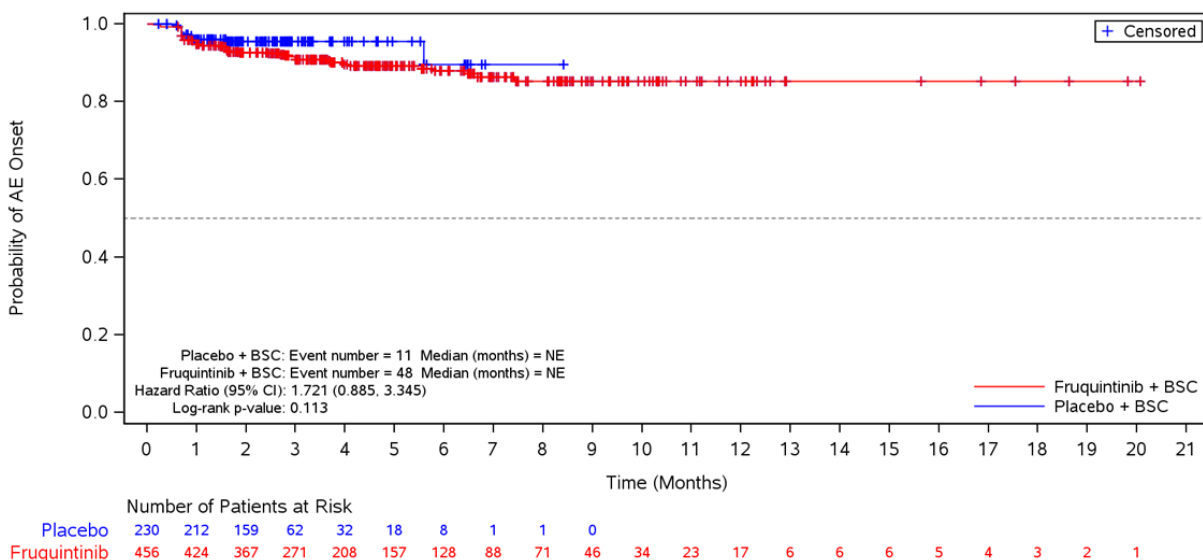


Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Aspartat-Aminotransferase erhöht

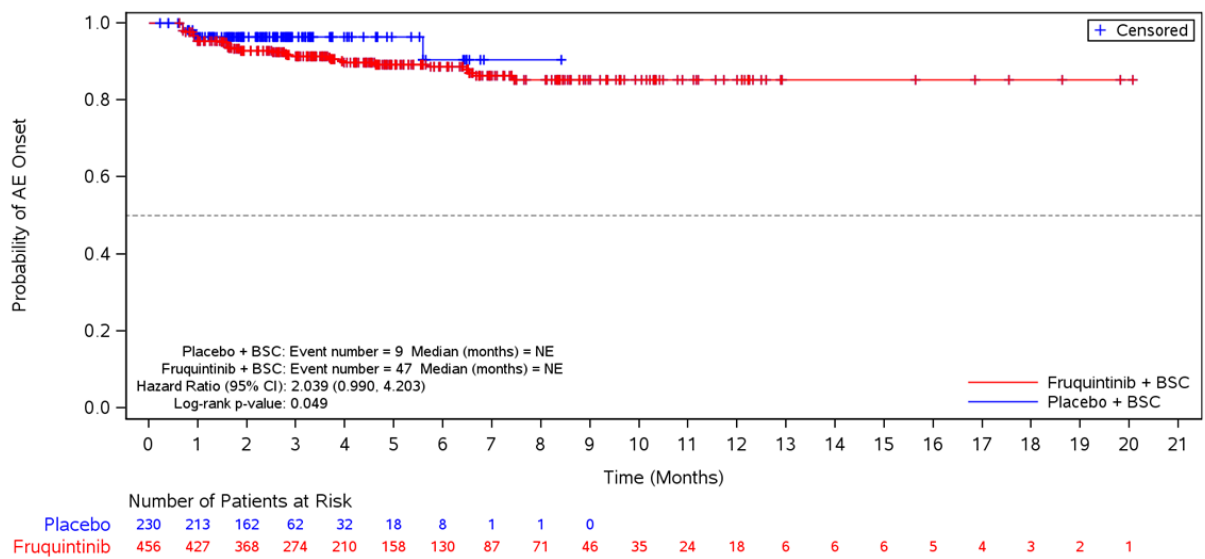


Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Alanin-Aminotransferase erhöht

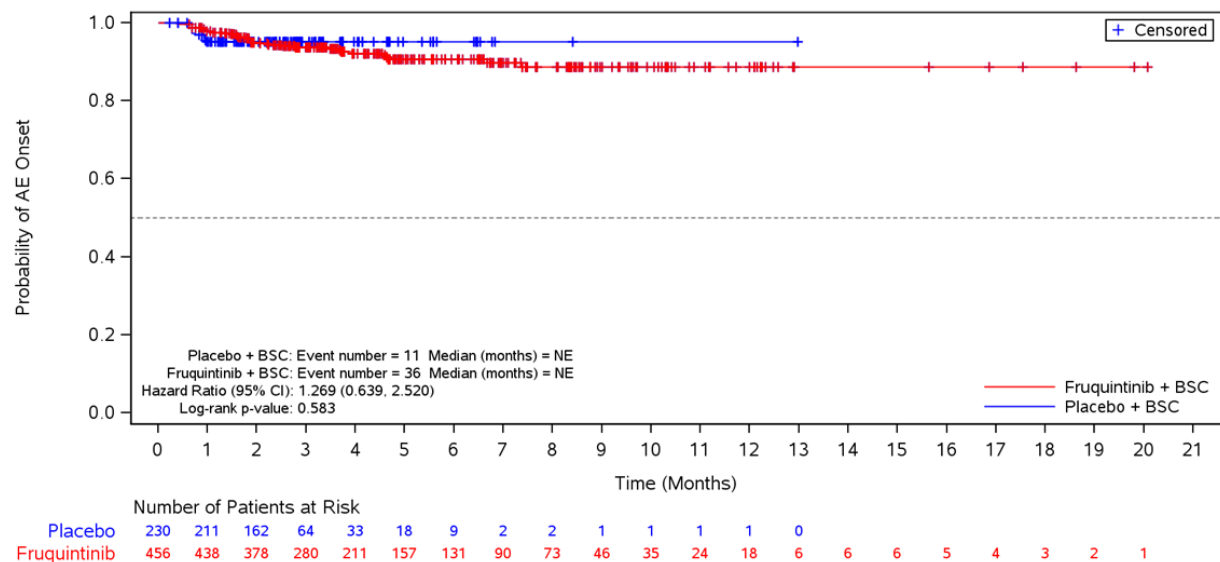


Abbildung 4-75: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Bilirubin erhöht



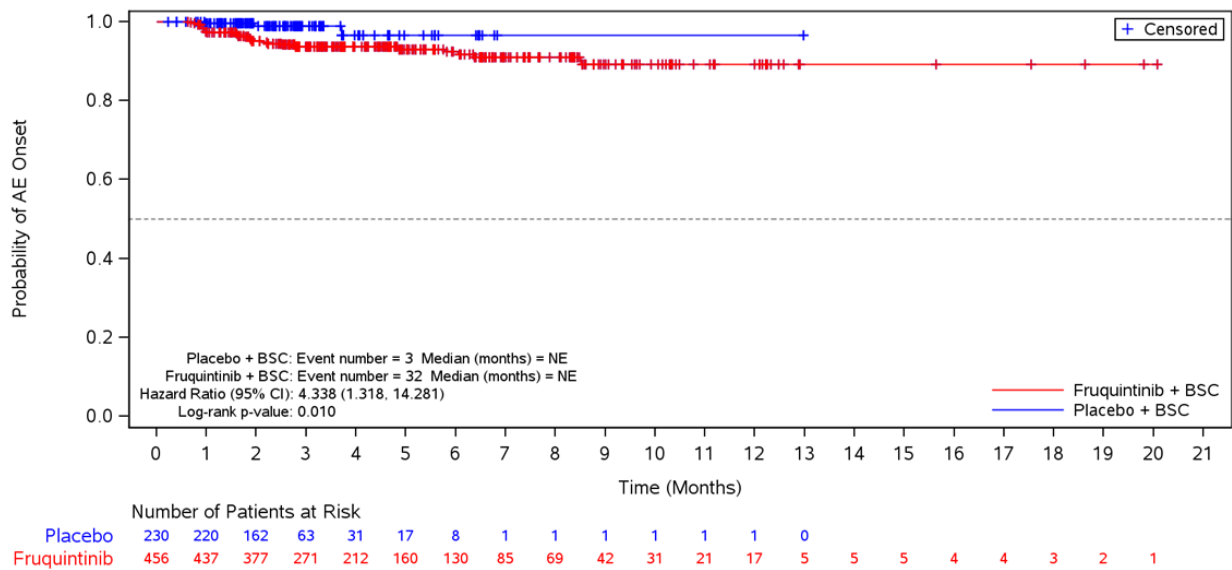


Abbildung 4-76: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Thyroidea stimulierendes Hormon erhöht

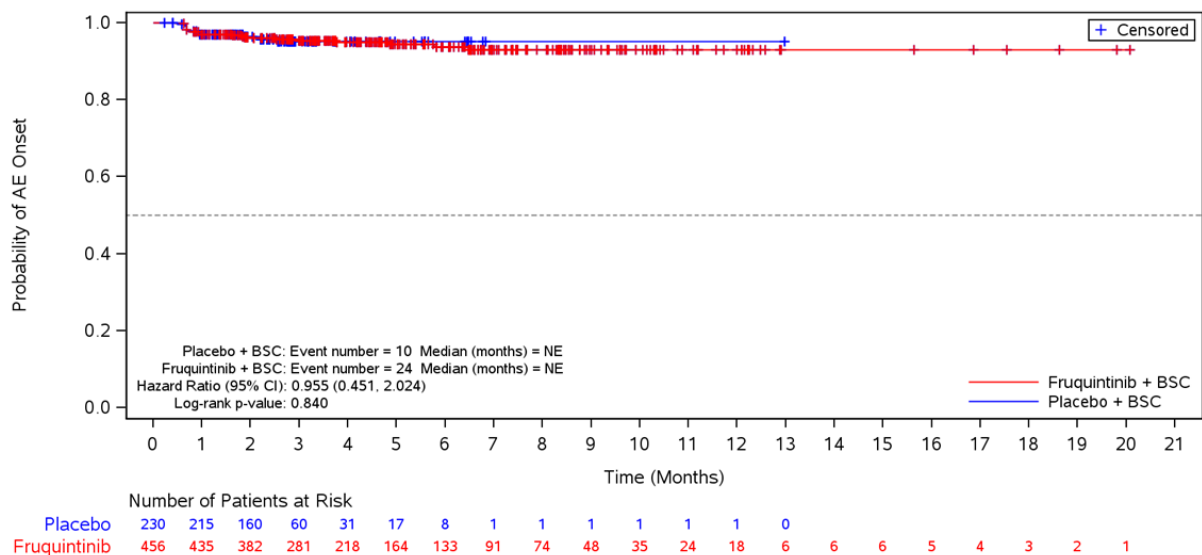


Abbildung 4-77: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Alkalische Phosphatase erhöht

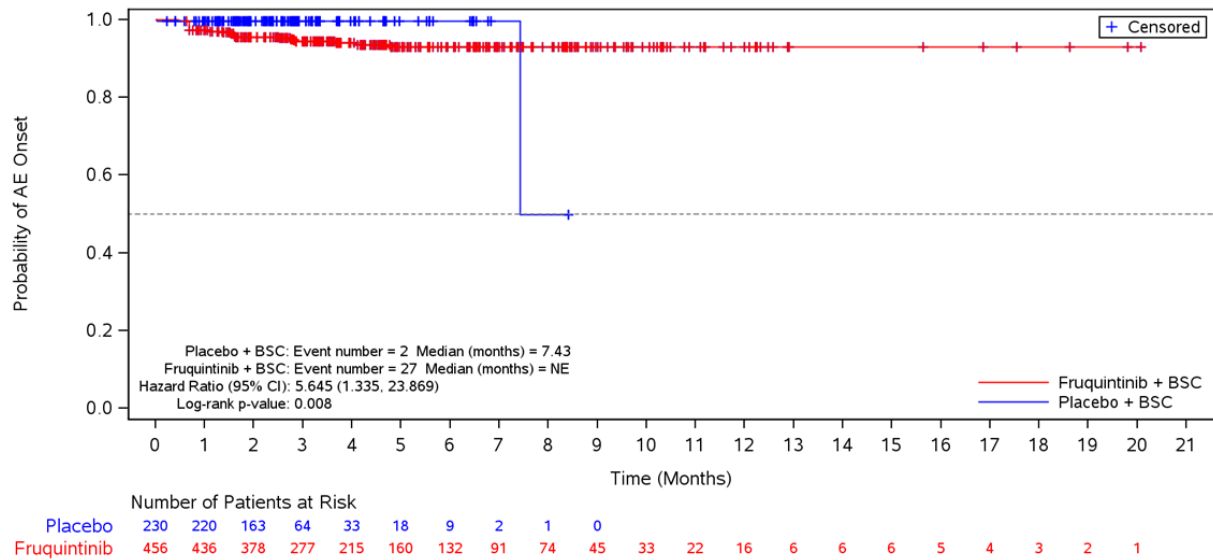


Abbildung 4-78: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Verringerte Thrombozytenzahl

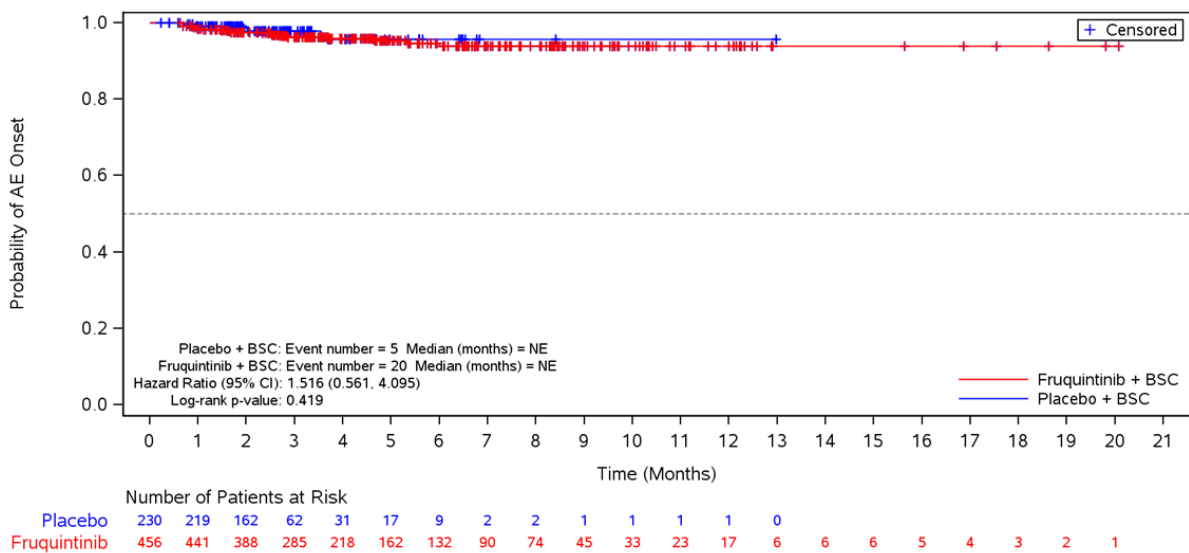


Abbildung 4-79: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Kreatinin erhöht

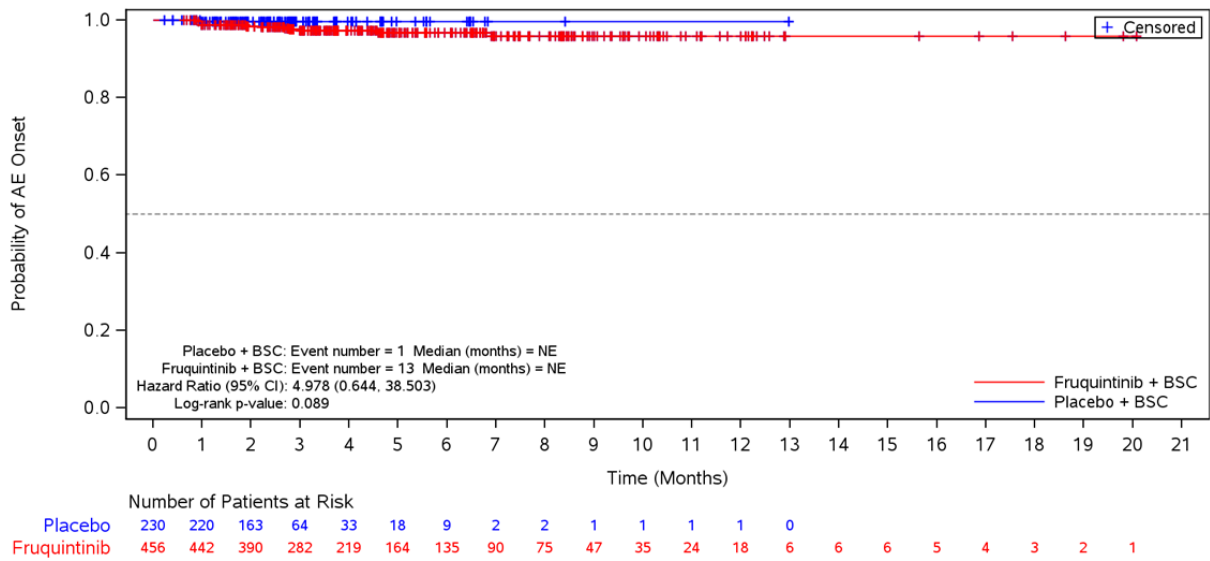


Abbildung 4-80: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Amylase erhöht

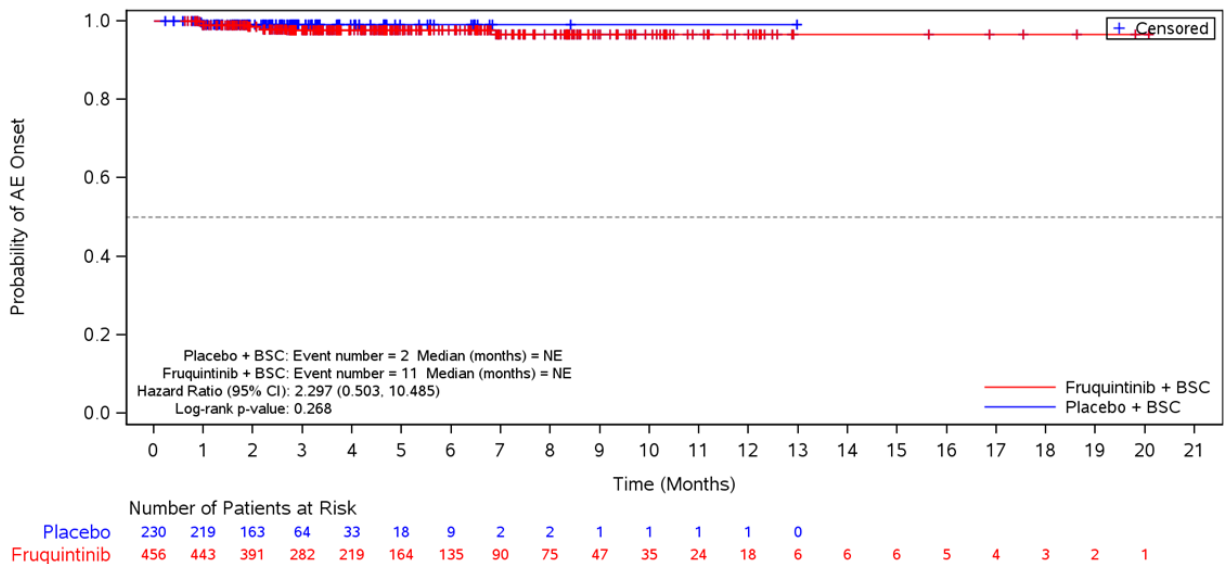


Abbildung 4-81: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Lipase erhöht

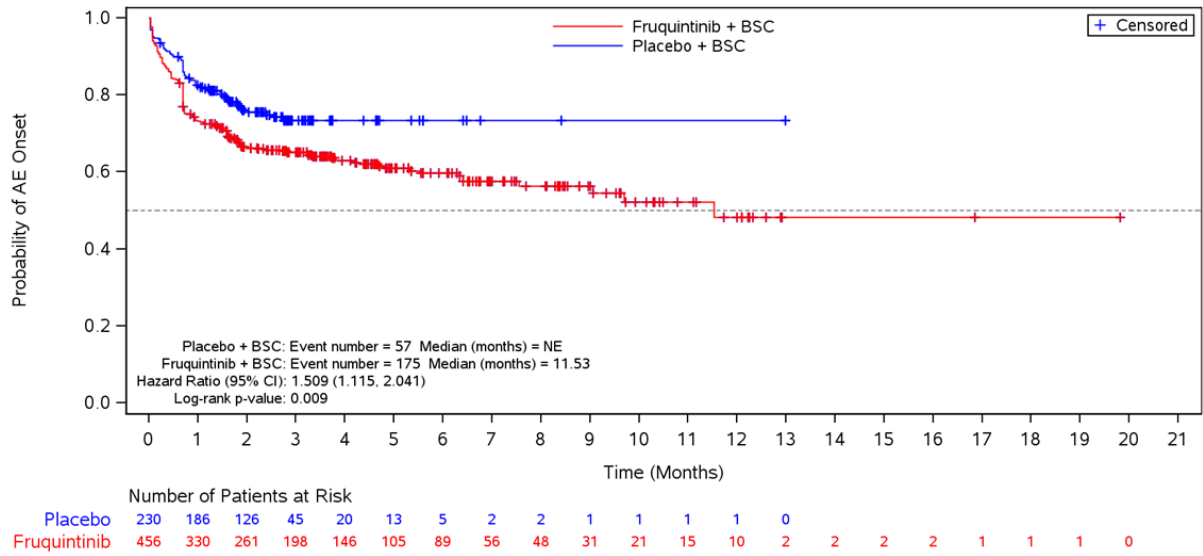


Abbildung 4-82: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

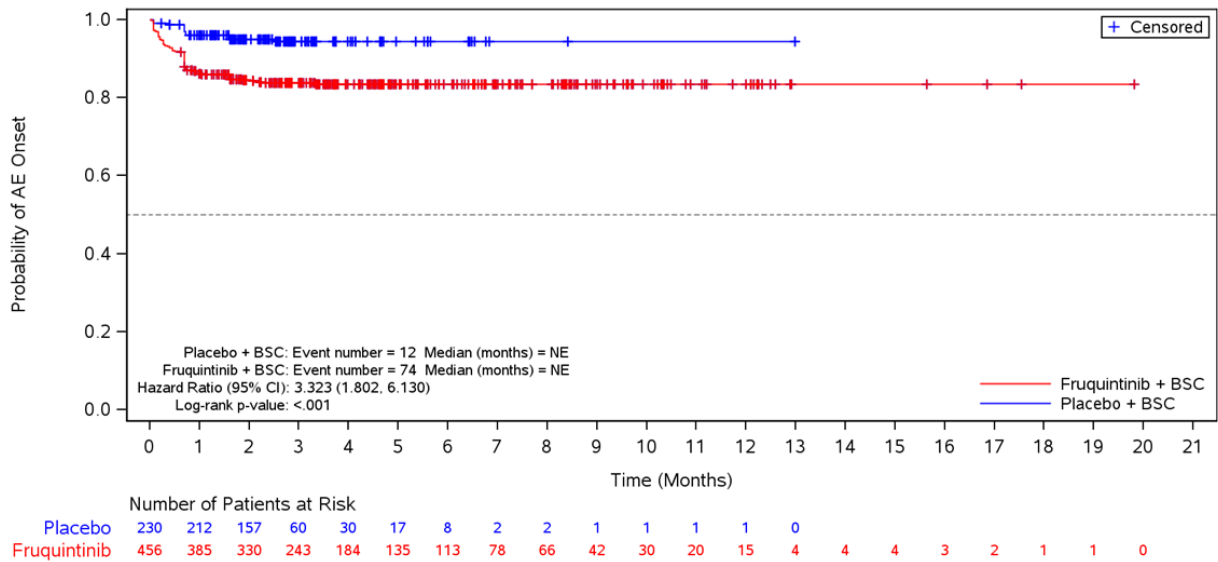


Abbildung 4-83: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Dysphonie

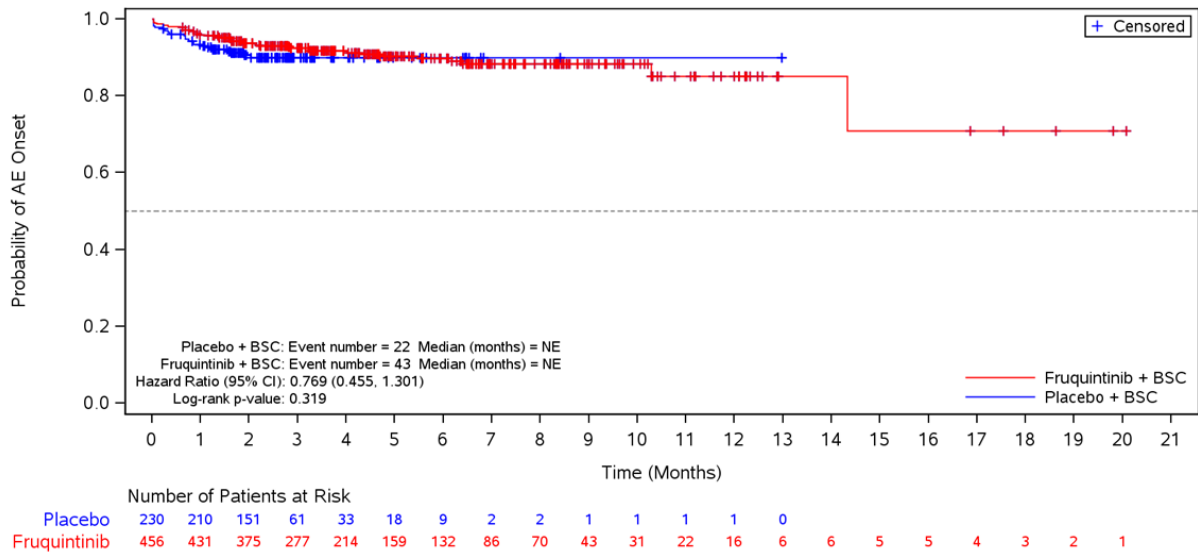


Abbildung 4-84: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Dyspnoe

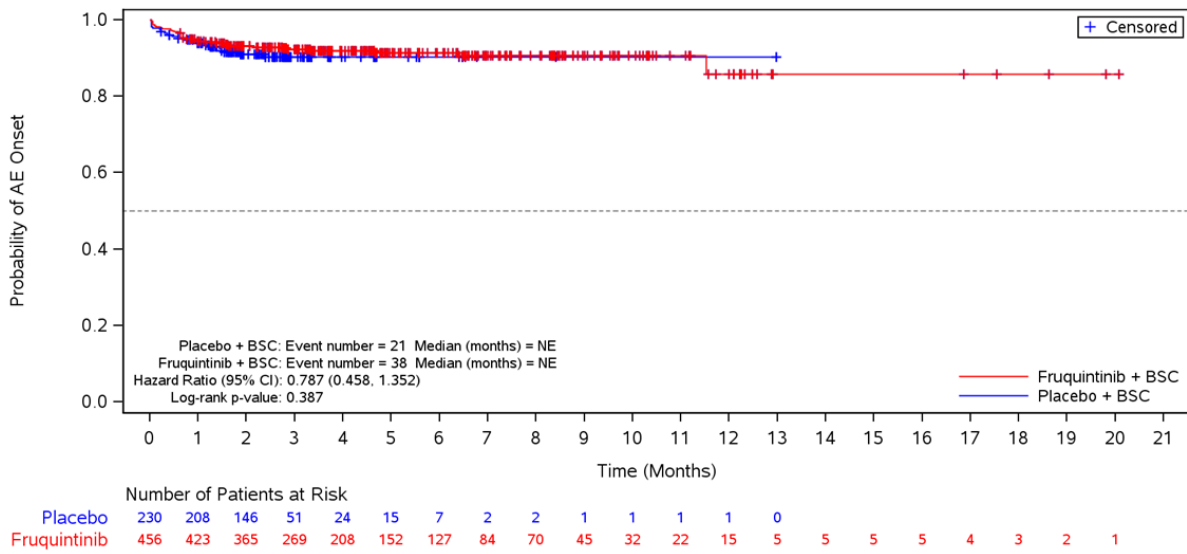


Abbildung 4-85: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Husten

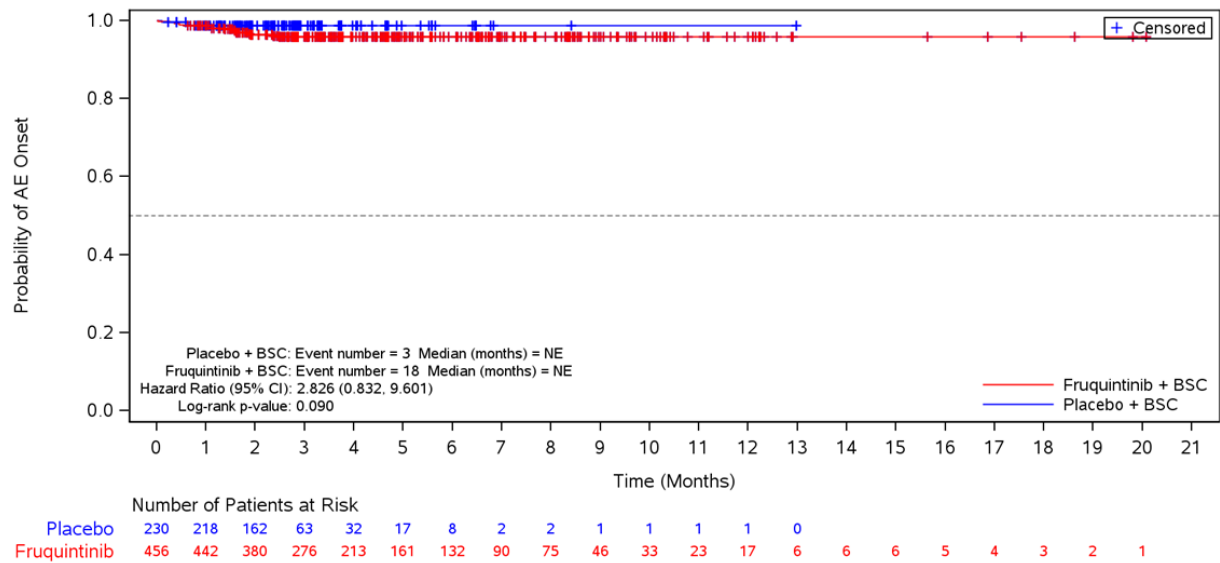


Abbildung 4-86: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Epitaxis

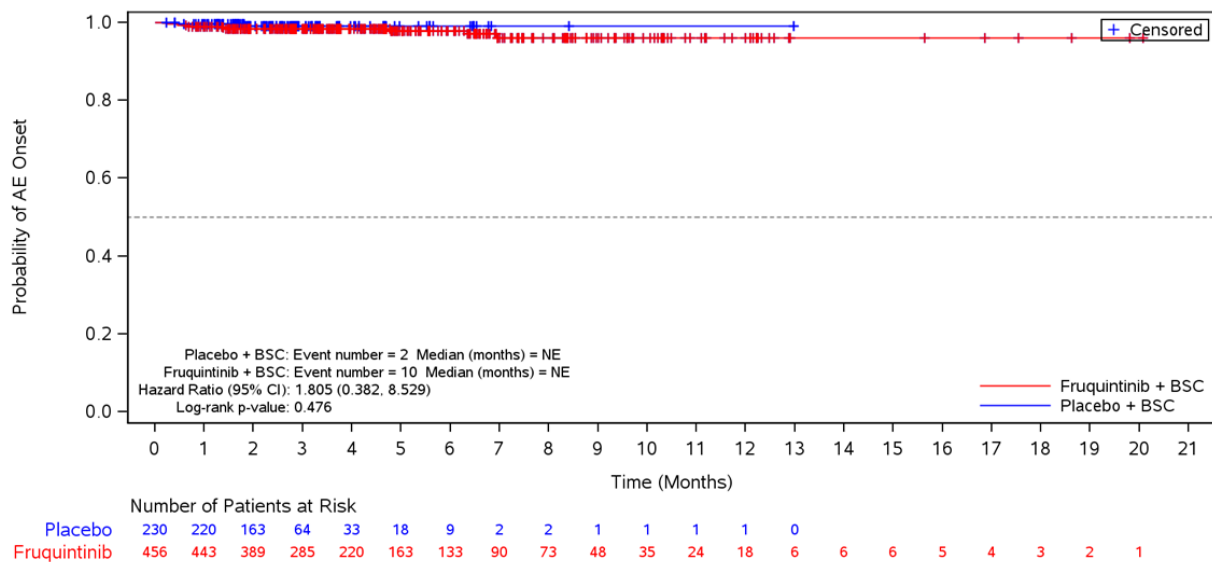


Abbildung 4-87: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Oropharyngealer Schmerz

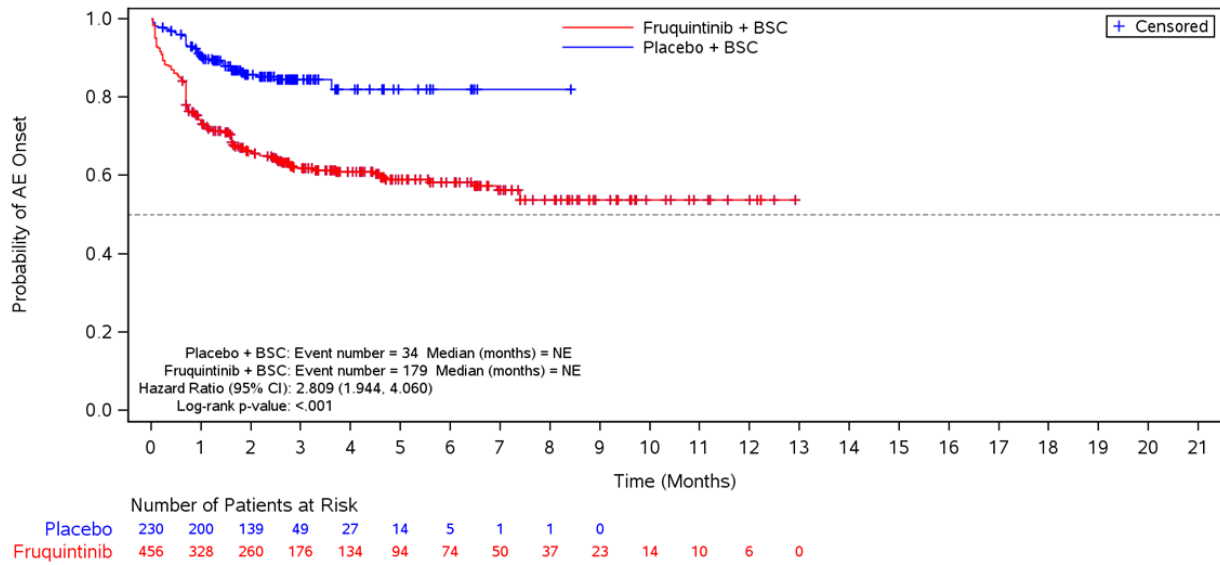


Abbildung 4-88: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Gefäßerkrankungen

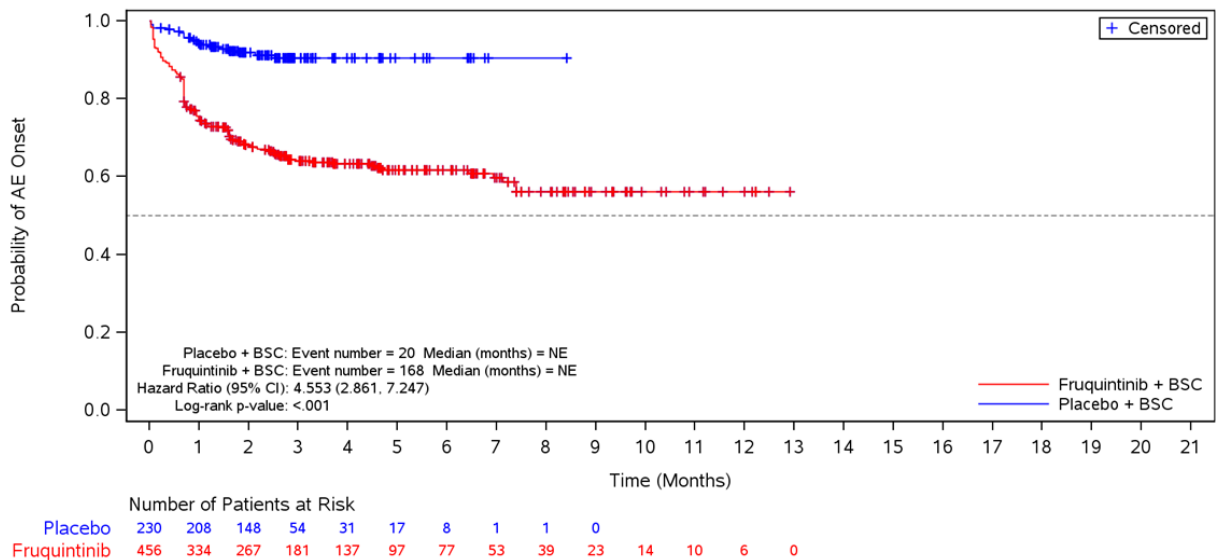


Abbildung 4-89: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Bluthochdruck

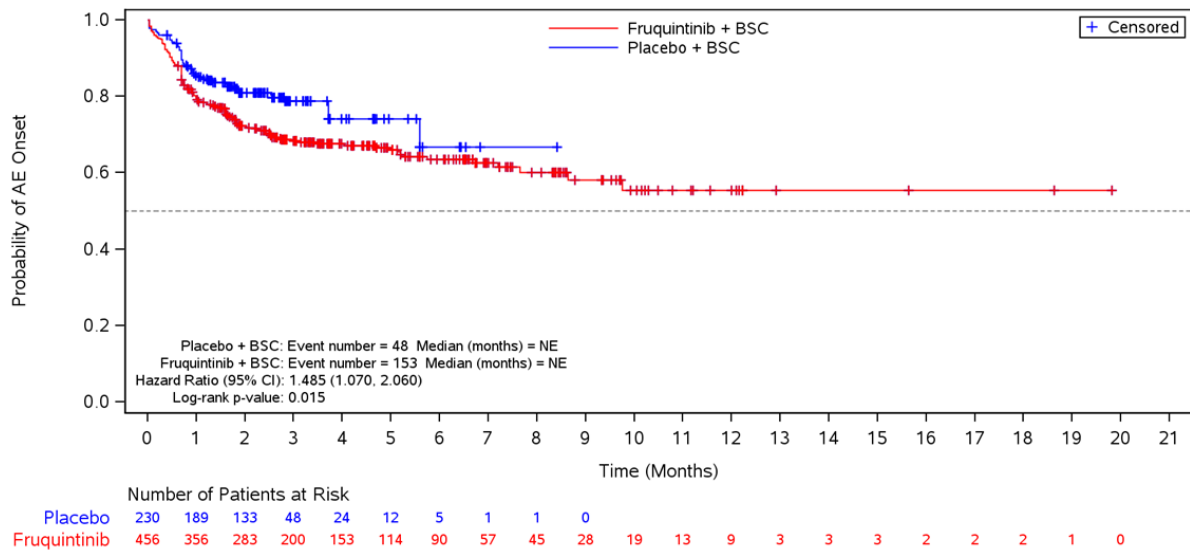


Abbildung 4-90: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

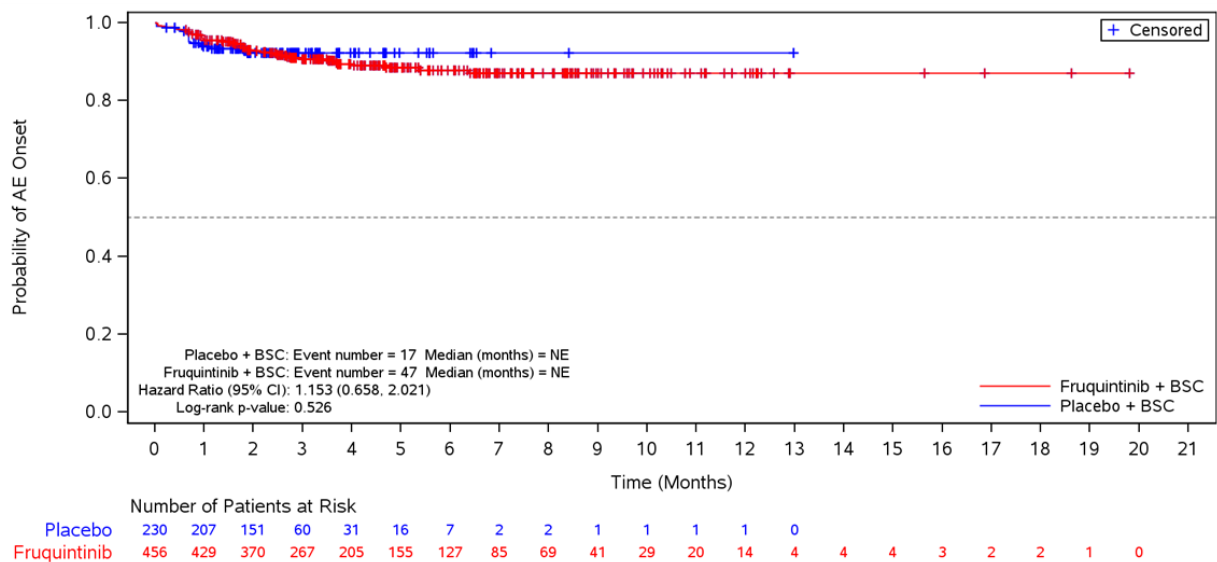


Abbildung 4-91: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Rückenschmerz



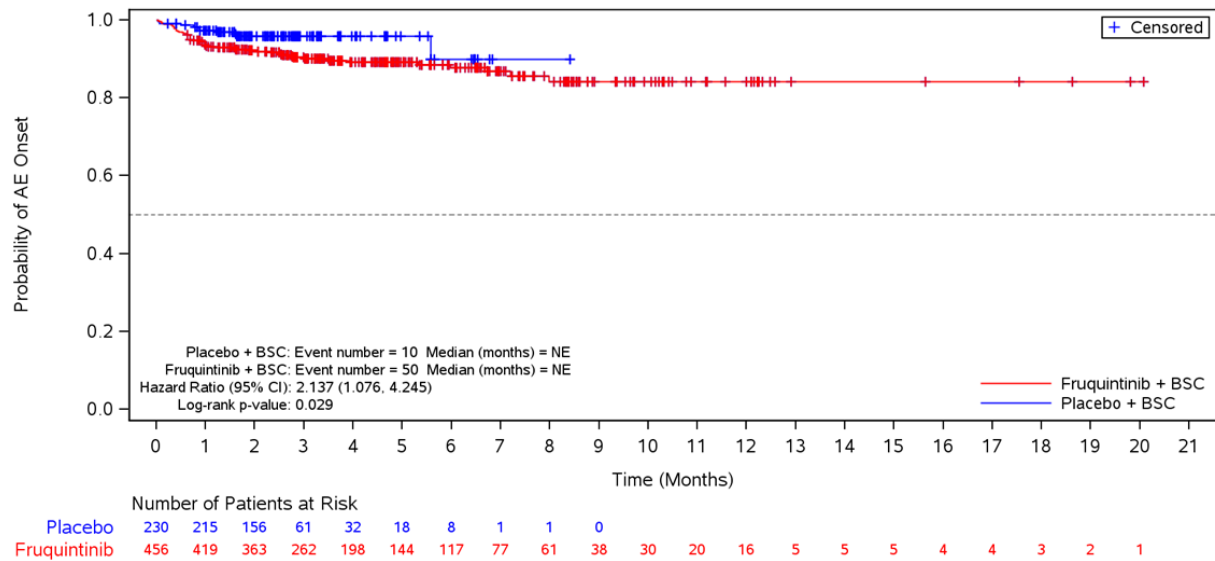


Abbildung 4-92: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Arthralgie

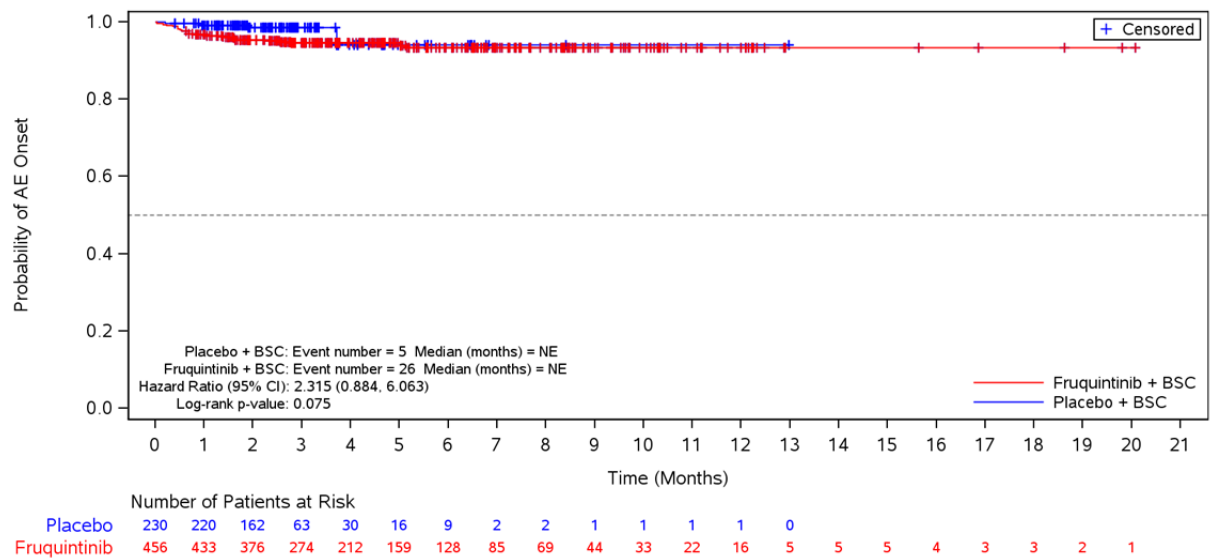


Abbildung 4-93: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Schmerzen in den Extremitäten

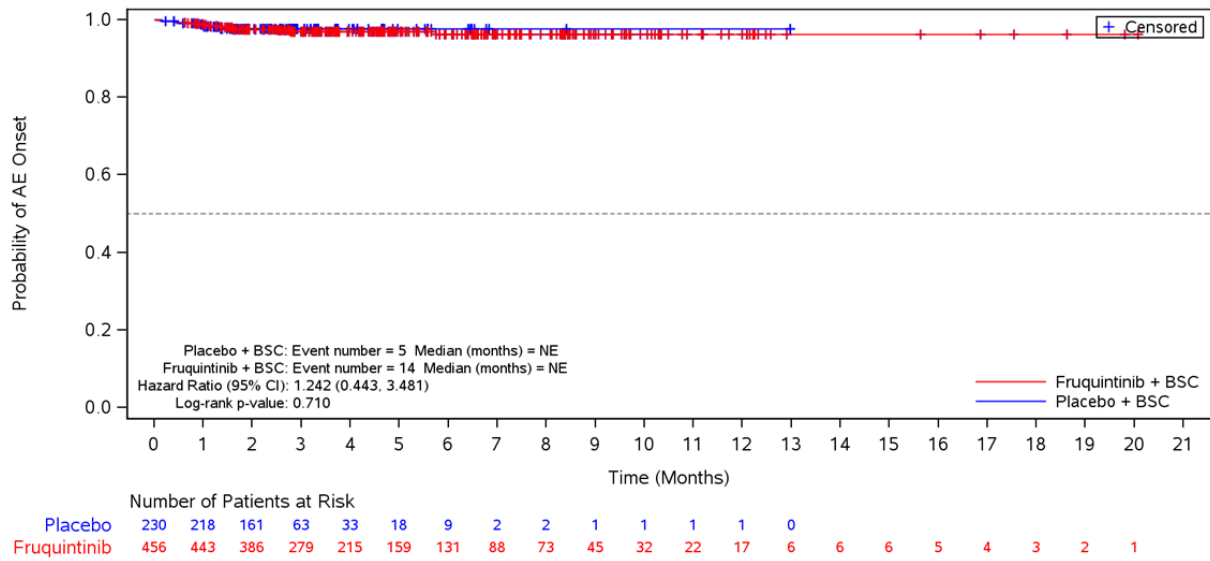


Abbildung 4-94: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Myalgie

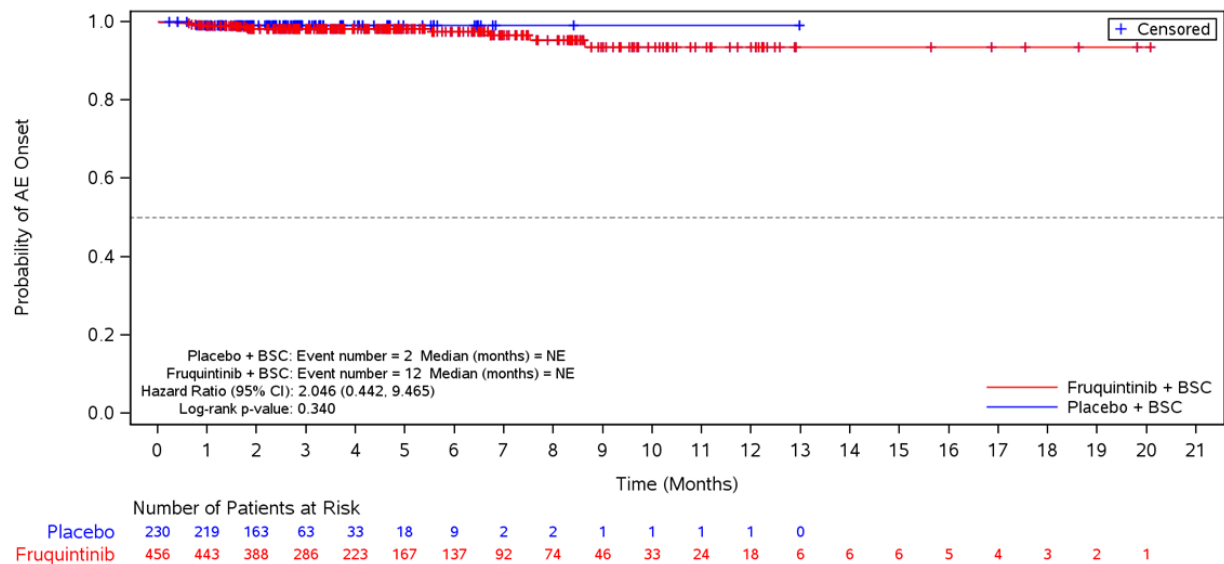


Abbildung 4-95: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Muskuloskeletaler Brustschmerz

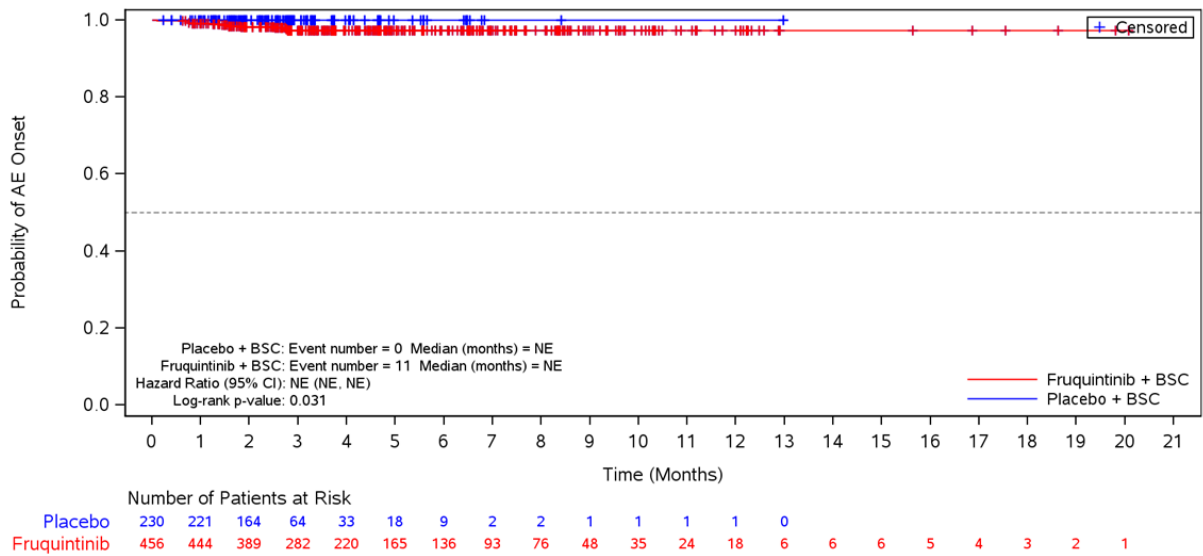


Abbildung 4-96: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Muskelkrämpfen

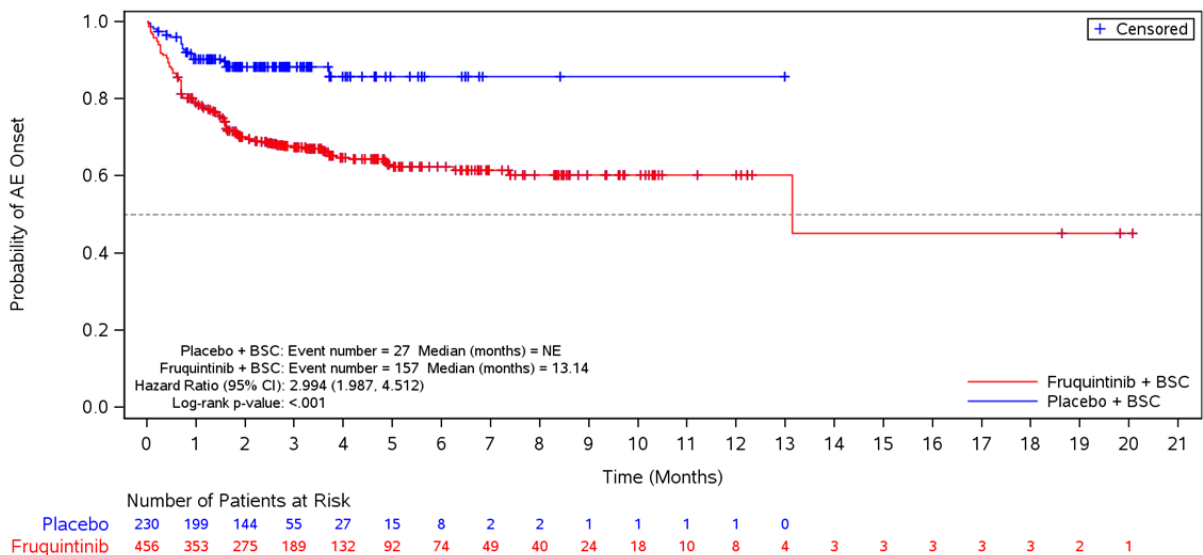


Abbildung 4-97: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

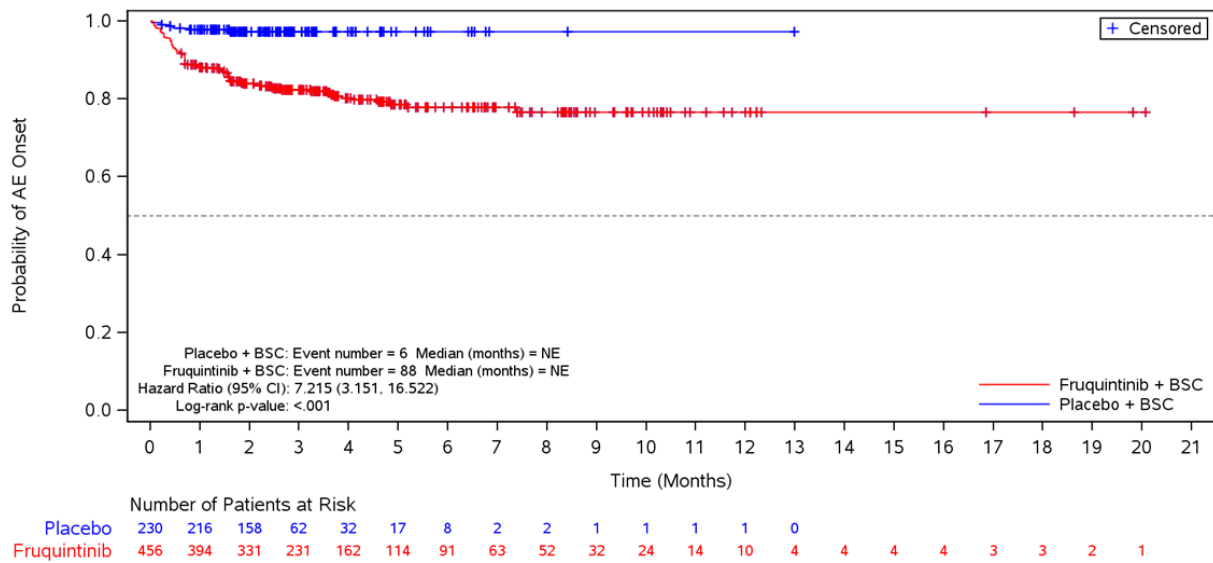


Abbildung 4-98: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Hand-Fuß-Syndrom

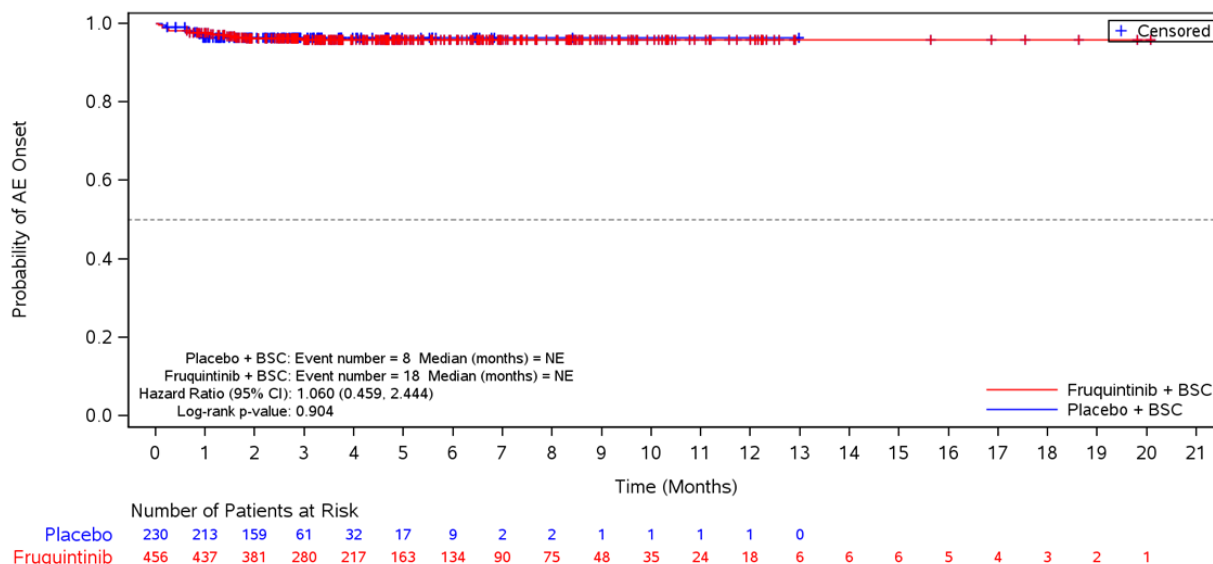


Abbildung 4-99: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Ausschlag

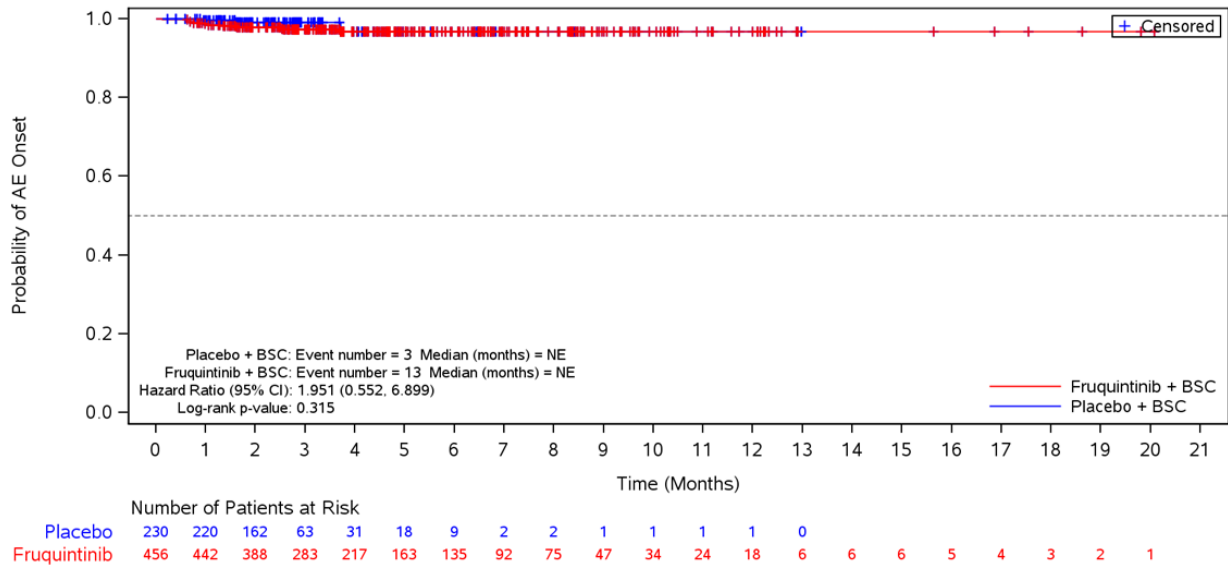


Abbildung 4-100: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Trockene Haut

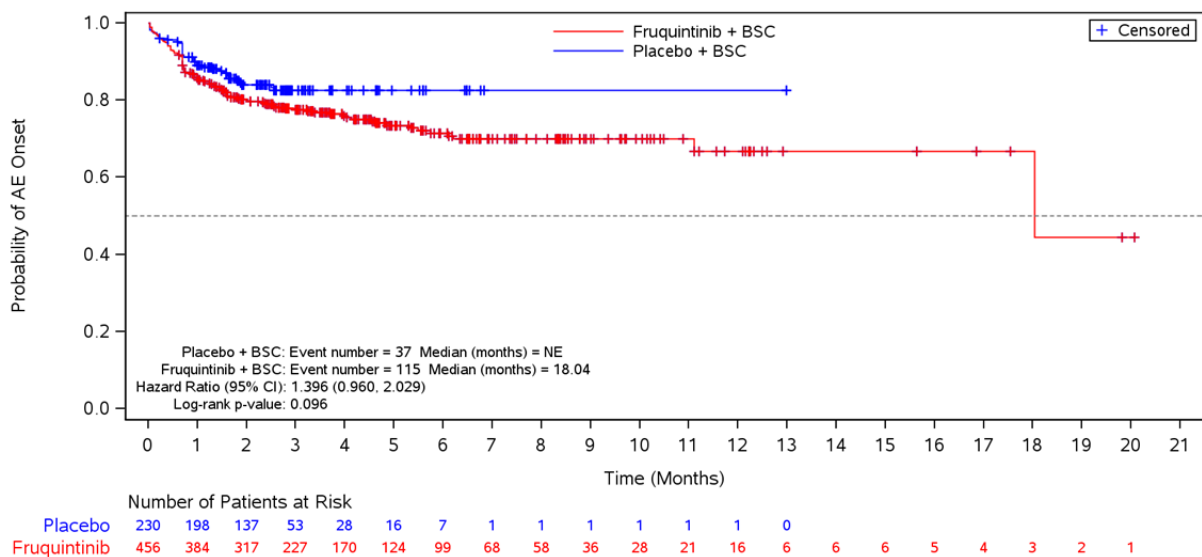


Abbildung 4-101: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Erkrankungen des Nervensystems

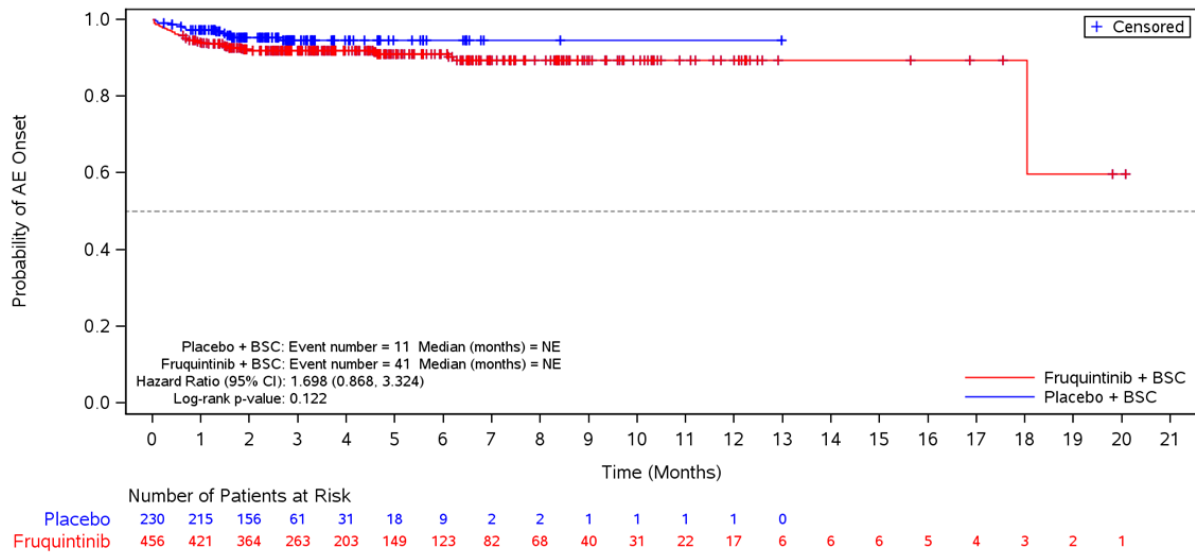


Abbildung 4-102: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Kopfschmerz

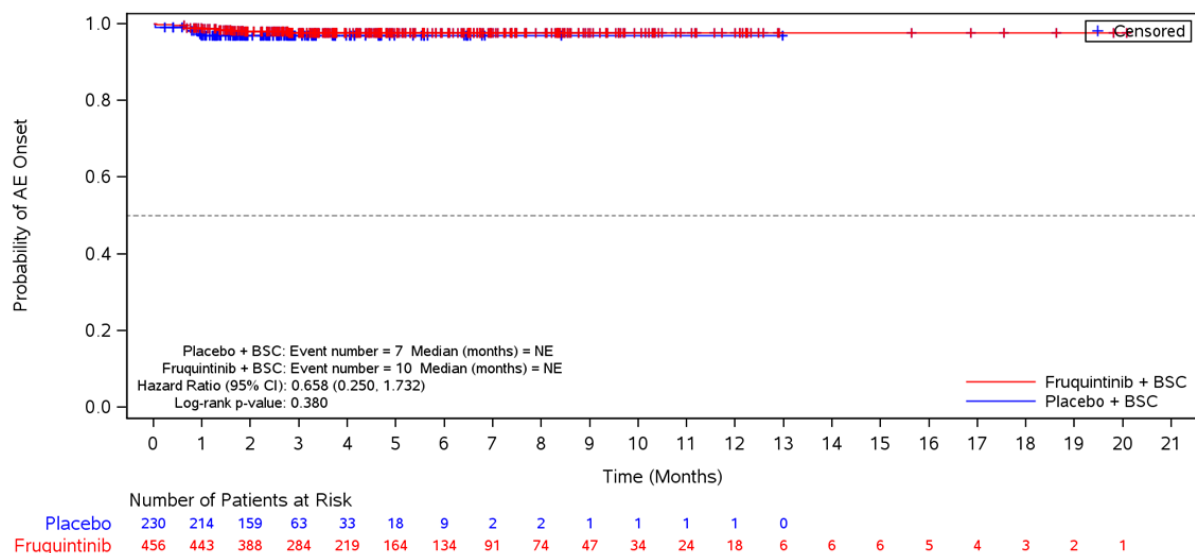


Abbildung 4-103: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Dysgeusie

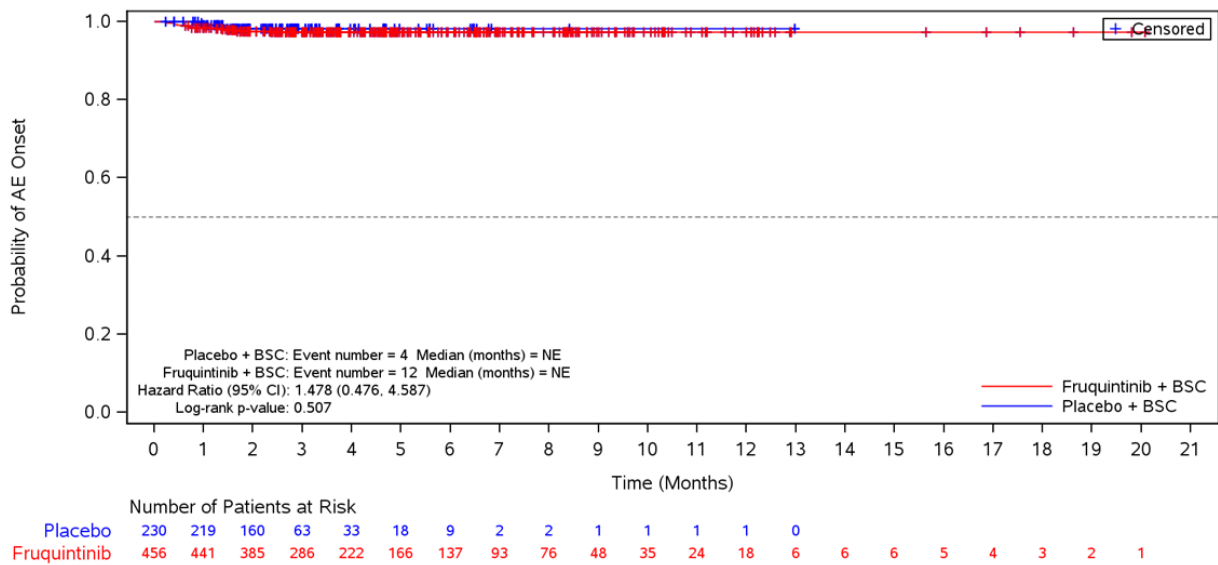


Abbildung 4-104: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Schwindel

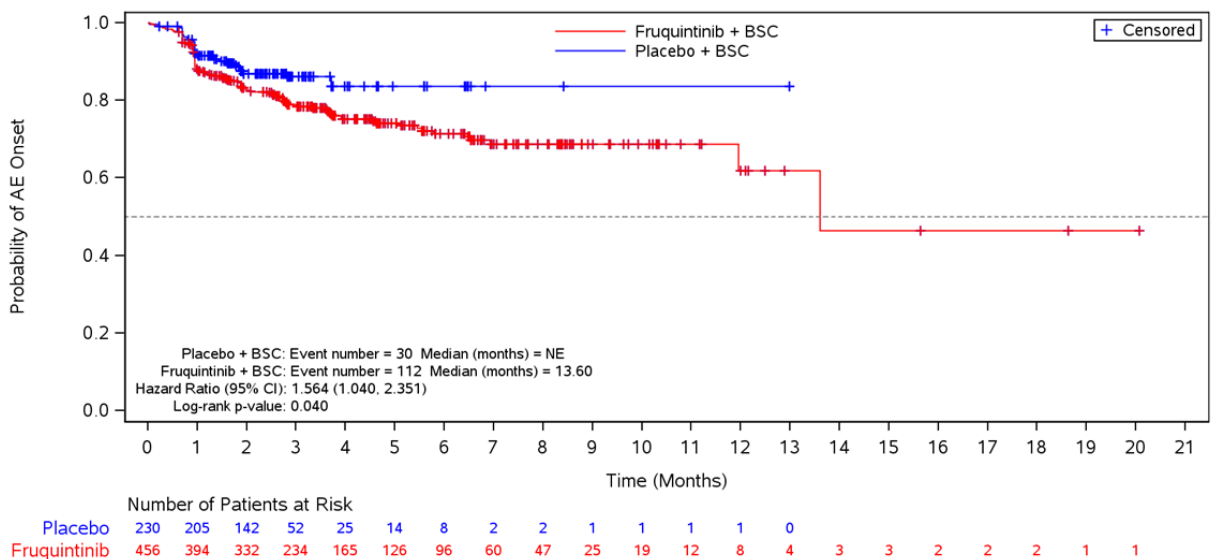


Abbildung 4-105: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Erkrankungen der Nieren und Harnwege

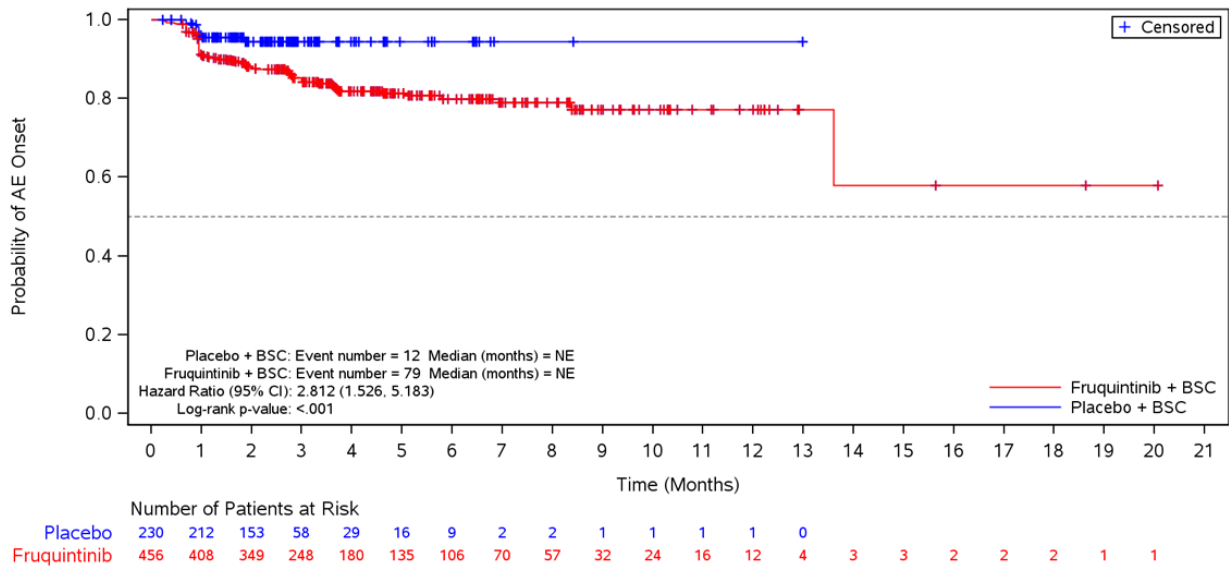


Abbildung 4-106: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Proteinurie

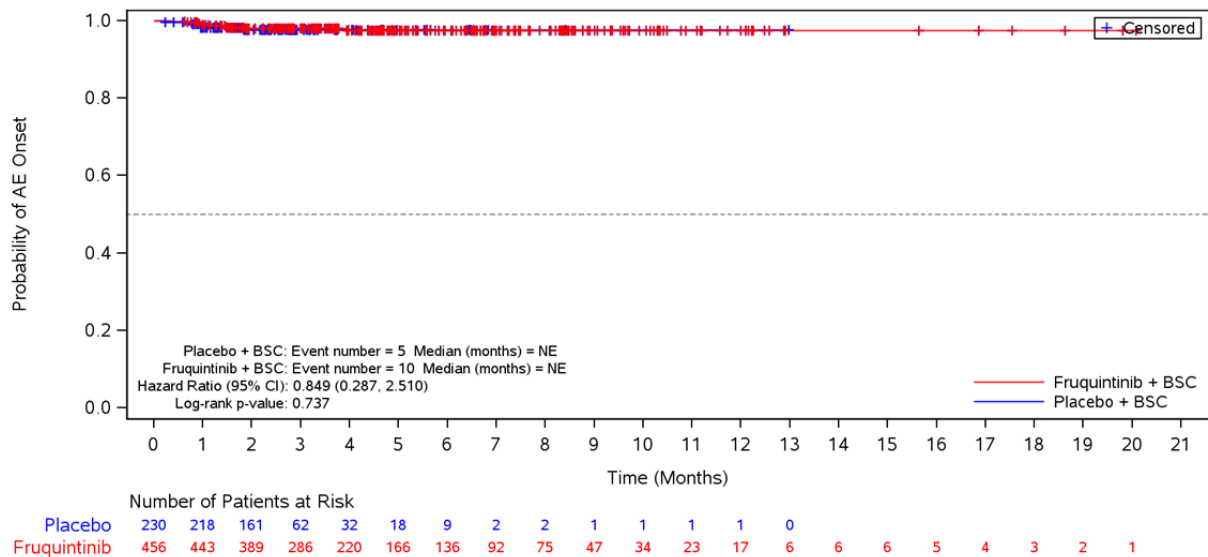


Abbildung 4-107: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Hämaturie



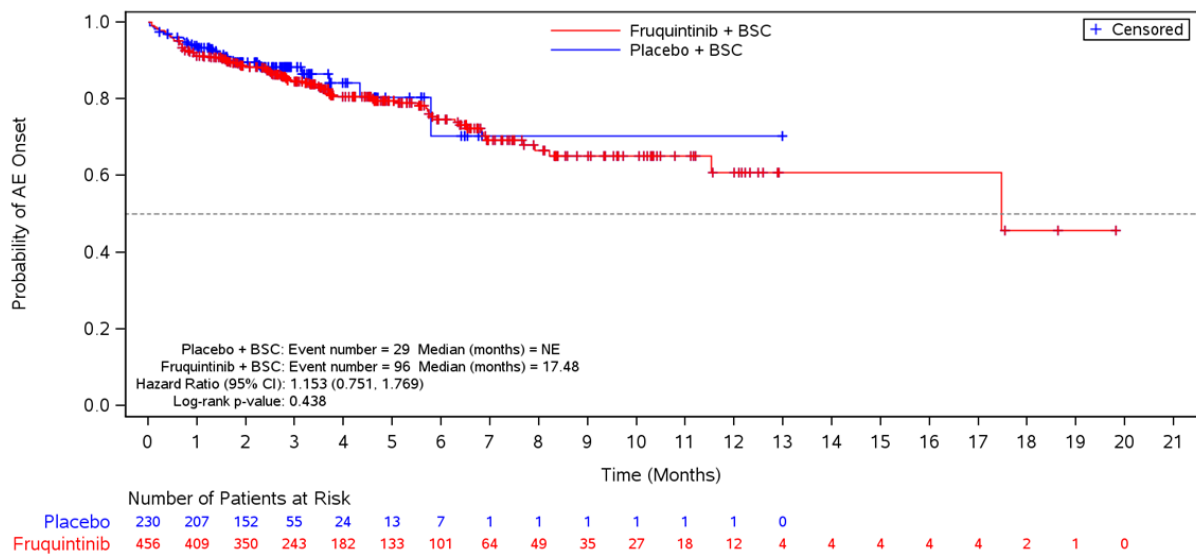


Abbildung 4-108: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Infektionen und parasitäre Erkrankungen

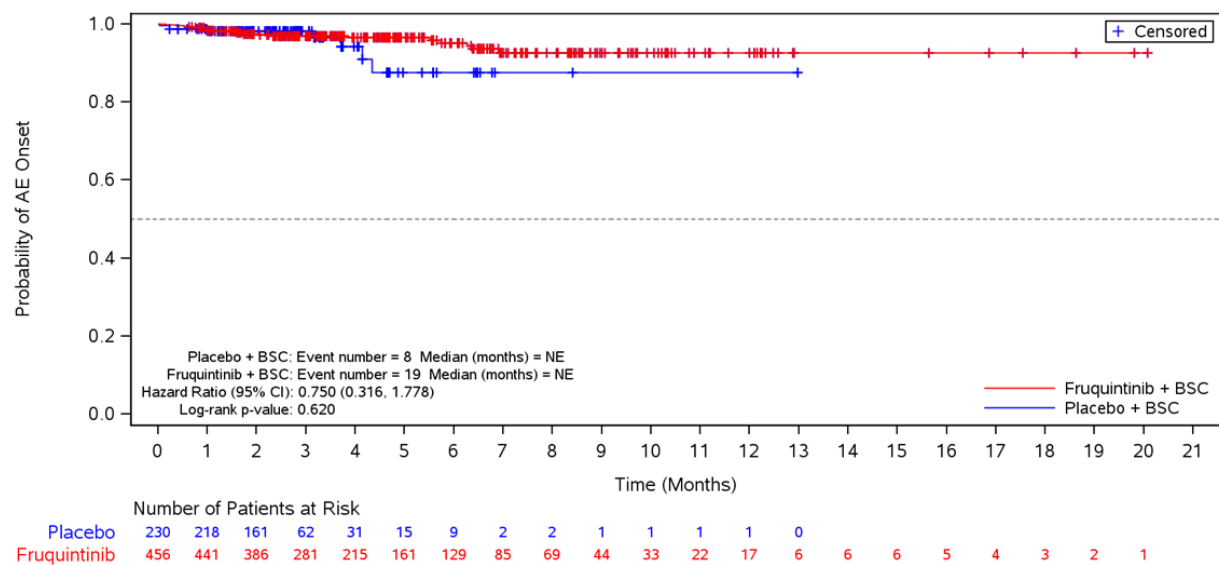


Abbildung 4-109: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Harnwegsinfekt

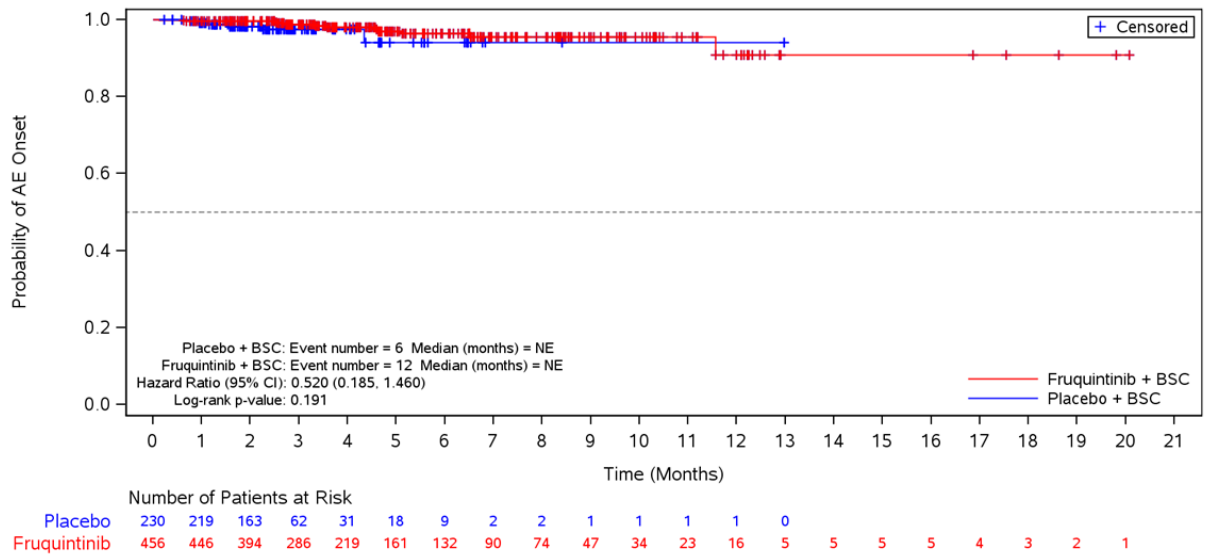


Abbildung 4-110: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von COVID-19

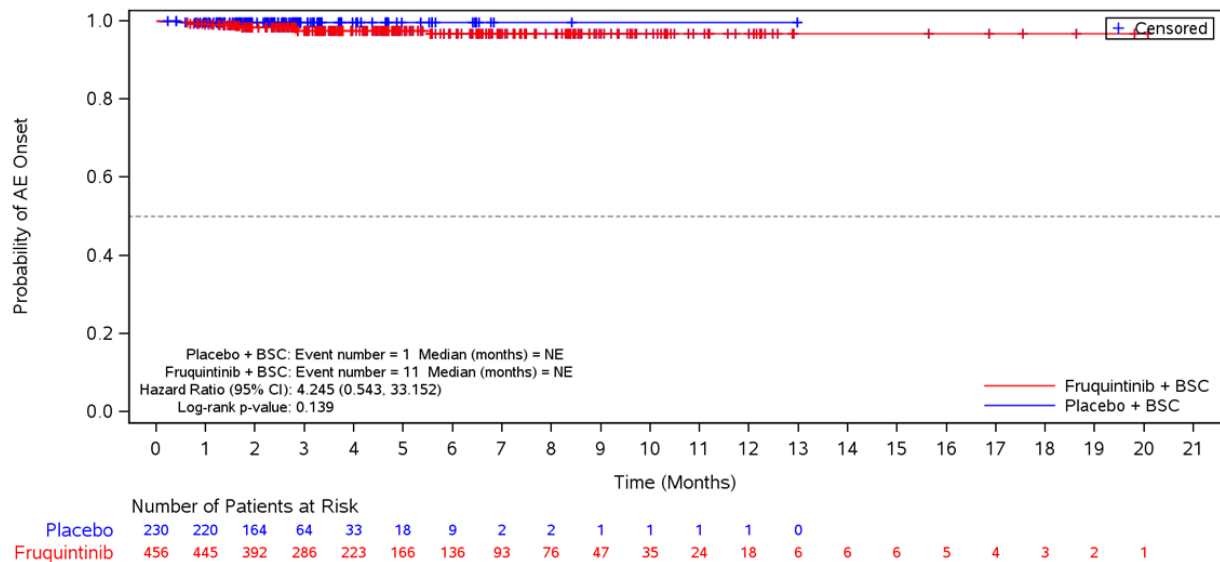


Abbildung 4-111: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Pneumonie

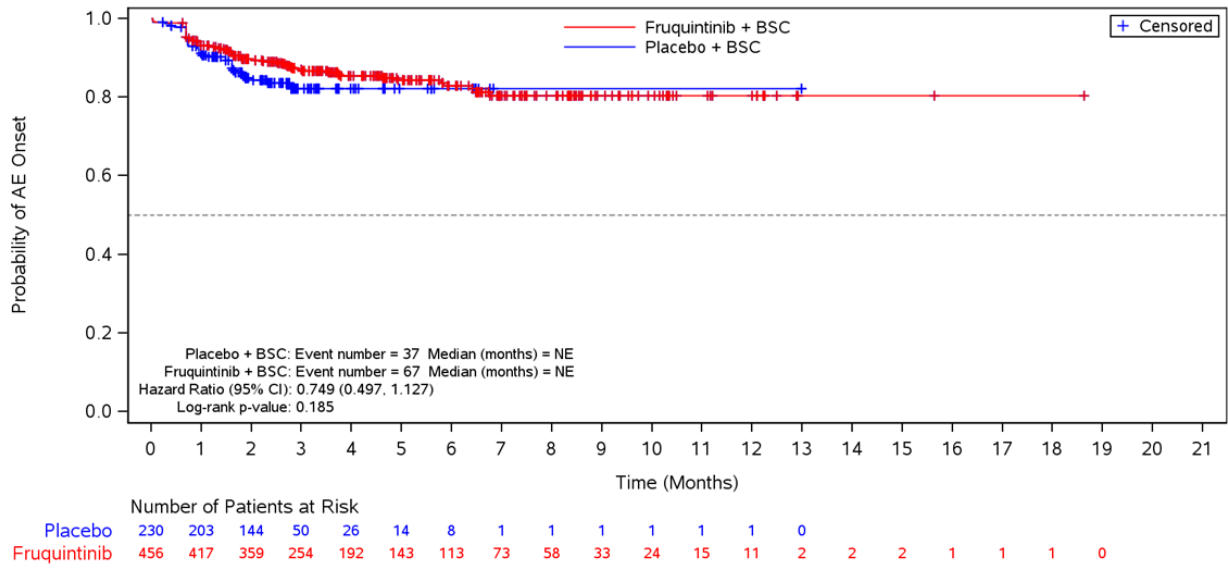


Abbildung 4-112: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

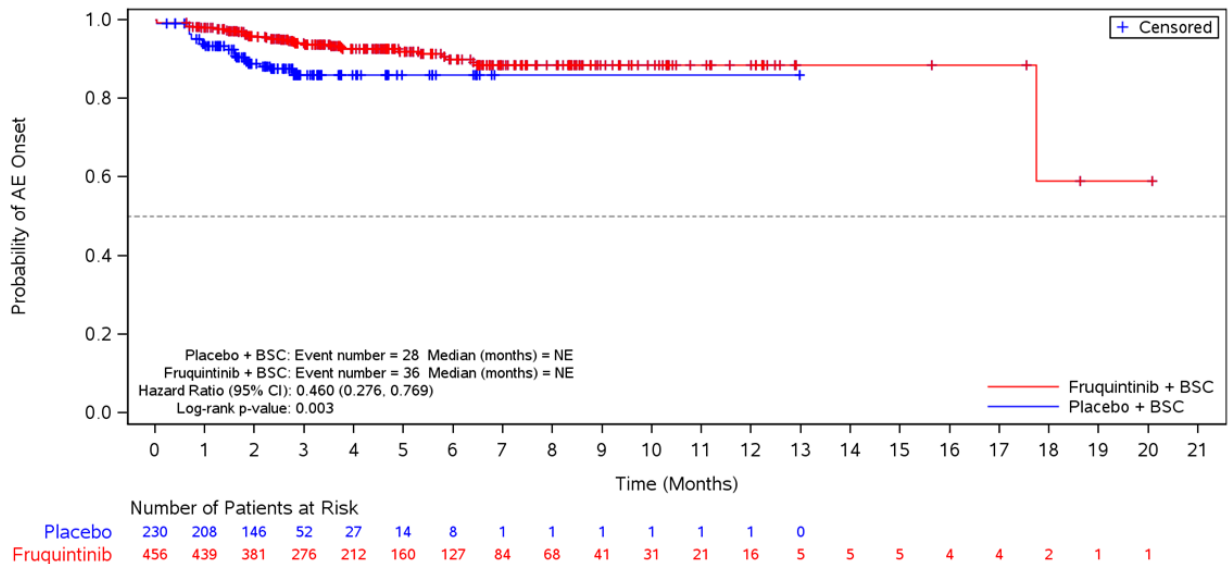


Abbildung 4-113: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Anämie

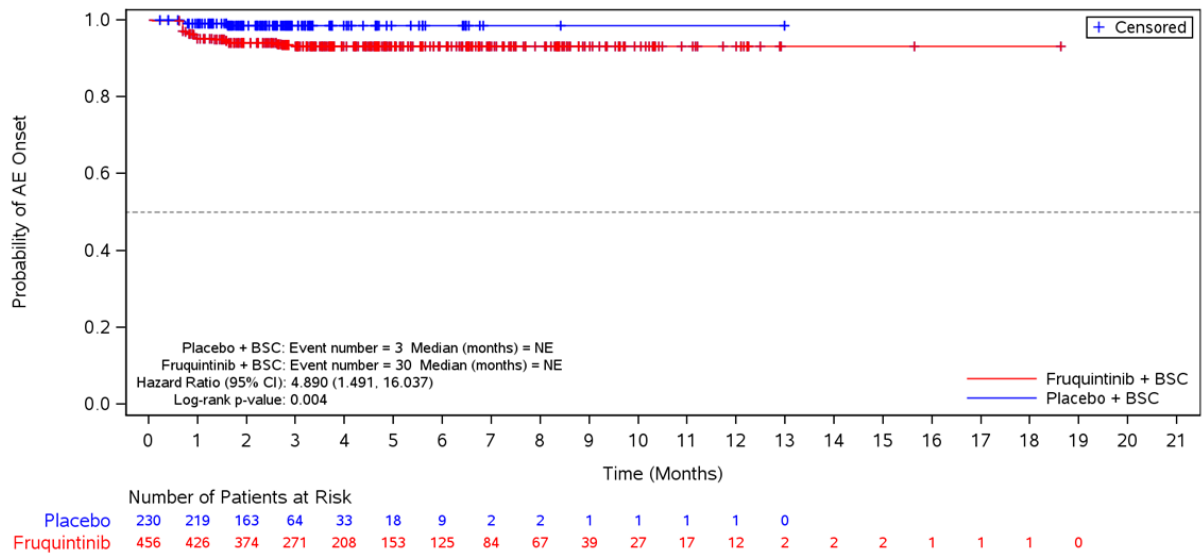


Abbildung 4-114: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Thrombozytopenie

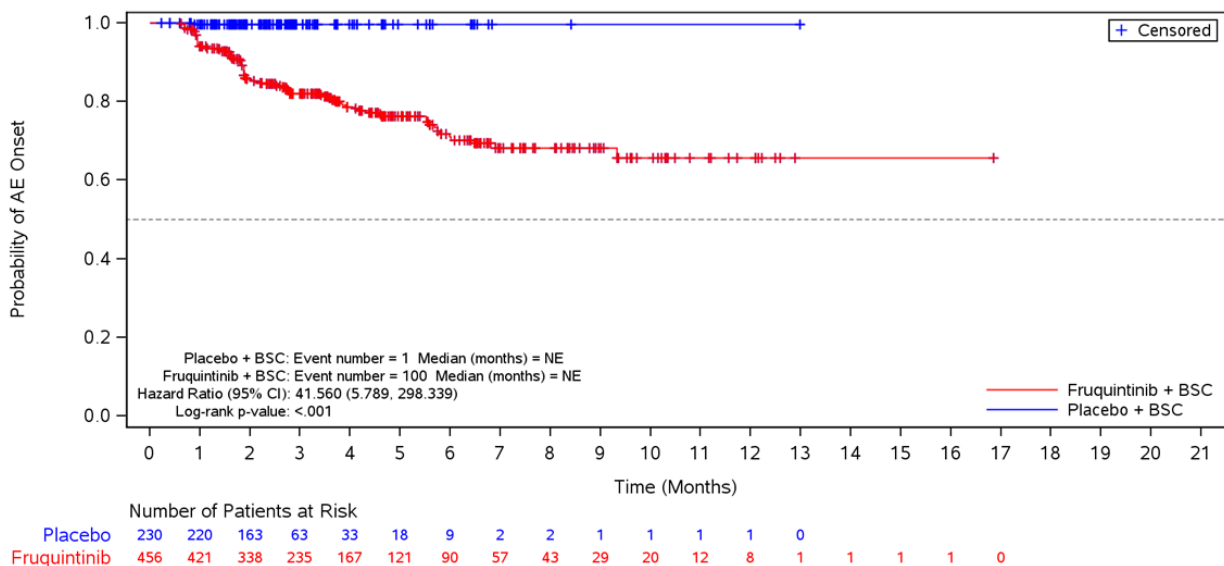


Abbildung 4-115: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Endokrinen Erkrankungen

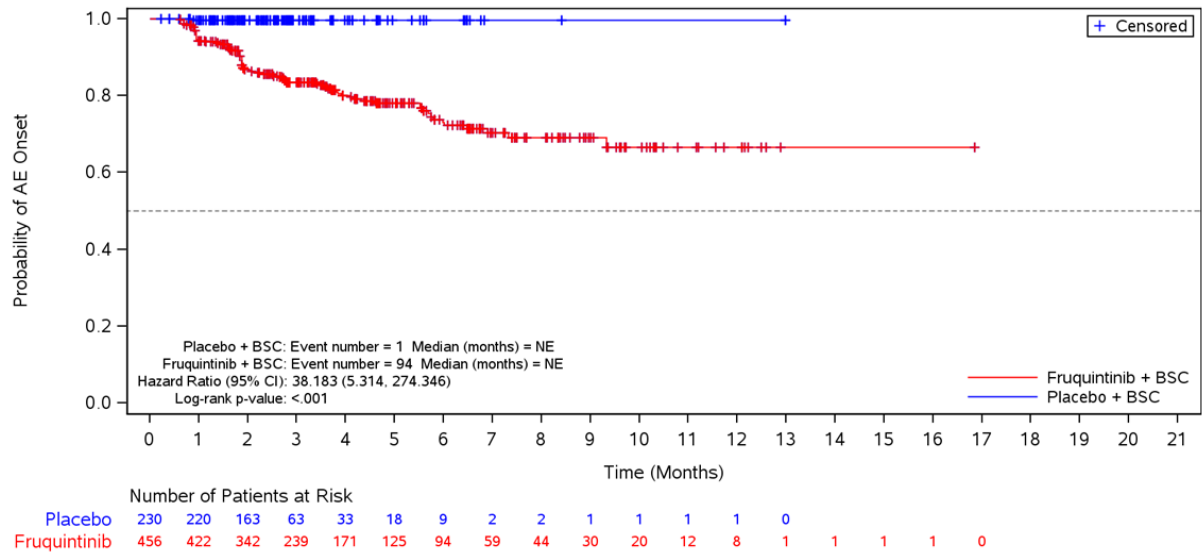


Abbildung 4-116: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Hypothyreose

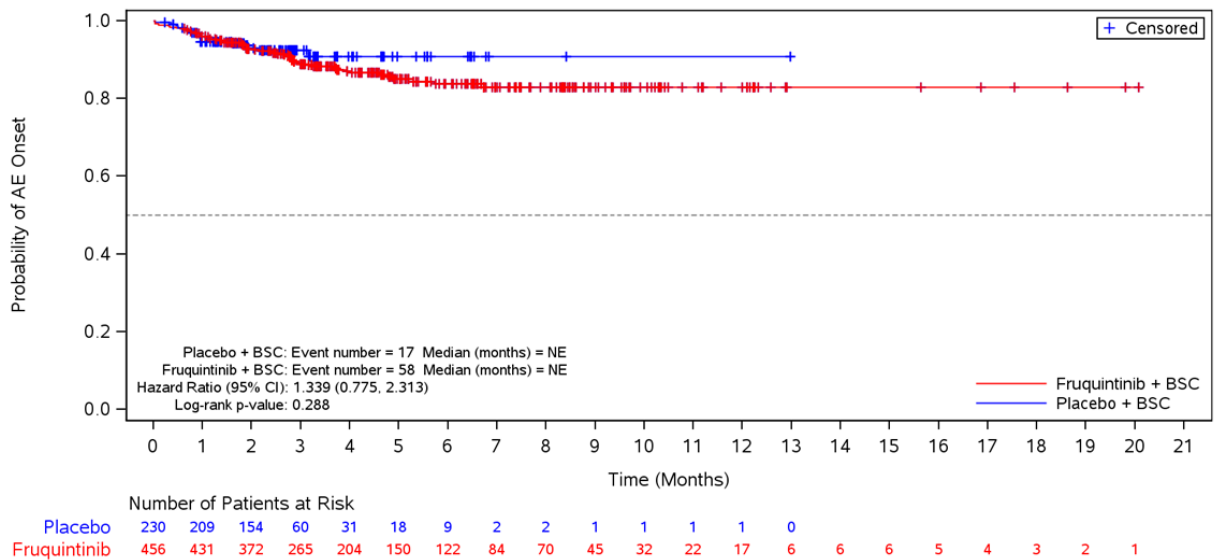


Abbildung 4-117: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Psychiatrische Erkrankungen

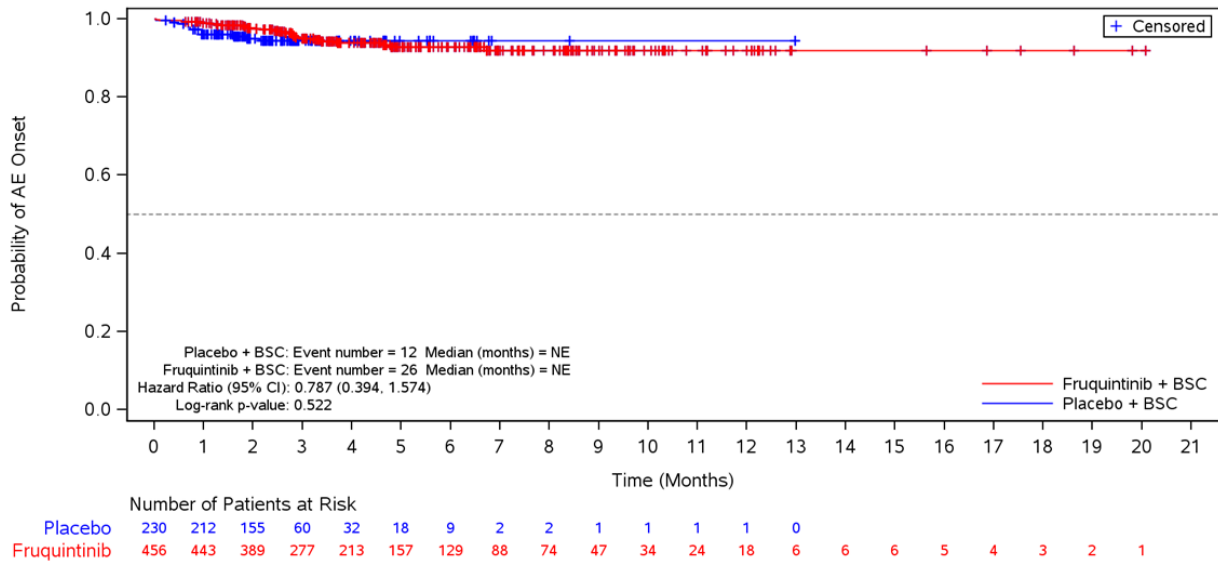


Abbildung 4-118: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Schlafstörungen

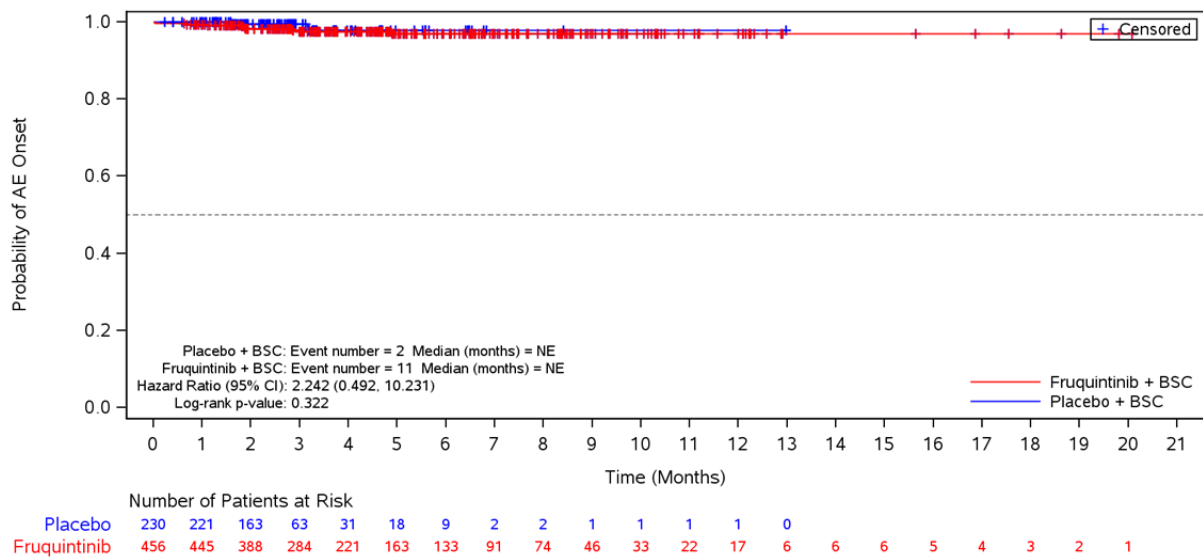


Abbildung 4-119: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Angststörung

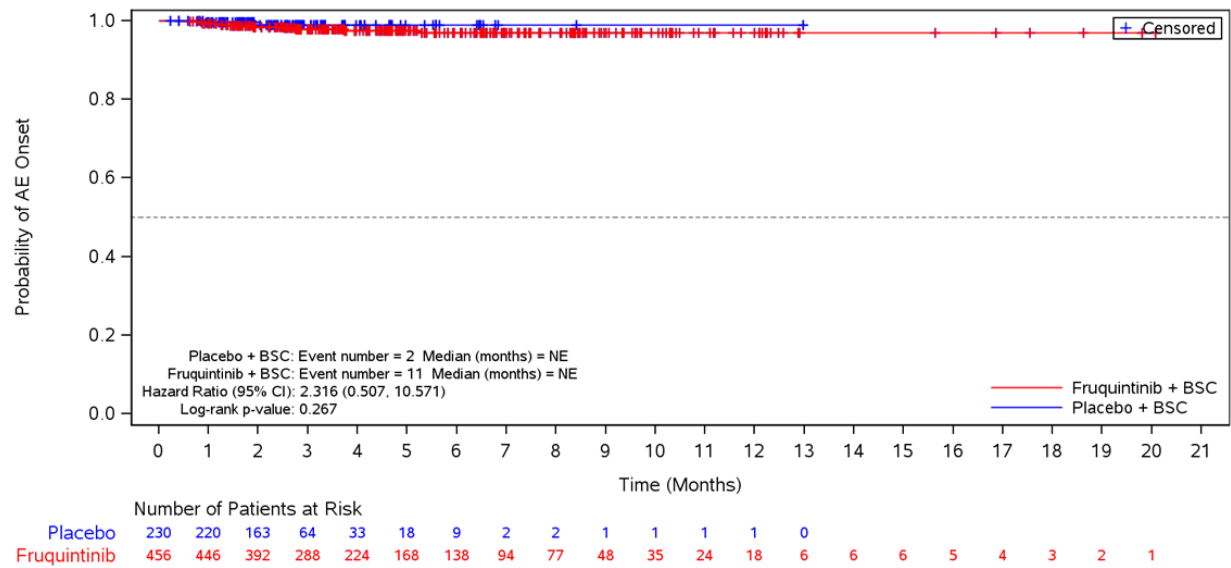


Abbildung 4-120: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Verwirrtheit

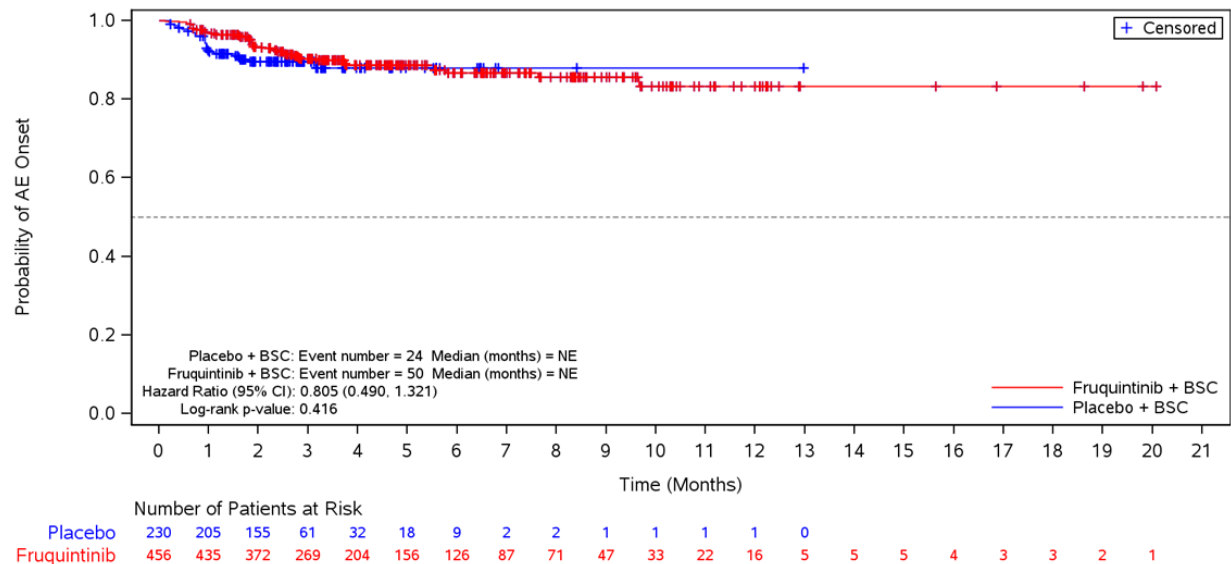


Abbildung 4-121: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Leber- und Gallenerkrankungen

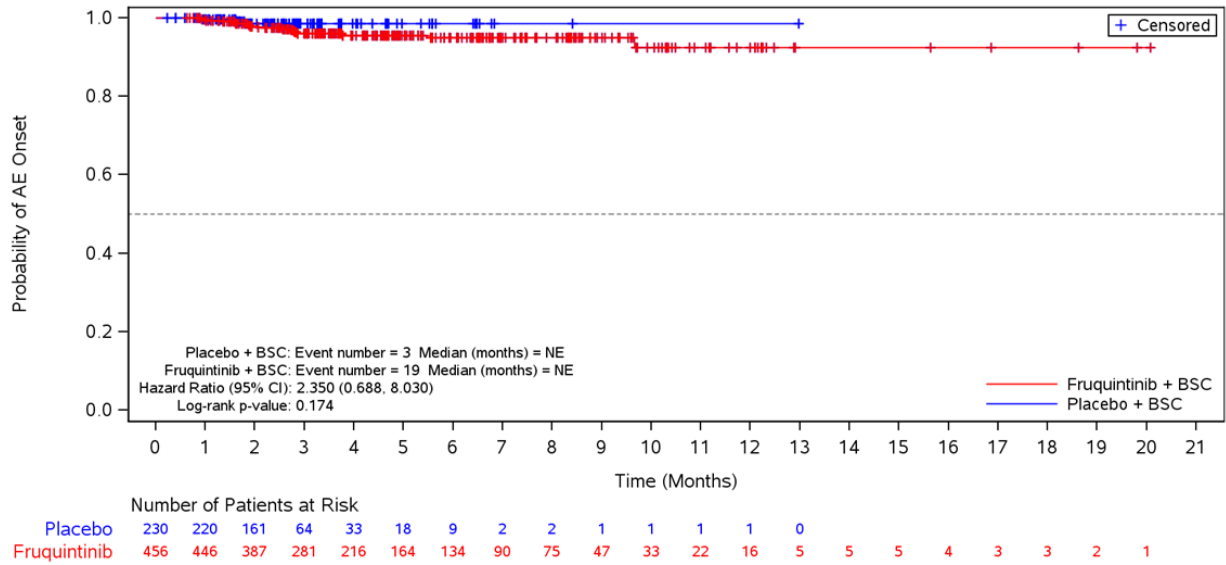


Abbildung 4-122: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Hypertransaminasämie

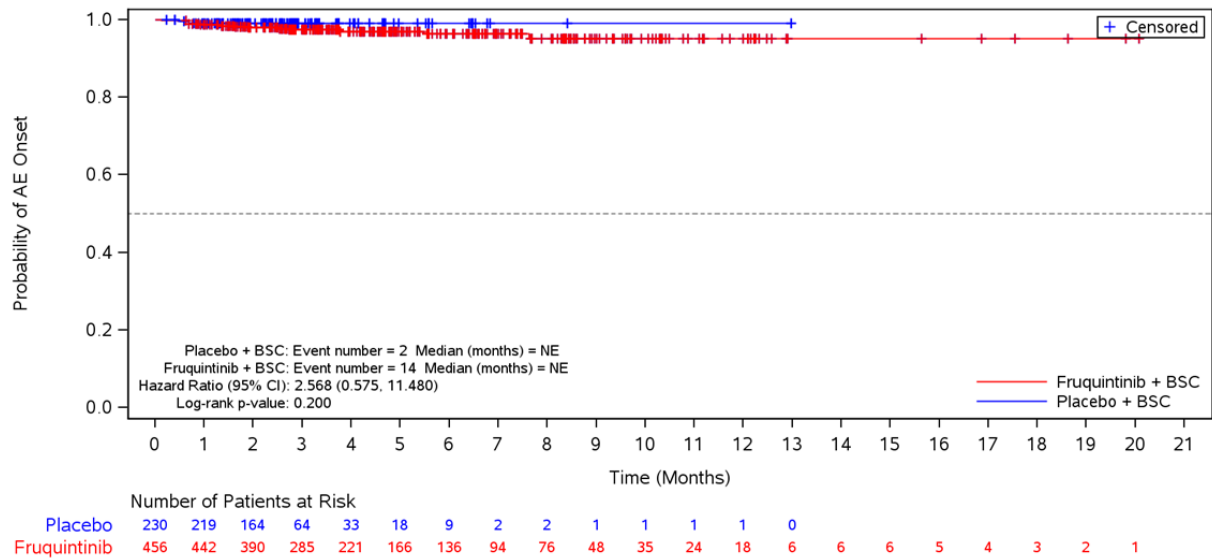


Abbildung 4-123: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Hyperbilirubinämie



**Nicht schwere UE (UE des NCI CTCAE-Grades  $\leq 2$ ) – Gesamtrate**

Im Fruquintinib+BSC-Arm wurde bei 444 Patienten (97,4 %) und im Placebo+BSC-Arm bei 200 Patienten (87,0 %) ein UE dokumentiert. Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines nicht schweren UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Fruquintinib (HR [95 %-KI]: 1,44 [1,22; 1,71];  $p < 0,001$ ). Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag bei Patienten lag bei 0,3 Monaten bzw. 0,5 Monaten (Tabelle 4-52, Abbildung 4-124).

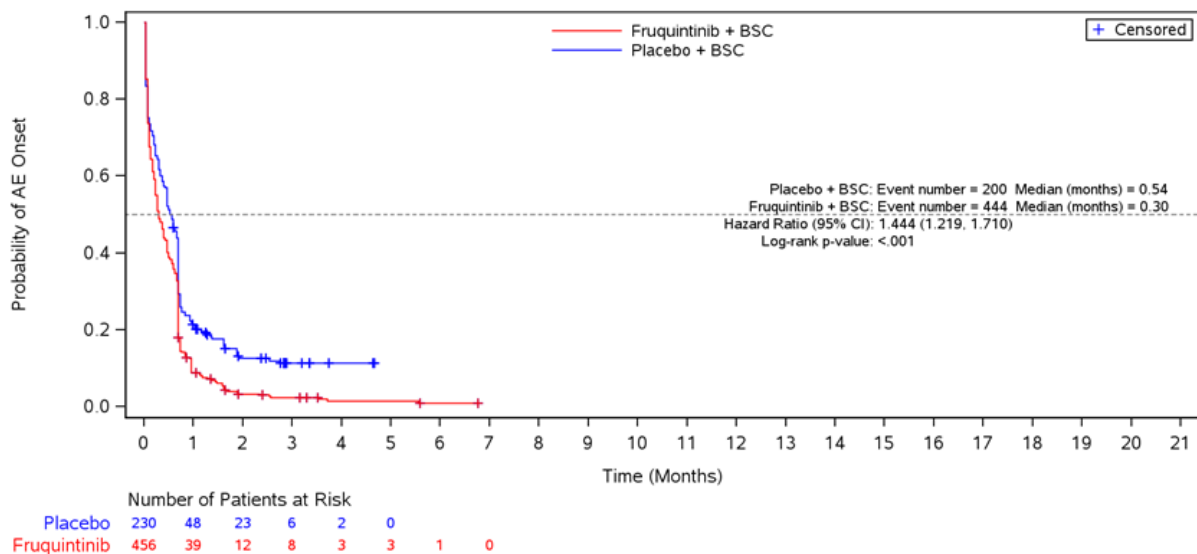


Abbildung 4-124: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses des NCI CTCAE-Grades  $\leq 2$

**Schwere unerwünschte Ereignisse (NCI CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) – Gesamtrate**

Im Fruquintinib+BSC-Arm wurde bei 286 Patienten (62,7 %) und im Placebo+BSC-Arm bei 116 Patienten (50,4 %) ein schweres UE dokumentiert. Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schweren UE zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (HR [95 %-KI]: 1,09 [0,88; 1,36];  $p = 0,339$ ). Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag bei 2,8 Monaten bzw. 3,6 Monaten (Tabelle 4-52, Abbildung 4-125).

Ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse waren im Fruquintinib+BSC-Arm 277 Patienten (60,7 %) und im Placebo+BSC-Arm bei 103 Patienten (44,8 %) von einem schweren UE betroffen. Der Unterschied war ebenfalls nicht statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 1,20 [0,96; 1,51];  $p = 0,078$ ), die mediane Zeit bis zum Ereignis 2,9 betrug bzw. 4,1 Monate (Tabelle 4-53, Abbildung 4-127).

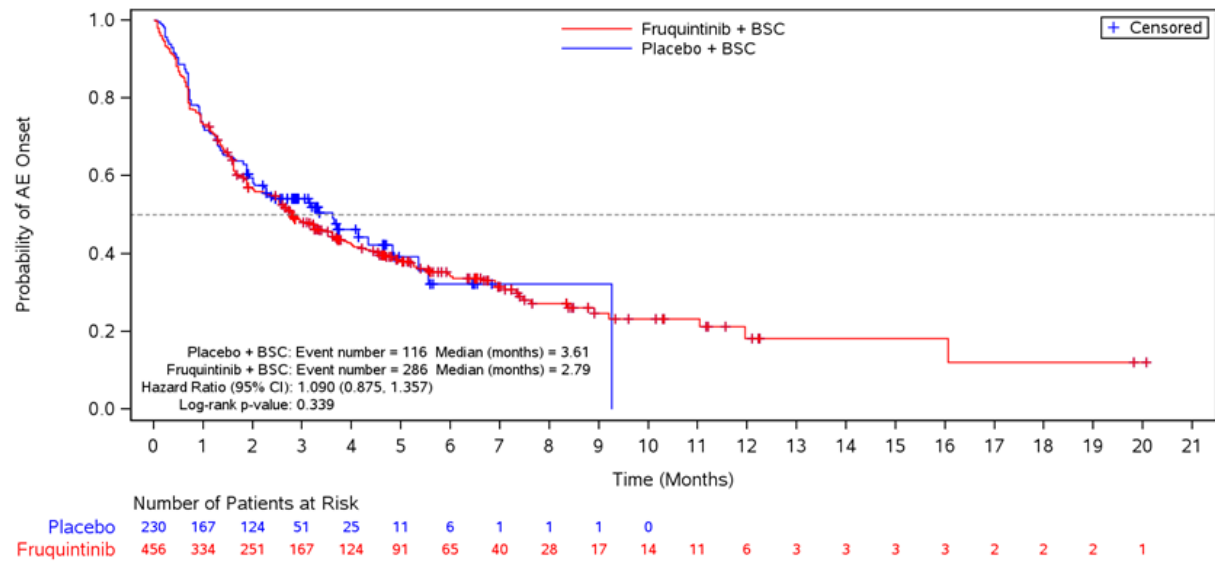


Abbildung 4-125: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses des NCI CTCAE-Grades  $\geq 3$

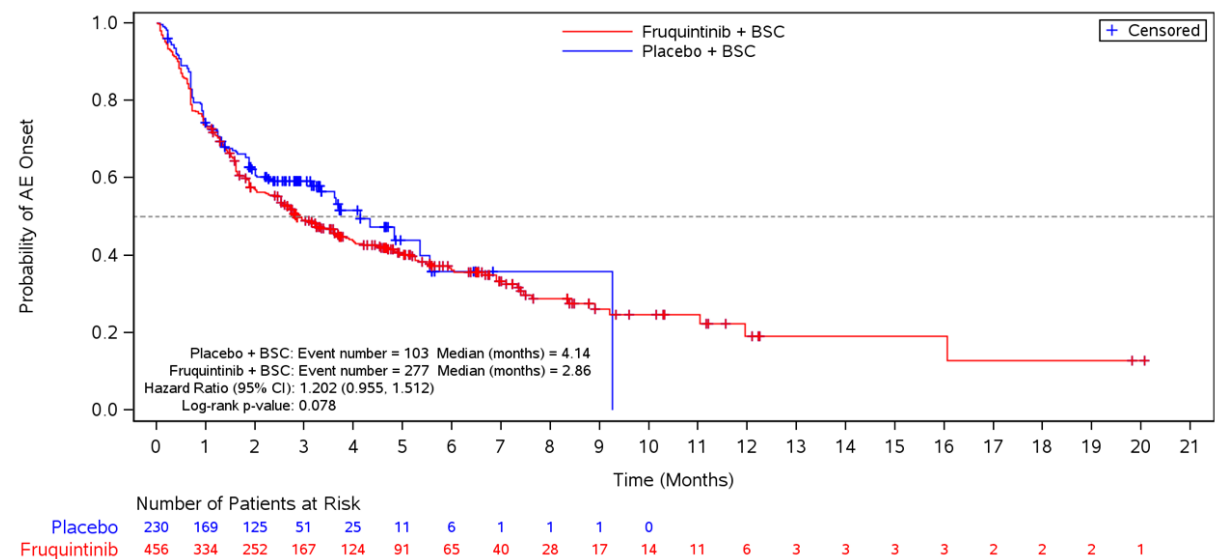


Abbildung 4-126: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses des NCI CTCAE-Grades  $\geq 3$  ohne erkrankungsbezogene Ereignisse

**Schwere unerwünschte Ereignisse (NCI CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) – SOC/PT**

Die Ergebnisse für schwere UE auf SOC- und PT-Ebene, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Behandlungsarm auftraten, sind in Tabelle 4-55 aufgeführt.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-55: Ergebnisse für schwere unerwünschte Ereignisse (NCI CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) auf SOC- und PT-Ebene bei  $\geq 5\%$  der Patienten in einem Behandlungsarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: FRESCO-2 Population: Sicherheitspopulation Datenschnitt: 24. Juni 2022	Fruquintinib + BSC N=456		Placebo + BSC N=230		Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC
	Patienten mit Ereignis n (%)	Median (Monate) <sup>a</sup> [95 %-KI] <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Median (Monate) <sup>a</sup> [95 %-KI] <sup>b</sup>	HR <sup>c</sup> [95 %-KI] <sup>c</sup> ; p-Wert <sup>d</sup>
Patienten mit $\geq 1$ schweren unerwünschten Ereignis	286 (62,7)	2,8 [2,5; 3,6]	116 (50,4)	3,6 [2,3; 4,8]	1,09 [0,88; 1,36] 0,339
<b>Endpunkt nach MedDRA SOC/PT</b>					
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	91 (20,0)	NE [16,1; NE]	44 (19,1)	NE [NE; NE]	0,80 [0,55; 1,15]; 0,245
Krankheitsprogression	27 (5,9)	NE [NE; NE]	28 (12,2)	NE [NE; NE]	<b>0,34 [0,20; 0,58]; &lt;0,001</b>
Asthenie	35 (7,7)	NE [16,1; NE]	9 (3,9)	NE [NE; NE]	1,60 [0,76; 3,36]; 0,192
<b>Gefäßerkrankungen</b>	67 (14,7)	NE [NE; NE]	4 (1,7)	NE [NE; NE]	<b>8,52 [3,11; 23,40]; &lt;0,001</b>
Bluthochdruck	62 (13,6)	NE [NE; NE]	2 (0,9)	NE [NE; NE]	<b>16,07 [3,93; 65,73]; &lt;0,001</b>
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>	31 (6,8)	NE [13,1; NE]	1 (0,4)	NE [NE; NE]	<b>11,78 [1,60; 86,84]; 0,002</b>
Hand-Fuß-Syndrom	29 (6,4)	NE [NE; NE]	0 (0)	NE [NE; NE]	<b>N/A; &lt;0,001</b>
[a] berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode					
[b] berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode					
[c] berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Regressionsmodell mit den Stratifikationsfaktoren (Vorherige Therapie mit Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) versus Regorafenib versus Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) und Regorafenib, RAS-Status (Wildtyp versus Mutation) und Dauer der metastasierten Erkrankung ( $\leq 18$ Monate versus $>18$ Monate)) und Behandlungsgruppe als Kovariaten					
[d] berechnet mittels Log-rank-Test, stratifiziert nach Vorherige Therapie mit Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) versus Regorafenib versus Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) und Regorafenib, RAS-Status (Wildtyp versus Mutation) und Dauer der metastasierten Erkrankung ( $\leq 18$ Monate versus $>18$ Monate)					
BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall					
Referenzen:					

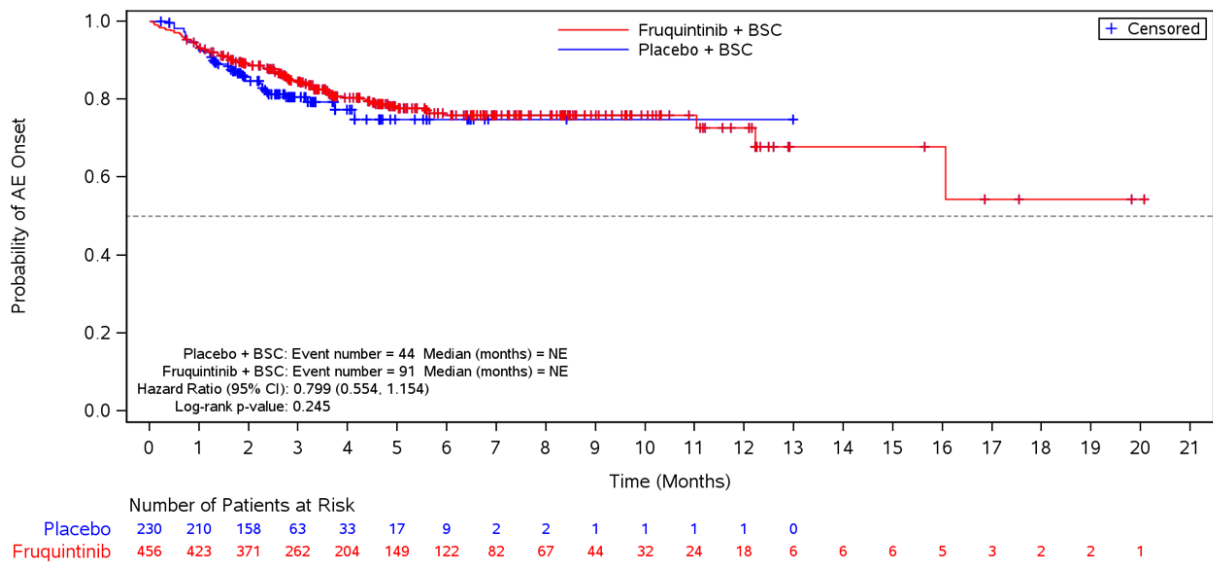


Abbildung 4-127: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (NCI CTCAE-Grad  $\geq 3$ )

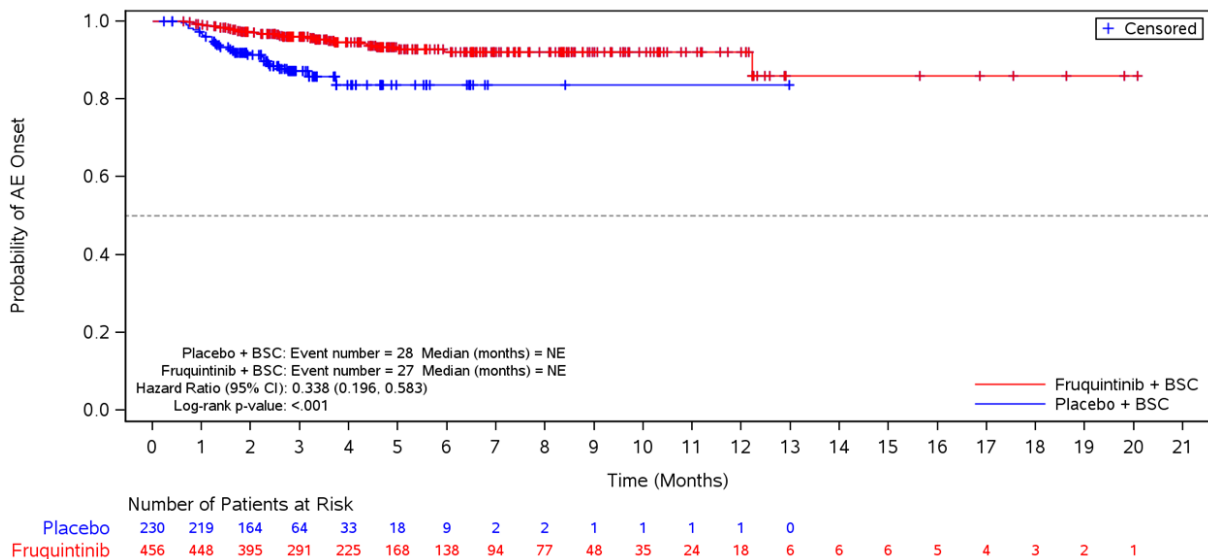


Abbildung 4-128: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Krankheitsprogression (NCI CTCAE-Grad  $\geq 3$ )

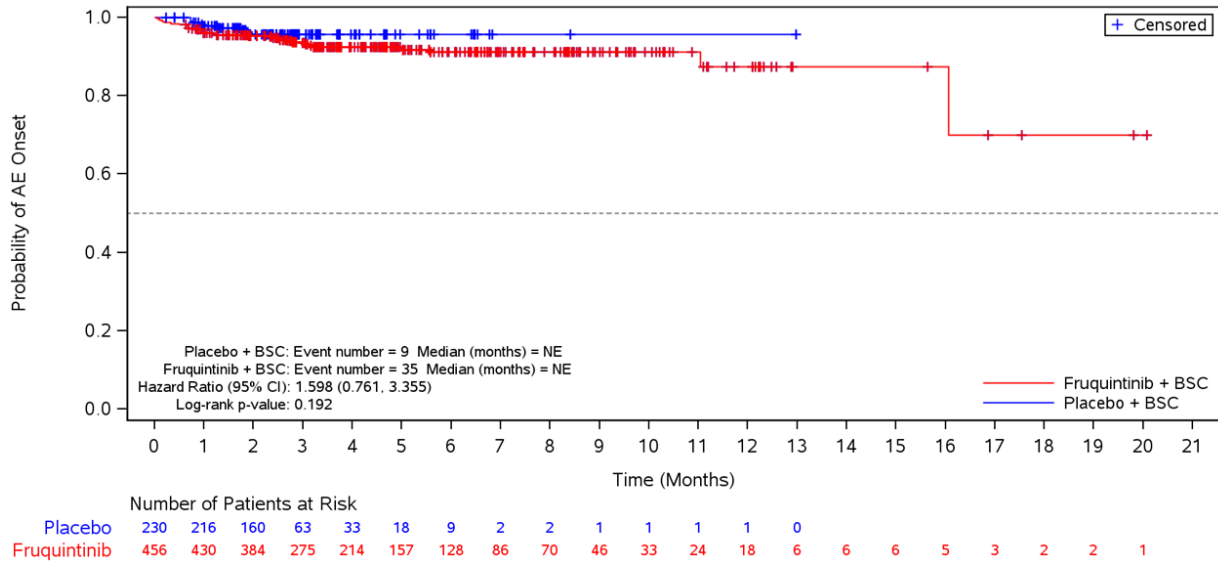


Abbildung 4-129: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Asthenie (NCI CTCAE-Grad  $\geq 3$ )

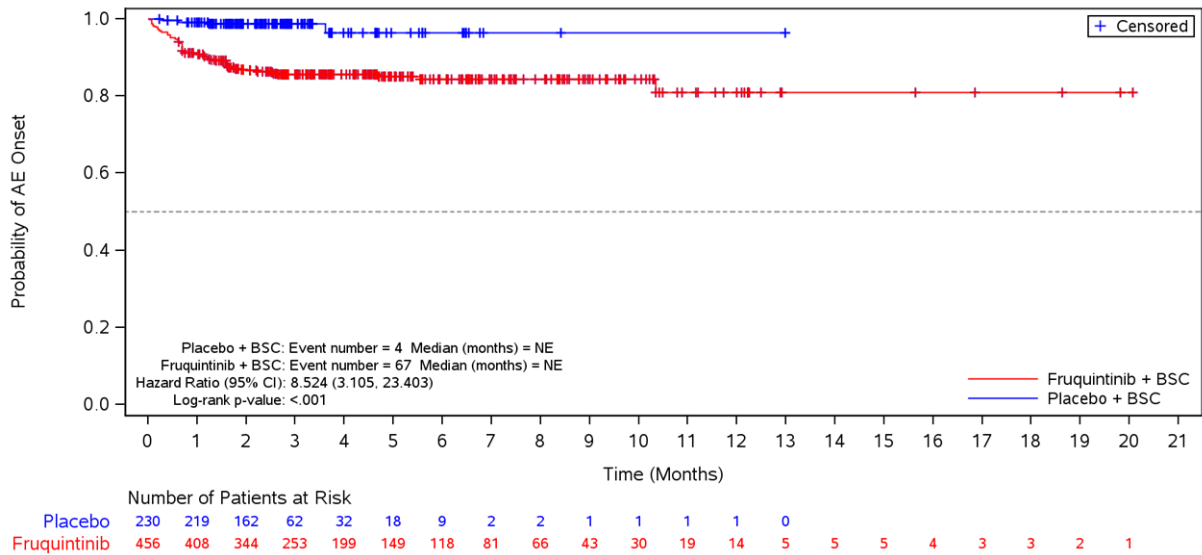


Abbildung 4-130: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Gefäßerkrankungen (NCI CTCAE-Grad  $\geq 3$ )

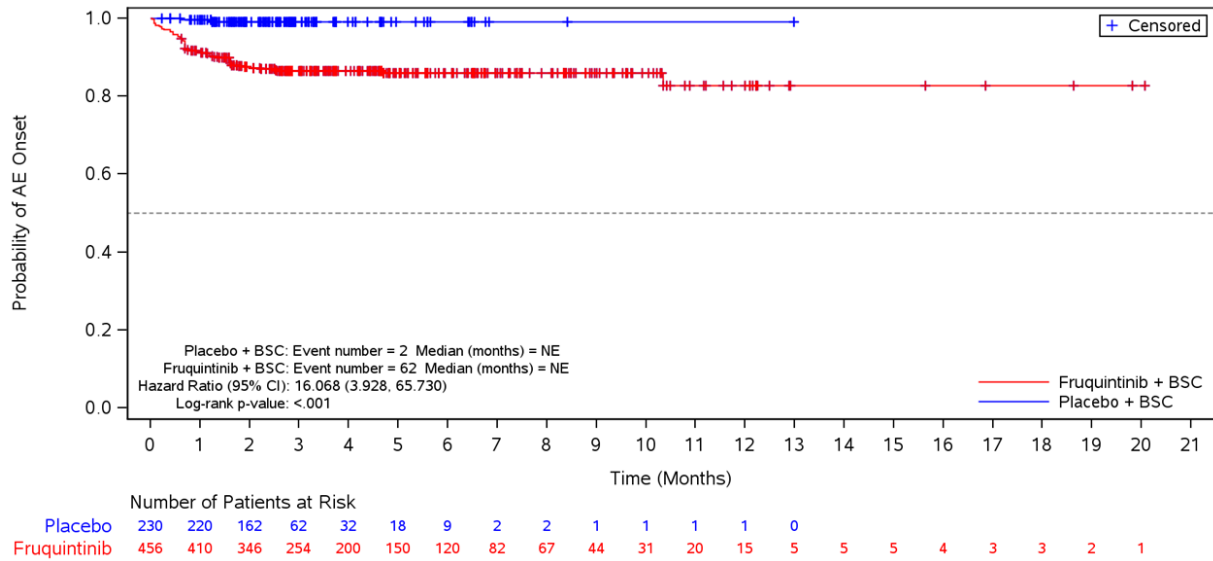


Abbildung 4-131: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Bluthochdruck (NCI CTCAE-Grad  $\geq 3$ )

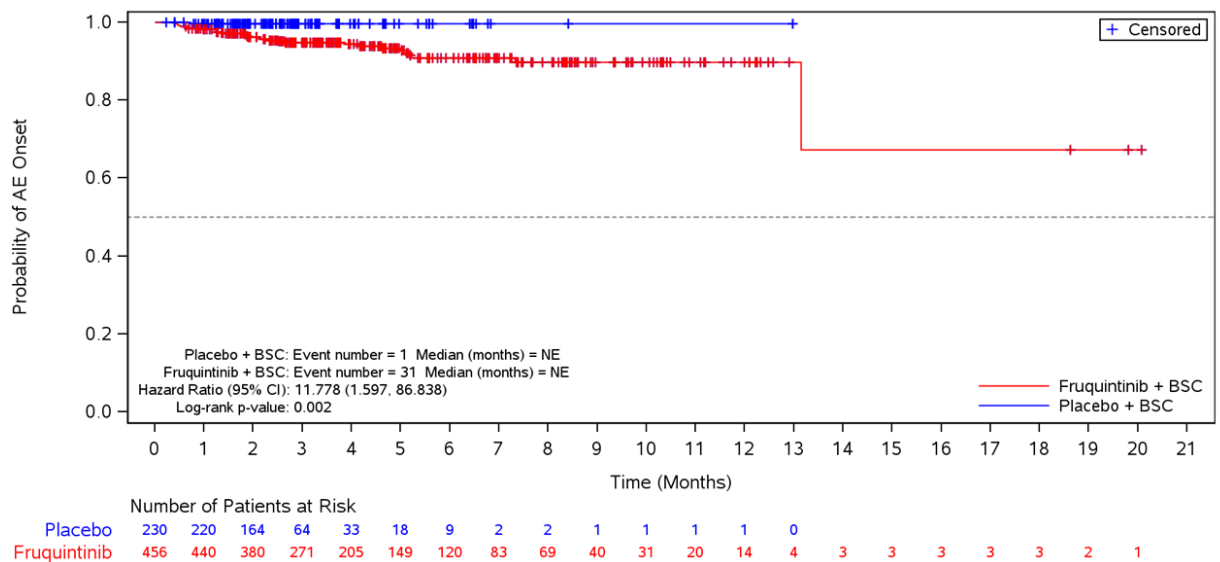


Abbildung 4-132: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (NCI CTCAE-Grad  $\geq 3$ )

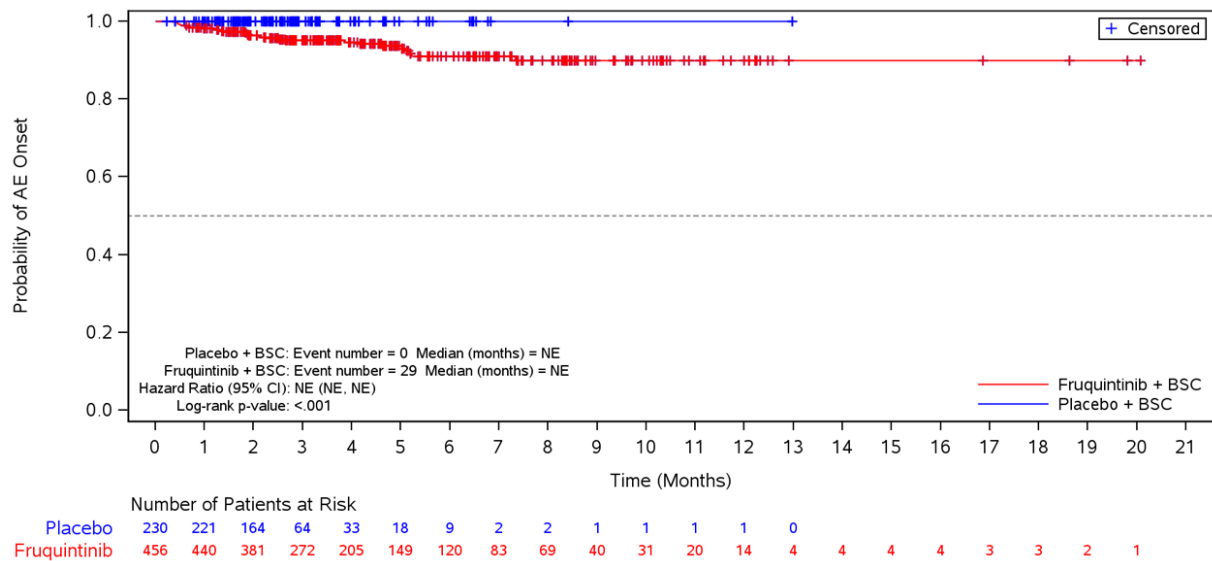


Abbildung 4-133: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Hand-Fuß-Syndrom (NCI CTCAE-Grad  $\geq 3$ )

### **Schwerwiegende UE – Gesamtrate**

Im Fruquintinib+BSC-Arm wurde bei 171 Patienten (37,5 %) und im Placebo+BSC-Arm bei 88 Patienten (38,3 %) ein schwerwiegendes UE dokumentiert. Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Fruquintinib (HR [95 %-KI]: 0,69 [0,53; 0,898];  $p=0,009$ ). Die mediane Zeit bis zum Ereignis lag bei Patienten, die mit Fruquintinib in Kombination mit BSC behandelt wurden, bei 9,2 Monaten und wurde bei Patienten, die Placebo in Kombination mit BSC erhalten haben, nicht erreicht (Tabelle 4-52, Abbildung 4-134).

Ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse waren im Fruquintinib+BSC-Arm 154 Patienten (33,8 %) und im Placebo+BSC-Arm bei 72 Patienten (31,3 %) von einem schwerwiegenden UE betroffen. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 0,77 [0,58; 1,03];  $p=0,102$ ). Die mediane Zeit bis zum Ereignis betrug 11,0 Monate im Fruquintinib+BSC-Arm und wurde im Placebo+BSC-Arm nicht erreicht (Tabelle 4-53, Abbildung 4-138).

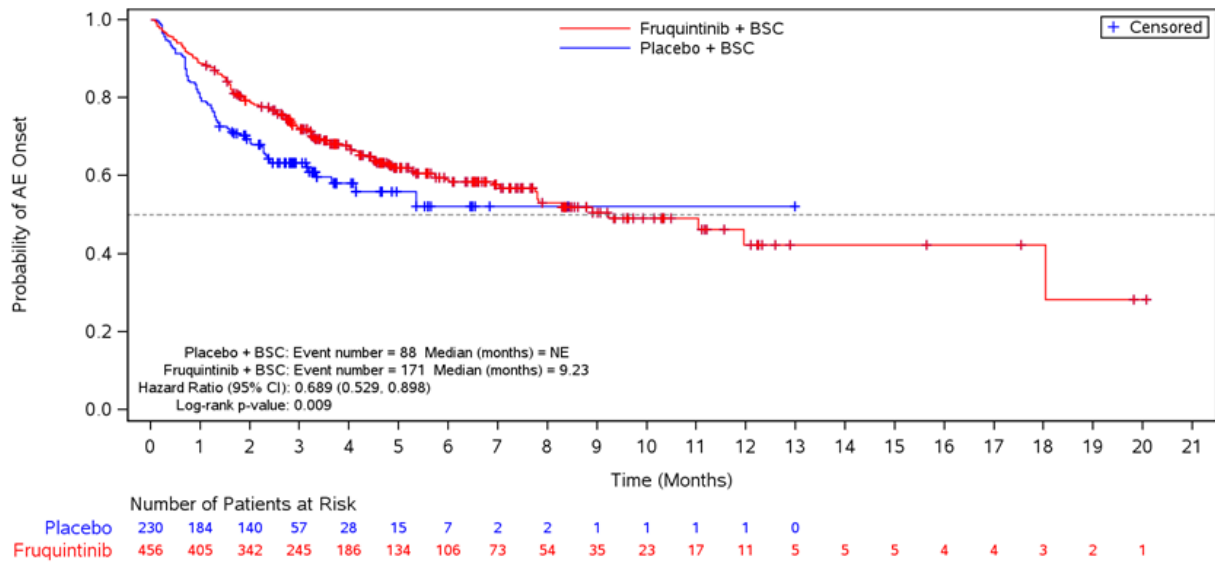


Abbildung 4-134: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses

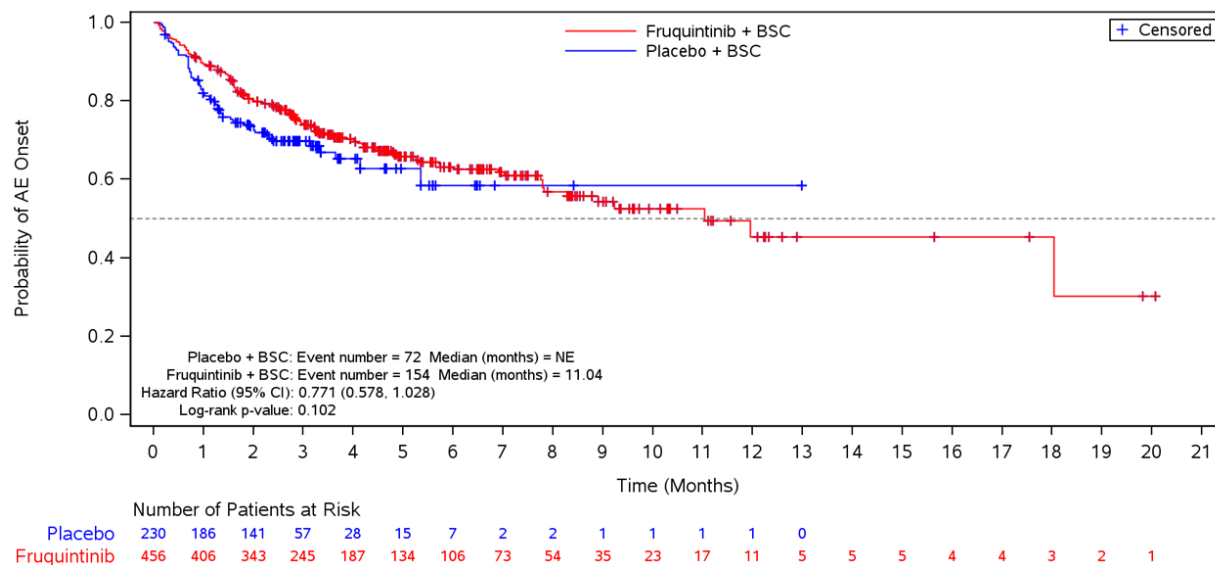


Abbildung 4-135: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses ohne erkrankungsbezogene Ereignisse

**Schwerwiegende UE – SOC/PT**

Die Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf SOC- und PT-Ebene, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Behandlungsarm auftraten, sind in Tabelle 4-56 aufgeführt.



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-56: Ergebnisse für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf SOC- und PT-Ebene bei ≥ 5 % der Patienten in einem Behandlungsarm aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: FRESCO-2 Population: Sicherheitspopulation Datenschnitt: 24. Juni 2022	Fruquintinib + BSC N=456		Placebo + BSC N=230		Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC
	Patienten mit Ereignis n (%)	Median (Monate) <sup>a</sup> [95 %-KI] <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Median (Monate) <sup>a</sup> [95 %-KI] <sup>b</sup>	HR <sup>c</sup> [95 %-KI] <sup>c</sup> ; p-Wert <sup>d</sup>
Patienten mit ≥ 1 schwerwiegenden unerwünschten Ereignis	171 (37,5)	9,2 [7,8; NE]	88 (38,3)	NE [4,1; NE]	0,69 [0,53; 0,898] 0,009
<b>Endpunkt nach MedDRA SOC/PT</b>					
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	48 (10,5)	NE [NE; NE]	38 (16,5)	NE [NE; NE]	<b>0,43 [0,27; 0,67]; &lt;0,001</b>
Krankheitsprogression	26 (5,7)	NE [NE; NE]	28 (12,2)	NE [NE; NE]	<b>0,33 [0,19; 0,57]; &lt;0,001</b>
[a] berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode [b] berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode [c] berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Regressionsmodell mit den Stratifikationsfaktoren (Vorherige Therapie mit Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) versus Regorafenib versus Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) und Regorafenib, RAS-Status (Wildtyp versus Mutation) und Dauer der metastasierten Erkrankung (≤18 Monate versus >18 Monate)) und Behandlungsgruppe als Kovariaten [d] berechnet mittels Log-rank-Test, stratifiziert nach Vorherige Therapie mit Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) versus Regorafenib versus Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) und Regorafenib, RAS-Status (Wildtyp versus Mutation) und Dauer der metastasierten Erkrankung (≤18 Monate versus >18 Monate) BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall Referenzen:					

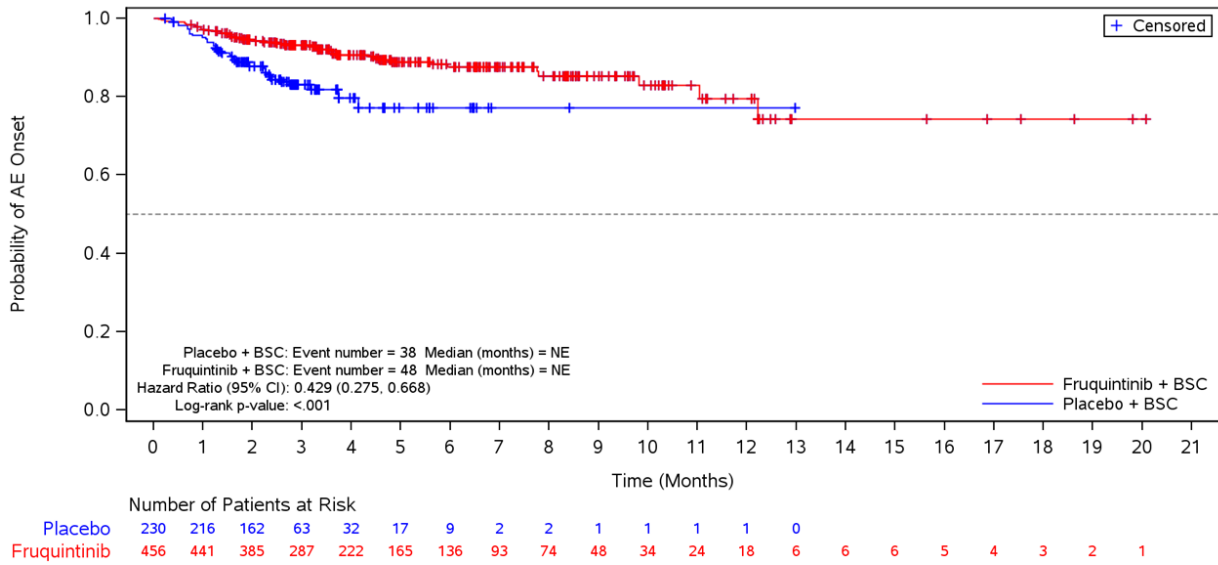


Abbildung 4-136: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Allgemeinerkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwerwiegend)

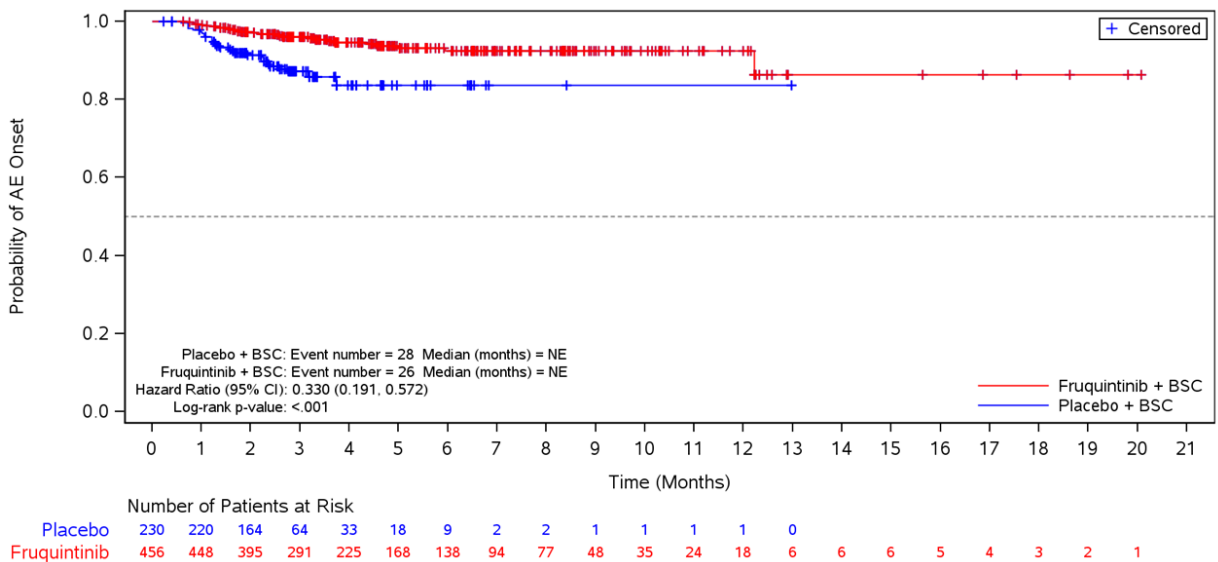


Abbildung 4-137: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Krankheitsprogression (schwerwiegend)

**UE, die zum Therapieabbruch führten – Gesamtrate**

Im Fruquintinib+BSC-Arm wurde bei 93 Patienten (20,4 %) und im Placebo+BSC-Arm bei 49 Patienten (21,3 %) ein UE dokumentiert, das zum Therapieabbruch führte. Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Fruquintinib (HR [95 %-KI]: 0,62 [0,44; 0,896]; p=0,013). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Behandlungsgruppen nicht erreicht (Tabelle 4-52, Abbildung 4-142).

Ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse waren im Fruquintinib+BSC-Arm 85 Patienten (18,6 %) und im Placebo+BSC-Arm 40 Patienten (17,4 %) von einem UE betroffen, das zum Therapieabbruch führte. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant (HR [95 %-KI]: 0,70 [0,47; 1,03]; p=0,083). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Behandlungsgruppen nicht erreicht (Tabelle 4-53, Abbildung 4-143).

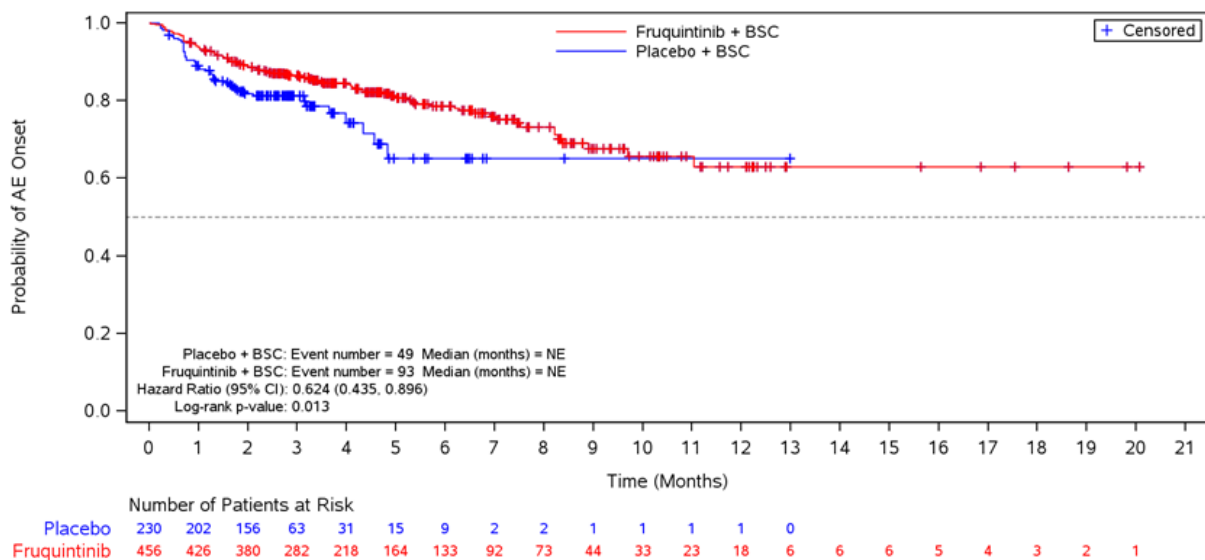


Abbildung 4-138: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, das zum Therapieabbruch führte

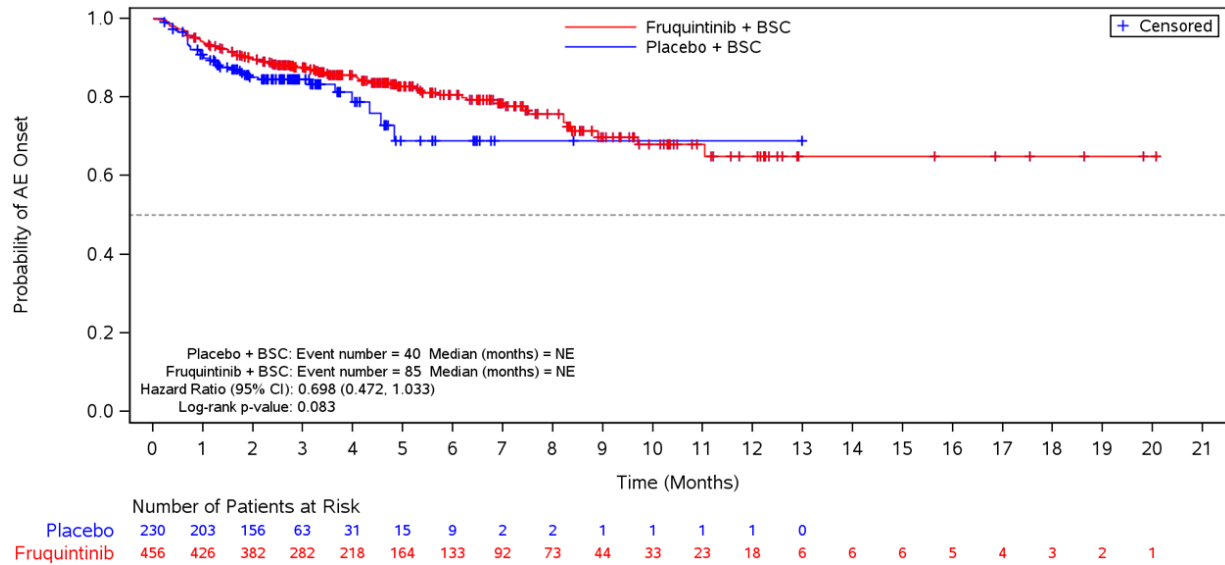


Abbildung 4-139: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, das zum Therapieabbruch führte – ohne erkrankungsbezogene Ereignisse

**UE, die zum Therapieabbruch führten – SOC/PT**

Alle unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, sind in Tabelle 4-57 aufgeführt.

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Unerwünschte Ereignisse auf SOC- und PT-Ebene, die Therapieabbruch führten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: FRESCO-2 Population: Sicherheitspopulation Datenschnitt: 24. Juni 2022	Fruquintinib + BSC N=456	Placebo + BSC N=230
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)
Patienten mit einem unerwünschten Ereignis, das zum Abbruch der Studienbehandlung führte	93 (20,4)	49 (21,3)
<b>Endpunkt nach MedDRA SOC/PT</b>		
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		
Asthenie	7 (1,5)	2 (0,9)
Krankheitsprogression	6 (1,3)	8 (3,5)
Allgemeine Beeinträchtigung der körperlichen Gesundheit	5 (1,1)	5 (2,2)
Verschlechterter Zustand	2 (0,4)	1 (0,4)
Schüttelfrost	1 (0,2)	0 (0)
Mukosale Inflammation	1 (0,2)	0 (0)

---

 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen
 

---

<b>Studie: FRESCO-2</b> <b>Population: Sicherheitspopulation</b> <b>Datenschnitt: 24. Juni 2022</b>	<b>Fruquintinib + BSC</b> <b>N=456</b>	<b>Placebo + BSC</b> <b>N=230</b>
	<b>Patienten mit Ereignis</b> <b>n (%)</b>	<b>Patienten mit Ereignis</b> <b>n (%)</b>
Fieber	1 (0,2)	0 (0)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	21 (4,6)	7 (3,0)
Bauchschmerz	3 (0,7)	0 (0)
Diarrhoe	3	(0)
Darmverschluss	2 (0,4)	1 (0,4)
Darmperforation	2 (0,4)	0 (0)
Anorektale Beschwerden	1 (0,2)	0 (0)
Gastrointestinale Blutung	1 (0,2)	0 (0)
Gastrointestinale Perforation	1 (0,2)	0 (0)
Dickdarmperforation	1 (0,2)	0 (0)
Pankreatitis	1 (0,2)	0 (0)
Rektale Blutung	1 (0,2)	0 (0)
Rektale Perforation	1 (0,2)	0 (0)
Dünndarmverschluss	1 (,2)	0 (0)
Dünndarmperforation	1 (0,2)	0 (0)
Stomatitis	1 (0,2)	0 (0)
Subileus	1 (0,2)	1 (0,4)
Bauchblähung	0 (0)	1 (0,4)
Aszites	0 (0)	1 (0,4)
Ileus	0 (0)	2 (0,9)
Obere gastrointestinale Blutung	0 (0)	1 (0,4)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	8 (1,8)	2 (0,9)
Rückenmarkskompression	2 (0,4)	1 (0,4)
Hirnblutung	1 (0,2)	0 (0)
Hirnfarkt	1 (0,2)	0 (0)
Zerebrovaskuläre Erkrankung	1 (0,2)	0 (0)
Enzephalopathie	1 (0,2)	0 (0)
Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom	1 (0,2)	0 (0)
Transitorische ischämische Attacke	1 (0,2)	0 (0)
Ischämischer Schlaganfall	0 (0)	1 (0,4)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	8 (1,8)	7 (3,0)
Lungenembolie	4 (0,9)	0 (0)
Dyspnoe	2 (0,4)	3 (1,3)

<b>Studie: FRESCO-2</b> <b>Population: Sicherheitspopulation</b> <b>Datenschnitt: 24. Juni 2022</b>	<b>Fruquintinib + BSC</b> <b>N=456</b>	<b>Placebo + BSC</b> <b>N=230</b>
	<b>Patienten mit Ereignis</b> <b>n (%)</b>	<b>Patienten mit Ereignis</b> <b>n (%)</b>
Akutes Lungenversagen	1 (0,2)	0 (0)
Pneumothorax	1 (0,2)	0 (0)
Bronchopleurale Fistel	0 (0)	1 (0,4)
Pneumonitis	0 (0)	1 (0,4)
Atemstörung	0 (0)	1 (0,4)
Atemversagen	0 (0)	1 (0,4)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<b>6 (1,3)</b>	<b>2 (0,9)</b>
Bronchopulmonale Aspergillose	1 (0,2)	0 (0)
Fournier-Gangrän	1 (0,2)	0 (0)
Perirektaler Abszess	1 (0,2)	0 (0)
Pneumonie	1 (0,2)	0 (0)
Septischer Schock	1 (0,2)	0 (0)
Harnwegsinfekt	1 (0,2)	1 (0,4)
COVID-19	0 (0)	1 (0,4)
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	<b>6 (1,3)</b>	<b>0 (0)</b>
Proteinurie	4 (0,9)	0 (0)
Hydronephrose	1 (0,2)	0 (0)
Vesiko-kutane Fistel	1 (0,2)	0 (0)
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	<b>4 (0,9)</b>	<b>6 (2,6)</b>
Biliäre Obstruktion	1 (0,2)	0 (0)
Cholestase	1 (0,2)	0 (0)
Leberversagen	1 (0,2)	1 (0,4)
Abnormale Leberfunktion	1 (0,2)	1 (0,4)
Cholangitis	0 (0)	2 (0,9)
Hyperbilirubinämie	0 (0)	1 (0,4)
Gelbsucht	0 (0)	1 (0,4)
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>	<b>4 (0,9)</b>	<b>0 (0)</b>
Hand-Fuß-Syndrom	3 (0,7)	0 (0)
Ausschlag	1 (0,2)	0 (0)
<b>Gefäßerkrankungen</b>	<b>4 (0,9)</b>	<b>0 (0)</b>
Bluthochdruck	2 (0,4)	0 (0)
Tiefe Venenthrombose	1 (0,2)	0 (0)
Hypertensive Krise	1 (0,2)	0 (0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>Studie: FRESCO-2</b> <b>Population: Sicherheitspopulation</b> <b>Datenschnitt: 24. Juni 2022</b>	<b>Fruquintinib + BSC</b> <b>N=456</b>	<b>Placebo + BSC</b> <b>N=230</b>
	<b>Patienten mit Ereignis</b> <b>n (%)</b>	<b>Patienten mit Ereignis</b> <b>n (%)</b>
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>	3 (0,7)	1 (0,4)
Rückenschmerz	1 (0,2)	0 (0)
Fistel	1 (0,2)	0 (0)
Muskelschwäche	1 (0,2)	0 (0)
Wirbelsäulenschmerzen	0 (0)	1 (0,4)
<b>Untersuchungen</b>	2 (0,4)	2 (0,9)
Alanin-Aminotransferase erhöht	1 (0,2)	1 (0,4)
Bilirubin erhöht	1 (0,2)	0 (0)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	0 (0)	1 (0,4)
Abnormaler Leberfunktionstest	0 (0)	1 (0,4)
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	2 (0,4)	3 (1,3)
Verringerter Appetit	1 (0,2)	1 (0,4)
Dehydrierung	1 (0,2)	0 (0)
Zelltod	0 (0)	1 (0,4)
Hypovolämie	0 (0)	1 (0,4)
<b>Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>	2 (0,4)	1 (0,4)
Meningeosis neoplastica	1 (0,2)	0 (0)
Tumorschmerz	1 (0,2)	0 (0)
Neoplastische Progression	0 (0)	1 (0,4)
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	1 (0,2)	0 (0)
Thrombozytopenie	1 (0,2)	0 (0)
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	1 (0,2)	0 (0)
Gelenkverletzung	1 (0,2)	0 (0)
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	1 (0,2)	0 (0)
Verwirrtheit	1 (0,2)	0 (0)
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	1 (0,2)	0 (0)
Intermenstruelle Blutung	1 (0,2)	0 (0)
<b>Herzkrankungen</b>	0 (0)	3 (1,3)
Akuter Herzinfarkt	0 (0)	1 (0,4)
Herzstillstand	0 (0)	1 (0,4)
Kongestive Herzinsuffizienz	0 (0)	1 (0,4)

**UE, die zum Tod führten – Gesamtrate**

Im Fruquintinib+BSC-Arm wurde bei 48 Patienten (10,5 %) und im Placebo+BSC-Arm bei 45 Patienten (19,6 %) ein UE dokumentiert, das zum Tod führte. Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE, das zum Tod führte, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Fruquintinib (HR [95 %-KI]: 0,34 [0,23; 0,53]; p=<0,001). Die mediane Zeit bis zum Ereignis wurde in beiden Behandlungsgruppen nicht erreicht (Tabelle 4-52, Abbildung 4-140).

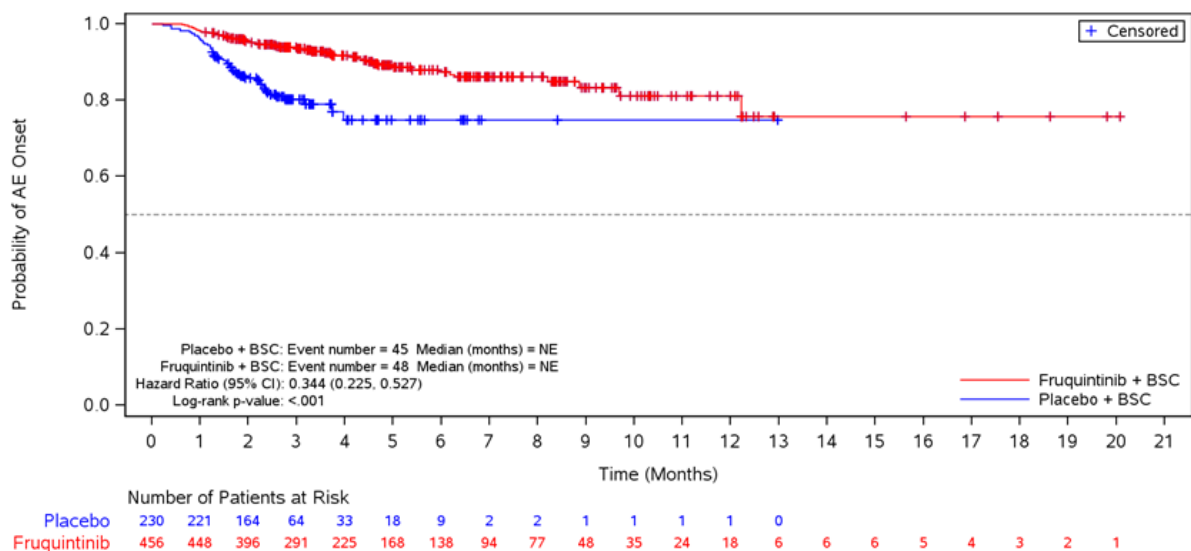


Abbildung 4-140: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses, das zum Tod führte

**UE, die zum Tod führten – SOC/PT**

Alle unerwünschten Ereignisse, die zum Tod führten, sind in Tabelle 4-58 aufgeführt.

Tabelle 4-58: Ergebnisse für UE, die zum Tod führten, aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: FRESKO-2 Population: Sicherheitspopulation Datenschnitt: 24. Juni 2022	Fruquintinib + BSC N=456	Placebo + BSC N=230
	Patienten mit Ereignis n (%)	Patienten mit Ereignis n (%)
Patienten mit einem unerwünschten Ereignis, das zum Tod führte	48 (10,5)	45 (19,6)
<b>Endpunkt nach MedDRA SOC/PT</b>		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	32 (7,0)	34 (14,8)
Krankheitsprogression	26 (5,7)	27 (11,7)



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

<b>Studie: FRESCO-2</b> <b>Population: Sicherheitspopulation</b> <b>Datenschnitt: 24. Juni 2022</b>	<b>Fruquintinib + BSC</b> <b>N=456</b>	<b>Placebo + BSC</b> <b>N=230</b>
	<b>Patienten mit Ereignis</b> <b>n (%)</b>	<b>Patienten mit Ereignis</b> <b>n (%)</b>
Patienten mit einem unerwünschten Ereignis, das zum Tod führte	48 (10,5)	45 (19,6)
<b>Endpunkt nach MedDRA SOC/PT</b>		
Verschlechterter Zustand	2 (0,4)	1 (0,4)
Allgemeine Beeinträchtigung der körperlichen Gesundheit	2 (0,9)	2 (0,4)
Tod	1 (0,2)	2 (0,4)
Multiorganversagen	1 (0,2)	1 (0,4)
Plötzlicher Tod	0 (0)	1 (0,4)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	5 (1,1)	1 (0,4)
Pneumonie	3 (0,7)	0 (0)
Sepsis	1 (0,2)	0 (0)
Septischer Schock	1 (0,2)	0 (0)
COVID-19	0 (0)	1 (0,4)
<b>Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>	3 (0,7)	2 (0,4)
Metastasierter Lungenkrebs	1 (0,2)	0 (0)
Lebermetastasen	1 (0,2)	0 (0)
Tumorinvasion	1 (0,2)	0 (0)
Maligne neoplastische Progression	0 (0)	1 (0,4)
Neoplastische Progression	0 (0)	1 (0,4)
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	3 (0,7)	4 (1,7)
Akutes Lungenversagen	1 (0,2)	0 (0)
Pneumothorax	1 (0,2)	0 (0)
Lungenembolie	1 (0,2)	0 (0)
Dyspnoe	0 (0)	1 (0,4)
Interstitielle Lungenerkrankung	0 (0)	1 (0,4)
Atemstörung	0 (0)	1 (0,4)
Atemversagen	0 (0)	1 (0,4)
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	2 (0,4)	1 (0,4)
Intestinale Perforation	1 (0,2)	0 (0)
Subileus	1 (0,2)	0 (0)
Intestinale Obstruktion	0 (0)	1 (0,4)
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	2 (0,4)	2 (0,9)
Biliäre Obstruktion	1 (0,2)	0 (0)

<b>Studie: FRESCO-2</b> <b>Population: Sicherheitspopulation</b> <b>Datenschnitt: 24. Juni 2022</b>	<b>Fruquintinib + BSC</b> <b>N=456</b>	<b>Placebo + BSC</b> <b>N=230</b>
	<b>Patienten mit Ereignis</b> <b>n (%)</b>	<b>Patienten mit Ereignis</b> <b>n (%)</b>
Patienten mit einem unerwünschten Ereignis, das zum Tod führte	48 (10,5)	45 (19,6)
<b>Endpunkt nach MedDRA SOC/PT</b>		
Leberversagen	1 (0,2)	1 (0,4)
Abnormale Leberfunktion	0 (0)	1 (0,4)
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	1 (0,2)	0 (0)
Enzephalopathie	1 (0,2)	0 (0)
<b>Herzerkrankungen</b>		
Herzstillstand	30 (8,4)	21 (5,8)

***AESI-Kategorien – Gesamtrate***

Die Ergebnisse zu den Gesamtraten der AESI (unabhängig des Schweregrads), nicht schweren AESI (NCI CTCAE-Grad  $\leq 2$ ), schweren AESI (NCI CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) sowie schwerwiegenden AESI, sind in Tabelle 4-59 zusammengefasst.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Sicherheit aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Gesamtraten für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)

Studie: FRESCO-2 Population: Sicherheitspopulation Datenschnitt: 24.06.2022	Fruquintinib + BSC N=456		Placebo + BSC N=230		Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC
	Patienten mit Ereignis n (%)	Median (Monate) <sup>a</sup> [95 %-KI] <sup>b</sup>	Patienten mit Ereignis n (%)	Median (Monate) <sup>a</sup> [95 %-KI] <sup>b</sup>	HR <sup>c</sup> [95 %-KI] <sup>c</sup> p-Wert <sup>d</sup>
<b>Dermatologische Toxizität</b>					
Patienten mit ≥ 1 UE	157 (34,4)	13,1 [13,1; NE]	27 (11,7)	NE [NE; NE]	2,99 [1,99; 4,51]; <0,001
Patienten mit ≥ 1 UE, NCI CTCAE Grad ≤ 2	151 (33,1)	13,6 [13,6; NE]	26 (11,3)	NE [NE; NE]	2,97 [1,95; 4,50]; <0,001
Patienten mit ≥ 1 UE, NCI CTCAE Grad ≥ 3	31 (6,8)	NE [NE; NE]	1 (0,4)	NE [13,1; NE]	11,78 [1,60; 86,84]; 0,002
Patienten mit ≥ 1 schwerwiegenden UE	2 (0,4)	NE [13,1; NE]	0	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]; 0,471
<b>Bluthochdruck</b>					
Patienten mit ≥ 1 UE	175 (38,4)	NE [7,4; NE]	20 (8,7)	NE [NE; NE]	4,85 [3,05; 7,71]; <0,001
Patienten mit ≥ 1 UE, NCI CTCAE Grad ≤ 2	144 (31,6)	NE [NE; NE]	18 (7,8)	NE [NE; NE]	4,11 [2,51; 6,71]; <0,001
Patienten mit ≥ 1 UE, NCI CTCAE Grad ≥ 3	64 (14,0)	NE [NE; NE]	2 (0,9)	NE [NE; NE]	16,62 [4,07; 67,94]; <0,001
Patienten mit ≥ 1 schwerwiegenden UE	8 (1,8)	NE [NE; NE]	0	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]; 0,050
<b>Schilddrüsenfunktionsfunktion</b>					
Patienten mit ≥ 1 UE	123 (27,0)	NE [9,3; NE]	4 (1,7)	NE [NE; NE]	13,36 [4,93; 36,25]; <0,001
Patienten mit ≥ 1 UE, NCI CTCAE Grad ≤ 2	121 (26,5)	NE [9,3; NE]	4 (1,7)	NE [NE; NE]	13,23 [4,87; 35,88]; <0,001
Patienten mit ≥ 1 UE, NCI CTCAE Grad ≥ 3	2 (0,4)	NE [NE; NE]	0 (0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]; 0,602
Patienten mit ≥ 1 schwerwiegenden UE	1 (0,2)	NE [NE; NE]	0 (0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]; 0,495
<b>Proteinurie</b>					

## Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Patienten mit $\geq 1$ UE	80 (17,5)	NE [13,6; NE]	12 (5,2)	NE [NE; NE]	2,86 [1,55; 5,26]; <0,001
Patienten mit $\geq 1$ UE, NCI CTCAE Grad $\leq 2$	77 (16,9)	NE [13,6; NE]	11 (4,8)	NE [NE; NE]	2,96 [1,57; 5,59]; <0,001
Patienten mit $\geq 1$ UE, NCI CTCAE Grad $\geq 3$	8 (1,8)	NE [NE; NE]	2 (0,9)	NE [NE; NE]	1,80 [0,38; 8,53]; 0,450
Patienten mit $\geq 1$ schwerwiegenden UE	1 (0,2)	NE [NE; NE]	0 (0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]; 0,523
<b>Abnormale Leberfunktion</b>					
Patienten mit $\geq 1$ UE	113 (24,8)	NE [NE; NE]	44 (19,1)	NE [NE; NE]	1,05 [0,74; 1,50]; 0,777
Patienten mit $\geq 1$ UE, NCI CTCAE Grad $\leq 2$	104 (22,8)	NE [NE; NE]	39 (17,0)	NE [NE; NE]	1,08 [0,75; 1,57]; 0,670
Patienten mit $\geq 1$ UE, NCI CTCAE Grad $\geq 3$	38 (8,3)	NE [NE; NE]	21 (9,1)	10,2 [NE; NE]	0,67 [0,39; 1,16]; 0,139
Patienten mit $\geq 1$ schwerwiegenden UE	11 (2,4)	NE [NE; NE]	11 (4,8)	NE [NE; NE]	0,43 [0,18; 0,99]; 0,041
<b>Blutungen</b>					
Patienten mit $\geq 1$ UE	65 (14,3)	NE [NE; NE]	22 (9,6)	NE [5,7; NE]	1,18 [0,72; 1,92]; 0,507
Patienten mit $\geq 1$ UE, NCI CTCAE Grad $\leq 2$	60 (13,2)	NE [NE; NE]	18 (7,8)	NE [5,7; NE]	1,37 [0,81; 2,35]; 0,206
Patienten mit $\geq 1$ UE, NCI CTCAE Grad $\geq 3$	8 (1,8)	NE [NE; NE]	4 (1,7)	NE [NE; NE]	0,49 [0,14; 1,73]; 0,309
Patienten mit $\geq 1$ schwerwiegenden UE	10 (2,2)	NE [NE; NE]	4 (1,7)	NE [NE; NE]	0,69 [0,21; 2,29]; 0,598
<b>Infektionen</b>					
Patienten mit $\geq 1$ UE	96 (21,1)	17,5 [11,5; NE]	29 (12,6)	NE [5,8; NE]	1,15 [0,75; 1,77]; 0,438
Patienten mit $\geq 1$ UE, NCI CTCAE Grad $\leq 2$	80 (17,5)	17,5 [11,5; NE]	21 (9,1)	NE [5,8; NE]	1,25 [0,76; 2,06]; 0,296
Patienten mit $\geq 1$ UE, NCI CTCAE Grad $\geq 3$	30 (6,6)	NE [NE; NE]	13 (5,7)	NE [NE; NE]	0,80 [0,41; 1,57]; 0,560
Patienten mit $\geq 1$ schwerwiegenden UE	25 (5,5)	NE [NE; NE]	12 (5,2)	NE [NE; NE]	0,70 [0,34; 1,43]; 0,379
<b>Embolische und thrombotische Ereignisse</b>					
Patienten mit $\geq 1$ UE	21 (4,6)	NE [NE; NE]	5 (2,2)	NE [NE; NE]	1,28 [0,47; 3,49]; 0,584
Patienten mit $\geq 1$ UE, NCI CTCAE Grad $\leq 2$	8 (1,8)	NE [NE; NE]	3 (1,3)	NE [NE; NE]	0,86 [0,22; 3,40]; 0,894
Patienten mit $\geq 1$ UE, NCI CTCAE Grad $\geq 3$	14 (3,1)	NE [NE; NE]	2 (1,9)	NE [NE; NE]	2,09 [0,46; 9,49]; 0,316
Patienten mit $\geq 1$ schwerwiegenden UE	8 (1,8)	NE [NE; NE]	2 (0,9)	NE [NE; NE]	1,16 [0,23; 5,77]; 0,827
<b>Gastrointestinale Perforation</b>					

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Patienten mit $\geq 1$ UE	16 (3,5)	NE [NE; NE]	1 (0,4)	NE [NE; NE]	4,71 [0,61; 36,47]; 0,094
Patienten mit $\geq 1$ UE, NCI CTCAE Grad $\leq 2$	6 (1,3)	NE [NE; NE]	1 (0,4)	NE [NE; NE]	1,94 [0,22; 16,74]; 0,532
Patienten mit $\geq 1$ UE, NCI CTCAE Grad $\geq 3$	10 (2,2)	NE [NE; NE]	1 (0,4)	NE [NE; NE]	2,71 [0,33; 22,19]; 0,313
Patienten mit $\geq 1$ schwerwiegenden UE	11 (2,4)	NE [NE; NE]	1 (0,4)	NE [NE; NE]	3,26 [0,41; 26,23]; 0,222
<b>Verringerte linksventrikuläre Ejektionsfraktion</b>					
Patienten mit $\geq 1$ UE	5 (1,1)	NE [NE; NE]	6 (2,6)	NE [NE; NE]	0,32 [0,10; 1,08]; 0,062
Patienten mit $\geq 1$ UE, NCI CTCAE Grad $\leq 2$	2 (0,4)	NE [NE; NE]	4 (1,7)	NE [NE; NE]	0,14 [0,02; 0,83]; 0,023
Patienten mit $\geq 1$ UE, NCI CTCAE Grad $\geq 3$	4 (0,9)	NE [NE; NE]	2 (0,9)	NE [NE; NE]	0,81 [0,14; 4,51]; 0,781
Patienten mit $\geq 1$ schwerwiegenden UE	3 (0,7)	NE [NE; NE]	1 (0,4)	NE [NE; NE]	1,09 [0,11; 10,87]; 0,996
<p>[a] berechnet mittels Kaplan-Meier-Methode</p> <p>[b] berechnet mittels Brookmeyer-Crowley-Methode</p> <p>[c] berechnet mittels unstratifiziertem Cox-Regressionsmodell mit den Stratifikationsfaktoren (Vorherige Therapie mit Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) versus Regorafenib versus Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) und Regorafenib, RAS-Status (Wildtyp versus Mutation) und Dauer der metastasierten Erkrankung (<math>\leq 18</math> Monate versus <math>&gt; 18</math> Monate)) und Behandlungsgruppe als Kovariaten</p> <p>[d] berechnet mittels Log-rank-Test, stratifiziert nach Vorherige Therapie mit Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) versus Regorafenib versus Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) und Regorafenib, RAS-Status (Wildtyp versus Mutation) und Dauer der metastasierten Erkrankung (<math>\leq 18</math> Monate versus <math>&gt; 18</math> Monate)</p> <p>BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; NE: nicht erreicht</p> <p>Referenzen:</p>					

*AESI-Kategorie dermatologische Toxizität*

Ein AESI der Kategorie dermatologische Toxizität wurde bei 157 Patienten (34,4 %) im Fruquintinib+BSC-Arm und bei 27 Patienten (11,7 %) im Placebo+BSC-Arm beobachtet. Der Unterschied in Bezug auf das erste Auftreten von dermatologische Toxizität war statistisch signifikant zum Nachteil von Fruquintinib (HR [95 %-KI]: 2,99 [1,99; 4,51];  $p < 0,001$ ). Der überwiegende Anteil entfiel auf Ereignisse des NCI CTCAE-Grads 1 oder 2 (151 Patienten bzw. 33,1 % und 26 Patienten bzw. 11,3 %). Die Hazard Ratio für nicht schwere UE betrug 2,97 (95 %-KI: [1,95; 4,50];  $p < 0,001$ ). Dermatologische Toxizität des NCI-CTCAE-Grads  $\geq 3$  trat bei 31 Patienten Fruquintinib+BSC-Arm (6,5 %) und einem Patienten (0,4 %) im Placebo+BSC-Arm auf (HR [95 %-KI]: 11,78 [1,60; 86,84];  $p = 0,002$ ), und bei zwei Patienten (0,4 %), die mit Fruquintinib behandelt wurden, wurde ein entsprechendes schwerwiegendes Ereignis dokumentiert (HR [95 %-KI]: n.b. [n.b.; n.b.];  $p = 0,471$ ).

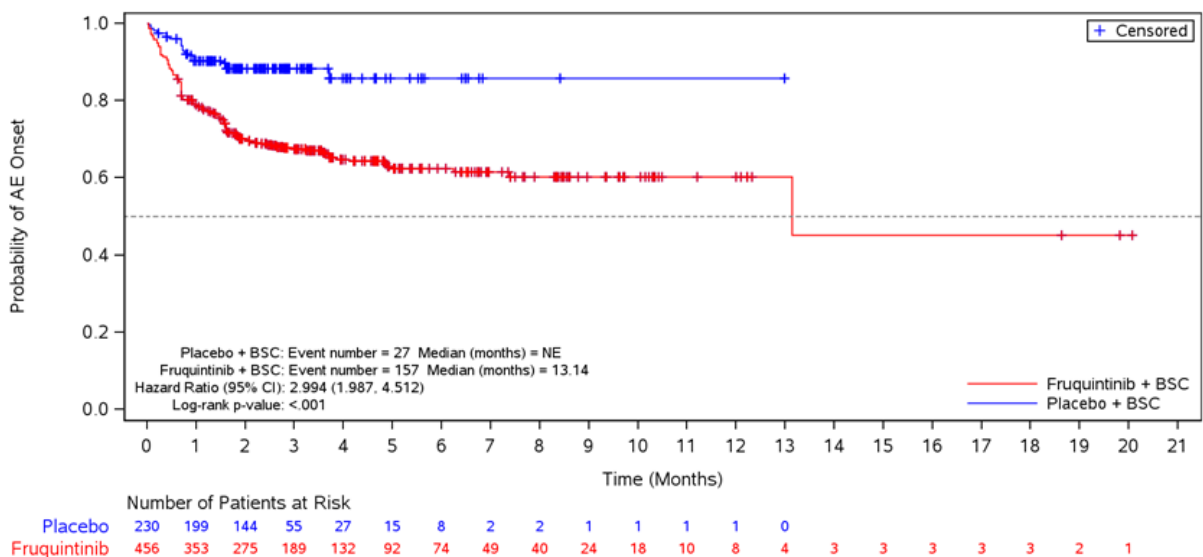


Abbildung 4-141: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Dermatologische Toxizität

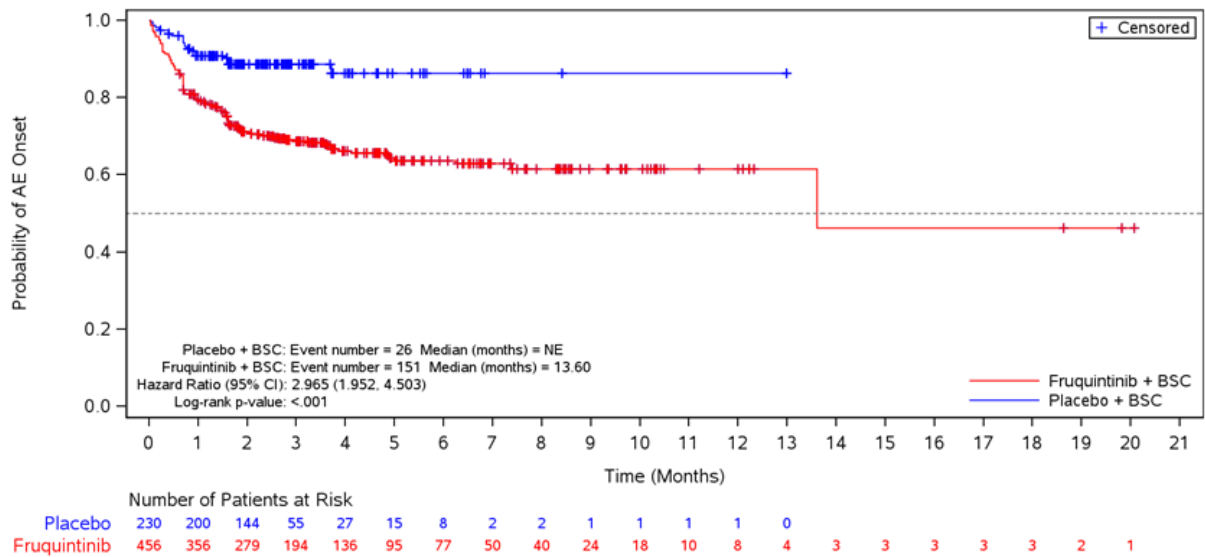


Abbildung 4-142: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Dermatologische Toxizität (NCI CTCAE Grad ≤ 2)

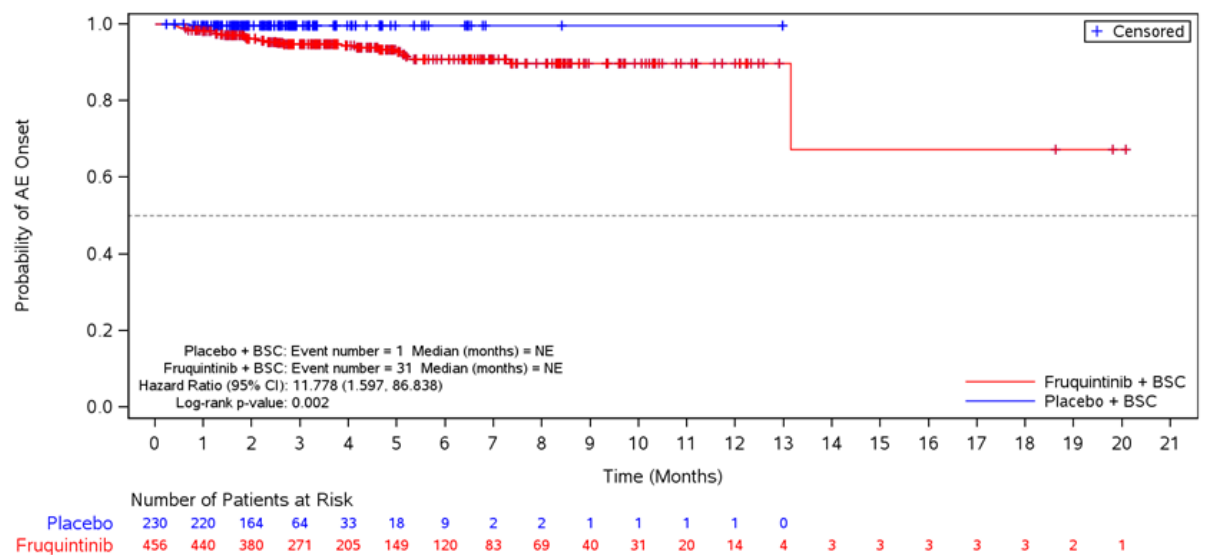


Abbildung 4-143: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Dermatologische Toxizität (NCI CTCAE Grad ≥ 3)

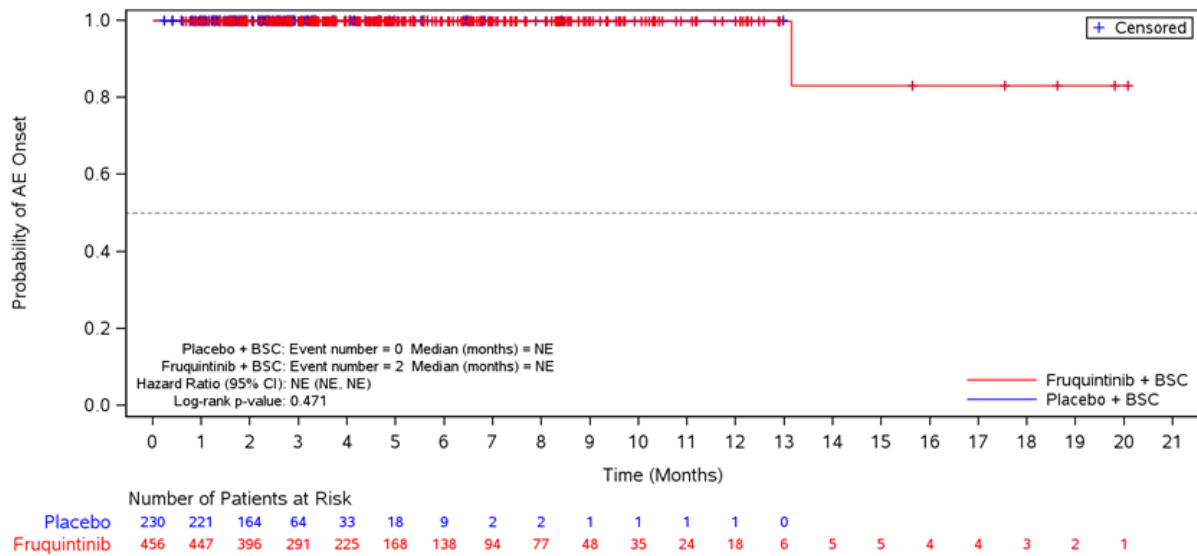


Abbildung 4-144: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Dermatologische Toxizität (schwerwiegend)

#### *AESI-Kategorie Bluthochdruck*

Ein AESI der Kategorie Bluthochdruck wurde bei 175 Patienten (38,4 %) im Fruquintinib+BSC-Arm und bei 20 Patienten (8,7 %) im Placebo+BSC-Arm beobachtet. Der Unterschied in Bezug auf das erste Auftreten von Bluthochdruck war statistisch signifikant zum Nachteil von Fruquintinib (HR [95 %-KI]: 4,85 [3,05; 7,71];  $p < 0,001$ ). Der überwiegende Anteil entfiel auf Ereignisse des NCI CTCAE-Grads 1 oder 2 (144 Patienten bzw. 31,6 % und 18 Patienten bzw. 7,8 %). Die Hazard Ratio für nicht UE betrug 4,11 (95 %-KI: [2,51; 6,71];  $p < 0,001$ ). Bluthochdruck des NCI-CTCAE-Grads  $\geq 3$  trat bei 64 Patienten Fruquintinib+BSC-Arm (14,0 %) und zwei Patienten (0,9 %) im Placebo+BSC-Arm auf (HR [95 %-KI]: 16,62 [4,07; 67,94];  $p < 0,001$ ), und bei acht Patienten (1,8 %), die mit Fruquintinib behandelt wurden, wurde ein entsprechendes schwerwiegendes Ereignis dokumentiert (HR [95 %-KI]: n.b. [n.b.; n.b.];  $p = 0,050$ ).



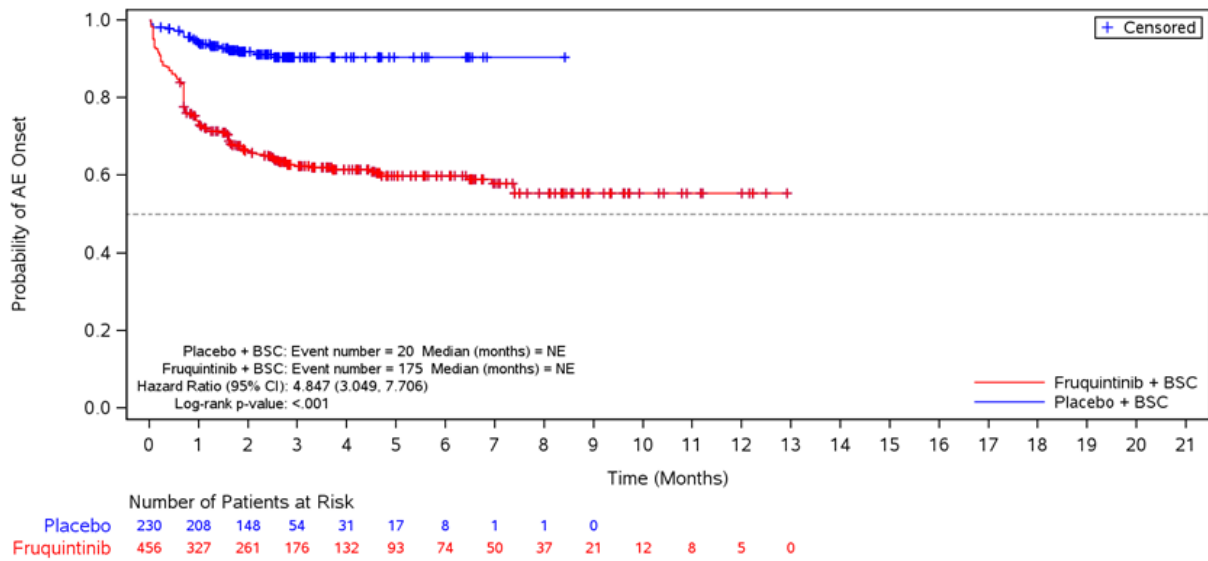


Abbildung 4-145: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Bluthochdruck

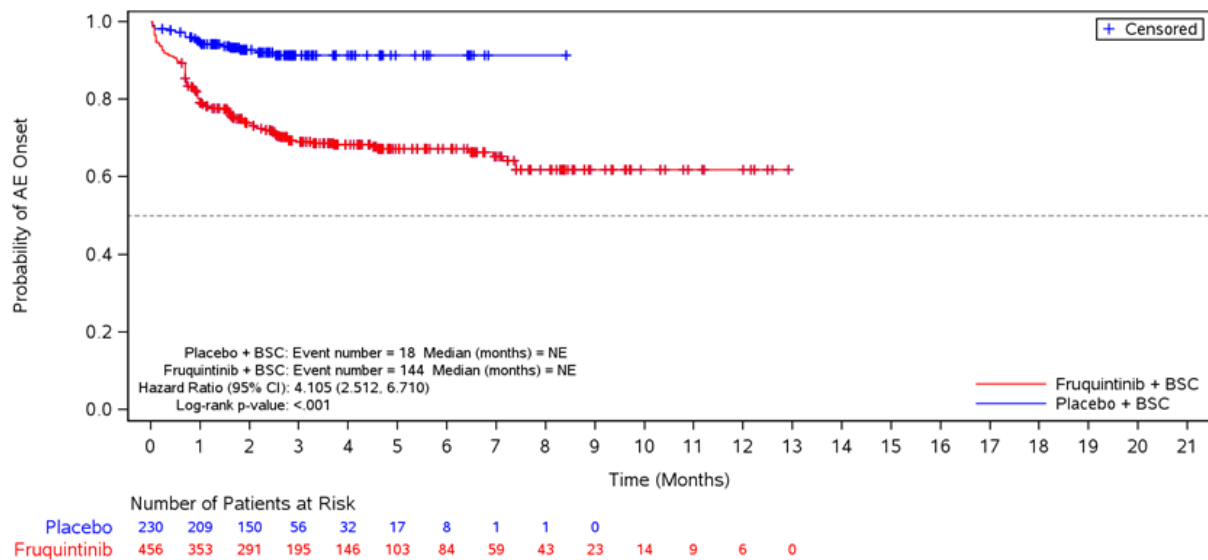


Abbildung 4-146: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Bluthochdruck (NCI CTCAE Grad ≤ 2)

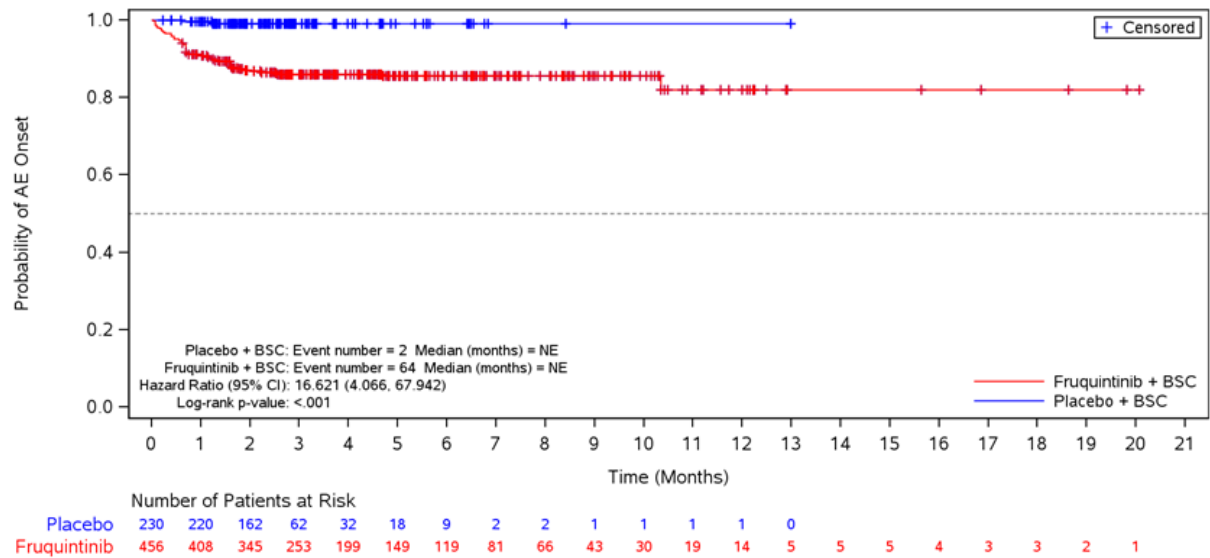


Abbildung 4-147: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Bluthochdruck (NCI CTCAE Grad ≥ 3)

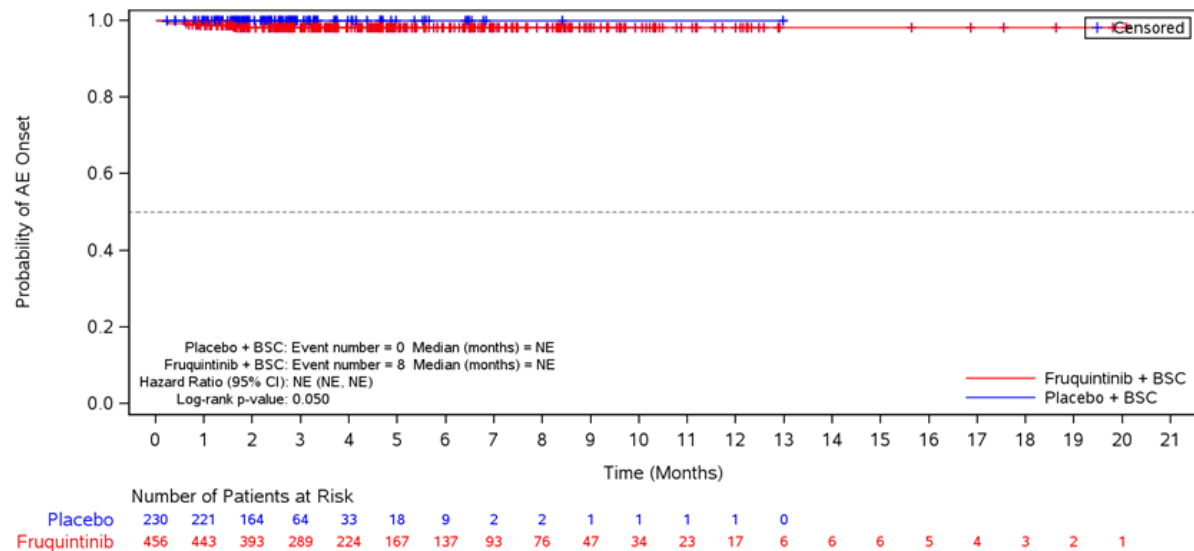


Abbildung 4-148: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Bluthochdruck (schwerwiegend)

*AESI-Kategorie Schilddrüsenfehlfunktion*

Ein AESI der Kategorie Schilddrüsenfehlfunktion wurde bei 123 Patienten (27,0 %) im Fruquintinib+BSC-Arm und bei 4 Patienten (1,7 %) im Placebo+BSC-Arm beobachtet. Der

Unterschied in Bezug auf das erste Auftreten einer Schilddrüsenfehlfunktion war statistisch signifikant zum Nachteil von Fruquintinib (HR [95 %-KI]: 13,36 [4,93; 36,25];  $p < 0,001$ ). Der überwiegende Anteil entfiel auf Ereignisse des NCI CTCAE-Grads 1 oder 2 (121 Patienten bzw. 26,5 % und 4 Patienten bzw. 1,7 %). Die Hazard Ratio für nicht UE betrug 13,23 (95 %-KI: [4,87; 35,88];  $p < 0,001$ ). Eine Schilddrüsenfehlfunktion des NCI-CTCAE-Grads  $\geq 3$  trat im Fruquintinib+BSC-Arm bei zwei Patienten (0,4 %), eine schwerwiegende Schilddrüsenfehlfunktion bei einem Patienten (0,2 %) auf. Unter Placebo wurden entsprechende Ereignisse nicht beobachtet. Die zugehörigen Hazard Ratios waren somit nicht berechenbar.

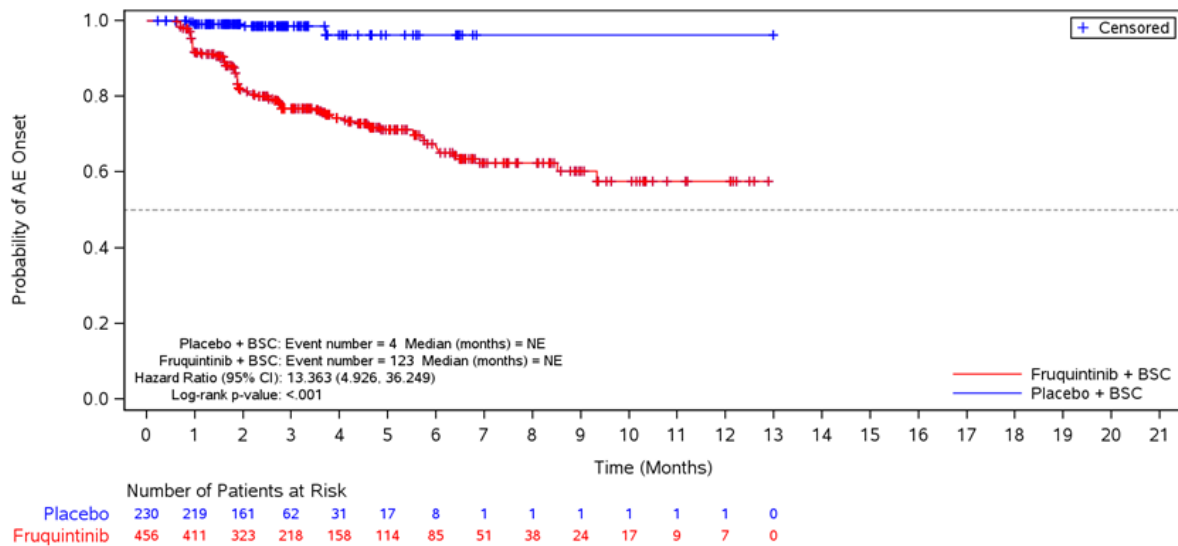


Abbildung 4-149: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Schilddrüsenfehlfunktion

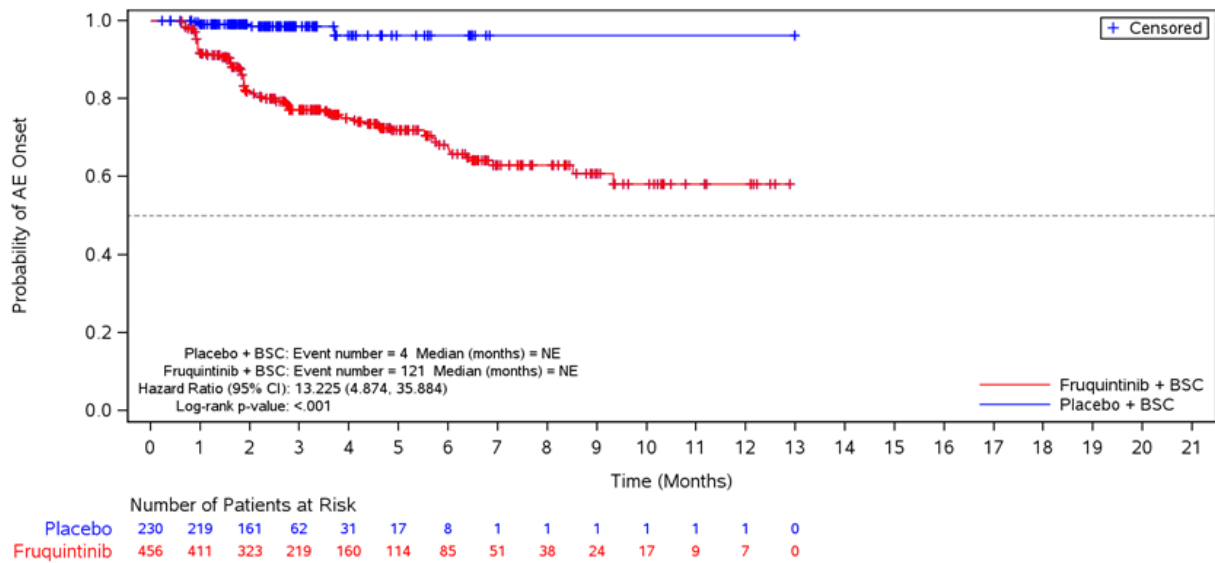


Abbildung 4-150: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Schilddrüsenfehlfunktion (NCI CTCAE Grad  $\leq 2$ )

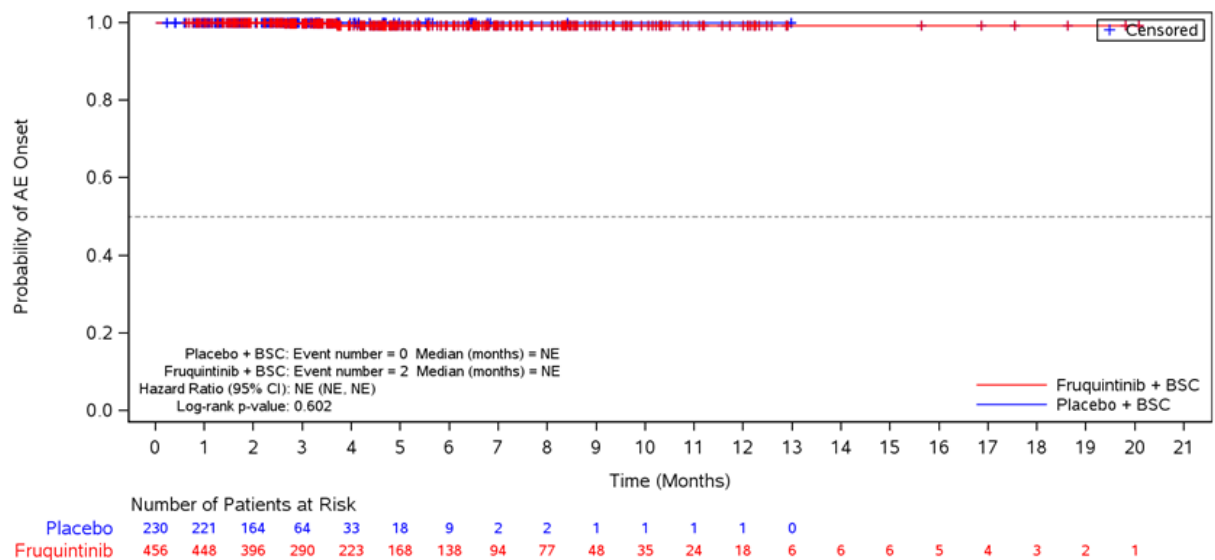


Abbildung 4-151: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Schilddrüsenfehlfunktion (NCI CTCAE Grad  $\geq 3$ )

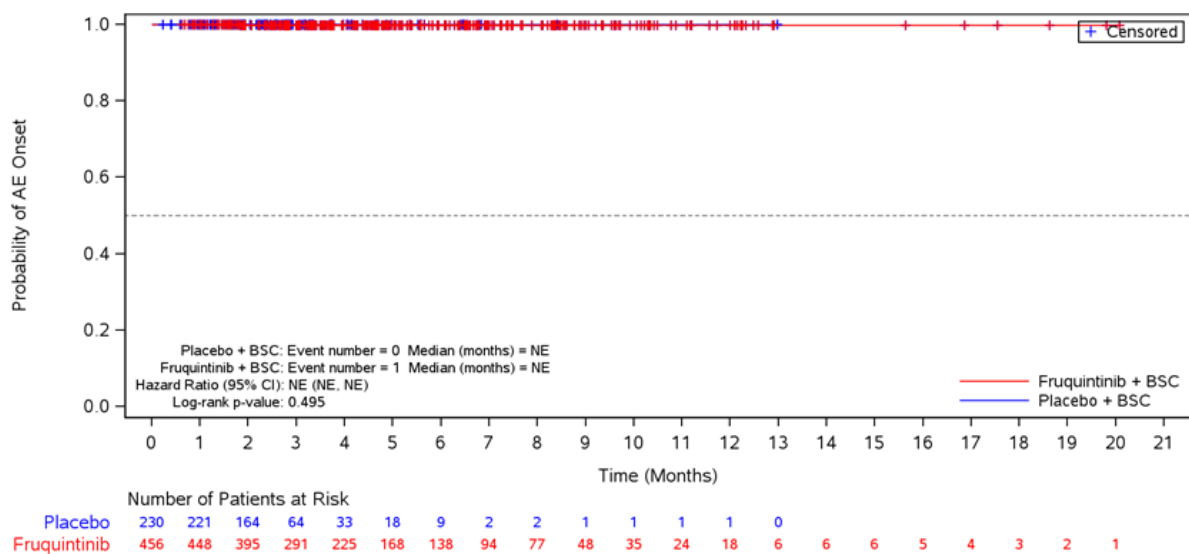


Abbildung 4-152: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Schildrüsenfehlfunktion (schwerwiegend)

#### *AESI-Kategorie Proteinurie*

Ein AESI der Kategorie Proteinurie wurde bei 80 Patienten (17,5 %) im Fruquintinib+BSC-Arm und bei 15 Patienten (5,2 %) im Placebo+BSC-Arm beobachtet. Der Unterschied in Bezug auf das erste Auftreten einer Proteinurie war statistisch signifikant zum Nachteil von Fruquintinib (HR [95 %-KI]: 2,86 [1,55; 5,26];  $p < 0,001$ ). Der überwiegende Anteil entfiel auf Ereignisse des NCI CTCAE-Grads 1 oder 2 (77 Patienten bzw. 16,9 % und 11 Patienten bzw. 4,8 %). Die Hazard Ratio für nicht UE betrug 2,96 (95 %-KI: [1,57; 5,59];  $p < 0,001$ ). Proteinurie des NCI-CTCAE-Grads  $\geq 3$  trat bei acht Patienten Fruquintinib+BSC-Arm (1,8 %) und zwei Patienten (0,9 %) im Placebo+BSC-Arm auf (HR [95 %-KI]: 1,80 [0,38; 8,53];  $p = 0,450$ ). Ein Patient unter Placebo war zudem von einer schwerwiegenden Proteinurie betroffen (HR [95 %-KI]: n.b. [n.b.; n.b.];  $p = 0,523$ ).

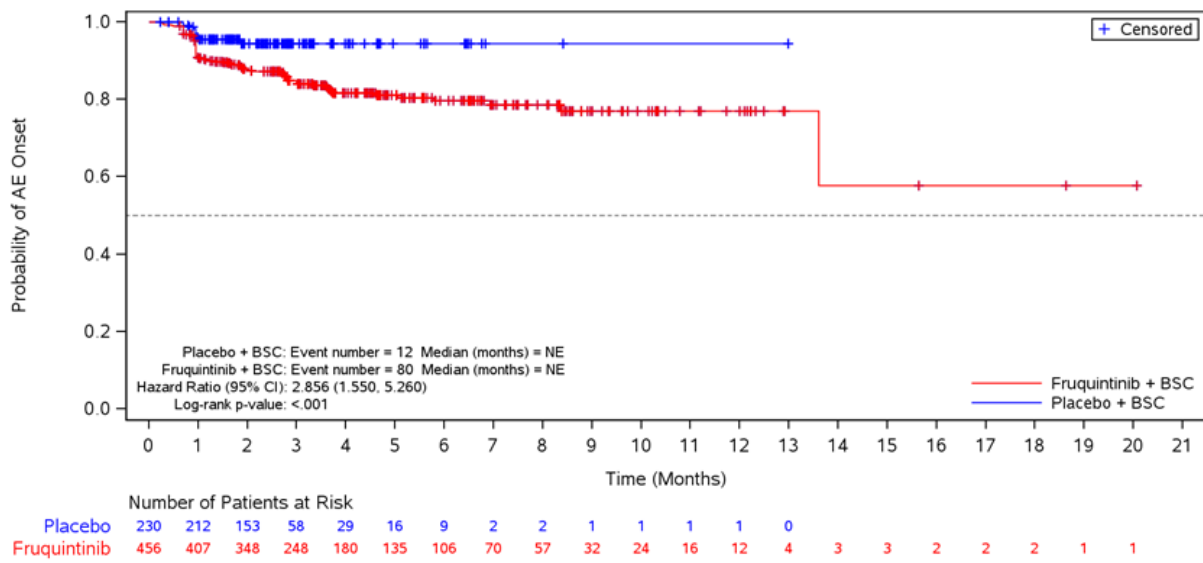


Abbildung 4-153: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Proteinurie

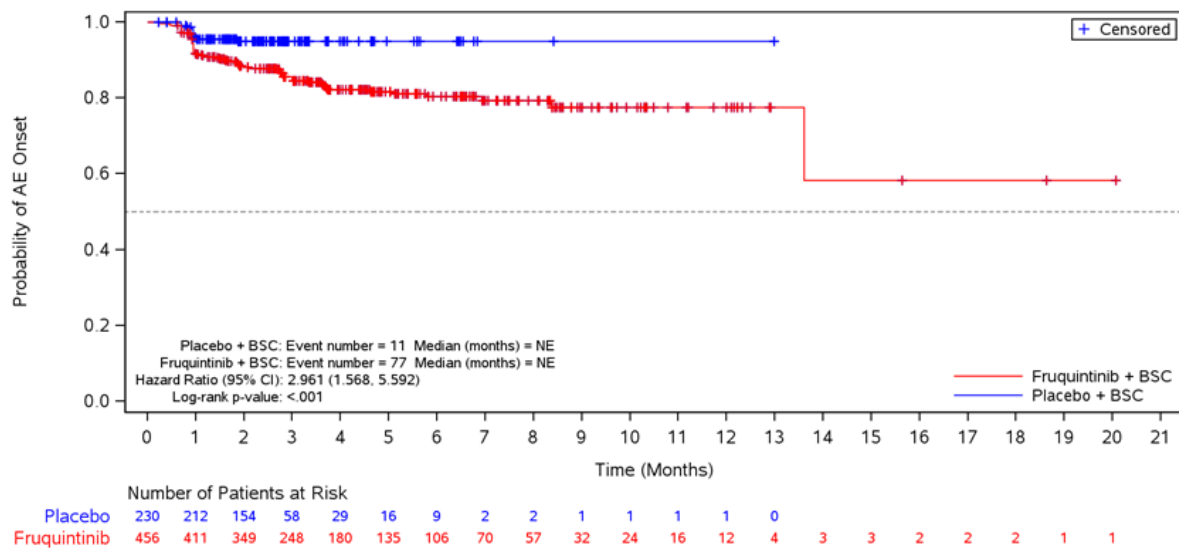


Abbildung 4-154: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Proteinurie (NCI CTCAE Grad ≤ 2)

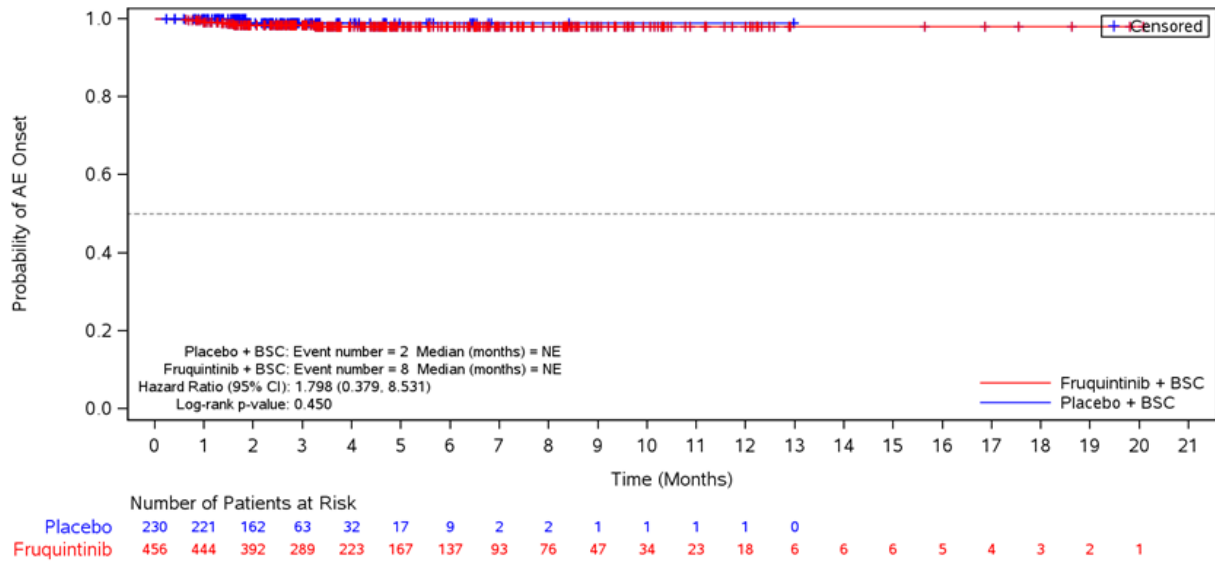


Abbildung 4-155: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Proteinurie (NCI CTCAE Grad ≥ 3)

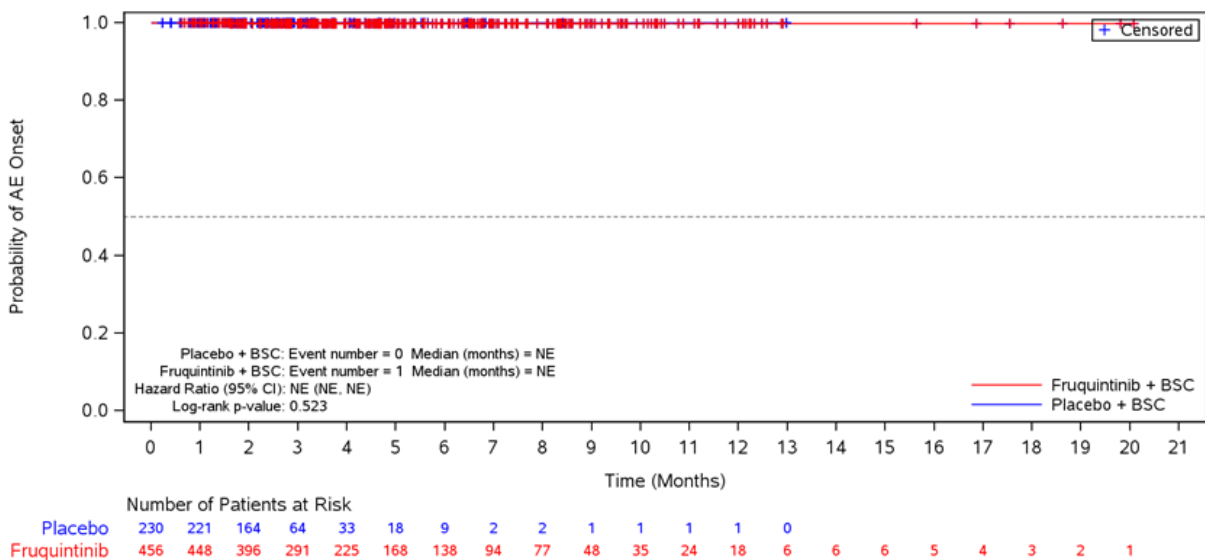


Abbildung 4-156: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Proteinurie (schwerwiegend)

*AESI-Kategorie abnormale Leberfunktion*

In der AESI-Kategorie abnormale Leberfunktion zeigte sich in Bezug auf UE unabhängig des Schweregrads, nicht schwere UE und schwere UE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE betrug 113 (24,8 %) im Fruquintinib+BSC-Arm und 44 Patienten (19,1 %) im Placebo+BSC-Arm bei einer Hazard Ratio von 1,05 (95 %-KI: [0,74; 1,50];  $p=0,777$ ). 104 Patienten (22,8 %) bzw. 39 Patienten (17,0 %) hatten eine abnormale Leberfunktion des NCI CTCAE-Schweregrads  $\leq 2$  (HR [95 %-KI]: 1,08 [0,75; 1,57]; 0,670) und 38 Patienten (8,3 %) bzw. 21 Patienten (9,1 %) eine abnormale Leberfunktion des NCI CTCAE-Schweregrads  $\geq 3$  (HR [95 %-KI]: 0,67 [0,39; 1,16];  $p=0,139$ ). Der Anteil an Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden Ereignis in der betrachteten Kategorie lag bei jeweils (2,4 bzw. 4,8 %). Der Unterschied war statistisch signifikant zum Vorteil für Fruquintinib (HR [95 %-KI]: 0,43 [0,18; 0,99];  $p=0,041$ ).

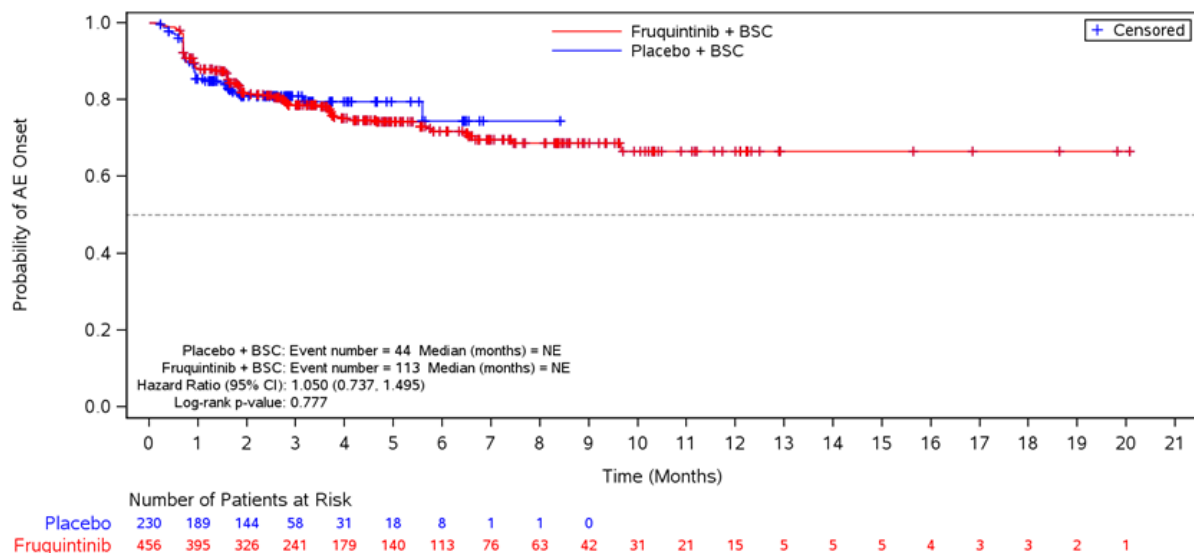


Abbildung 4-157: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Abnormale Leberfunktion



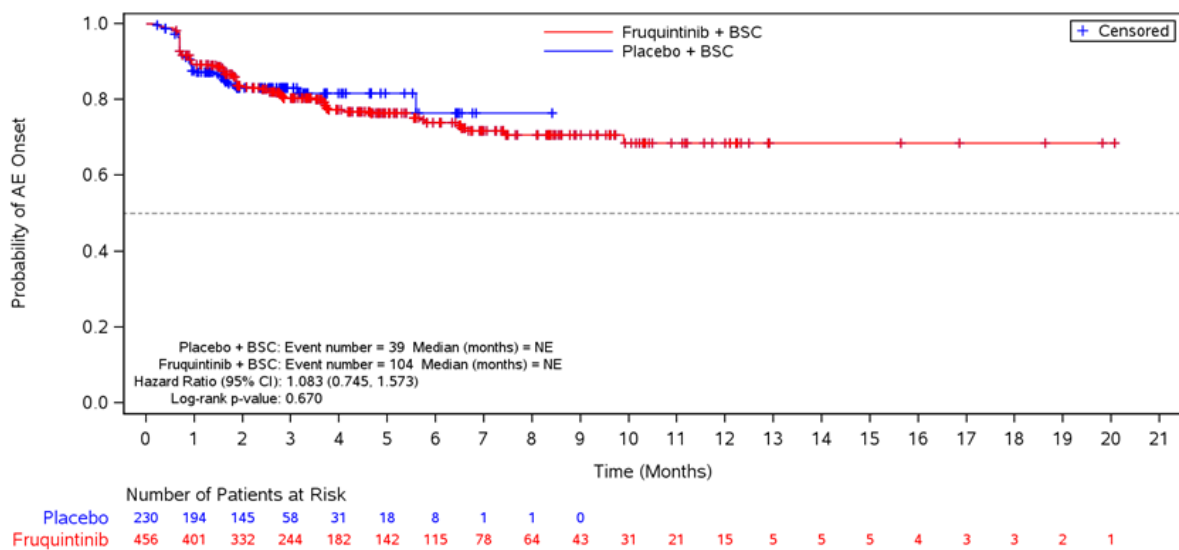


Abbildung 4-158: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Abnormale Leberfunktion (NCI CTCAE Grad ≤ 2)

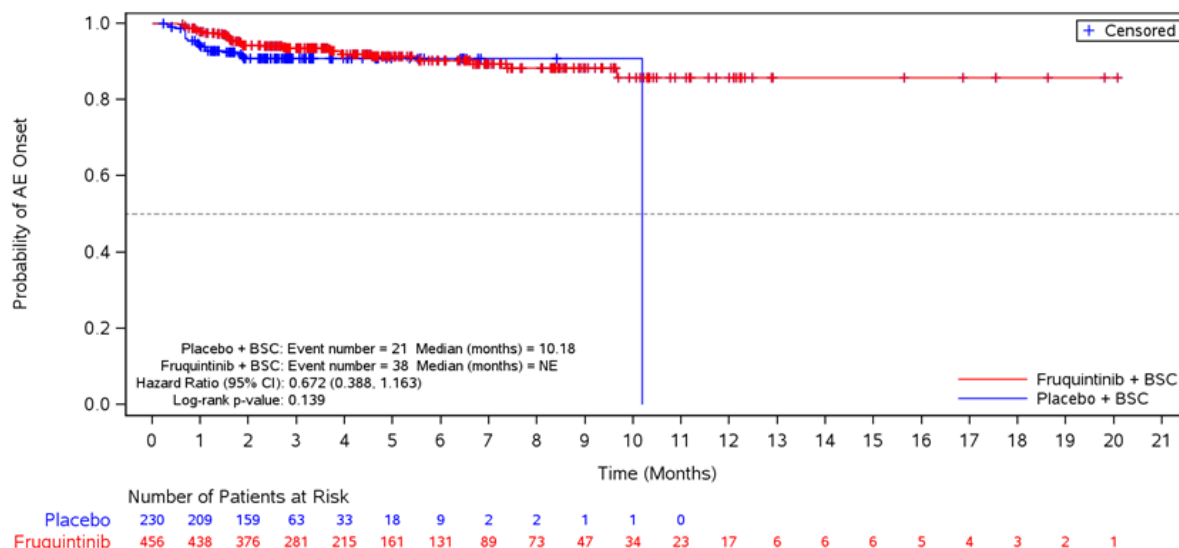


Abbildung 4-159: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Abnormale Leberfunktion (NCI CTCAE Grad ≥ 3)

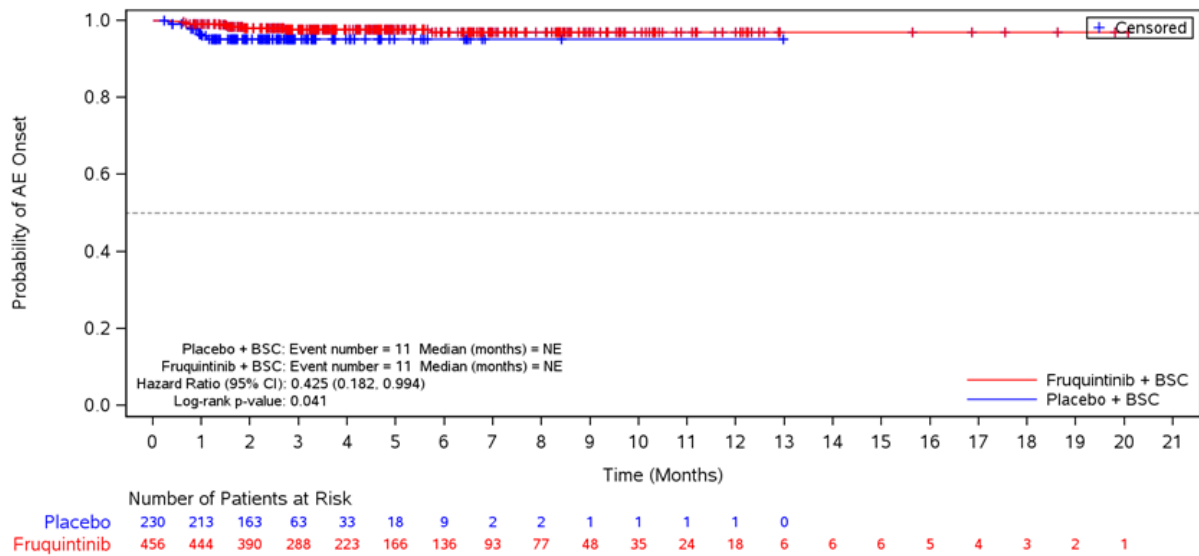


Abbildung 4-160: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI  
Abnormale Leberfunktion (schwerwiegend)

#### *AESI-Kategorie Blutungen*

In der AESI-Kategorie Blutungen zeigte sich in Bezug auf UE unabhängig des Schweregrads, nicht schwere UE, schwere UE und schwerwiegende UE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE betrug 65 (14,3 %) im Fruquintinib+BSC-Arm und 22 Patienten (9,6 %) im Placebo+BSC-Arm bei einer Hazard Ratio von 1,18 (95 %-KI: [0,72; 1,92];  $p=0,507$ ). 60 Patienten (13,2 %) bzw. 18 Patienten (7,8 %) hatten mindestens eine Blutung des NCI CTCAE-Schweregrads  $\leq 2$  (HR [95 %-KI]: 1,37 [0,81; 2,35]; 0,206) und 8 Patienten (1,8 %) bzw. 4 Patienten (1,7 %) mindestens eine Blutung des NCI CTCAE-Schweregrads  $\geq 3$  (HR [95 %-KI]: 0,49 [0,14; 1,73]; 0,309). Der Anteil an Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden Ereignis in der betrachteten Kategorie lag bei 10 (2,2 %) bzw. 4 (1,7 %), die Hazard Ratio betrug 0,69 (95 %-KI: [0,21; 2,29];  $p=0,598$ ).

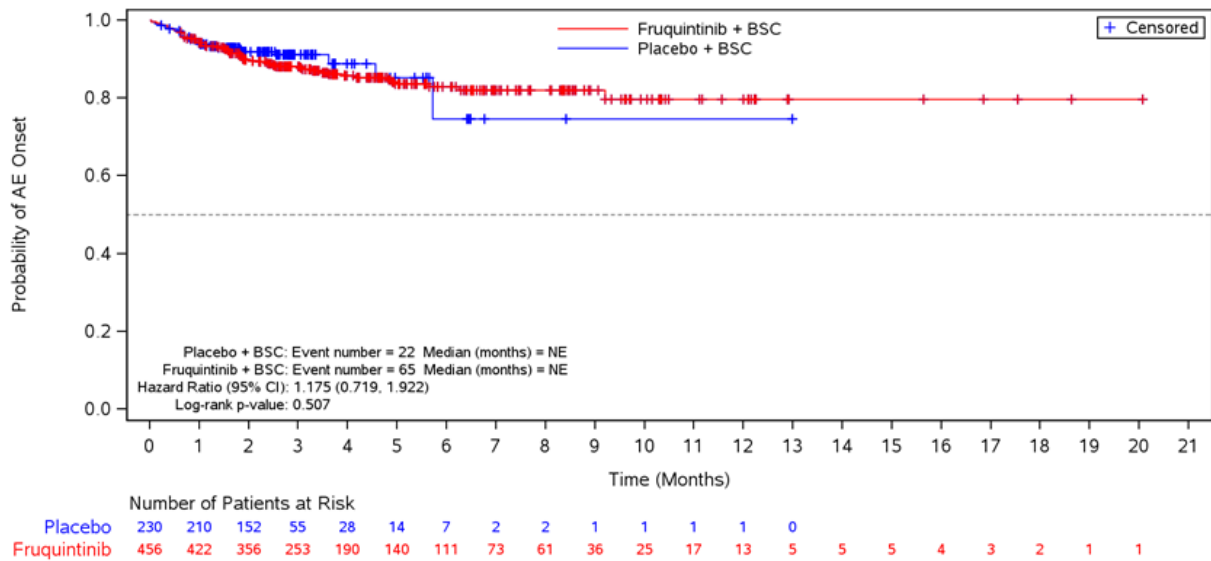


Abbildung 4-161: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Blutungen

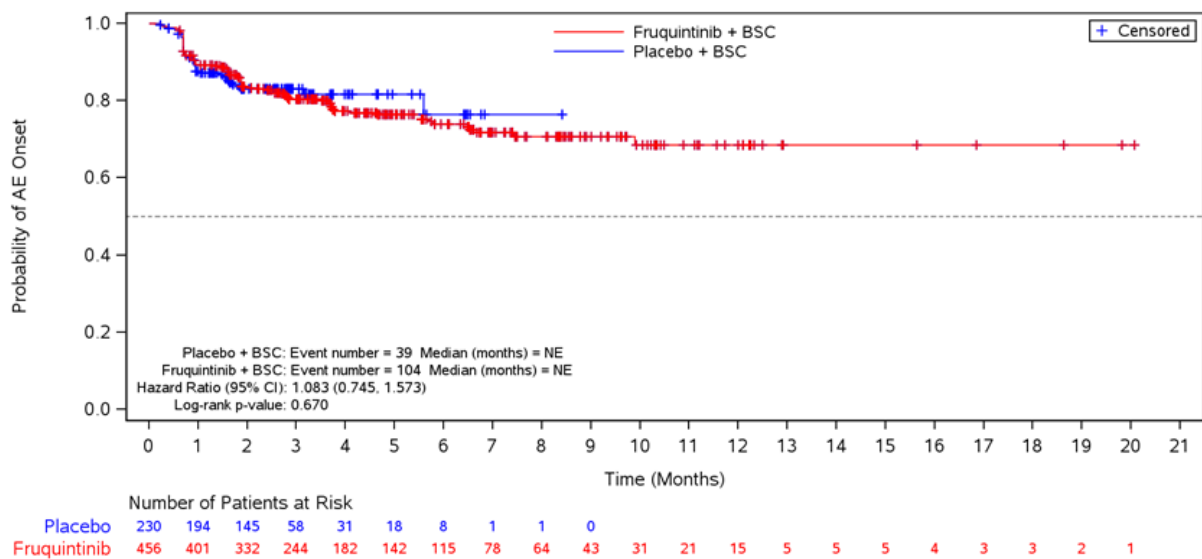


Abbildung 4-162: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Blutungen (NCI CTCAE Grad ≤ 2)

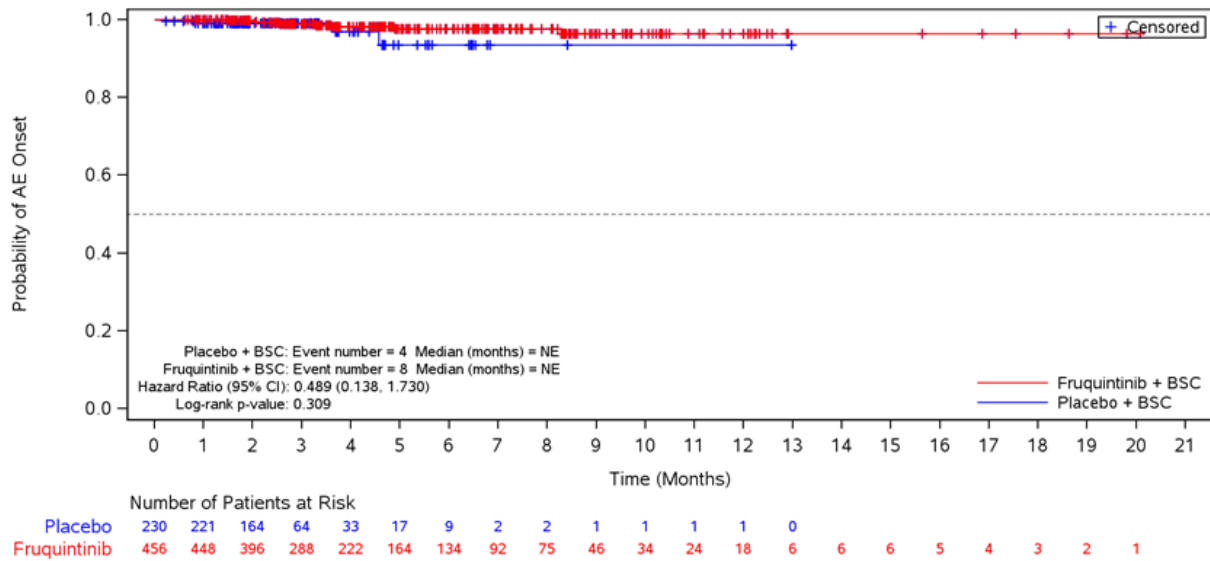


Abbildung 4-163: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Blutungen (NCI CTCAE Grad ≥ 3)

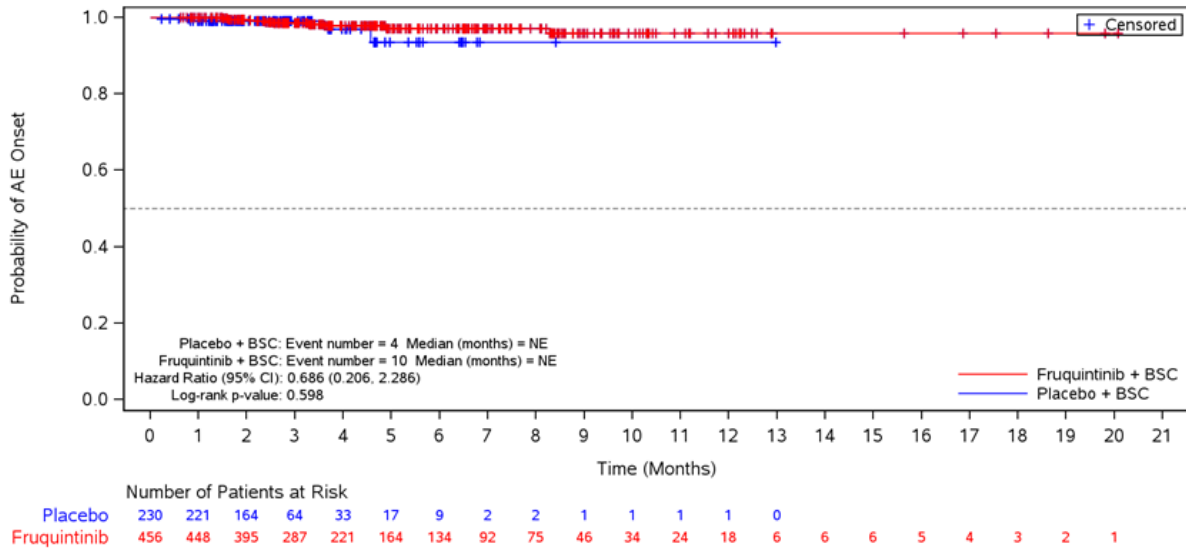


Abbildung 4-164: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Blutungen (schwerwiegend)

*AESI-Kategorie Infektionen*

In der AESI-Kategorie Infektionen zeigte sich in Bezug auf UE unabhängig des Schweregrads, nicht schwere UE, schwere UE und schwerwiegende UE kein statistisch signifikanter

Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE betrug 96 (21,1 %) im Fruquintinib+BSC-Arm und 29 Patienten (12,6 %) im Placebo+BSC-Arm bei einer Hazard Ratio von 1,15 (95 %-KI: [0,75; 1,77];  $p=0,438$ ). 80 Patienten (17,5 %) bzw. 21 Patienten (9,1 %) hatten mindestens eine Infektion des NCI CTCAE-Schweregrads  $\leq 2$  (HR [95 %-KI]: 1,25 [0,76; 2,06]; 0,296) und 30 Patienten (6,6 %) bzw. 13 Patienten (5,7 %) mindestens eine Infektion des NCI CTCAE-Schweregrads  $\geq 3$  (HR [95 %-KI]: 0,80 [0,41; 1,57]; 0,560). Der Anteil an Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden Ereignis in der betrachteten Kategorie lag bei 8 (1,8 %) bzw. 2 (0,9 %), die Hazard Ratio betrug 1,16 (95 %-KI: [0,23; 5,77];  $p=0,827$ ).

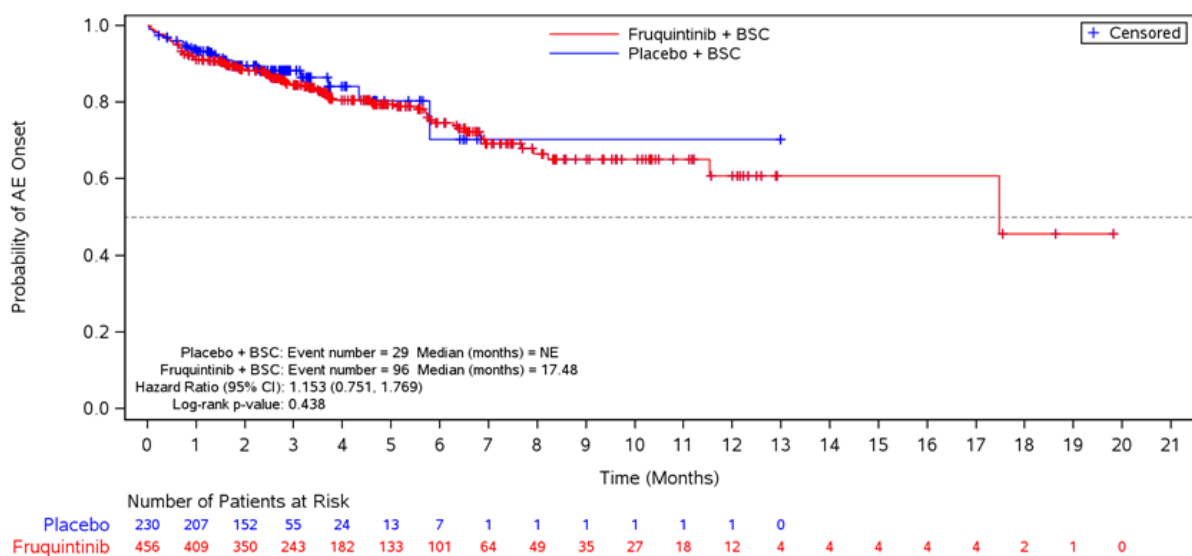


Abbildung 4-165: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Infektionen

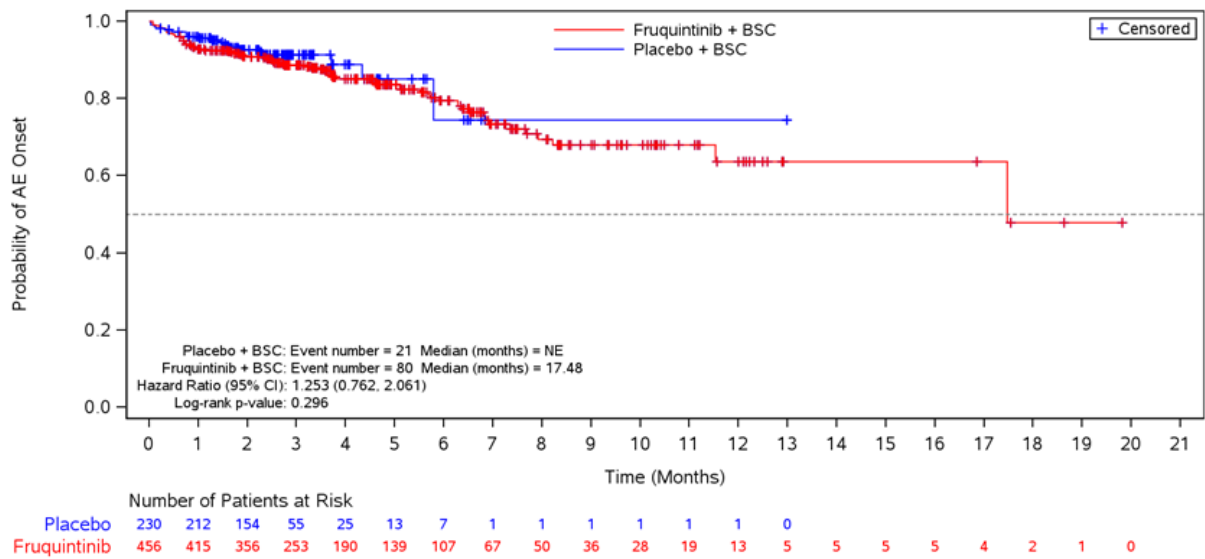


Abbildung 4-166: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Infektionen (NCI CTCAE Grad ≤ 2)

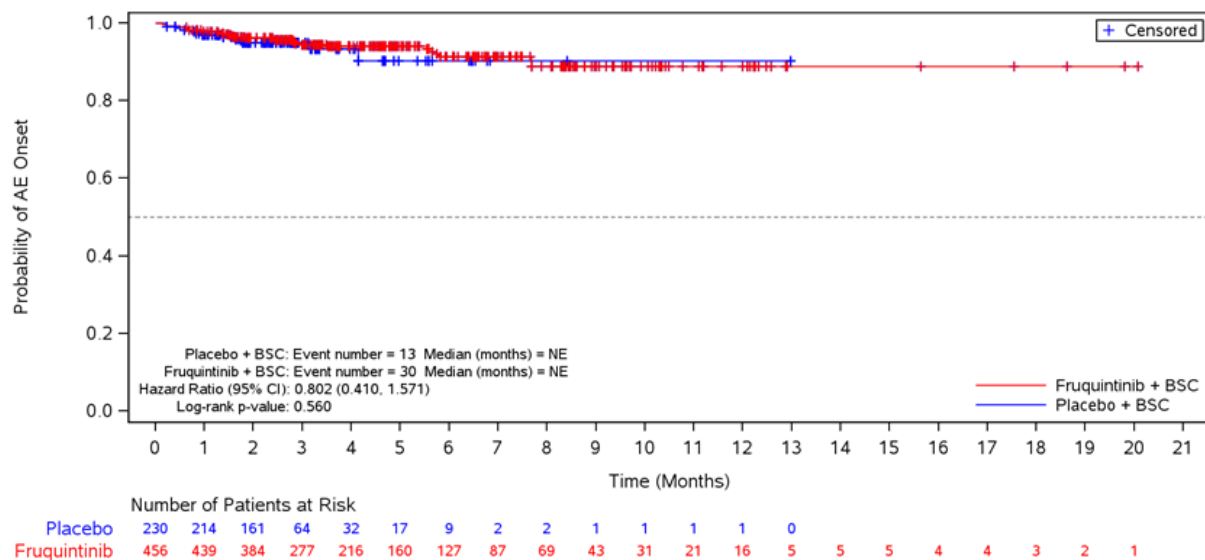


Abbildung 4-167: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Infektionen (NCI CTCAE Grad ≥ 3)

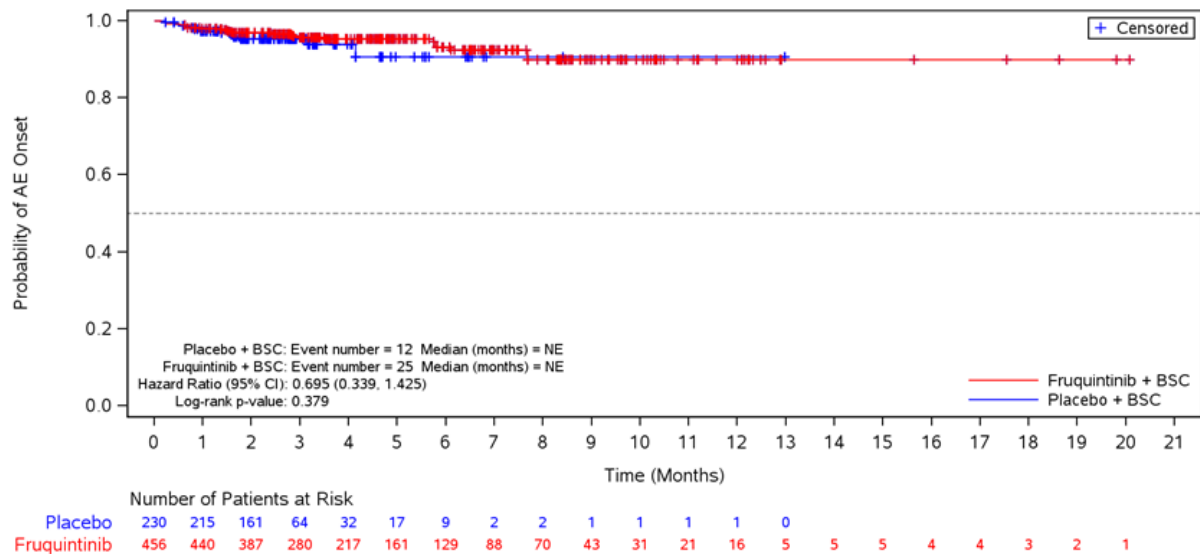


Abbildung 4-168: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI-Infektionen (schwerwiegend)

#### *AESI-Kategorie embolische und thrombotische Ereignisse*

In der AESI-Kategorie embolische und thrombotische Ereignisse zeigte sich in Bezug auf UE unabhängig des Schweregrads, nicht schwere UE, schwere UE und schwerwiegende UE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE betrug 21 (4,6 %) im Fruquintinib+BSC-Arm und 5 Patienten (2,2 %) im Placebo+BSC-Arm bei einer Hazard Ratio von 1,28 (95 %-KI: [0,47; 3,49];  $p=0,584$ ). 8 Patienten (1,8 %) bzw. 3 Patienten (1,3 %) hatten mindestens ein embolisches/thrombotisches Ereignis des NCI CTCAE-Schweregrads  $\leq 2$  (HR [95 %-KI]: 0,86 [0,22; 3,40]; 0,894) und 14 Patienten (3,1 %) bzw. 2 Patienten (1,9 %) mindestens ein embolisches/thrombotisches Ereignis des NCI CTCAE-Schweregrads  $\geq 3$  (HR [95 %-KI]: 2,09 [0,46; 9,49]; 0,316). Der Anteil an Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden Ereignis in der betrachteten Kategorie lag bei 8 (1,8 %) bzw. 2 (0,9 %), die Hazard Ratio betrug 1,16 (95 %-KI: [0,23; 5,77];  $p=0,827$ ).

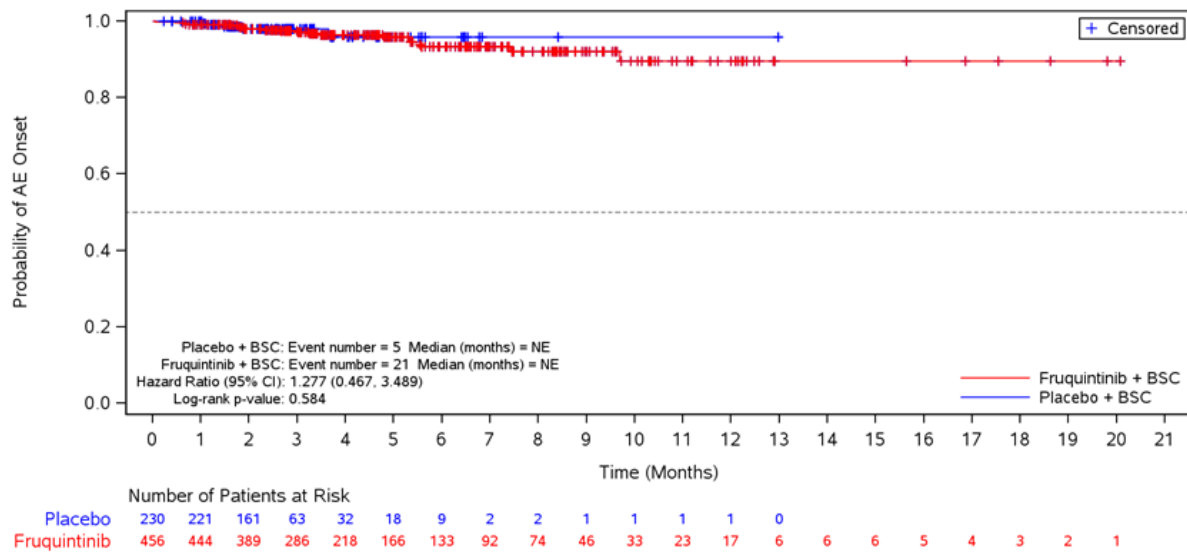


Abbildung 4-169: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Embolische und thrombotische Ereignisse

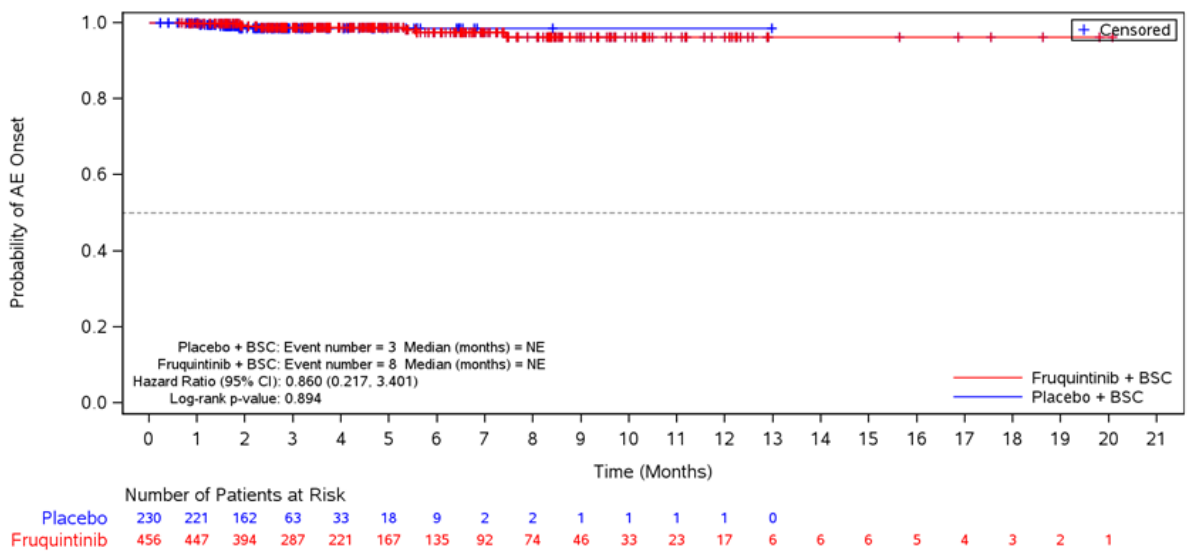


Abbildung 4-170: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Embolische und thrombotische Ereignisse (NCI CTCAE Grad ≤ 2)



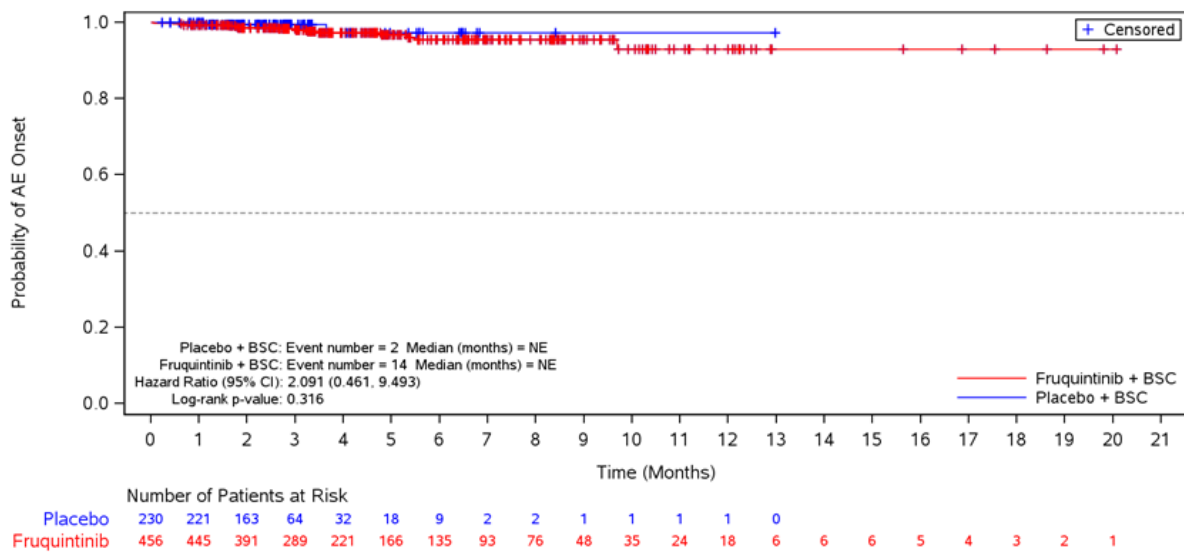


Abbildung 4-171: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Embolische und thrombotische Ereignisse (NCI CTCAE Grad ≥ 3)

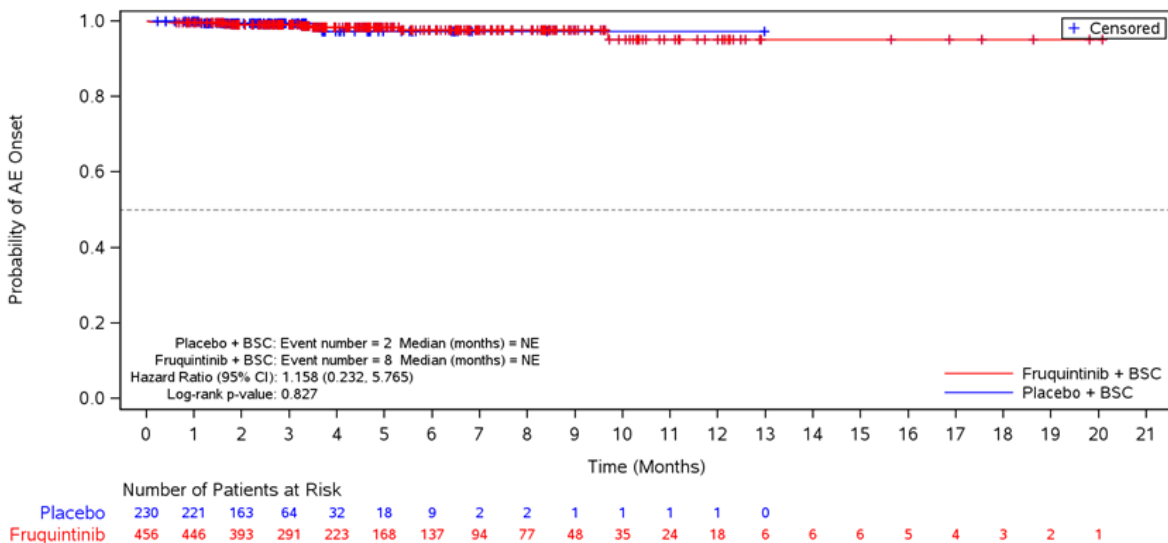


Abbildung 4-172: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Embolische und thrombotische Ereignisse (schwerwiegend)

*AESI-Kategorie gastrointestinale Perforation*

In der AESI-Kategorie gastrointestinale Perforation zeigte sich in Bezug auf UE unabhängig des Schweregrads, nicht schwere UE, schwere UE und schwerwiegende UE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE betrug 16 (3,5 %) im Fruquintinib+BSC-Arm und ein Patient (0,4 %) im

Placebo+BSC-Arm bei einer Hazard Ratio von 4,71 (95 %-KI: [0,61; 36,47]; p=0,094). 6 Patienten (1,3 %) bzw. ein Patient (0,4 %) hatten mindestens eine gastrointestinale Perforation des NCI CTCAE-Schweregrads  $\leq 2$  (HR [95 %-KI]: 1,94 [0,22; 16,74]; 0,894) und 10 Patienten (2,2 %) bzw. ein Patient (0,4 %) mindestens eine gastrointestinale Perforation des NCI CTCAE-Schweregrads  $\geq 3$  (HR [95 %-KI]: 2,71 [0,33; 22,19]; 0,313). Der Anteil an Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden Ereignis in der betrachteten Kategorie lag bei 11 (2,4 %) bzw. 1 (0,4 %), die Hazard Ratio betrug 3,26 (95 %-KI: [0,41; 36,23]; p=0,222).

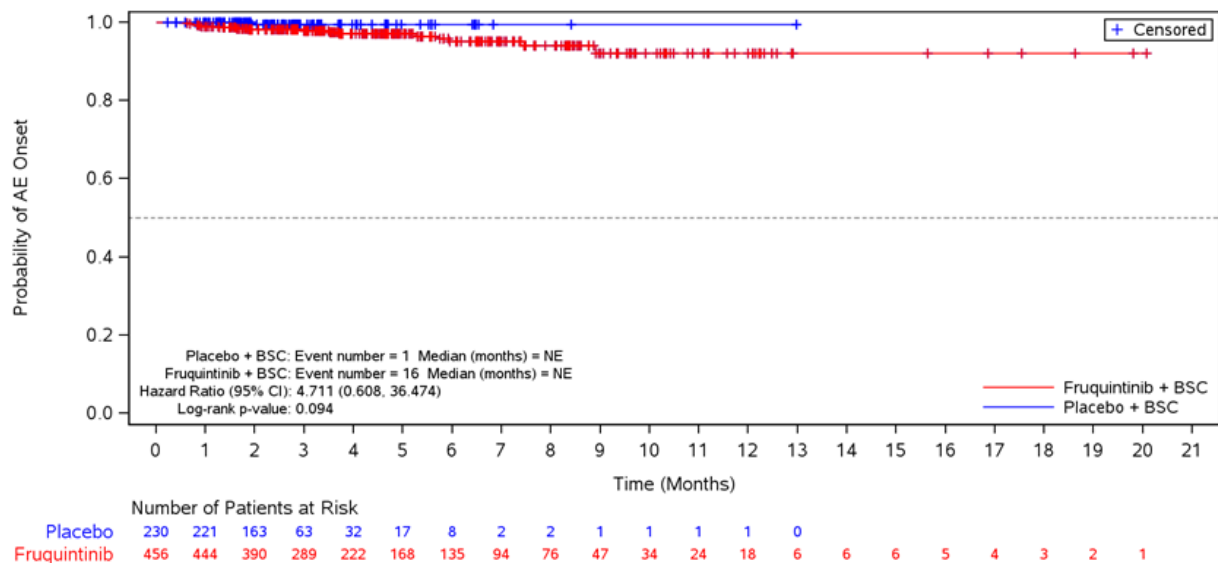


Abbildung 4-173: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Gastrointestinale Perforation

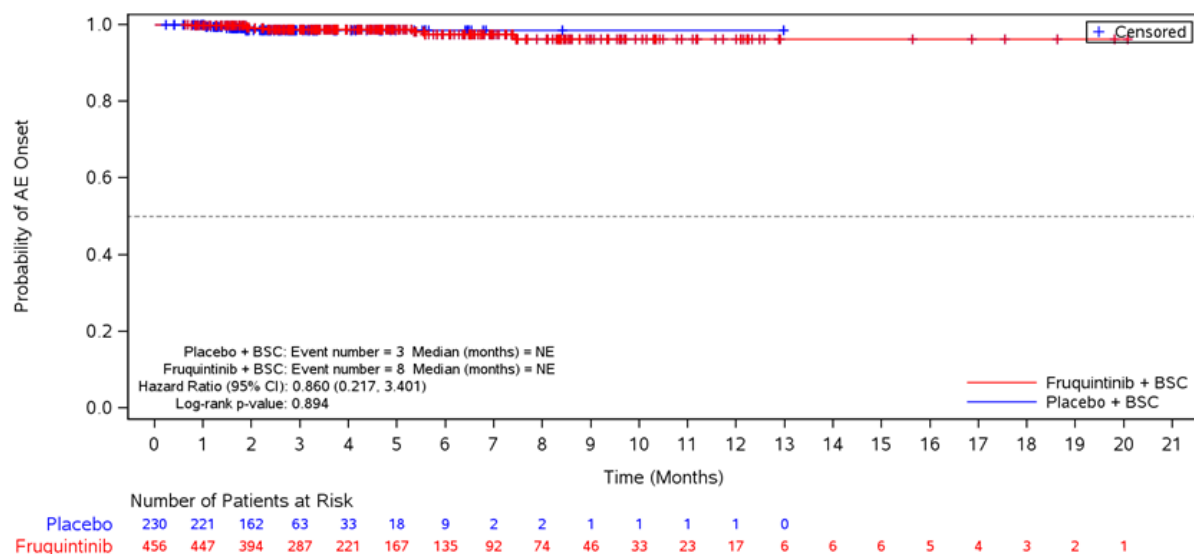


Abbildung 4-174: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI  
Gastrointestinale Perforation (NCI CTCAE Grad ≤ 2)

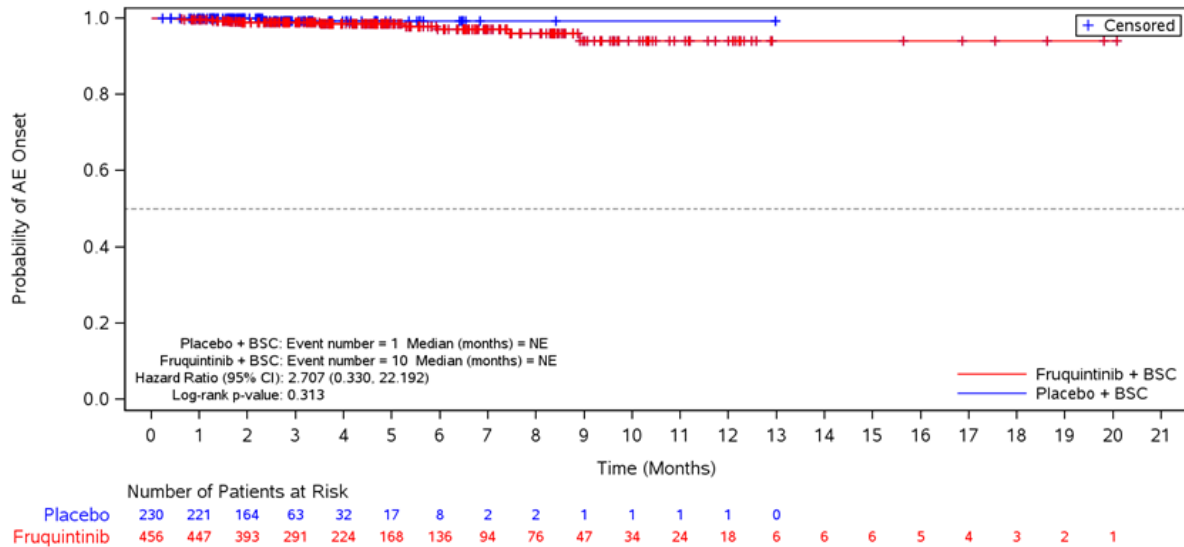


Abbildung 4-175: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI  
Gastrointestinale Perforation (NCI CTCAE Grad ≥ 3)

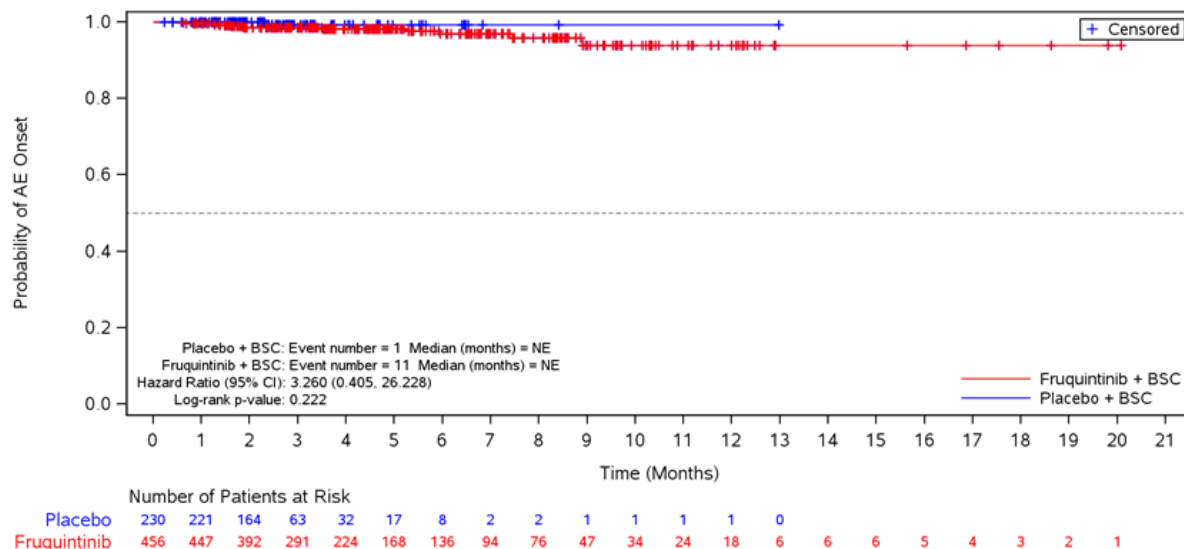


Abbildung 4-176: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI  
Gastrointestinale Perforation (schwerwiegend)

*AESI-Kategorie verringerte linksventrikuläre Ejektionsfraktion*

Ein AESI der Kategorie verringerte linksventrikuläre Ejektionsfraktion wurde bei 5 Patienten (1,1 %) im Fruquintinib+BSC-Arm und bei 6 Patienten (2,6 %) im Placebo+BSC-Arm beobachtet (HR [95 %-KI]: 0,32 [0,10; 1,08]; p=0,062). Die Anzahl der Patienten mit mindestens einem entsprechenden UE des NCI CTCAE-Schweregrads  $\leq 2$  betrug 2 (0,4 %) bzw. 4 (1,7 %). Der Unterschied war statistisch signifikant zum Vorteil von Fruquintinib (HR [95 %-KI]: 0,14 [0,02; 0,83]; p=0,023). Keine signifikanten Unterschiede zeigten sich für eine verringerte linksventrikuläre Ejektionsfraktion des NCI CTCAE-Schweregrads  $\geq 3$  (HR [95 %-KI]: 0,81 [0,14; 4,51]; p=0,781) und schwerwiegende Fälle einer verringerten linksventrikuläre Ejektionsfraktion (HR [95 %-KI]: 1,09 [0,11; 10,87]; p=0,996) mit einer Anzahl betroffener Patienten von 4 (0,9 %) bzw. 3 Patienten (0,7 %) im Fruquintinib+BSC-Arm und zwei (0,9 %) bzw. einem Patienten (0,4 %) im Placebo+BSC-Arm.

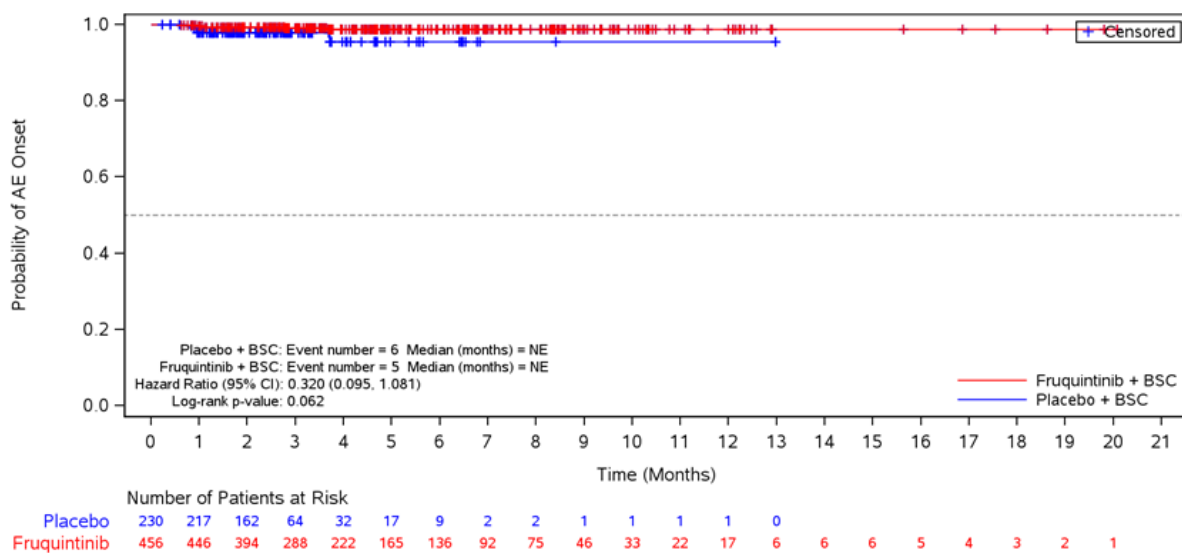


Abbildung 4-177: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Verringerte linksventrikuläre Ejektionsfraktion

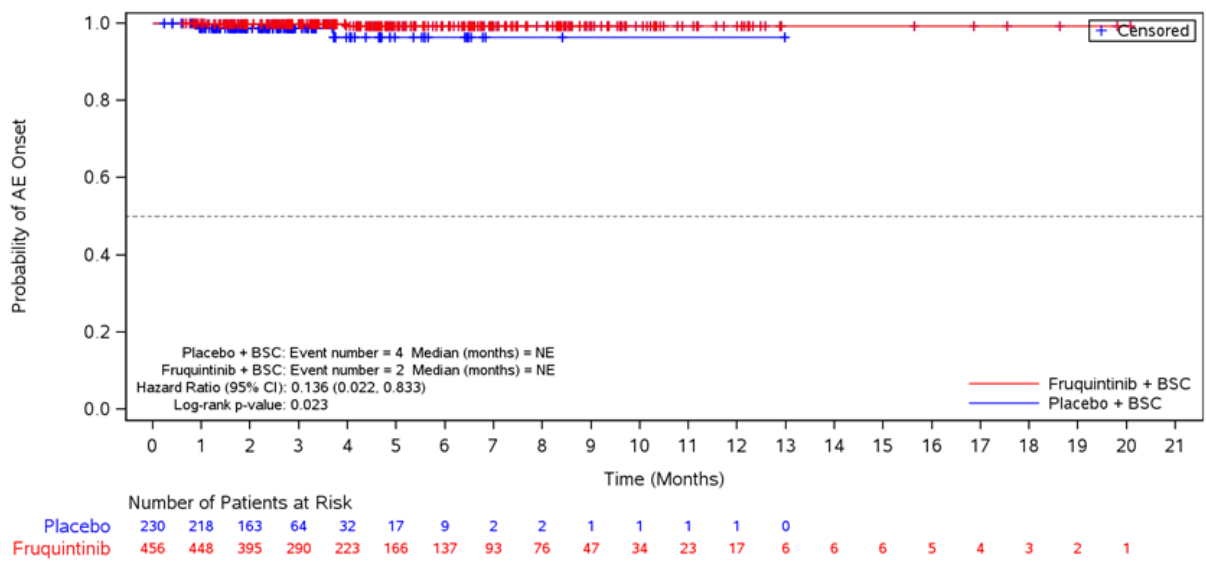


Abbildung 4-178: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Verringerte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (NCI CTCAE Grad ≤ 2)

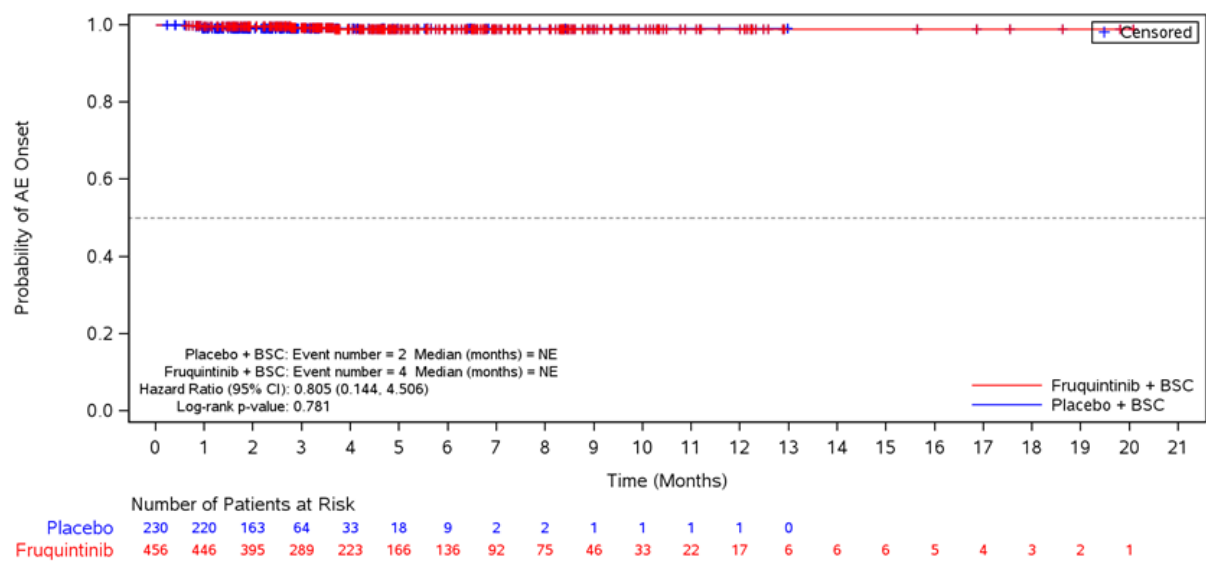


Abbildung 4-179: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Verringerte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (NCI CTCAE Grad ≥ 3)

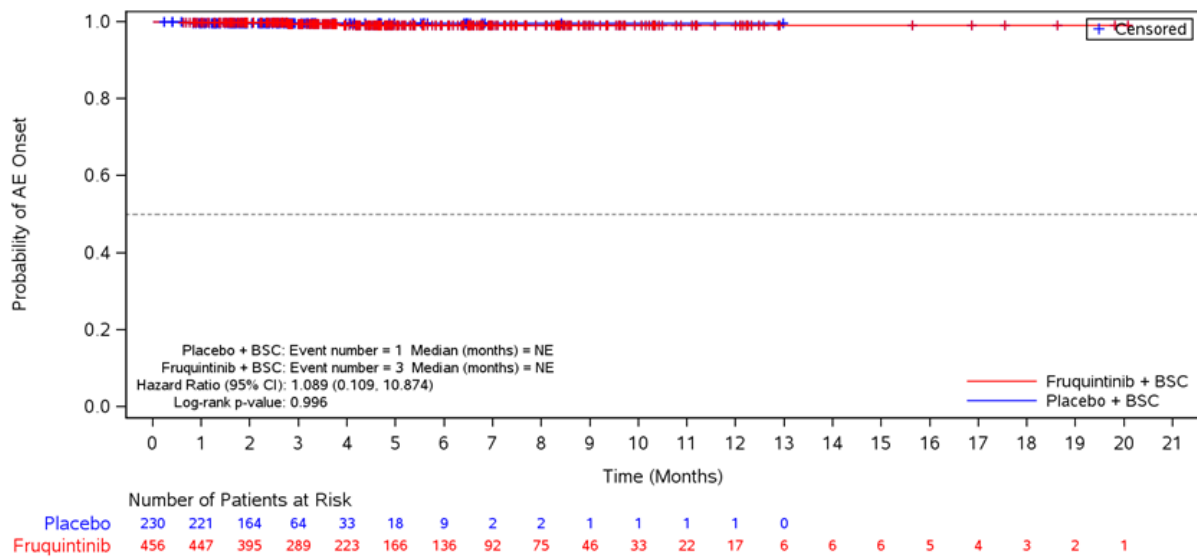


Abbildung 4-180: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Verringerte linksventrikuläre Ejektionsfraktion (schwerwiegend)

#### 4.3.1.3.5 Subgruppenanalysen - RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.<sup>16</sup>

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und

<sup>16</sup> unbesetzt

Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.

- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

*Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.*

*Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Um mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken, wurden Subgruppenanalysen aller patientenrelevanten Endpunkte in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit für die in Tabelle 4-60 aufgeführten Subgruppenmerkmale durchgeführt, sofern die resultierenden Subgruppen mindestens 10 Patienten (mit Ereignis) umfassten. Die Wahl der Subgruppen und der jeweiligen Trennpunkte wurde in Abschnitt 4.2.5.5 dargelegt.

Für die Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Symptomatik (EORTC QLQ-C30), gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30 und die Sicherheitsendpunkte (UE-Gesamtraten, UE von besonderem Interesse und UE auf SOC/PT-Level) wurde für jedes Subgruppenmerkmal zunächst ein Interaktionstest anhand eines unstratifizierten Cox-Regressionsmodells mit den Stratifikationsfaktoren vorherige Therapie mit TAS-102 vs. Regorafenib vs. TAS-102 und Regorafenib, RAS-Status und Dauer der metastasierten Erkrankung, sowie der Behandlungsgruppe als Kovariablen durchgeführt (Tabelle 4-60). Anschließend wurde der

Behandlungseffekt von Fruquintinib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC für die jeweilige Subgruppenausprägung anhand des oben genannten Cox-Regressionsmodells geschätzt.

Für den Endpunkt Q-TWiST war die Durchführung von Interaktionstests nicht möglich, da es sich hierbei um ein zweistufiges Schätzverfahren handelt. Für die Subgruppenanalysen des Q-TWiST wurde die mittlere Dauer der Gesundheitszustände mit Hilfe der Kaplan-Meier-Analyse geschätzt. Die 95 %-Konfidenzintervalle wurden mittels z-Methode, die Standardfehler mittels Bootstrapping berechnet. Das Bootstrap-Verfahren wurde für jede Subgruppenausprägung durchgeführt.



Tabelle 4-60: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen in der Studie FRESCO-2

Studie: FRESCO-2 Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	Geografische Region	ECOG Performance Status	Dauer der metastasierten Erkrankung	Lokalisation des Primärtumors bei Erstdiagnose	RAS-Status	BRAF-Status	Mikrosatelliten/Mismatch-Reparatur-Status	Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien	Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien zur Behandlung der met. Erkrankung	Vorbehandlung mit einem VEGF-Inhibitor	Vorbehandlung mit einem EGFR-Inhibitor	Vorbehandlung mit TAS-102 und/oder Regorafenib	Lebermetastasen zu Studienbeginn	Vorbehandlung mit EGFR/VEGF Inhibitoren	Vorbehandlung mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor bei Patienten mit MSS-H/dMMR	Vorbehandlung mit einem BRAF-Inhibitor bei Patienten mit BRAF V600E-Mutation	Stelle des Primärtumors bei Erstdiagnose	Anzahl an metastasierten Organen außer Kolon und Rektum	Anzahl an metastasierten Organen	Body Mass Index
	Gesamtüberleben	●	●	-	●	●	●	●	●	●	-	●	●	●	●	●	●	-	●	-	-	●	●
Progressionsfreies Überleben	●	●	-	●	●	●	●	●	●	-	●	●	●	●	●	●	-	●	-	-	●	●	○
Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	○	○	-	○	○	○	○	○	○	-	○	○	○	○	○	○	-	○	-	-	○	○	○
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	○	○	-	○	○	○	○	○	○	-	○	○	○	○	○	○	-	○	-	-	○	○	○
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	○	○	-	○	○	○	○	○	○	-	○	○	○	○	○	○	-	○	-	-	○	○	○
Qualitätsadjustierte Zeit ohne Symptome oder Toxizität (Q-TWiST)	○	○	-	○	○	○	○	○	○	-	○	○	○	○	○	○	-	○	-	-	○	○	○
Sicherheit (Gesamtraten)	○	○	-	○	○	○	○	○	○	-	○	○	○	○	○	○	-	○	-	-	○	○	●
Sicherheit (AESI)	●	●	-	●	○	●	○	●	○	-	○	○	○	○	●	●	-	○	-	-	○	○	●
Sicherheit (SOC und PT)	○	○	-	○	○	○	○	○	○	-	○	○	○	○	○	○	-	○	-	-	○	○	○

●: A priori geplante Subgruppenanalyse; ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse; -: nicht durchgeführt aufgrund geringer Patientenzahl in mindestens einer der Subgruppenausprägungen  
 AESI: unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; 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; PT: Preferred Term; SOC: Systemorganklasse; VAS: visuelle Analogskala

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-61 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Interaktionsterme.

Tabelle 4-61: Ergebnis der Interaktionstests der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie FRESCO-2

Studie: FRESCO-2 Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	Geografische Region	ECOG PS	Dauer der metastasierten Erkrankung	Lokalisation des Primärtumors bei Erstdiagnose	RAS-Status	BRAF-Status	Mikrosatelliten/Mismatch-Reparatur-Status	Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien	Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien zur Behandlung der m. Erkrankung	Vorbehandlung mit einem VEGF-Inhibitor	Vorbehandlung mit einem EGFR-Inhibitor	Vorbehandlung mit TAS-102 und/oder Regorafenib	Lebermetastasen zu Studienbeginn	Vorbehandlung mit EGFR/VEGF-Inhib.	Vorbehandlung mit einem ICI bei Patienten mit MSS-H/dMMR	Vorbehandlung mit einem BRAF-Inhibitor bei Patienten mit BRAF V600E-Mutation	Stelle des Primärtumors bei Erstdiagnose	Anzahl an metastasierten Organen außer Kolon und Rektum	Anzahl an metastasierten Organen	Body Mass Index
<b>Mortalität</b>																							
Gesamtüberleben	0,519	0,178	n.b.	0,924	0,111	0,991	0,947	0,972	0,355	n.b.	0,053	0,456	0,538	0,765	0,400	0,261	n.b.	0,405	n.b.	n.b.	0,468	0,462	0,485
<b>Morbidität</b>																							
Progressionsfreies Überleben	0,369	0,269	n.b.	0,758	0,602	0,291	0,921	0,336	0,063	n.b.	0,847	0,783	0,051	0,341	0,583	0,545	n.b.	0,749	n.b.	n.b.	0,740	0,644	0,309
Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)																							
Responderanalyse – Zeit bis zur ersten Verschlechterung	0,093	0,820	n.b.	0,596	0,663	0,271	0,140	<b>0,028</b>	0,644	n.b.	0,149	0,208	0,617	<b>0,022</b>	0,243	0,743	n.b.	<b>0,038</b>	n.b.	n.b.	0,911	0,996	0,160

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie: FRESCO-2 Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	Geografische Region	ECOG PS	Dauer der metastasierten Erkrankung	Lokalisation des Primärtumors bei Erstdiagnose	RAS-Status	BRAF-Status	Mikrosatelliten/Mismatch-Reparatur-Status	Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien	Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien zur Behandlung der m. Erkrankung	Vorbehandlung mit einem VEGF-Inhibitor	Vorbehandlung mit einem EGFR-Inhibitor	Vorbehandlung mit TAS-102 und/oder Regorafenib	Lebermetastasen zu Studienbeginn	Vorbehandlung mit EGFR/VEGF-Inhib.	Vorbehandlung mit einem ICI bei Patienten mit MSS-H/dMMR	Vorbehandlung mit einem BRAF-Inhibitor bei Patienten mit BRAF V600E-Mutation	Stelle des Primärtumors bei Erstdiagnose	Anzahl an metastasierten Organen außer Kolon und Rektum	Anzahl an metastasierten Organen	Body Mass Index
	Responderanalyse – Zeit bis zur ersten Verbesserung	0,505	0,764	n.b.	0,592	0,836	0,136	0,265	0,055	0,973	n.b.	0,286	0,724	0,571	<b>0,027</b>	0,527	0,258	n.b.	0,659	n.b.	n.b.	0,300	0,568
MMRM-Analyse	0,359	0,963	n.b.	0,299	0,229	0,179	0,074	0,957	0,767	n.b.	0,809	0,594	0,342	0,971	0,345	0,493	n.b.	<b>0,024</b>	n.b.	n.b.	0,701	0,702	0,724
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)																							
Responderanalyse – Zeit bis zur ersten Verschlechterung																							
Fatigue	0,544	0,691	n.b.	0,318	0,142	0,916	0,413	0,682	0,374	n.b.	0,794	0,391	0,641	0,994	0,048	0,723	n.b.	0,499	n.b.	n.b.	0,719	0,577	0,079
Übelkeit/Erbrechen	0,921	0,887	n.b.	0,963	0,064	0,193	0,465	0,329	0,812	n.b.	0,353	0,316	0,336	0,392	0,090	0,441	n.b.	0,864	n.b.	n.b.	0,722	0,589	0,339
Schmerz	0,921	0,735	n.b.	0,681	0,246	0,981	0,741	0,141	0,418	n.b.	0,421	0,243	0,932	0,201	0,129	0,800	n.b.	<b>0,020</b>	n.b.	n.b.	0,177	0,288	0,378
Dyspnoe	0,881	0,903	n.b.	0,935	0,969	0,396	<b>0,003</b>	0,175	0,791	n.b.	0,211	0,546	0,476	0,249	0,123	0,597	n.b.	0,075	n.b.	n.b.	0,807	0,739	0,066

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie: FRESCO-2 Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	Geografische Region	ECOG PS	Dauer der metastasierten Erkrankung	Lokalisation des Primärtumors bei Erstdiagnose	RAS-Status	BRAF-Status	Mikrosatelliten/Mismatch-Reparatur-Status	Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien	Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien zur Behandlung der m. Erkrankung	Vorbehandlung mit einem VEGF-Inhibitor	Vorbehandlung mit einem EGFR-Inhibitor	Vorbehandlung mit TAS-102 und/oder Regorafenib	Lebermetastasen zu Studienbeginn	Vorbehandlung mit EGFR/VEGF-Inhib.	Vorbehandlung mit einem ICI bei Patienten mit MSS-H/dMMR	Vorbehandlung mit einem BRAF-Inhibitor bei Patienten mit BRAF V600E-Mutation	Stelle des Primärtumors bei Erstdiagnose	Anzahl an metastasierten Organen außer Kolon und Rektum	Anzahl an metastasierten Organen	Body Mass Index
	0,750	0,450	n.b.	0,561	0,240	0,784	0,792	0,137	0,685	n.b.	0,127	0,143	0,168	0,241	0,022	0,595	n.b.	0,743	n.b.	n.b.	0,584	0,651	0,310
Schlafstörungen	0,907	0,798	n.b.	0,523	0,361	0,982	0,737	0,106	0,383	n.b.	0,316	0,495	0,905	0,104	0,022	0,273	n.b.	0,695	n.b.	n.b.	0,654	0,540	0,636
Appetitverlust	0,221	0,447	n.b.	0,524	0,416	0,568	<b>0,026</b>	0,130	0,707	n.b.	0,757	0,430	0,091	0,294	0,673	0,650	n.b.	<b>0,004</b>	n.b.	n.b.	0,982	0,973	<b>0,009</b>
Verstopfung	0,399	0,227	n.b.	0,970	0,335	0,210	0,775	0,602	0,546	n.b.	0,859	0,981	0,489	0,766	0,642	0,326	n.b.	0,201	n.b.	n.b.	0,212	0,187	0,846
Diarrhoe	0,764	0,986	n.b.	0,811	0,146	0,839	0,909	0,205	0,791	n.b.	0,173	0,053	0,370	0,293	0,385	0,527	n.b.	0,368	n.b.	n.b.	0,720	0,811	0,406
Finanzielle Schwierigkeiten																							
Responderanalyse – Zeit bis zur ersten Verbesserung																							
Fatigue	0,772	0,658	n.b.	0,310	0,785	0,286	0,870	0,468	0,377	n.b.	0,781	0,714	0,974	0,364	0,583	0,102	n.b.	0,980	n.b.	n.b.	0,679	0,748	0,805

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie: FRESCO-2 Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	Geografische Region	ECOG PS	Dauer der metastasierten Erkrankung	Lokalisation des Primärtumors bei Erstdiagnose	RAS-Status	BRAF-Status	Mikrosatelliten/Mismatch-Reparatur-Status	Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien	Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien zur Behandlung der m. Erkrankung	Vorbehandlung mit einem VEGF-Inhibitor	Vorbehandlung mit einem EGFR-Inhibitor	Vorbehandlung mit TAS-102 und/oder Regorafenib	Lebermetastasen zu Studienbeginn	Vorbehandlung mit EGFR/VEGF-Inhib. bei Patienten mit MSS-H/dMMR	Vorbehandlung mit einem BRAF-Inhibitor bei Patienten mit BRAF V600E-Mutation	Stelle des Primärtumors bei Erstdiagnose	Anzahl an metastasierten Organen außer Kolon und Rektum	Anzahl an metastasierten Organen	Body Mass Index	
Übelkeit/Erbrechen	0,234	0,118	n.b.	0,126	0,151	0,981	0,287	0,148	0,579	n.b.	0,546	<b>0,028</b>	0,982	0,166	0,219	0,143	n.b.	0,601	n.b.	n.b.	0,088	0,059	0,243
Schmerz	0,969	0,366	n.b.	0,225	0,457	0,325	0,652	0,106	0,766	n.b.	0,938	0,839	0,977	0,181	0,459	0,157	n.b.	0,338	n.b.	n.b.	0,777	0,561	0,879
Dyspnoe	0,258	0,259	n.b.	0,593	0,446	0,216	0,368	0,331	0,671	n.b.	0,420	0,936	0,981	0,447	0,406	0,401	n.b.	0,635	n.b.	n.b.	0,520	0,646	0,439
Schlafstörungen	0,760	0,470	n.b.	0,618	<b>0,013</b>	0,948	0,653	0,445	0,698	n.b.	0,510	<b>0,012</b>	0,978	0,424	0,224	0,190	n.b.	0,768	n.b.	n.b.	0,473	0,392	0,854
Appetitverlust	0,839	0,337	n.b.	0,661	0,595	0,278	0,600	0,519	0,308	n.b.	0,733	0,529	0,651	0,377	0,665	0,745	n.b.	0,934	n.b.	n.b.	0,492	0,622	0,066
Verstopfung	0,363	0,693	n.b.	0,875	0,579	0,977	0,980	0,986	0,952	n.b.	0,678	0,935	0,512	0,787	0,495	0,083	n.b.	0,388	n.b.	n.b.	0,375	0,164	0,262
Diarrhoe	0,306	0,682	n.b.	0,746	0,814	0,980	<b>0,029</b>	0,343	0,841	n.b.	0,112	<b>0,007</b>	0,823	0,473	0,373	0,112	n.b.	0,235	n.b.	n.b.	0,603	0,476	0,683

Studie: FRESCO-2 Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	Geografische Region	ECOG PS	Dauer der metastasierten Erkrankung	Lokalisation des Primärtumors bei Erstdiagnose	RAS-Status	BRAF-Status	Mikrosatelliten/Mismatch-Reparatur-Status	Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien	Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien zur Behandlung der m. Erkrankung	Vorbehandlung mit einem VEGF-Inhibitor	Vorbehandlung mit einem EGFR-Inhibitor	Vorbehandlung mit TAS-102 und/oder Regorafenib	Lebermetastasen zu Studienbeginn	Vorbehandlung mit EGFR/VEGF-Inhib.	Vorbehandlung mit einem ICI bei Patienten mit MSS-H/dMMR	Vorbehandlung mit einem BRAF-Inhibitor bei Patienten mit BRAF V600E-Mutation	Stelle des Primärtumors bei Erstdiagnose	Anzahl an metastasierten Organen außer Kolon und Rektum	Anzahl an metastasierten Organen	Body Mass Index		
	Finanzielle Schwierigkeiten	0,752	0,617	n.b.	0,254	0,502	0,446	0,869	0,389	0,991	n.b.	0,606	0,085	0,984	0,482	0,466	0,343	n.b.	0,294	n.b.	n.b.	0,072	0,094	0,235	
MMRM-Analyse																									
Fatigue	0,900	0,678	0,855	0,721	n.b.	0,560	0,560	0,690	0,288	0,883	0,830	n.b.	0,937	0,312	0,254	0,657	0,293	0,436	n.b.	<b>0,030</b>	n.b.	n.b.	0,469	0,406	0,606
Übelkeit/Erbrechen	0,173	0,139	0,546	n.b.	0,507	0,117	0,814	0,951	0,292	0,600	0,600	0,604	0,254	0,604	1,000	0,616	0,293	0,976	n.b.	<b>0,012</b>	n.b.	n.b.	<b>0,033</b>	0,041	0,723
Schmerz	n.b.	n.b.	0,721	n.b.	0,544	0,658	0,556	0,147	0,263	0,864	0,363	n.b.	0,292	0,120	0,381	0,370	0,556	0,213	n.b.	<b>&lt;0,001</b>	n.b.	n.b.	0,611	0,571	0,691
Dyspnoe	n.b.	n.b.	0,721	n.b.	0,544	0,658	0,556	0,147	0,263	0,864	0,363	n.b.	0,292	0,120	0,381	0,370	0,556	0,213	n.b.	<b>&lt;0,001</b>	n.b.	n.b.	0,611	0,571	0,691
Schlafstörungen	0,900	0,678	0,855	0,721	n.b.	0,560	0,560	0,690	0,288	0,883	0,830	n.b.	0,937	0,312	0,254	0,657	0,293	0,436	n.b.	<b>0,041</b>	n.b.	n.b.	0,395	0,317	0,315

Studie: FRESCO-2 Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	Geografische Region	ECOG PS	Dauer der metastasierten Erkrankung	Lokalisation des Primärtumors bei Erstdiagnose	RAS-Status	BRAF-Status	Mikrosatelliten/Mismatch-Reparatur-Status	Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien	Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien zur Behandlung der m. Erkrankung	Vorbehandlung mit einem VEGF-Inhibitor	Vorbehandlung mit einem EGFR-Inhibitor	Vorbehandlung mit TAS-102 und/oder Regorafenib	Lebermetastasen zu Studienbeginn	Vorbehandlung mit EGFR/VEGF-Inhib.	Vorbehandlung mit einem ICI bei Patienten mit MSS-H/dMMR	Vorbehandlung mit einem BRAF-Inhibitor bei Patienten mit BRAF V600E-Mutation	Stelle des Primärtumors bei Erstdiagnose	Anzahl an metastasierten Organen außer Kolon und Rektum	Anzahl an metastasierten Organen	Body Mass Index
Appetitverlust	0,196	0,857	n.b.	0,980	0,412	0,602	0,365	0,156	0,835	n.b.	0,445	0,846	0,781	0,439	0,931	0,471	n.b.	0,174	n.b.	n.b.	0,559	0,840	0,073
Verstopfung	0,	0,	n.	0,	0,	0,	0,36	0,	0,	n.	0,	0,	0,	0,	0,	0,	n.	0,	n.	n.	0,	0,	0,
Diarrhoe	0,	0,	n.	0,	0,	0,	0,23	0,	0,	n.	0,	0,	0,	0,	0,	0,	n.	0,	n.	n.	0,	0,	0,
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>																							
Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)																							
Responderanalyse – Zeit bis zur ersten Verschlechterung																							
Allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität	0,269	0,479	n.b.	0,906	0,267	0,691	0,590	0,082	0,108	n.b.	0,603	0,739	0,711	0,162	0,291	0,841	n.b.	0,806	n.b.	n.b.	0,666	0,538	0,140
Körperliche Funktion	0,957	0,761	n.b.	0,800	0,125	0,983	0,146	0,134	0,680	n.b.	<b>0,018</b>	<b>0,034</b>	0,781	0,153	0,129	0,809	n.b.	<b>0,044</b>	n.b.	n.b.	0,436	0,404	0,442
Emotionale Funktion	0,747	0,519	n.b.	0,450	0,519	0,278	0,600	0,709	0,492	n.b.	0,393	0,638	0,946	0,917	0,193	0,648	n.b.	0,298	n.b.	n.b.	0,360	0,444	0,303

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie: FRESCO-2 Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	Geografische Region	ECOG PS	Dauer der metastasierten Erkrankung	Lokalisation des Primärtumors bei Erstdiagnose	RAS-Status	BRAF-Status	Mikrosatelliten/Mismatch-Reparatur-Status	Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien	Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien zur Behandlung der m. Erkrankung	Vorbehandlung mit einem VEGF-Inhibitor	Vorbehandlung mit einem EGFR-Inhibitor	Vorbehandlung mit TAS-102 und/oder Regorafenib	Lebermetastasen zu Studienbeginn	Vorbehandlung mit EGFR/VEGF-Inhib.	Vorbehandlung mit einem ICI bei Patienten mit MSS-H/dMMR	Vorbehandlung mit einem BRAF-Inhibitor bei Patienten mit BRAF V600E-Mutation	Stelle des Primärtumors bei Erstdiagnose	Anzahl an metastasierten Organen außer Kolon und Rektum	Anzahl an metastasierten Organen	Body Mass Index
Rollenfunktion	0,441	0,397	n.b.	0,952	0,184	0,816	<b>0,046</b>	0,093	0,814	n.b.	<b>0,011</b>	<b>0,021</b>	0,677	0,175	<b>0,002</b>	0,340	n.b.	0,077	n.b.	n.b.	0,828	0,848	<b>0,019</b>
Soziale Funktion	0,217	0,851	n.b.	0,922	0,408	0,860	0,755	0,809	0,933	n.b.	0,818	0,945	0,060	0,805	0,441	0,078	n.b.	0,636	n.b.	n.b.	0,388	0,327	0,575
Kognitive Funktion	0,254	0,365	n.b.	0,548	0,296	0,316	0,414	0,998	0,916	n.b.	0,127	0,454	0,898	0,990	0,252	0,892	n.b.	0,524	n.b.	n.b.	0,657	1,000	0,336
Responderanalyse – Zeit bis zur ersten Verbesserung																							
Allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität	0,632	0,515	n.b.	0,842	0,381	0,562	0,483	0,480	0,333	n.b.	0,590	0,093	0,979	0,306	0,055	0,693	n.b.	0,976	n.b.	n.b.	0,179	0,433	0,847
Körperliche Funktion	0,897	0,823	n.b.	0,446	0,795	0,546	0,186	0,277	0,816	n.b.	0,812	0,847	0,981	0,158	0,164	0,387	n.b.	0,708	n.b.	n.b.	0,280	0,219	0,963
Emotionale Funktion	0,377	0,780	n.b.	0,332	0,489	0,975	0,915	0,190	0,903	n.b.	0,974	0,909	0,683	0,138	0,387	0,830	n.b.	0,974	n.b.	n.b.	0,743	0,790	0,747



Studie: FRESCO-2 Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	Geografische Region	ECOG PS	Dauer der metastasierten Erkrankung	Lokalisation des Primärtumors bei Erstdiagnose	RAS-Status	BRAF-Status	Mikrosatelliten/Mismatch-Reparatur-Status	Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien	Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien zur Behandlung der m. Erkrankung	Vorbehandlung mit einem VEGF-Inhibitor	Vorbehandlung mit einem EGFR-Inhibitor	Vorbehandlung mit TAS-102 und/oder Regorafenib	Lebermetastasen zu Studienbeginn	Vorbehandlung mit EGFR/VEGF-Inhib.	Vorbehandlung mit einem ICI bei Patienten mit MSS-H/dMMR	Vorbehandlung mit einem BRAF-Inhibitor bei Patienten mit BRAF V600E-Mutation	Stelle des Primärtumors bei Erstdiagnose	Anzahl an metastasierten Organen außer Kolon und Rektum	Anzahl an metastasierten Organen	Body Mass Index
	0,345	0,884	n.b.	0,770	0,510	0,816	0,915	0,122	0,275	n.b.	0,824	0,992	0,454	0,182	0,574	0,375	n.b.	0,672	n.b.	n.b.	0,178	0,143	0,505
Rollenfunktion	0,851	0,287	n.b.	0,329	0,421	0,544	0,801	0,235	0,876	n.b.	0,850	0,615	0,978	0,106	0,519	0,402	n.b.	0,192	n.b.	n.b.	0,482	0,422	0,376
Soziale Funktion	0,996	0,206	n.b.	0,210	0,851	0,143	0,207	0,323	0,324	n.b.	0,556	0,558	0,974	0,199	0,297	0,057	n.b.	0,482	n.b.	n.b.	0,732	0,925	0,632
Kognitive Funktion	0,345	0,884	n.b.	0,770	0,510	0,816	0,915	0,122	0,275	n.b.	0,824	0,992	0,454	0,182	0,574	0,375	n.b.	0,672	n.b.	n.b.	0,178	0,143	0,505
MMRM-Analyse																							
Allgemeiner Gesundheitszustand/ Lebensqualität	0,872	0,233	n.b.	0,949	0,764	0,869	0,414	0,862	0,128	n.b.	0,538	0,933	0,110	0,995	0,428	0,858	n.b.	0,072	n.b.	n.b.	0,585	0,603	0,610
Körperliche Funktion	0,446	0,756	n.b.	0,288	0,942	0,665	0,382	0,168	0,892	n.b.	0,995	0,953	0,392	0,087	0,451	0,809	n.b.	0,069	n.b.	n.b.	0,645	0,729	0,296
Emotionale Funktion	0,100	0,067	n.b.	0,643	0,434	0,348	0,824	0,830	0,891	n.b.	0,379	0,179	0,699	0,786	0,128	0,613	n.b.	<b>0,008</b>	n.b.	n.b.	<b>0,026</b>	<b>0,009</b>	0,799

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie: FRESCO-2 Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	Geografische Region	ECOG PS	Dauer der metastasierten Erkrankung	Lokalisation des Primärtumors bei Erstdiagnose	RAS-Status	BRAF-Status	Mikrosatelliten/Mismatch-Reparatur-Status	Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien	Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien zur Behandlung der m. Erkrankung	Vorbehandlung mit einem VEGF-Inhibitor	Vorbehandlung mit einem EGFR-Inhibitor	Vorbehandlung mit TAS-102 und/oder Regorafenib	Lebermetastasen zu Studienbeginn	Vorbehandlung mit EGFR/VEGF-Inhib.	Vorbehandlung mit einem ICI bei Patienten mit MSS-H/dMMR	Vorbehandlung mit einem BRAF-Inhibitor bei Patienten mit BRAF V600E-Mutation	Stelle des Primärtumors bei Erstdiagnose	Anzahl an metastasierten Organen außer Kolon und Rektum	Anzahl an metastasierten Organen	Body Mass Index
	Rollenfunktion	0,819	0,504	n.b.	0,356	0,805	0,886	0,608	<b>0,007</b>	0,699	n.b.	0,450	0,440	0,824	<b>0,016</b>	0,101	0,834	n.b.	0,208	n.b.	n.b.	0,199	0,451
Soziale Funktion	0,882	0,684	n.b.	0,147	0,743	0,636	0,709	0,571	0,461	n.b.	0,572	0,946	0,044	0,573	0,958	0,243	n.b.	<b>&lt;0,001</b>	n.b.	n.b.	0,476	0,754	0,699
Kognitive Funktion	0,820	0,842	n.b.	0,879	0,756	0,963	0,251	0,126	0,726	n.b.	0,960	0,571	0,819	0,076	0,772	0,602	n.b.	0,109	n.b.	n.b.	0,507	0,930	0,832
Qualitätsadjustierte Zeit ohne Symptome oder Toxizität (Q-TWiST)	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A
<b>Sicherheit</b>																							
Unerwünschte Ereignisse (UE)																							
UE unabhängig des Schweregrades	0,860	0,622	n.b.	0,292	0,075	0,522	0,205	0,111	0,660	n.b.	0,984	0,305	0,675	0,260	0,890	0,194	n.b.	0,331	n.b.	n.b.	0,873	0,795	0,534
Schwere UE (NCI CTCAE-Grad ≥ 3)	0,199	0,662	n.b.	0,102	<b>0,009</b>	0,091	0,767	0,958	0,598	n.b.	0,713	0,914	0,864	0,822	0,181	0,462	n.b.	0,916	n.b.	n.b.	0,987	0,825	0,671

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie: FRESCO-2 Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	Geografische Region	ECOG PS	Dauer der metastasierten Erkrankung	Lokalisation des Primärtumors bei Erstdiagnose	RAS-Status	BRAF-Status	Mikrosatelliten/Mismatch-Reparatur-Status	Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien	Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien zur Behandlung der m. Erkrankung	Vorbehandlung mit einem VEGF-Inhibitor	Vorbehandlung mit einem EGFR-Inhibitor	Vorbehandlung mit TAS-102 und/oder Regorafenib	Lebermetastasen zu Studienbeginn	Vorbehandlung mit EGFR/VEGF-Inhib.	Vorbehandlung mit einem ICI bei Patienten mit MSS-H/dMMR	Vorbehandlung mit einem BRAF-Inhibitor bei Patienten mit BRAF V600E-Mutation	Stelle des Primärtumors bei Erstdiagnose	Anzahl an metastasierten Organen außer Kolon und Rektum	Anzahl an metastasierten Organen	Body Mass Index
Schwerwiegende UE	0,239	0,375	n.b	0,199	0,460	<b>0,036</b>	0,880	0,617	0,261	n.b	0,574	0,660	0,190	0,422	0,582	0,365	n.b	0,678	n.b	n.b	0,462	0,366	<b>0,048</b>
UE, die zum Therapieabbruch führten	0,705	0,686	n.b	0,946	0,973	0,265	0,165	0,330	0,170	n.b	0,120	0,172	0,184	0,627	0,199	0,323	n.b	0,286	n.b	n.b	0,344	0,423	0,894
UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse																							
UE unabhängig des Schweregrades	0,791	0,678	n.b	0,230	0,069	0,509	0,244	0,124	0,656	n.b	0,878	0,371	0,671	0,282	0,904	0,221	n.b	0,332	n.b	n.b	0,846	0,826	0,528
Schwere UE (NCI CTCAE-Grad ≥ 3)	0,404	0,788	n.b	0,064	<b>0,008</b>	<b>0,044</b>	0,402	0,854	0,754	n.b	0,600	0,679	0,754	0,982	0,373	0,631	n.b	0,964	n.b	n.b	0,998	0,827	0,599
Schwerwiegende UE	0,208	0,418	n.b	0,062	0,426	<b>0,014</b>	0,690	0,661	0,522	n.b	0,893	0,530	0,148	0,444	0,728	0,530	n.b	0,490	n.b	n.b	0,453	0,367	<b>0,020</b>
UE, die zum Therapieabbruch führten	0,773	0,744	n.b	0,863	0,979	0,205	0,496	0,615	0,297	n.b	0,312	0,334	0,133	0,926	0,161	0,380	n.b	0,461	n.b	n.b	0,471	0,564	0,882
UE auf SOC/PT-Ebene																							

Studie: FRESCO-2 Endpunkt		Alter	Geschlecht	Abstammung	Geografische Region	ECOG PS	Dauer der metastasierten Erkrankung	Lokalisation des Primärtumors bei Erstdiagnose	RAS-Status	BRAF-Status	Mikrosatelliten/Mismatch-Reparatur-Status	Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien	Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien zur Behandlung der m. Erkrankung	Vorbehandlung mit einem VEGF-Inhibitor	Vorbehandlung mit einem EGFR-Inhibitor	Vorbehandlung mit TAS-102 und/oder Regorafenib	Lebermetastasen zu Studienbeginn	Vorbehandlung mit EGFR/VEGF-Inhib.	Vorbehandlung mit einem ICI bei Patienten mit MSS-H/dMMR	Vorbehandlung mit einem BRAF-Inhibitor bei Patienten mit BRAF V600E-Mutation	Stelle des Primärtumors bei Erstdiagnose	Anzahl an metastasierten Organen außer Kolon und Rektum	Anzahl an metastasierten Organen	Body Mass Index									
<b>UE unabhängig des Schweregrades</b>																																	
PT Asthenie	0,476	0,823	0,878	0,714	0,427	0,585	0,933	0,903	n.b	n.b	1,000	0,535	0,305	0,247	0,444	0,505	0,154	n.b	0,731	0,393	0,692	0,831	0,310	0,493	n.b	0,796	n.b	n.b	0,374	0,513	0,303		
PT Mukosale Inflammation	0,990	0,867	0,206	0,614	0,933	0,903	n.b	n.b	1,000	0,781	0,985	0,305	0,247	0,444	0,505	0,154	n.b	0,731	0,393	0,692	0,831	0,310	0,493	n.b	0,796	n.b	n.b	0,374	0,513	0,303			
PT Krankheitsprogression	0,990	0,867	0,206	0,614	0,933	0,903	n.b	n.b	1,000	0,781	0,985	0,305	0,247	0,444	0,505	0,154	n.b	0,731	0,393	0,692	0,831	0,310	0,493	n.b	0,796	n.b	n.b	0,374	0,513	0,303			
PT Diarrhoe	0,991	0,891	0,092	0,260	0,879	0,731	0,393	0,692	0,831	0,310	0,493	n.b	0,796	n.b	n.b	0,374	0,513	0,796	n.b	n.b	0,374	0,513	0,303	0,991	0,891	0,092	0,260	0,879	0,731	0,393	0,692	0,831	0,310
PT Stomatitis	0,991	0,891	0,092	0,260	0,879	0,731	0,393	0,692	0,831	0,310	0,493	n.b	0,796	n.b	n.b	0,374	0,513	0,796	n.b	n.b	0,374	0,513	0,303	0,991	0,891	0,092	0,260	0,879	0,731	0,393	0,692	0,831	0,310
PT Aszites	0,991	0,891	0,092	0,260	0,879	0,731	0,393	0,692	0,831	0,310	0,493	n.b	0,796	n.b	n.b	0,374	0,513	0,796	n.b	n.b	0,374	0,513	0,303	0,991	0,891	0,092	0,260	0,879	0,731	0,393	0,692	0,831	0,310

Studie: FRESCO-2 Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	Geografische Region	ECOG PS	Dauer der metastasierten Erkrankung	Lokalisation des Primärtumors bei Erstdiagnose	RAS-Status	BRAF-Status	Mikrosatelliten/Mismatch-Reparatur-Status	Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien	Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien zur Behandlung der m. Erkrankung	Vorbehandlung mit einem VEGF-Inhibitor	Vorbehandlung mit einem EGFR-Inhibitor	Vorbehandlung mit TAS-102 und/oder Regorafenib	Lebermetastasen zu Studienbeginn	Vorbehandlung mit EGFR/VEGF-Inhib.	Vorbehandlung mit einem ICI bei Patienten mit MSS-H/dMMR	Vorbehandlung mit einem BRAF-Inhibitor bei Patienten mit BRAF V600E-Mutation	Stelle des Primärtumors bei Erstdiagnose	Anzahl an metastasierten Organen außer Kolon und Rektum	Anzahl an metastasierten Organen	Body Mass Index
PT Dyspepsie	1,000	1,000	n.b	1,000	0,997	0,999	1,000	1,000	1,000	n.b	0,997	0,997	1,000	1,000	1,000	1,000	n.b	1,000	n.b	n.b	1,000	1,000	1,000
SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0,057	0,544	n.b	0,958	<b>0,016</b>	0,626	0,101	0,210	0,350	n.b	0,929	0,784	0,159	0,171	0,441	0,332	n.b	0,580	n.b	n.b	0,222	0,130	0,769
PT Hypokalämie	0,948	0,986	n.b	0,581	0,987	0,991	0,998	0,999	0,331	n.b	0,987	0,986	1,000	0,903	0,287	0,956	n.b	0,991	n.b	n.b	0,987	0,987	0,851
PT Hypomagnesiämie	1,000	1,000	n.b	1,000	1,000	0,998	1,000	1,000	1,000	n.b	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	n.b	1,000	n.b	n.b	1,000	1,000	1,000
PT Alanin-Aminotransferase erhöht	0,987	0,980	n.b	0,164	0,403	0,986	0,986	0,172	0,784	n.b	0,424	0,284	0,989	0,113	0,058	0,976	n.b	0,988	n.b	n.b	0,349	0,295	0,973
PT Thyreoidea stimulierendes Hormon erhöht	0,954	0,194	n.b	0,536	0,429	0,990	0,286	0,988	1,000	n.b	0,989	0,682	0,987	0,988	0,990	0,951	n.b	0,991	n.b	n.b	0,987	0,987	0,756
PT Verringerte Thrombozytenzahl	0,839	0,807	n.b	0,994	0,912	0,991	0,677	0,991	1,000	n.b	0,988	0,986	0,999	0,991	1,000	0,813	n.b	0,992	n.b	n.b	0,983	0,983	1,000

Studie: FRESCO-2 Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	Geografische Region	ECOG PS	Dauer der metastasierten Erkrankung	Lokalisation des Primärtumors bei Erstdiagnose	RAS-Status	BRAF-Status	Mikrosatelliten/Mismatch-Reparatur-Status	Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien	Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien zur Behandlung der m. Erkrankung	Vorbehandlung mit einem VEGF-Inhibitor	Vorbehandlung mit einem EGFR-Inhibitor	Vorbehandlung mit TAS-102 und/oder Regorafenib	Lebermetastasen zu Studienbeginn	Vorbehandlung mit EGFR/VEGF-Inhib.	Vorbehandlung mit einem ICI bei Patienten mit MSS-H/dMMR	Vorbehandlung mit einem BRAF-Inhibitor bei Patienten mit BRAF V600E-Mutation	Stelle des Primärtumors bei Erstdiagnose	Anzahl an metastasierten Organen außer Kolon und Rektum	Anzahl an metastasierten Organen	Body Mass Index
SOC Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0,542	0,489	n.b	0,703	0,464	0,322	0,924	0,647	0,109	n.b	0,521	0,839	0,654	0,580	0,739	0,461	n.b	0,442	n.b	n.b	0,472	0,504	0,447
PT Dysphonie	0,559	0,844	n.b	0,894	0,314	0,982	0,766	0,888	0,711	n.b	0,655	0,998	0,986	0,785	0,763	0,437	n.b	0,179	n.b	n.b	0,124	0,095	0,415
SOC Gefäßerkrankungen	0,203	0,646	n.b	0,314	<b>0,016</b>	0,888	0,547	0,595	0,410	n.b	0,226	0,755	0,968	0,709	0,569	0,765	n.b	0,945	n.b	n.b	0,666	0,519	0,982
PT Bluthochdruck	0,364	0,769	n.b	0,867	0,344	0,747	0,820	0,760	0,192	n.b	0,373	0,870	0,849	0,637	0,982	0,570	n.b	0,978	n.b	n.b	0,327	0,244	0,430
SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0,764	0,422	n.b	0,618	0,636	0,122	0,703	0,057	0,767	n.b	0,400	0,747	0,373	0,072	<b>0,031</b>	0,181	n.b	0,155	n.b	n.b	0,294	0,374	0,169
PT Arthralgie	0,625	0,222	n.b	0,396	0,978	0,987	0,661	0,874	1,000	n.b	<b>0,025</b>	0,322	0,988	0,922	0,175	0,647	n.b	0,988	n.b	n.b	0,970	0,622	0,355

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie: FRESCO-2 Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	Geografische Region	ECOG PS	Dauer der metastasierten Erkrankung	Lokalisation des Primärtumors bei Erstdiagnose	RAS-Status	BRAF-Status	Mikrosatelliten/Mismatch-Reparatur-Status	Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien	Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien zur Behandlung der m. Erkrankung	Vorbehandlung mit einem VEGF-Inhibitor	Vorbehandlung mit einem EGFR-Inhibitor	Vorbehandlung mit TAS-102 und/oder Regorafenib	Lebermetastasen zu Studienbeginn	Vorbehandlung mit EGFR/VEGF-Inhib.	Vorbehandlung mit einem ICI bei Patienten mit MSS-H/dMMR	Vorbehandlung mit einem BRAF-Inhibitor bei Patienten mit BRAF V600E-Mutation	Stelle des Primärtumors bei Erstdiagnose	Anzahl an metastasierten Organen außer Kolon und Rektum	Anzahl an metastasierten Organen	Body Mass Index
PT Muskelkrämpfe	0,999	1,000	n.b	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	n.b	1,000	1,000	0,999	1,000	1,000	1,000	n.b	1,000	n.b	n.b	1,000	1,000	1,000
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0,675	0,224	n.b	0,670	0,299	0,490	0,672	0,831	0,350	n.b	0,498	0,301	0,660	0,827	0,204	0,657	n.b	0,426	n.b	n.b	0,957	0,755	0,543
PT Hand-Fuß-Syndrom	0,238	0,879	n.b	0,385	0,895	0,983	0,845	0,359	<b>0,015</b>	n.b	0,980	0,984	0,987	0,523	1,000	0,181	n.b	0,149	n.b	n.b	0,950	0,420	0,520
SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege	0,313	0,197	n.b	0,198	0,755	0,340	0,340	0,519	0,606	n.b	0,740	0,755	0,765	0,822	0,079	0,410	n.b	0,574	n.b	n.b	0,840	0,544	0,518
PT Proteinurie	0,666	0,484	n.b	0,357	0,592	0,983	0,230	0,225	0,136	n.b	0,577	0,510	0,985	0,232	0,109	0,185	n.b	0,306	n.b	n.b	0,646	0,676	0,975
PT Anämie	0,521	0,397	n.b	0,967	0,085	0,933	0,628	0,467	0,909	n.b	0,220	0,325	0,980	0,252	0,994	0,599	n.b	0,985	n.b	n.b	0,493	0,469	<b>0,040</b>
PT Thrombozytopenie	0,878	0,988	n.b	0,423	0,987	0,052	0,955	0,331	1,000	n.b	0,921	0,949	0,991	0,436	0,949	0,766	n.b	0,982	n.b	n.b	0,987	0,988	1,000

Studie: FRESCO-2 Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	Geografische Region	ECOG PS	Dauer der metastasierten Erkrankung	Lokalisation des Primärtumors bei Erstdiagnose	RAS-Status	BRAF-Status	Mikrosatelliten/Mismatch-Reparatur-Status	Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien	Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien zur Behandlung der m. Erkrankung	Vorbehandlung mit einem VEGF-Inhibitor	Vorbehandlung mit einem EGFR-Inhibitor	Vorbehandlung mit TAS-102 und/oder Regorafenib	Lebermetastasen zu Studienbeginn	Vorbehandlung mit EGFR/VEGF-Inhib.	Vorbehandlung mit einem ICI bei Patienten mit MSS-H/dMMR	Vorbehandlung mit einem BRAF-Inhibitor bei Patienten mit BRAF V600E-Mutation	Stelle des Primärtumors bei Erstdiagnose	Anzahl an metastasierten Organen außer Kolon und Rektum	Anzahl an metastasierten Organen	Body Mass Index
	0,982	0,981	0,980	n.b	1,000	0,982	0,987	0,984	1,000	n.b	0,982	0,979	0,985	0,983	1,000	0,979	n.b	0,988	n.b	n.b	0,982	0,983	1,000
<b>Schwere UE (NCI CTCAE-Grad ≥ 3)</b>																							
PT Krankheitsprogression	0,714	0,614	n.b	0,765	0,855	0,986	0,760	0,672	0,152	n.b	0,260	0,300	0,982	0,946	0,984	0,345	n.b	0,513	n.b	n.b	0,405	0,545	0,180
SOC Gefäßerkrankungen	0,980	0,898	n.b	0,717	0,224	0,986	1,000	0,625	0,376	n.b	0,728	0,706	0,988	0,653	0,787	0,516	n.b	0,987	n.b	n.b	0,982	0,982	1,000
PT Bluthochdruck	0,982	0,931	n.b	0,531	0,787	0,988	0,790	0,985	0,182	n.b	0,282	0,597	0,989	0,985	1,000	0,845	n.b	0,989	n.b	n.b	0,984	0,984	1,000
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0,989	0,988	n.b	1,000	0,989	0,993	1,000	0,990	1,000	n.b	0,990	0,988	0,999	0,990	1,000	0,990	n.b	0,993	n.b	n.b	0,989	0,989	1,000



Studie: FRESCO-2 Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	Geografische Region	ECOG PS	Dauer der metastasierten Erkrankung	Lokalisation des Primärtumors bei Erstdiagnose	RAS-Status	BRAF-Status	Mikrosatelliten/Mismatch-Reparatur-Status	Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien	Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien zur Behandlung der m. Erkrankung	Vorbehandlung mit einem VEGF-Inhibitor	Vorbehandlung mit einem EGFR-Inhibitor	Vorbehandlung mit TAS-102 und/oder Regorafenib	Lebermetastasen zu Studienbeginn	Vorbehandlung mit EGFR/VEGF-Inhib.	Vorbehandlung mit einem ICI bei Patienten mit MSS-H/dMMR	Vorbehandlung mit einem BRAF-Inhibitor bei Patienten mit BRAF V600E-Mutation	Stelle des Primärtumors bei Erstdiagnose	Anzahl an metastasierten Organen außer Kolon und Rektum	Anzahl an metastasierten Organen	Body Mass Index
PT Hand-Fuß-Syndrom	1,000	1,000	n.b	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,998	n.b	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	n.b	1,000	n.b	n.b	1,000	1,000	1,000
<b>Schwerwiegende UE</b>																							
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0,086	0,839	n.b	0,872	0,551	0,991	0,359	0,908	0,360	n.b	0,433	0,932	0,643	0,535	0,284	0,178	n.b	0,760	n.b	n.b	0,390	0,517	0,086
Krankheitsprogression	0,615	0,538	n.b	0,913	0,787	0,986	0,702	0,752	0,202	n.b	0,238	0,405	0,982	0,848	0,999	0,582	n.b	0,534	n.b	n.b	0,426	0,568	0,138
<b>UE von besonderem Interesse (AESI)</b>																							
<b>AESI unabhängig des Schweregrades</b>																							
Dermatologische Toxizität	0,675	0,224	n.b.	0,670	0,299	0,490	0,672	0,831	0,350	n.b.	0,498	0,301	0,660	0,827	0,204	0,657	n.b.	0,426	n.b.	n.b.	0,957	0,755	0,543

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie: FRESCO-2 Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	Geografische Region	ECOG PS	Dauer der metastasierten Erkrankung	Lokalisation des Primärtumors bei Erstdiagnose	RAS-Status	BRAF-Status	Mikrosatelliten/Mismatch-Reparatur-Status	Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien	Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien zur Behandlung der m. Erkrankung	Vorbehandlung mit einem VEGF-Inhibitor	Vorbehandlung mit einem EGFR-Inhibitor	Vorbehandlung mit TAS-102 und/oder Regorafenib	Lebermetastasen zu Studienbeginn	Vorbehandlung mit EGFR/VEGF-Inhib.	Vorbehandlung mit einem ICI bei Patienten mit MSS-H/dMMR	Vorbehandlung mit einem BRAF-Inhibitor bei Patienten mit BRAF V600E-Mutation	Stelle des Primärtumors bei Erstdiagnose	Anzahl an metastasierten Organen außer Kolon und Rektum	Anzahl an metastasierten Organen	Body Mass Index
Bluthochdruck	0,409	0,735	n.b.	0,922	0,376	0,703	0,880	0,708	0,178	n.b.	0,408	0,901	0,864	0,678	0,978	0,569	n.b.	0,978	n.b.	n.b.	0,321	0,240	0,457
Schilddrüsenfunktionsstörung	0,439	0,309	n.b.	0,744	0,808	0,983	0,808	0,979	1,000	n.b.	0,978	0,862	0,979	0,979	0,475	0,589	n.b.	0,984	n.b.	n.b.	0,977	0,978	0,860
Proteinurie	0,636	0,511	n.b.	0,359	0,620	0,983	0,218	0,250	0,133	n.b.	0,587	0,524	0,985	0,256	0,109	0,174	n.b.	0,301	n.b.	n.b.	0,631	0,660	0,982
Abnormale Leberfunktion	0,060	0,414	n.b.	0,175	0,275	0,188	0,125	0,565	0,579	n.b.	0,251	0,745	0,452	0,522	0,502	<b>0,030</b>	n.b.	0,697	n.b.	n.b.	0,455	0,518	0,869
Blutungen	0,312	0,806	n.b.	0,648	0,197	<b>0,032</b>	0,517	0,840	0,571	n.b.	0,983	0,484	0,985	0,629	0,234	0,481	n.b.	0,983	n.b.	n.b.	0,572	0,296	0,231
Infektionen	0,514	0,835	n.b.	0,560	0,583	<b>0,014</b>	0,114	0,795	0,431	n.b.	0,877	0,464	0,977	0,593	0,676	<b>0,027</b>	n.b.	0,365	n.b.	n.b.	0,555	0,497	0,495
Embolische und thrombotische Ereignisse	0,988	0,582	n.b.	0,715	0,787	1,000	0,831	0,450	1,000	n.b.	0,621	0,193	0,988	0,372	0,514	<b>0,015</b>	n.b.	1,000	n.b.	n.b.	0,201	0,180	0,758

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie: FRESCO-2 Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	Geografische Region	ECOG PS	Dauer der metastasierten Erkrankung	Lokalisation des Primärtumors bei Erstdiagnose	RAS-Status	BRAF-Status	Mikrosatelliten/Mismatch-Reparatur- Status	Anzahl an vorherigen Chemotherapie- Linien	Anzahl an vorherigen Chemotherapie- Linien zur Behandlung der m. Erkrankung	Vorbehandlung mit einem VEGF- Inhibitor	Vorbehandlung mit einem EGFR- Inhibitor	Vorbehandlung mit TAS-102 und/oder Regorafenib	Lebermetastasen zu Studienbeginn	Vorbehandlung mit EGFR/VEGF-Inhib. bei Patienten mit MSS-H/dMMR	Vorbehandlung mit einem BRAF- Inhibitor bei Patienten mit BRAF V600E-Mutation	Stelle des Primärtumors bei Erstdiagnose	Anzahl an metastasierten Organen außer Kolon und Rektum	Anzahl an metastasierten Organen	Body Mass Index
	Gastrointestinale Perforation	0,993	0,993	n.b.	1,000	0,991	1,000	1,000	0,994	1,000	n.b.	0,993	0,991	1,000	0,993	1,000	0,993	n.b.	1,000	n.b.	1,000	1,000
Eingeschränkte linksventrikuläre Ejektionsfraktion	0,793	0,991	n.b.	0,971	0,993	0,992	0,819	0,373	0,992	n.b.	0,993	0,992	0,992	0,395	0,773	0,992	n.b.	1,000	n.b.	1,000	1,000	0,695
<b>Schwere AESI (NCI CTCAE-Grad ≥ 3)</b>																						
Dermatologische Toxizität	0,989	0,988	n.b.	1,000	0,989	0,993	1,000	0,990	1,000	n.b.	0,990	0,988	0,999	0,990	1,000	0,990	n.b.	0,993	n.b.	0,989	0,989	1,000
Bluthochdruck	0,982	0,993	n.b.	0,510	0,791	0,988	0,763	0,985	0,174	n.b.	0,313	0,613	0,989	0,985	1,000	0,854	n.b.	0,989	n.b.	0,983	0,984	1,000
Schilddrüsenfehlfunktion	1,000	1,000	n.b.	1,000	1,000	0,999	1,000	1,000	1,000	n.b.	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,999	n.b.	1,000	n.b.	1,000	1,000	1,000
Proteinurie	0,967	0,879	n.b.	1,000	0,992	0,994	0,756	0,990	1,000	n.b.	0,992	0,994	1,000	0,990	1,000	0,994	n.b.	1,000	n.b.	0,992	0,992	0,717

Studie: FRESCO-2 Endpunkt	Alter		Geschlecht		Abstammung		Geografische Region		ECOG PS		Dauer der metastasierten Erkrankung		Lokalisation des Primärtumors bei Erstdiagnose		RAS-Status		BRAF-Status		Mikrosatelliten/Mismatch-Reparatur-Status		Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien		Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien zur Behandlung der m. Erkrankung		Vorbehandlung mit einem VEGF-Inhibitor		Vorbehandlung mit einem EGFR-Inhibitor		Vorbehandlung mit TAS-102 und/oder Regorafenib		Lebermetastasen zu Studienbeginn		Vorbehandlung mit EGFR/VEGF-Inhib.		Vorbehandlung mit einem ICI bei Patienten mit MSS-H/dMMR		Vorbehandlung mit einem BRAF-Inhibitor bei Patienten mit BRAF V600E-Mutation		Stelle des Primärtumors bei Erstdiagnose		Anzahl an metastasierten Organen außer Kolon und Rektum		Anzahl an metastasierten Organen		Body Mass Index																	
Abnormale Leberfunktion	0,117	0,506	0,991	0,843	n.b.	n.b.	0,440	0,141	0,984	0,613	0,561	0,898	n.b.	0,872	0,989	0,988	0,708	0,305	0,302	n.b.	0,909	n.b.	n.b.	n.b.	0,291	0,250	0,991	0,646	n.b.	n.b.	0,988	n.b.	n.b.	0,992	0,909	n.b.	n.b.	0,990	0,250	0,991																						
Blutungen	0,117	0,506	0,991	0,843	n.b.	n.b.	0,890	0,667	0,992	0,493	0,250	1,000	n.b.	0,321	0,439	1,000	0,229	0,964	0,721	n.b.	0,992	n.b.	n.b.	n.b.	1,000	1,000	1,000	0,994	n.b.	n.b.	0,988	n.b.	n.b.	0,992	0,909	n.b.	n.b.	0,990	0,250	0,991																						
Infektionen	0,922	0,713	n.b.	n.b.	0,412	0,269	0,128	0,208	0,415	1,000	n.b.	0,953	0,871	0,988	0,642	0,203	0,211	n.b.	0,988	n.b.	0,988	n.b.	n.b.	n.b.	0,144	0,119	0,998	0,994	n.b.	n.b.	0,988	n.b.	n.b.	0,992	0,909	n.b.	n.b.	0,990	0,250	0,991																						
Embolische und thrombotische Ereignisse	0,991	0,646	n.b.	n.b.	1,000	0,991	1,000	1,000	0,957	0,992	0,992	0,841	0,673	0,224	n.b.	1,000	n.b.	1,000	n.b.	1,000	n.b.	1,000	n.b.	n.b.	0,990	0,990	0,997	0,994	n.b.	n.b.	0,988	n.b.	n.b.	0,992	0,909	n.b.	n.b.	0,990	0,250	0,991																						
Gastrointestinale Perforation	0,994	0,994	n.b.	n.b.	1,000	0,993	1,000	1,000	0,993	1,000	0,993	1,000	n.b.	0,994	0,993	1,000	0,995	1,000	0,994	n.b.	1,000	n.b.	n.b.	n.b.	1,000	1,000	1,000	0,994	n.b.	n.b.	0,988	n.b.	n.b.	0,992	0,909	n.b.	n.b.	0,990	0,250	0,991																						
Eingeschränkte linksventrikuläre Ejektionsfraktion	0,978	0,995	n.b.	0,833	1,000	1,000	1,000	1,000	0,995	1,000	1,000	n.b.	1,000	1,000	1,000	0,995	0,995	1,000	1,000	n.b.	1,000	n.b.	n.b.	1,000	1,000	1,000	0,884	0,994	n.b.	n.b.	0,988	n.b.	n.b.	0,992	0,909	n.b.	n.b.	0,990	0,250	0,991																						
<b>Schwerwiegende AESI</b>																																																														

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie: FRESCO-2	Alter	Geschlecht	Abstammung	Geografische Region	ECOG PS	Dauer der metastasierten Erkrankung	Lokalisation des Primärtumors bei Erstdiagnose	RAS-Status	BRAF-Status	Mikrosatelliten/Mismatch-Reparatur-Status	Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien	Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien zur Behandlung der m. Erkrankung	Vorbehandlung mit einem VEGF-Inhibitor	Vorbehandlung mit einem EGFR-Inhibitor	Vorbehandlung mit TAS-102 und/oder Regorafenib	Lebermetastasen zu Studienbeginn	Vorbehandlung mit EGFR/VEGF-Inhib.	Vorbehandlung mit einem ICI bei Patienten mit MSS-H/dMMR	Vorbehandlung mit einem BRAF-Inhibitor bei Patienten mit BRAF V600E-Mutation	Stelle des Primärtumors bei Erstdiagnose	Anzahl an metastasierten Organen außer Kolon und Rektum	Anzahl an metastasierten Organen	Body Mass Index
Studie: FRESCO-2																							
Endpunkt																							
Dermatologische Toxizität	1,000	1,000	n.b.	1,000	0,999	1,000	1,000	1,000	1,000	n.b.	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	0,999	n.b.	1,000	n.b.	n.b.	0,999	0,999	1,000
Bluthochdruck	1,000	1,000	n.b.	1,000	0,999	1,000	1,000	1,000	1,000	n.b.	1,000	1,000	0,999	1,000	1,000	1,000	n.b.	1,000	n.b.	n.b.	1,000	1,000	1,000
Schilddrüsenfehlfunktion	0,999	0,999	n.b.	1,000	0,999	1,000	1,000	0,999	1,000	n.b.	0,999	0,999	1,000	0,999	1,000	0,999	n.b.	1,000	n.b.	n.b.	0,999	0,999	1,000
Proteinurie	0,999	0,999	n.b.	1,000	0,999	1,000	1,000	0,999	1,000	n.b.	0,999	0,999	1,000	0,999	1,000	0,999	n.b.	1,000	n.b.	n.b.	0,999	0,999	1,000
Abnormale Leberfunktion	0,726	0,296	n.b.	1,000	0,496	1,000	0,521	0,998	1,000	n.b.	1,000	0,989	1,000	0,694	0,648	1,000	n.b.	1,000	n.b.	n.b.	0,992	0,992	0,371
Blutungen	0,147	0,993	n.b.	0,717	0,583	0,991	0,351	0,271	1,000	n.b.	0,295	0,405	1,000	0,251	0,971	0,896	n.b.	0,991	n.b.	n.b.	1,000	1,000	0,676
Infektionen	0,791	0,842	n.b.	0,445	0,267	0,159	0,258	0,202	1,000	n.b.	0,872	0,960	0,988	0,272	0,089	0,256	n.b.	0,989	n.b.	n.b.	0,168	0,139	0,952

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie: FRESKO-2 Endpunkt	Alter		Geschlecht		Abstammung		Geografische Region		ECOG PS		Dauer der metastasierten Erkrankung		Lokalisation des Primärtumors bei Erstdiagnose		RAS-Status		BRAF-Status		Mikrosatelliten/Mismatch-Reparatur-Status		Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien		Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien zur Behandlung der m. Erkrankung		Vorbehandlung mit einem VEGF-Inhibitor		Vorbehandlung mit einem EGFR-Inhibitor		Vorbehandlung mit TAS-102 und/oder Regorafenib		Lebermetastasen zu Studienbeginn		Vorbehandlung mit EGFR/VEGF-Inhib.		Vorbehandlung mit einem ICI bei Patienten mit MSS-H/dMMR		Vorbehandlung mit einem BRAF-Inhibitor bei Patienten mit BRAF V600E-Mutation		Stelle des Primärtumors bei Erstdiagnose		Anzahl an metastasierten Organen außer Kolon und Rektum		Anzahl an metastasierten Organen		Body Mass Index							
	0,993		0,325		n.b.		1,000		0,993		1,000		1,000		0,969		1,000		n.b.		0,566		0,715		1,000		0,993		0,999		1,000		0,380		n.b.		1,000		n.b.		n.b.		0,992		0,992		1,000					
	0,993		0,993		n.b.		1,000		0,993		1,000		1,000		0,995		1,000		n.b.		0,993		0,992		1,000		1,000		0,994		1,000		0,994		n.b.		1,000		n.b.		1,000		n.b.		n.b.		1,000		1,000		1,000	
Embolische und thrombotische Ereignisse	0,993		0,325		n.b.		1,000		0,993		1,000		1,000		0,969		1,000		n.b.		0,566		0,715		1,000		0,993		0,999		1,000		0,380		n.b.		1,000		n.b.		n.b.		0,992		0,992		1,000					
Gastrointestinale Perforation	0,993		0,993		n.b.		1,000		0,993		1,000		1,000		0,995		1,000		n.b.		0,993		0,992		1,000		1,000		0,994		1,000		0,994		n.b.		1,000		n.b.		1,000		n.b.		n.b.		1,000		1,000		1,000	
Eingeschränkte linksventrikuläre Ejektionsfraktion	0,995		0,996		n.b.		1,000		1,000		1,000		1,000		0,996		1,000		n.b.		1,000		1,000		1,000		1,000		0,996		1,000		1,000		n.b.		1,000		n.b.		1,000		n.b.		n.b.		1,000		1,000		1,000	
<b>AESI, die zum Therapieabbruch führten</b>																																																				
Dermatologische Toxizität	1,000		1,000		n.b.		1,000		1,000		0,999		0,999		1,000		1,000		n.b.		1,000		1,000		0,999		0,999		1,000		1,000		n.b.		0,999		n.b.		n.b.		1,000		1,000		1,000							
Bluthochdruck	1,000		1,000		n.b.		1,000		0,999		0,999		0,999		1,000		1,000		n.b.		0,999		0,999		0,999		1,000		1,000		1,000		n.b.		0,999		1,000		n.b.		n.b.		1,000		1,000		1,000					

Studie: FRESCO-2 Endpunkt	Alter	Geschlecht	Abstammung	Geografische Region	ECOG PS	Dauer der metastasierten Erkrankung	Lokalisation des Primärtumors bei Erstdiagnose	RAS-Status	BRAF-Status	Mikrosatelliten/Mismatch-Reparatur-Status	Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien	Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien zur Behandlung der m. Erkrankung	Vorbehandlung mit einem VEGF-Inhibitor	Vorbehandlung mit einem EGFR-Inhibitor	Vorbehandlung mit TAS-102 und/oder Regorafenib	Lebermetastasen zu Studienbeginn	Vorbehandlung mit EGFR/VEGF-Inhib.	Vorbehandlung mit einem ICI bei Patienten mit MSS-H/dMMR	Vorbehandlung mit einem BRAF-Inhibitor bei Patienten mit BRAF V600E-Mutation	Stelle des Primärtumors bei Erstdiagnose	Anzahl an metastasierten Organen außer Kolon und Rektum	Anzahl an metastasierten Organen	Body Mass Index
Schilddrüsenfehlfunktion	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Proteinurie	1,000	1,000	n.b.	1,000	1,000	0,999	1,000	1,000	1,000	n.b.	0,999	1,000	1,000	1,000	1,000	1,000	n.b.	0,999	n.b.	n.b.	1,000	1,000	1,000
Abnormale Leberfunktion	0,398	0,883	n.b.	0,983	0,587	1,000	1,000	0,448	0,951	n.b.	1,000	0,992	0,991	0,474	0,220	1,000	n.b.	0,707	n.b.	n.b.	0,991	0,991	0,999
Blutungen	0,996	0,996	n.b.	1,000	0,996	0,995	1,000	0,996	1,000	n.b.	0,997	0,998	1,000		1,000		n.b.	1,000	n.b.	n.b.	1,000	1,000	1,00
Infektionen	0,994	0,571	n.b.	1,000	0,994	0,995	0,999	0,994	1,000	n.b.	0,994	0,993	1,000	0,994	0,907	0,490	n.b.	0,993	n.b.	n.b.	1,000	1,000	1,000
Embolische und thrombotische Ereignisse	0,993	0,323	n.b.	1,000	0,993	1,000	1,000	0,968	1,000	n.b.	0,568	0,717	0,993	1,000	1,000	0,382	n.b.	1,000	n.b.	n.b.	0,992	0,992	1,000

<b>Studie: FRESCO-2</b>	<b>Alter</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Abstammung</b>	<b>Geografische Region</b>	<b>ECOG PS</b>	<b>Dauer der metastasierten Erkrankung</b>	<b>Lokalisation des Primärtumors bei Erstdiagnose</b>	<b>RAS-Status</b>	<b>BRAF-Status</b>	<b>Mikrosatelliten/Mismatch-Reparatur-Status</b>	<b>Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien</b>	<b>Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien zur Behandlung der m. Erkrankung</b>	<b>Vorbehandlung mit einem VEGF-Inhibitor</b>	<b>Vorbehandlung mit einem EGFR-Inhibitor</b>	<b>Vorbehandlung mit TAS-102 und/oder Regorafenib</b>	<b>Lebermetastasen zu Studienbeginn</b>	<b>Vorbehandlung mit EGFR/VEGF-Inhib.</b>	<b>Vorbehandlung mit einem ICI bei Patienten mit MSS-H/dMMR</b>	<b>Vorbehandlung mit einem BRAF-Inhibitor bei Patienten mit BRAF V600E-Mutation</b>	<b>Stelle des Primärtumors bei Erstdiagnose</b>	<b>Anzahl an metastasierten Organen außer Kolon und Rektum</b>	<b>Anzahl an metastasierten Organen</b>	<b>Body Mass Index</b>
Gastrointestinale Perforation	1,000	1,000	n.b.	1,000	1,000	0,999	1,000	1,000	1,000	n.b.	1,000	1,000	0,999	1,000	1,000	1,000	n.b.	0,999	n.b.	n.b.	0,998	0,998	1,000
Eingeschränkte linksventrikuläre Ejektionsfraktion	0,999	0,999	n.b.	1,000	0,999	1,000	1,000	0,999	1,000	n.b.	0,999	0,999	1,000	0,999	1,000	0,999	n.b.	1,000	n.b.	n.b.	0,999	0,999	1,000

AESI: unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B; BSC: Best Supportive Care; dMMR: defiziente Mismatch-Reparatur; ECOG: Eastern Clinical Oncology Group; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; 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; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS: kleinste Quadrate; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; MSI-H: hochgradige Mikrosatelliteninstabilität; MWD: Mittelwertdifferenz; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RAS: Ratten-Sarkom; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor

Ref.: Analysen FRESCO-2, Modul 4 A, Anhang 4-G (36)



*Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.*

*Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.*

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.*

*Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.*

Insgesamt wurden für 148 Endpunkte (einschließlich PRO-Skalen und UE) und 18 Subgruppen Tests auf Interaktion durchgeführt. Die Anzahl an Interaktionstests lag somit bei 2664. In 67 Fällen (2,5 %) wurde eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p-Wert <0,05) beobachtet. Die Ergebnisse der entsprechenden Subgruppenanalysen sind nachfolgend für die Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit dargestellt. Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, sowie Subgruppenanalysen des Endpunkts Q-TWiST finden sich in einem separaten Anhang des vorliegenden Moduls 4A (36).

#### **4.3.1.3.5.1 Mortalität**

##### ***Gesamtüberleben***

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich für keines der untersuchten Subgruppenmerkmale eine statistisch signifikante Interaktion.

#### **4.3.1.3.5.2 Morbidität**

##### **4.3.1.3.5.2.1 Progressionsfreies Überleben**

Für den Endpunkt progressionsfreies Überleben zeigte sich für keines der untersuchten Subgruppenmerkmale eine statistisch signifikante Interaktion.

**4.3.1.3.5.2.2 Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)**

Tabelle 4-62: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für allgemeiner Gesundheitszustand – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung (Abnahme des Scores um  $\geq 15$  Punkte oder Tod) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: FRESCO-2 Endpunkt: Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Fruquintinib + BSC		Placebo + BSC		Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC
<b>Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung (Abnahme des Scores um <math>\geq 15</math> Punkte oder Tod)</b>					
Subgruppenmerkmal Interaktions-p-Wert	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]* p-Wert <sup>#</sup>
<b>RAS-Status</b> <b>0,028</b>					
Wildtyp	140/170 (82,4)	3,9 [3,1; 4,6]	76/85 (89,4)	2,0 [1,7; 2,8]	0,51 [0,38; 0,68] <0,001
Mutation	232/291 (79,7)	4,3 [3,7; 4,7]	117/145 (80,7)	2,8 [2,0; 3,5]	0,77 [0,62; 0,97] 0,040
<b>Vorbehandlung mit einem EGFR-Inhibitor</b> <b>0,022</b>					
ja	149/180 (82,2)	3,8 [3,3; 4,5]	79/88 (89,8)	1,9 [1,7; 2,5]	0,49 [0,37; 0,65] <0,001
nein	223/281 (79,4)	4,4 [3,8; 4,8]	114/142 (80,3)	2,9 [2,0; 3,5]	0,78 [0,62; 0,98] 0,051
<b>Vorbehandlung mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor bei Patienten mit MSS-H/dMMR</b> <b>0,038</b>					
ja	15/21 (71,4)	3,8 [1,9; 8,3]	10/11 (90,9)	1,9 [1,0; 2,9]	0,16 [0,04; 0,62] 0,060
nein	357/440 (81,1)	4,0 [3,7; 4,6]	183/219 (83,6)	2,4 [2,0; 3,1]	0,67 [0,56; 0,81] <0,001
*geschätzt mittels unstratifiziertem Cox-Regressionsmodell mit Vorherige Therapie mit Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) versus Regorafenib versus Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) und Regorafenib, RAS-Status (Wildtyp versus Mutation) und Dauer der metastasierten Erkrankung ( $\leq 18$ Monate versus $>18$ Monate) Behandlungsgruppe als Kovariaten					
<sup>#</sup> berechnet mittels Log-rank-Test, stratifiziert nach Vorherige Therapie mit Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) versus Regorafenib versus Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) und Regorafenib, RAS-Status (Wildtyp versus Mutation) und Dauer der metastasierten Erkrankung ( $\leq 18$ Monate versus $>18$ Monate)					
BSC: Best Supportive Care; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall					
Ref.: Analysen FRESCO-2, Modul 4 A, Anhang 4-G (36)					

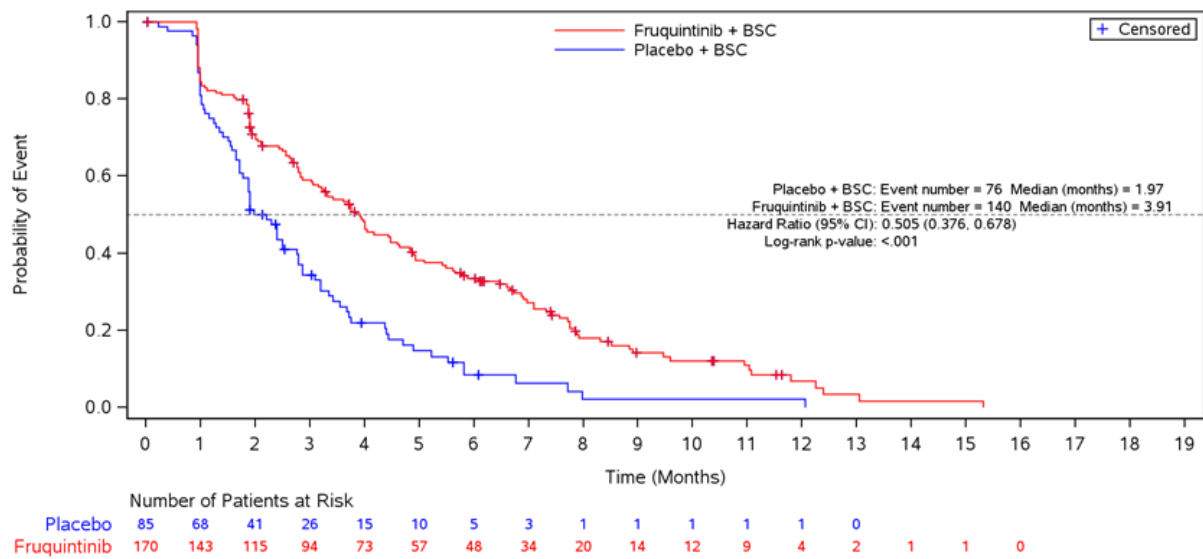


Abbildung 4-181: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von allgemeiner Gesundheitszustand (Abnahme des Scores um  $\geq 15$  Punkte oder Tod) – RAS-Status: Wildtyp

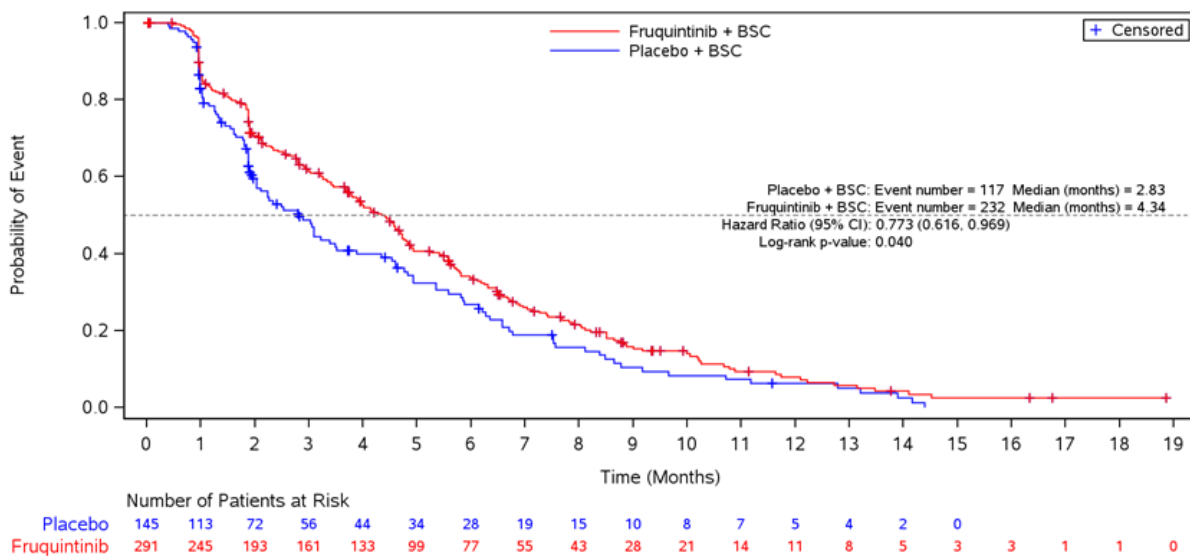


Abbildung 4-182: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von allgemeiner Gesundheitszustand (Abnahme des Scores um  $\geq 15$  Punkte oder Tod) – RAS-Status: Mutation

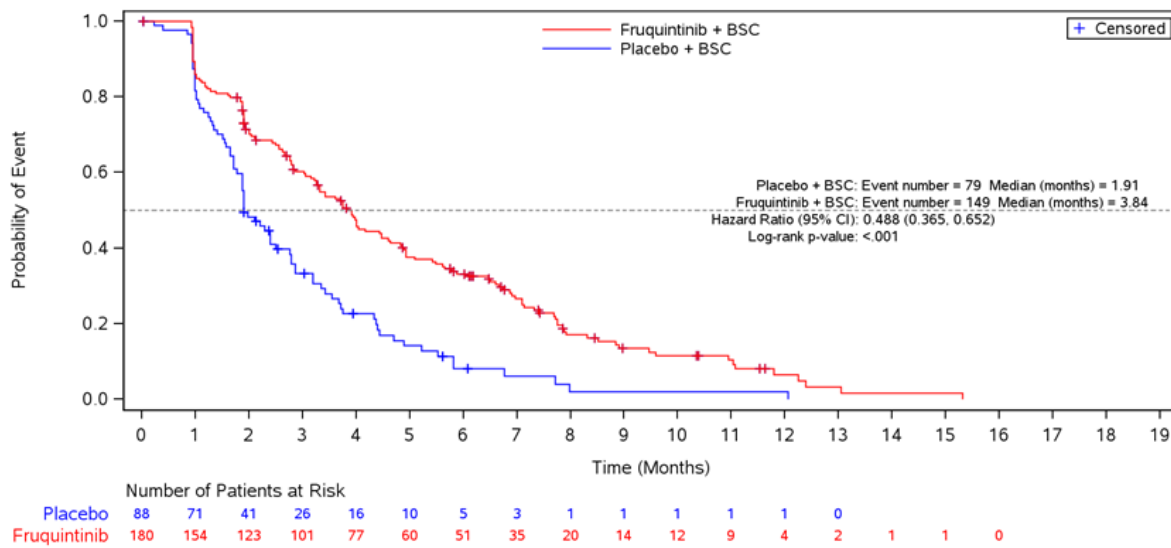


Abbildung 4-183: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von allgemeiner Gesundheitszustand (Abnahme des Scores um  $\geq 15$  Punkte oder Tod) – Vorbehandlung mit einem EGFR-Inhibitor: ja

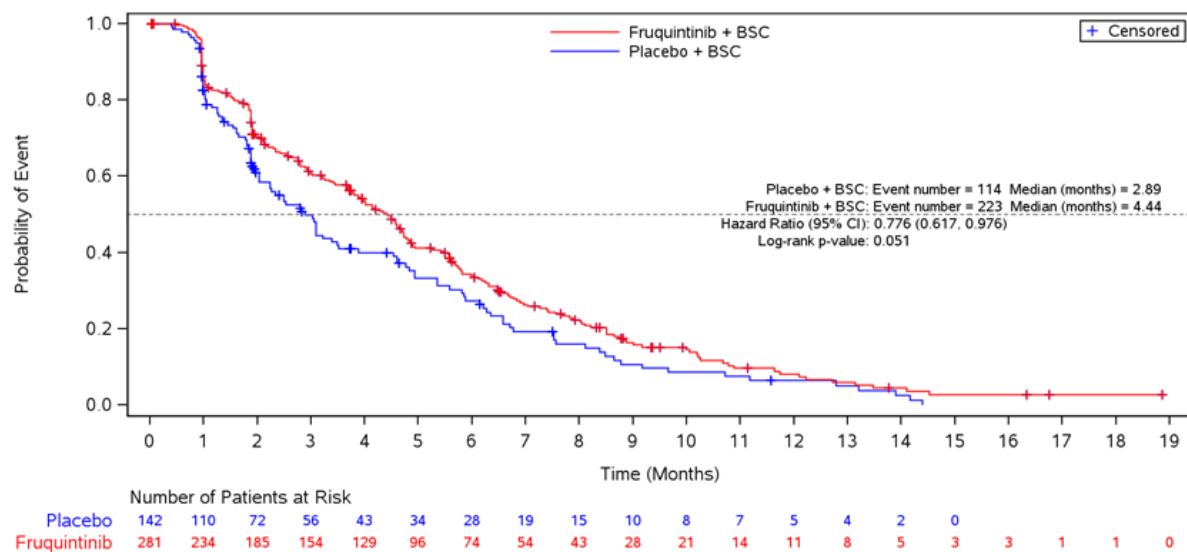


Abbildung 4-184: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von allgemeiner Gesundheitszustand (Abnahme des Scores um  $\geq 15$  Punkte oder Tod) – Vorbehandlung mit einem EGFR-Inhibitor: nein

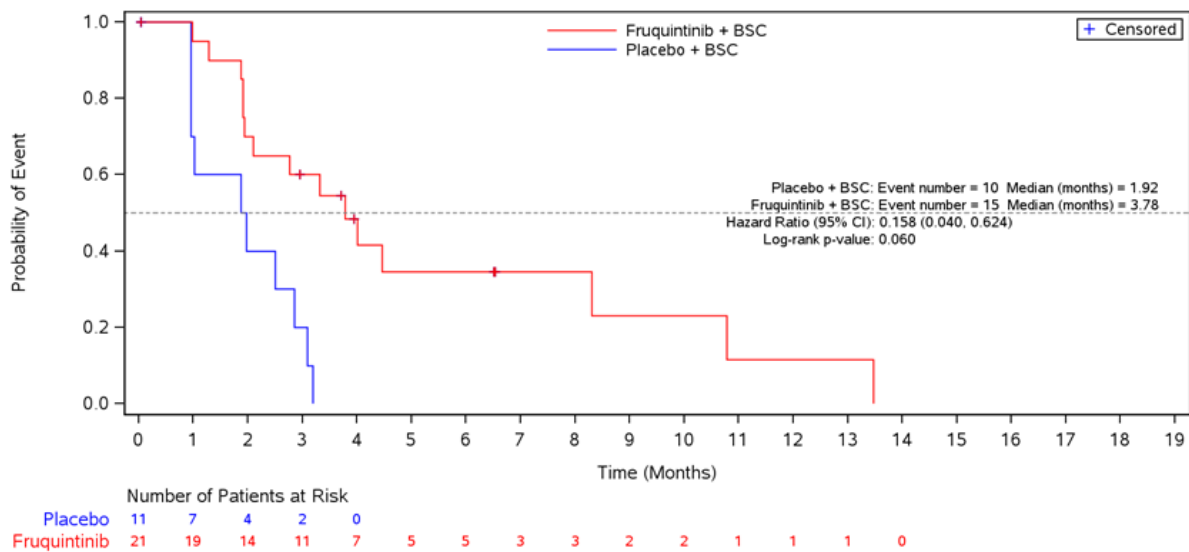


Abbildung 4-185: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von allgemeiner Gesundheitszustand (Abnahme des Scores um  $\geq 15$  Punkte oder Tod) – Vorbehandlung mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor bei Patienten mit MSS-H/dMMR: ja

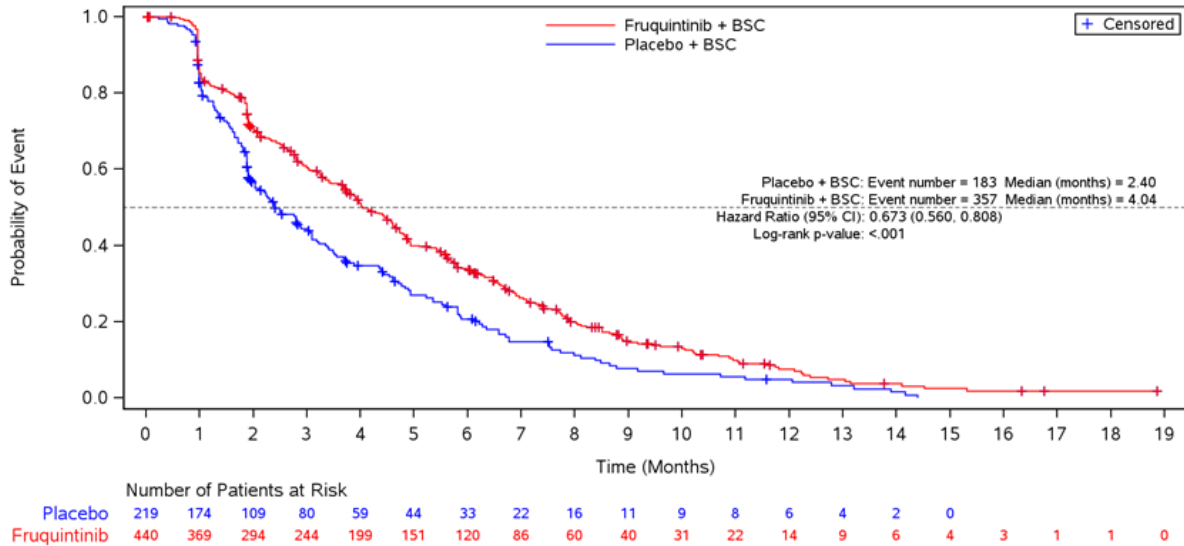


Abbildung 4-186: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von allgemeiner Gesundheitszustand (Abnahme des Scores um  $\geq 15$  Punkte oder Tod) – Vorbehandlung mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor bei Patienten mit MSS-H/dMMR: nein

Tabelle 4-63: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für allgemeiner Gesundheitszustand – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung (Zunahme des Scores um  $\geq 15$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: FRESKO-2 Endpunkt: Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Fruquintinib + BSC		Placebo + BSC		Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC
<b>Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung (Zunahme des Scores um <math>\geq 15</math> Punkte)</b>					
Subgruppenmerkmal Interaktions-p-Wert	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]* p-Wert <sup>#</sup>
<b>Vorbehandlung mit einem EGFR-Inhibitor 0,027</b>					
ja	51/180 (28,3)	NE [NE; NE]	9/88 (10,2)	NE [NE; NE]	2,50 [1,23; 5,11] 0,009
nein	61/281 (21,7)	NE [NE; NE]	27/142 (19,0)	NE [NE; NE]	0,99 [0,63; 1,55] 0,954
*geschätzt mittels unstratifiziertem Cox-Regressionsmodell mit Vorherige Therapie mit Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) versus Regorafenib versus Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) und Regorafenib, RAS-Status (Wildtyp versus Mutation) und Dauer der metastasierten Erkrankung ( $\leq 18$ Monate versus $>18$ Monate) Behandlungsgruppe als Kovariaten					
<sup>#</sup> berechnet mittels Log-rank-Test, stratifiziert nach Vorherige Therapie mit Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) versus Regorafenib versus Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) und Regorafenib, RAS-Status (Wildtyp versus Mutation) und Dauer der metastasierten Erkrankung ( $\leq 18$ Monate versus $>18$ Monate)					
BSC: Best Supportive Care; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall					
Ref.: Analysen FRESKO-2, Modul 4 A, Anhang 4-G (36)					

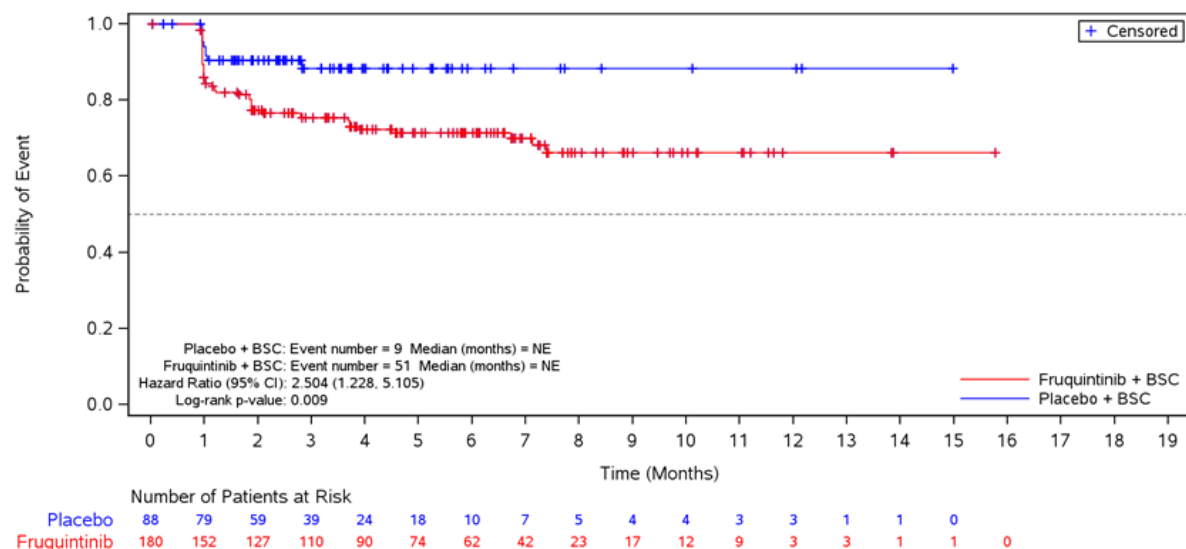


Abbildung 4-187: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung von allgemeiner Gesundheitszustand (Zunahme des Scores um  $\geq 15$  Punkte) – Vorbehandlung mit einem EGFR-Inhibitor: ja

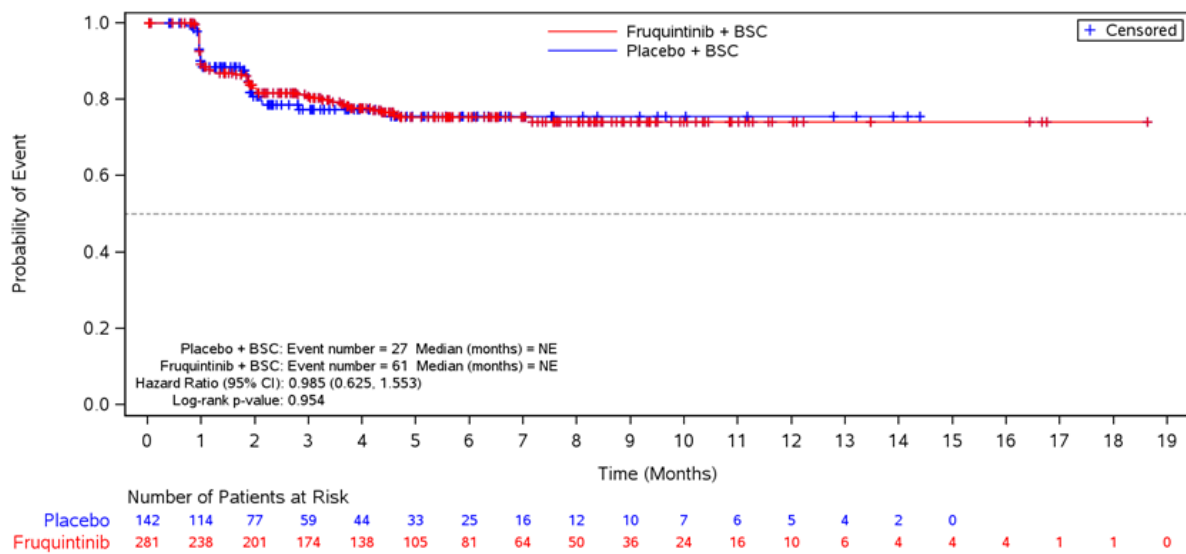


Abbildung 4-188: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung von allgemeiner Gesundheitszustand (Zunahme des Scores um  $\geq 15$  Punkte) – Vorbehandlung mit einem EGFR-Inhibitor: nein

Tabelle 4-64: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für allgemeiner Gesundheitszustand – MMRM-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: FRESCO-2 Endpunkt: Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Fruquintinib + BSC N=461	Placebo + BSC N=230	Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC
<b>MMRM-Analyse<sup>#</sup></b>			
Subgruppenmerkmal Interaktions-p-Wert	LS mean [95 %-KI]*	LS mean [95 %-KI]*	LS-MWD [95 %-KI] p-Wert Hedges' g [95 %-KI]
<b>Vorbehandlung mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor bei Patienten mit MSS-H/dMMR</b>			
<b>0,024</b>			
ja	-1,5 [-4,1; 1,1]	-2,2 [-6,1; 1,7]	0,7 [-4,0; 5,4] 0,773 0,04 [-0,26; 0,34]
nein	0,7 [-1,4; 2,7]	-0,3 [-3,4; 2,7]	1,0 [-2,7; 4,7] 0,598 0,07 [-0,18; 0,32]
<sup>#</sup> bezogen auf den Beobachtungszeitraum mit einer Rücklaufquote von $\geq 70$ %			
*Veränderung gegenüber Baseline			
BSC: Best Supportive Care; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS: kleinste Quadrate; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; MWD: Mittelwertdifferenz			
Ref.: Analysen FRESCO-2, Modul 4 A, Anhang 4-G (36)			

**4.3.1.3.5.2.3 Symptomatik**

Tabelle 4-65: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Symptomatik – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung (Zunahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte oder Tod) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: FRESCO-2 Endpunkt: Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Fruquintinib + BSC		Placebo + BSC		Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung (Zunahme des Scores um $\geq 10$ Punkte oder Tod)					
Subgruppenmerkmal Interaktions-p-Wert	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]* p-Wert <sup>#</sup>
<b>Schmerz</b>					
<b>Vorbehandlung mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor bei Patienten mit MSS-H/dMMR 0,020</b>					
ja	18/21 (85,7)	3,8 [1,9; 6,5]	9/11 (81,1)	1,0 [0,9; 3,1]	0,11 [0,03; 0,41] 0,015
nein	394/440 (89,5)	1,9 [1,9; 2,4]	189/219 (86,3)	1,9 [1,8; 2,2]	0,91 [0,76; 1,08] 0,265
<b>Dyspnoe</b>					
<b>Lokalisation des Primärtumors bei Erstdiagnose 0,003</b>					
Kolon	234/279 (83,9)	3,8 [3,2; 4,2]	117/137 (85,4)	2,4 [2,0; 3,4]	0,69 [0,55; 0,88] 0,001
Rektum	114/143 (79,7)	4,9 [4,3; 5,7]	54/70 (77,1)	2,0 [1,6; 2,3]	0,31 [0,21; 0,45] <0,001
Kolon und Rektum	31/39 (79,5)	2,9 [1,8; 4,1]	20/23 (87,0)	1,9 [1,4; 2,2]	0,67 [0,36; 1,23] 0,168
<b>Schlafstörungen</b>					
<b>Vorbehandlung mit TAS-102 und/oder Regorafenib 0,022</b>					
TAS-102	197/240 (82,1)	3,9 [3,4; 4,6]	97/121 (80,2)	2,5 [2,0; 3,4]	0,69 [0,54; 0,89] 0,004
Regorafenib	30/40 (75,0)	3,8 [2,5; 6,4]	14/18 (77,8)	3,7 [1,4; 9,7]	0,88 [0,45; 1,75] 0,703
TAS-102 und Regorafenib	151/181 (83,4)	3,4 [2,8; 4,0]	78/91 (85,7)	1,9 [1,4; 1,9]	0,47 [0,35; 0,63] <0,001
<b>Appetitverlust</b>					
<b>Vorbehandlung mit TAS-102 und/oder Regorafenib 0,022</b>					
TAS-102	203/240 (84,6)	3,4 [2,8; 3,8]	98/121 (81,0)	2,5 [2,0; 3,1]	0,89 [0,70; 1,14] 0,423



Regorafenib	33/40 (82,5)	2,9 [1,9; 5,5]	12/18 (66,7)	7,7 [2,8; 9,7]	1,54 [0,78; 3,03] 0,306
TAS-102 und Regorafenib	156/182 (86,2)	3,0 [2,3; 3,8]	78/91 (85,7)	1,9 [1,7; 2,1]	0,65 [0,49; 0,86] 0,002
<b>Verstopfung</b>					
<b>Lokalisation des Primärtumors bei Erstdiagnose</b> <b>0,026</b>					
Kolon	225/279 (80,6)	4,0 [3,8; 4,7]	119/137 (86,9)	2,8 [2,3; 3,4]	0,69 [0,54; 0,87] 0,001
Rektum	114/143 (79,7)	4,9 [4,1; 5,6]	52/70 (74,3)	2,8 [1,9; 3,8]	0,51 [0,36; 0,73] <0,001
Kolon und Rektum	32/39 (82,1)	2,9 [1,9; 4,2]	16/23 (69,6)	4,1 [1,9; 6,2]	1,33 [0,70; 2,53] 0,339
<b>Vorbehandlung mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor bei Patienten mit MSS-H/dMMR</b> <b>0,004</b>					
ja	15/21 (71,4)	5,9 [3,1; 8,3]	10/11 (90,9)	1,9 [1,0; 2,5]	0,02 [0,003; 0,16] <0,001
nein	356/440 (80,9)	4,2 [3,8; 4,7]	177/219 (80,8)	3,0 [2,4; 3,7]	0,68 [0,57; 0,82] <0,001
<b>Body Mass Index</b> <b>0,009</b>					
< 18,5	20/21 (95,2)	2,6 [1,4; 4,4]	11/13 (84,6)	3,9 [0,9; 7,7]	1,64 [0,64; 4,23] 0,466
≥ 18,5 bis < 24	124/143 (86,7)	4,0 [3,2; 4,9]	62/76 (81,6)	3,1 [2,5; 3,9]	0,81 [0,58; 1,11] 0,258
≥ 24	217/286 (75,9)	4,6 [4,0; 5,4]	110/136 (80,9)	2,5 [1,9; 3,5]	0,55 [0,43; 0,70] <0,001
*geschätzt mittels unstratifiziertem Cox-Regressionsmodell mit Vorherige Therapie mit Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) versus Regorafenib versus Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) und Regorafenib, RAS-Status (Wildtyp versus Mutation) und Dauer der metastasierten Erkrankung (≤18 Monate versus >18 Monate) Behandlungsgruppe als Kovariaten					
#berechnet mittels Log-rank-Test, stratifiziert nach Vorherige Therapie mit Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) versus Regorafenib versus Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) und Regorafenib, RAS-Status (Wildtyp versus Mutation) und Dauer der metastasierten Erkrankung (≤18 Monate versus >18 Monate)					
BSC: Best Supportive Care; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall					
Ref.: Analysen FRESCO-2, Modul 4 A, Anhang 4-G (36)					

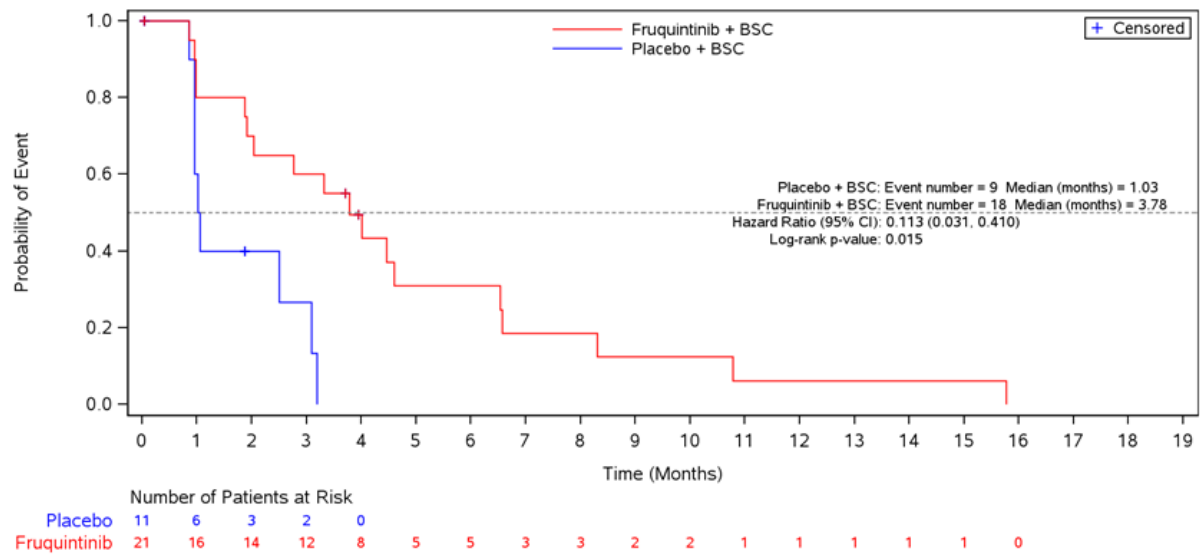


Abbildung 4-189: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Schmerz (Zunahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte oder Tod) – Vorbehandlung mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor bei Patienten mit MSS-H/dMMR: ja

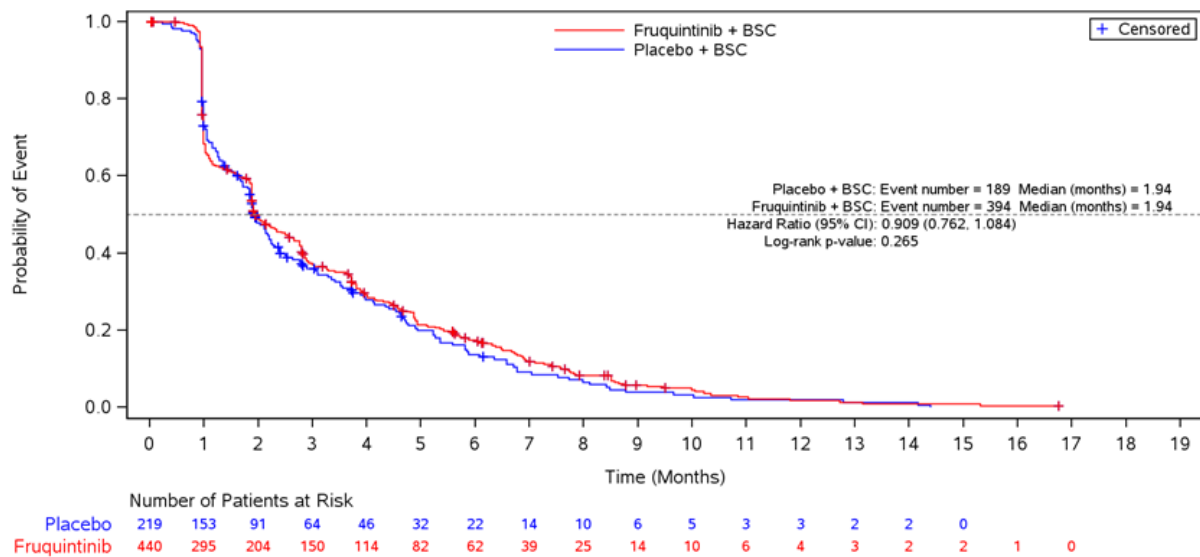


Abbildung 4-190: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Schmerz (Zunahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte oder Tod) – Vorbehandlung mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor bei Patienten mit MSS-H/dMMR: nein

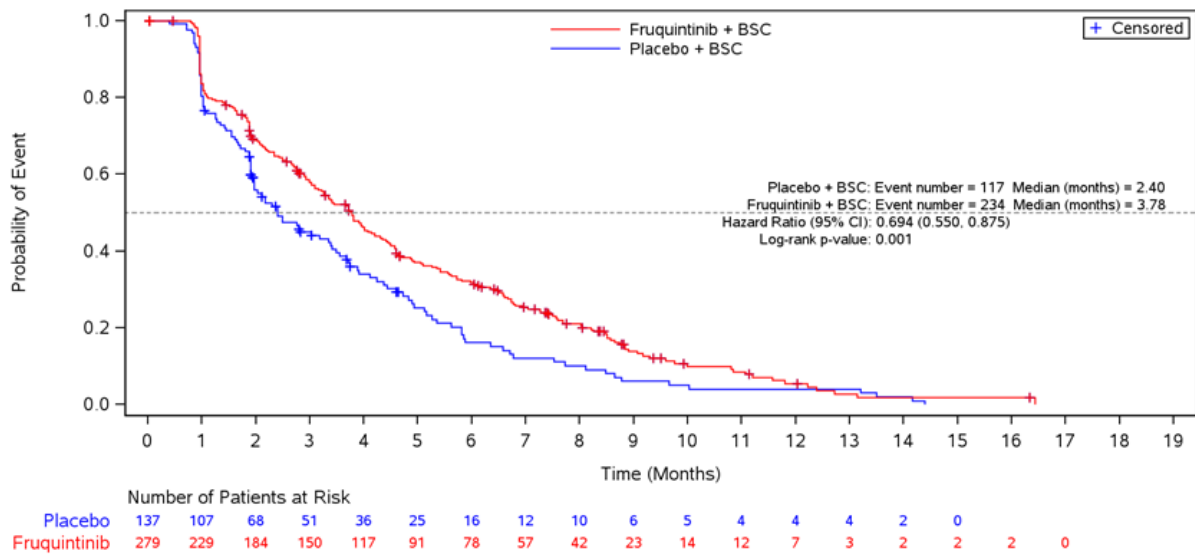


Abbildung 4-191: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Dyspnoe (Zunahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte oder Tod) – Lokalisation des Primärtumors bei Erstdiagnose: Kolon

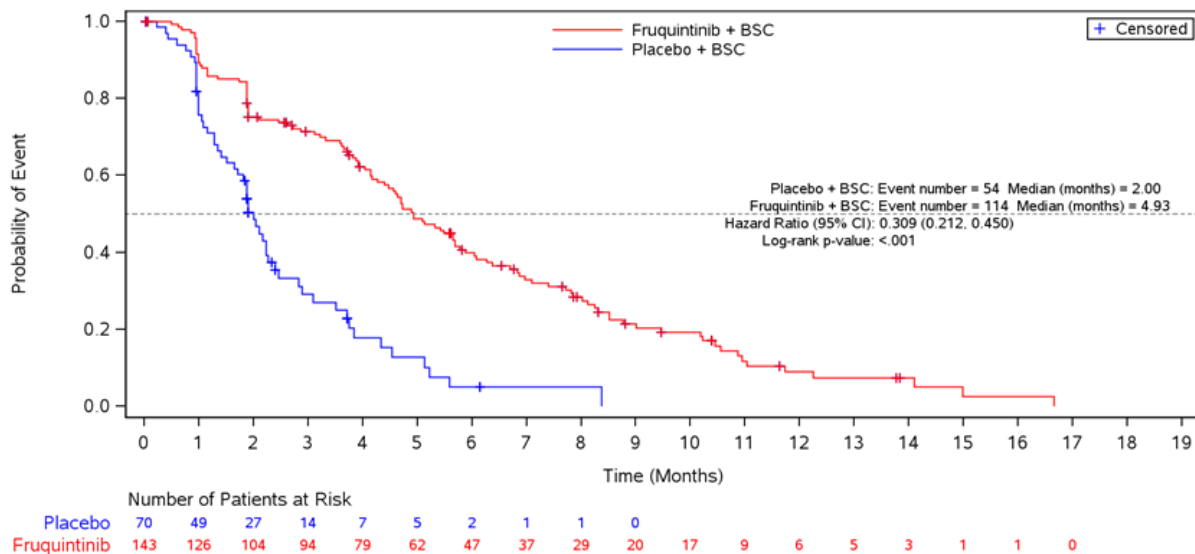


Abbildung 4-192: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Dyspnoe (Zunahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte oder Tod) – Lokalisation des Primärtumors bei Erstdiagnose: Rektum

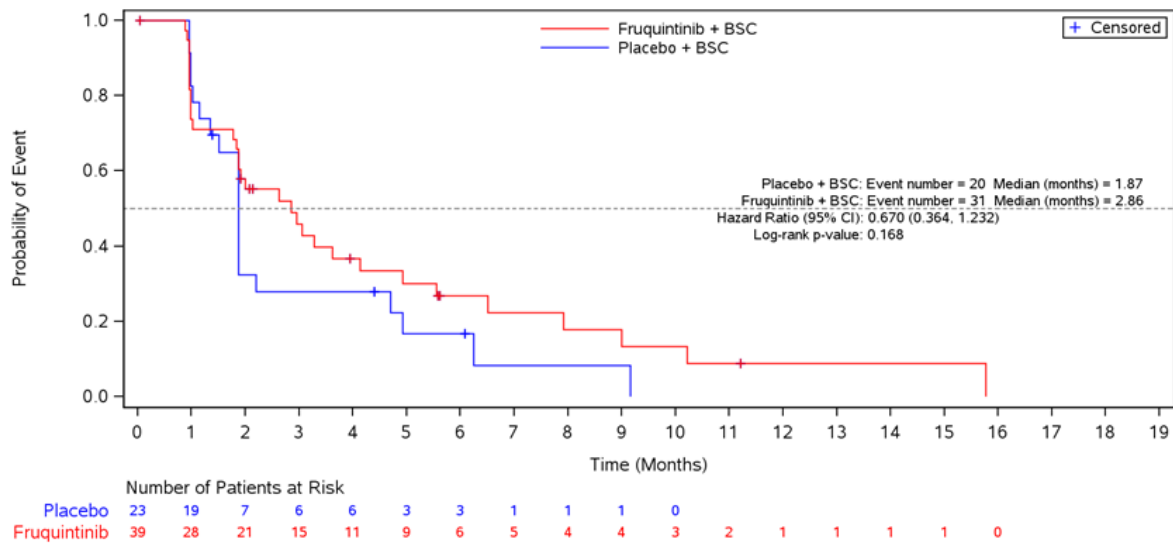


Abbildung 4-193: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Dyspnoe (Zunahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte oder Tod) – Lokalisation des Primärtumors bei Erstdiagnose: Kolon und Rektum

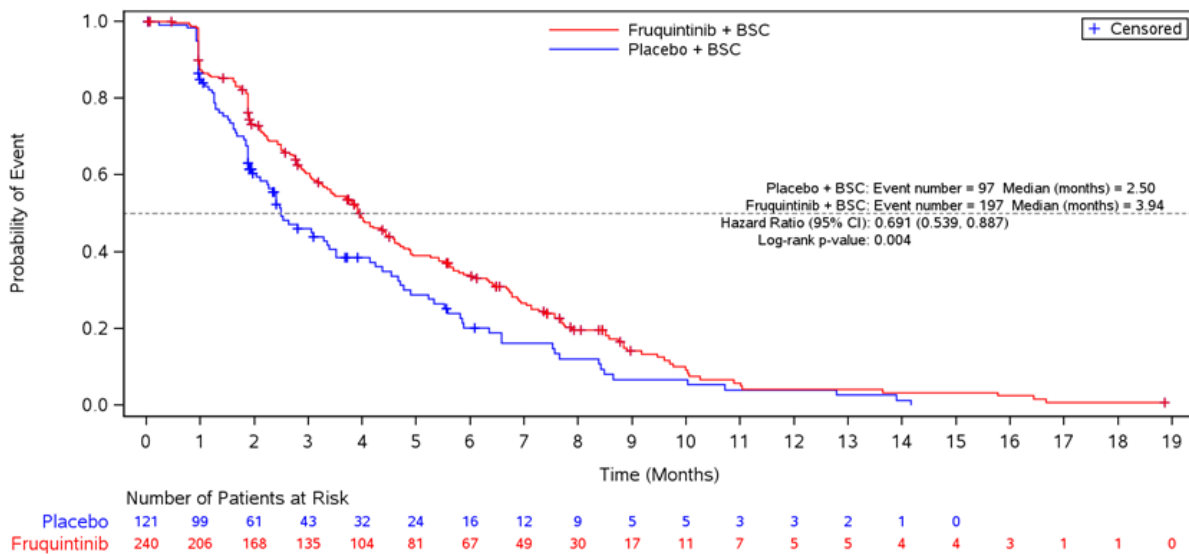


Abbildung 4-194: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Dyspnoe (Zunahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte oder Tod) – Vorbehandlung mit TAS-102 und/oder Regorafenib: TAS-102

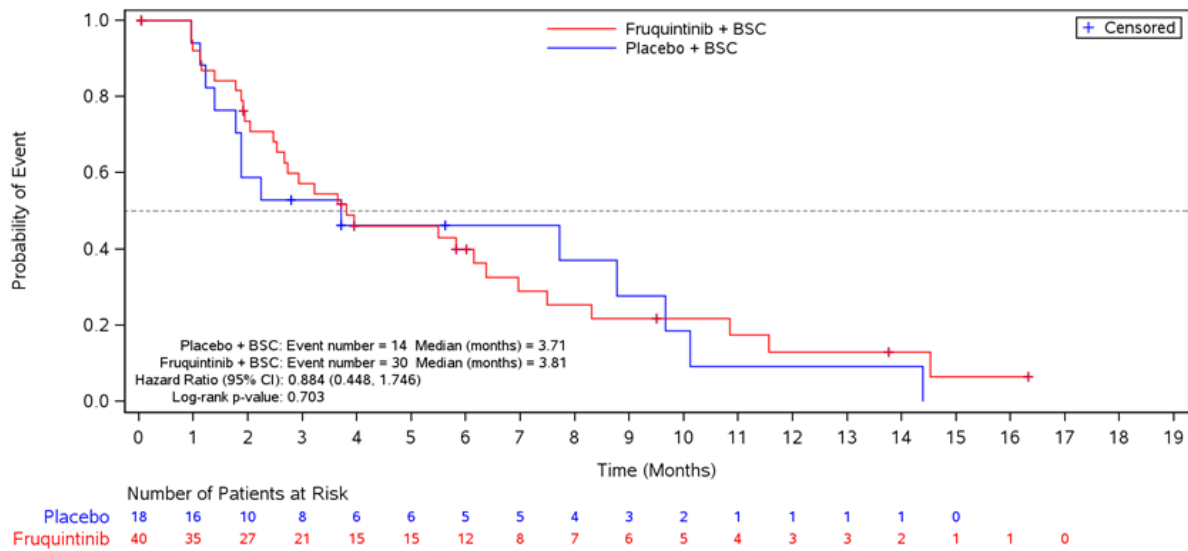


Abbildung 4-195: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Dyspnoe (Zunahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte oder Tod) – Vorbehandlung mit TAS-102 und/oder Regorafenib: Regorafenib

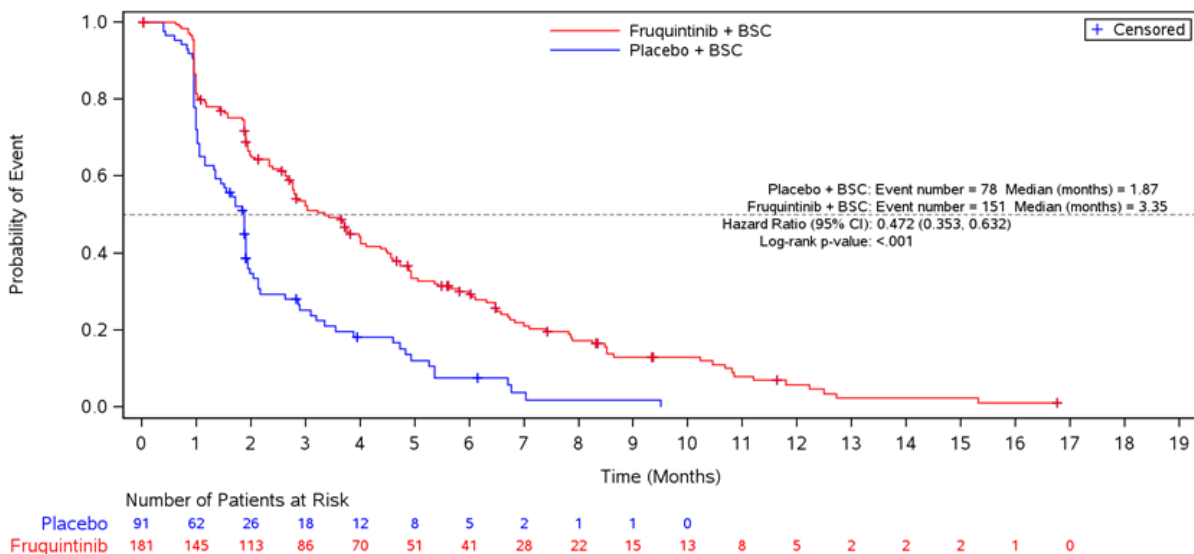


Abbildung 4-196: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Dyspnoe (Zunahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte oder Tod) – Vorbehandlung mit TAS-102 und/oder Regorafenib: TAS-102 und Regorafenib

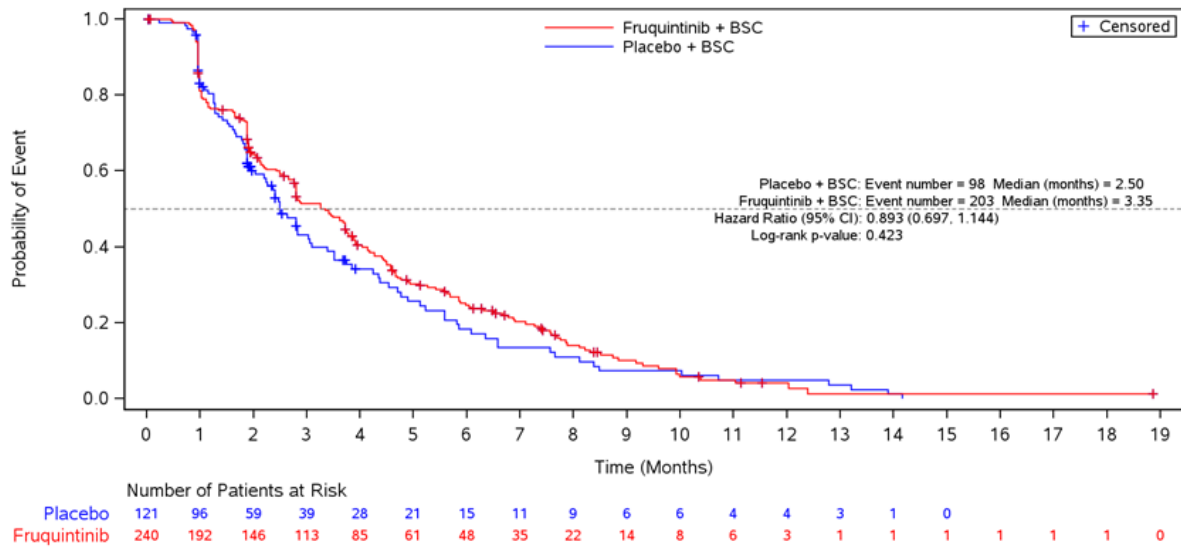


Abbildung 4-197: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Appetitverlust (Zunahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte oder Tod) – Vorbehandlung mit TAS-102 und/oder Regorafenib: TAS-102

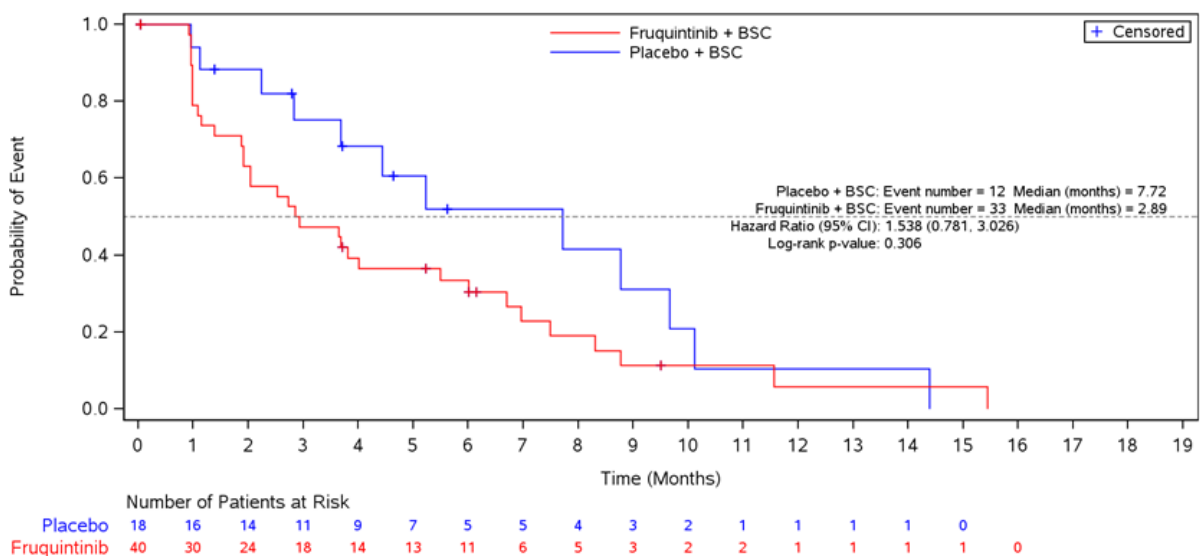


Abbildung 4-198: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Appetitverlust (Zunahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte oder Tod) – Vorbehandlung mit TAS-102 und/oder Regorafenib: Regorafenib

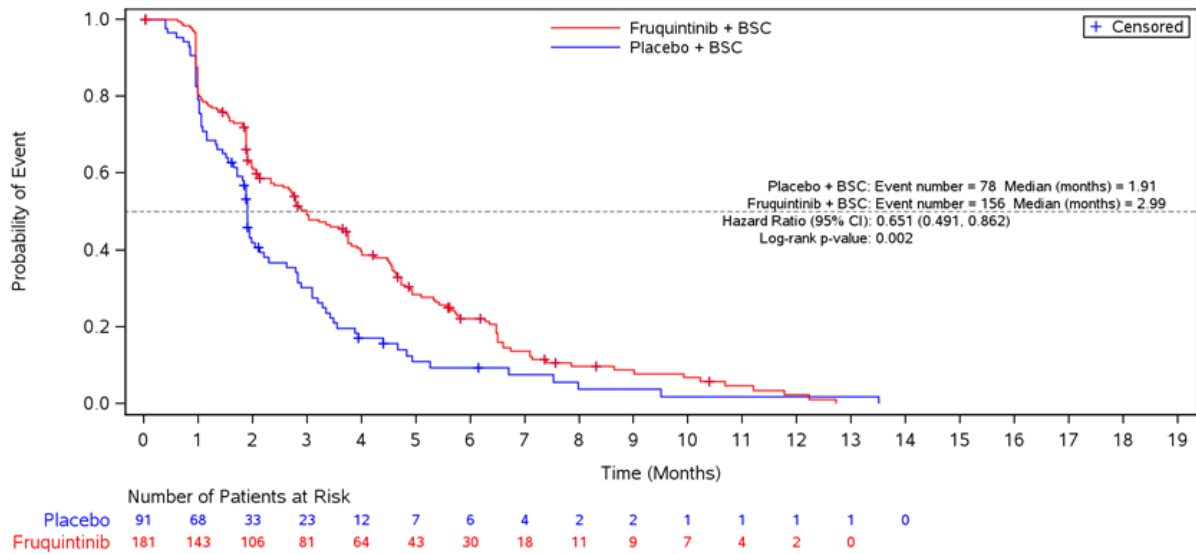


Abbildung 4-199: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Appetitverlust (Zunahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte oder Tod) – Vorbehandlung mit TAS-102 und/oder Regorafenib: TAS-102 und Regorafenib

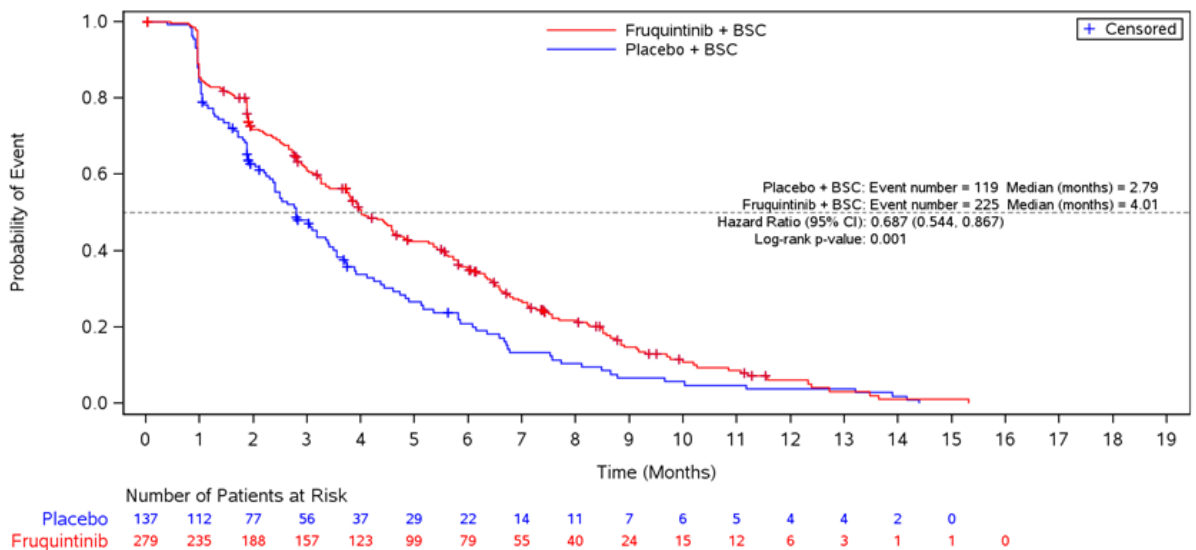


Abbildung 4-200: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Verstopfung (Zunahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte oder Tod) – Lokalisation des Primärtumors bei Erstdiagnose: Kolon

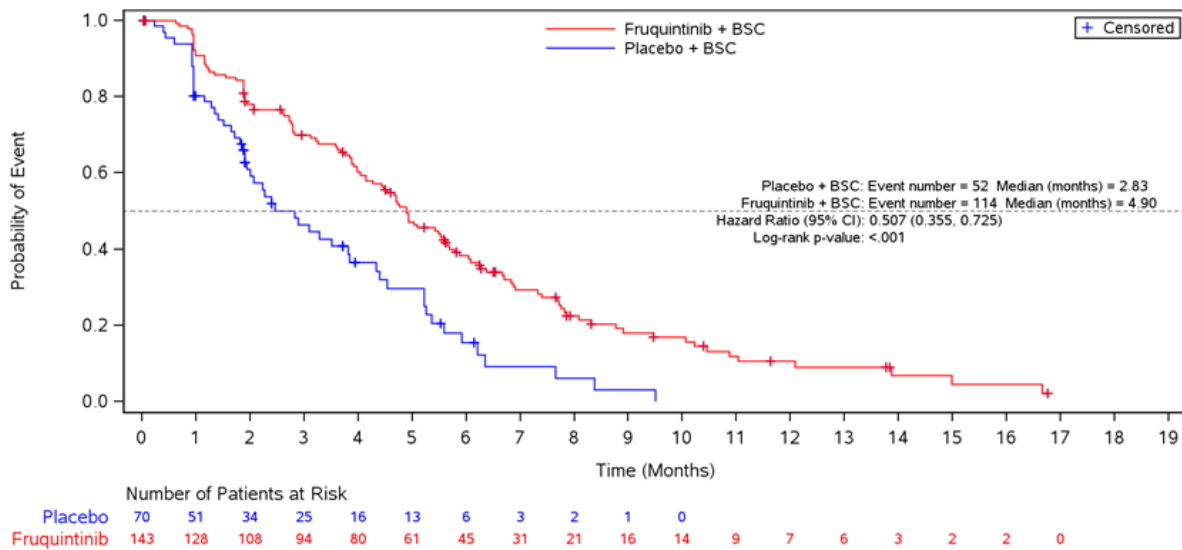


Abbildung 4-201: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Verstopfung (Zunahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte oder Tod) – Lokalisation des Primärtumors bei Erstdiagnose: Rektum

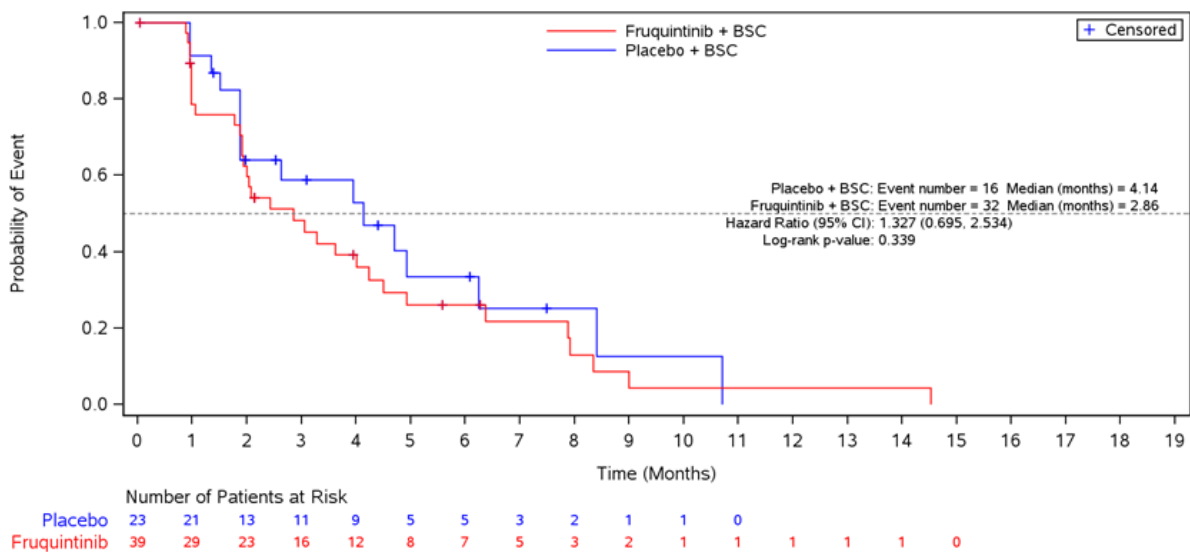


Abbildung 4-202: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Verstopfung (Zunahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte oder Tod) – Lokalisation des Primärtumors bei Erstdiagnose: Kolon und Rektum



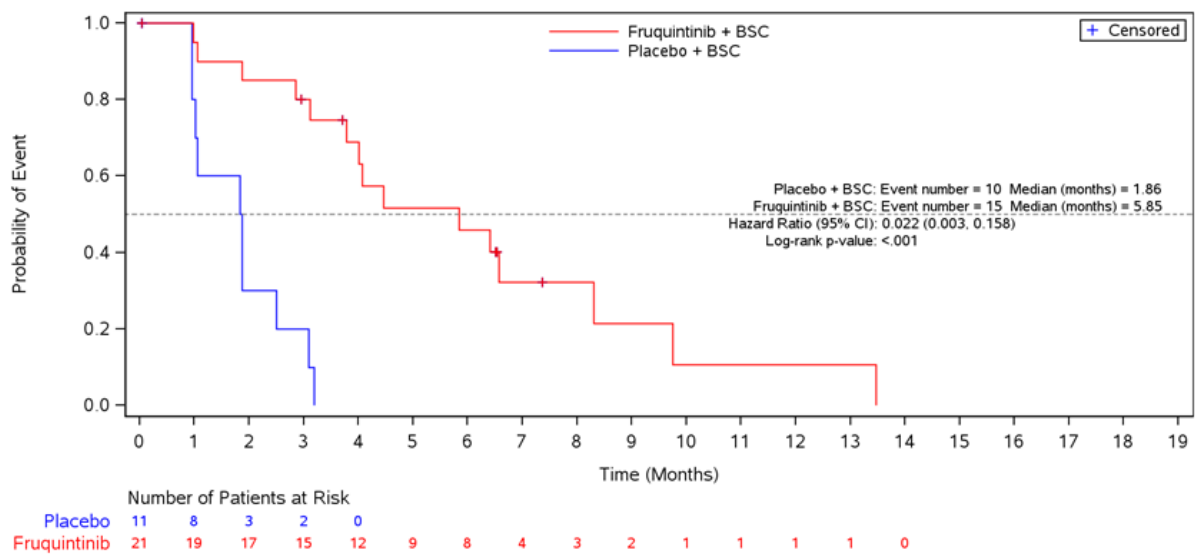


Abbildung 4-203: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Verstopfung (Zunahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte oder Tod) – Vorbehandlung mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor bei Patienten mit MSS-H/dMMR: ja

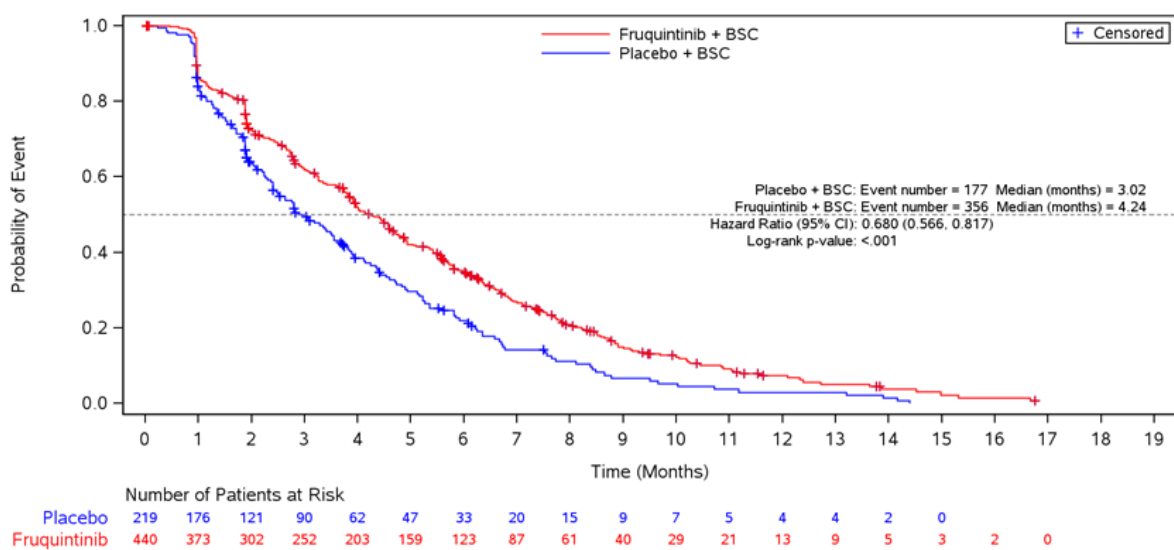


Abbildung 4-204: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Verstopfung (Zunahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte oder Tod) – Vorbehandlung mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor bei Patienten mit MSS-H/dMMR: nein

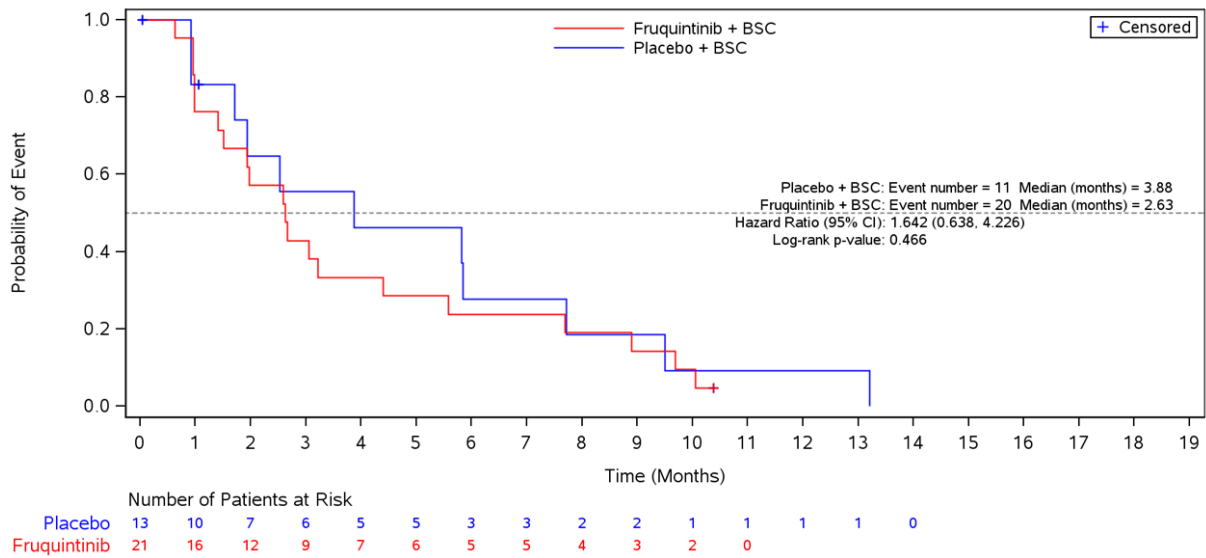


Abbildung 4-205: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Verstopfung (Zunahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte oder Tod) – Body Mass Index:  $< 18,5$

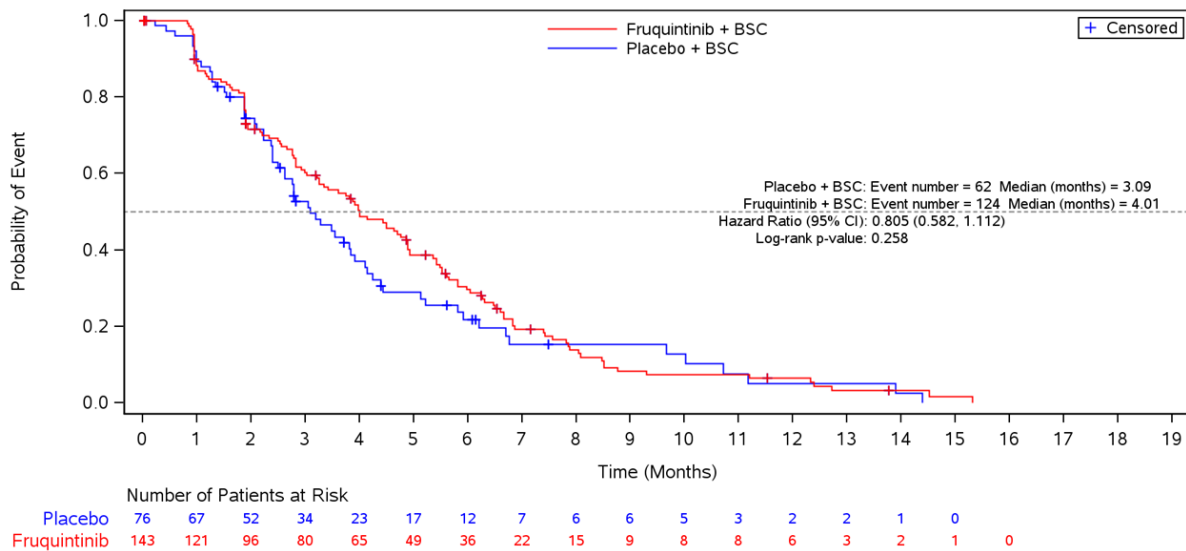


Abbildung 4-206: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Verstopfung (Zunahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte oder Tod) – Body Mass Index:  $\geq 18,5$  bis  $< 24$

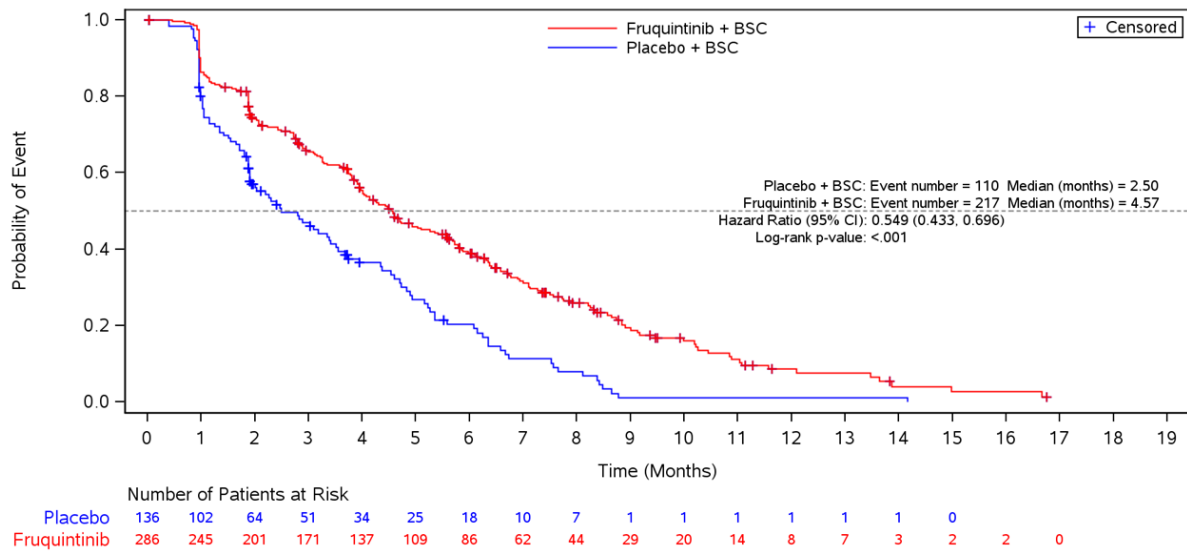


Abbildung 4-207: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Verstopfung (Zunahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte oder Tod) – Body Mass Index:  $\geq 24$

Tabelle 4-66: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für Symptomatik – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung (Abnahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: FRESKO-2	Fruquintinib + BSC		Placebo + BSC		Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC
Endpunkt: Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Fruquintinib + BSC		Placebo + BSC		Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC
<b>Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung (Abnahme des Scores um <math>\geq 10</math> Punkte)</b>					
Skala	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]* p-Wert <sup>#</sup>
Subgruppenmerkmal					
Interaktions-p-Wert					
<b>Übelkeit und Erbrechen</b>					
<b>Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien zur Behandlung der metastasierten Erkrankung</b>					
<b>0,028</b>					
$\leq 3$	15/125 (12,0)	NE [NE; NE]	12/64 (18,8)	NE [NE; NE]	0,57 [0,27; 1,23] 0,113
$> 3$	63/336 (18,8)	NE [NE; NE]	19/166 (11,4)	NE [2,2; NE]	1,49 [0,89; 2,50] 0,128
<b>Schlafstörungen</b>					
<b>ECOG-Performance Status</b>					
<b>0,013</b>					

0	46/196 (23,5)	NE [NE; NE]	23/102 (22,5)	NE [NE; NE]	0,85 [0,51; 1,42] 0,540
1	77/265 (29,1)	NE [12,2; NE]	16/128 (12,5)	NE [NE; NE]	2,24 [1,30; 3,84] 0,003
<b>Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien zur Behandlung der metastasierten Erkrankung</b> <b>0,012</b>					
≤ 3	27/125 (21,6)	12,2 [NE; NE]	16/64 (25,0)	NE [NE; NE]	0,77 [0,41; 1,44] 0,334
> 3	96/336 (28,6)	NE [NE; NE]	23/166 (13,9)	NE [NE; NE]	1,96 [1,24; 3,09] 0,004
<b>Diarrhoe</b>					
<b>Lokalisation des Primärtumors bei Erstdiagnose</b> <b>0,029</b>					
Kolon	38/279 (13,6)	NE [NE; NE]	20/137 (14,6)	NE [NE; NE]	0,80 [0,47; 1,39] 0,456
Rektum	30/143 (21,0)	NE [NE; NE]	5/70 (7,1)	NE [NE; NE]	2,36 [0,91; 6,13] 0,072
Kolon und Rektum	6/39 (15,4)	NE [NE; NE]	8/23 (34,8)	NE [1,0; NE]	0,32 [0,10; 1,03] 0,072
<b>Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien zur Behandlung der metastasierten Erkrankung</b> <b>0,007</b>					
≤ 3	23/125 (18,4)	NE [NE; NE]	2/64 (3,1)	NE [NE; NE]	5,86 [1,38; 24,96] 0,011
> 3	51/336 (15,2)	NE [NE; NE]	31/166 (18,7)	NE [NE; NE]	0,67 [0,43; 1,06] 0,104
*geschätzt mittels unstratifiziertem Cox-Regressionsmodell mit Vorherige Therapie mit Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) versus Regorafenib versus Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) und Regorafenib, RAS-Status (Wildtyp versus Mutation) und Dauer der metastasierten Erkrankung (≤18 Monate versus >18 Monate) Behandlungsgruppe als Kovariaten					
#berechnet mittels Log-rank-Test, stratifiziert nach Vorherige Therapie mit Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) versus Regorafenib versus Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) und Regorafenib, RAS-Status (Wildtyp versus Mutation) und Dauer der metastasierten Erkrankung (≤18 Monate versus >18 Monate)					
BSC: Best Supportive Care; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall					
Ref.: Analysen FRESCO-2, Modul 4 A, Anhang 4-G (36)					

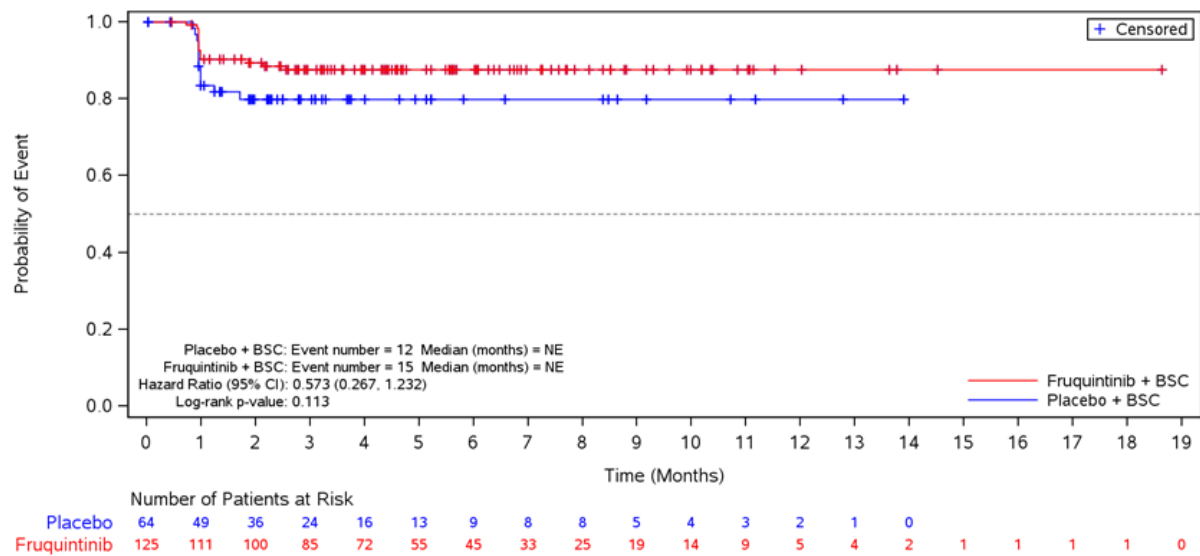


Abbildung 4-208: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung von Übelkeit und Erbrechen (Abnahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte) – Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien zur Behandlung der metastasierten Erkrankung:  $\leq 3$

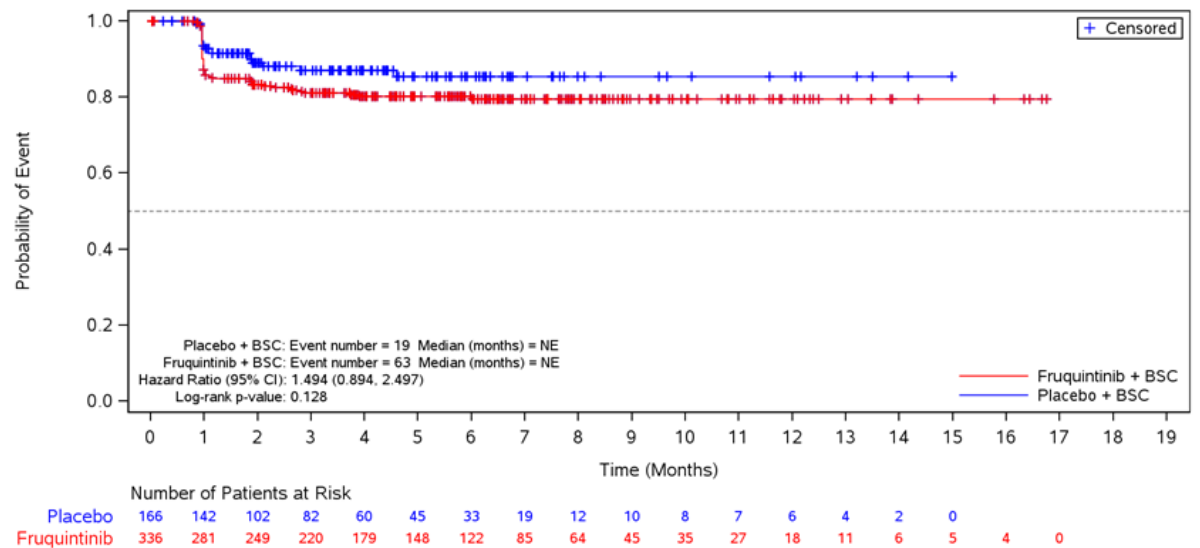


Abbildung 4-209: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung von Übelkeit und Erbrechen (Abnahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte) – Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien zur Behandlung der metastasierten Erkrankung:  $> 3$

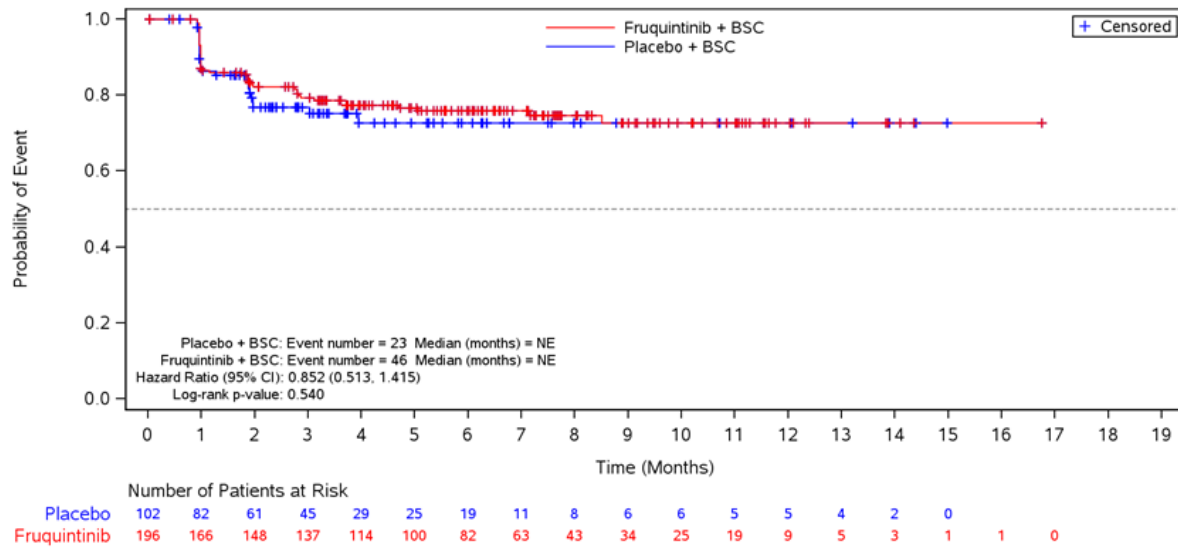


Abbildung 4-210: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung von Schlafstörungen (Abnahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte) – ECOG-Performance Status: 0

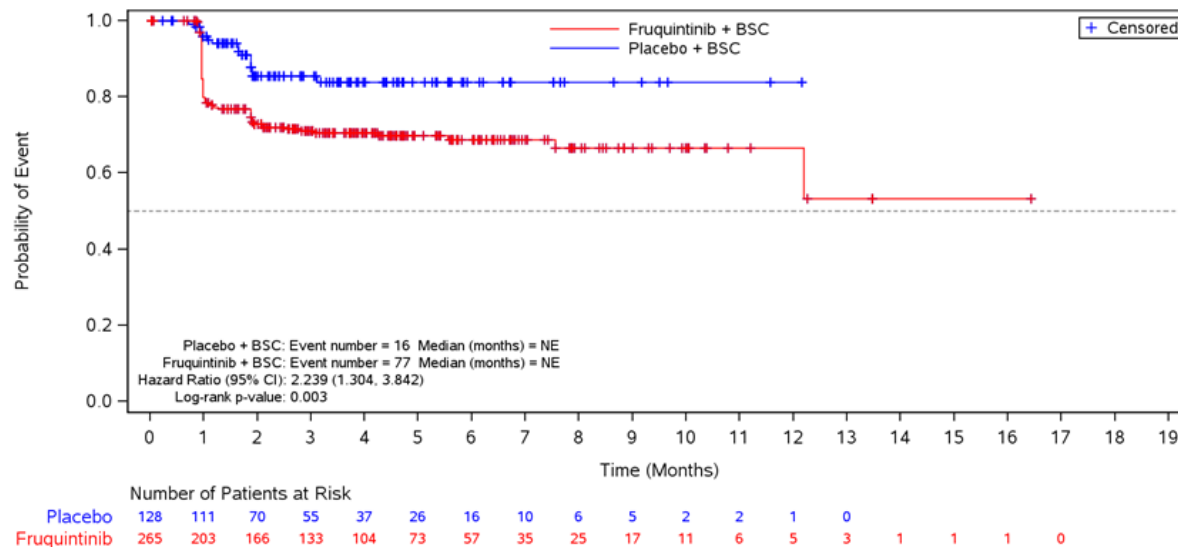


Abbildung 4-211: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung von Schlafstörungen (Abnahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte) – ECOG-Performance Status: 1

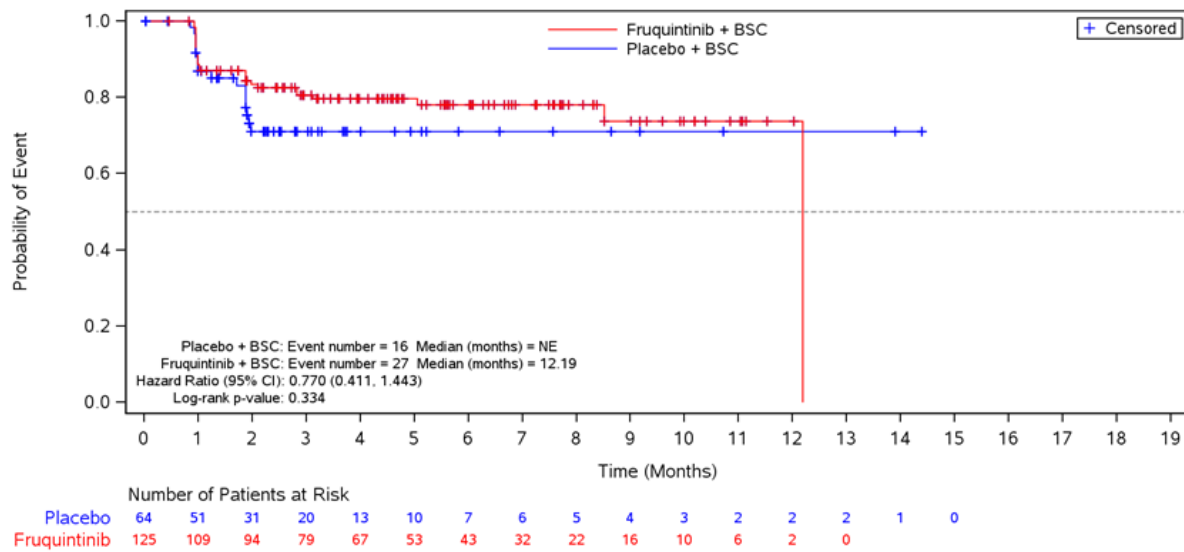


Abbildung 4-212: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung von Schlafstörungen (Abnahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte) – Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien zur Behandlung der metastasierten Erkrankung:  $\leq 3$

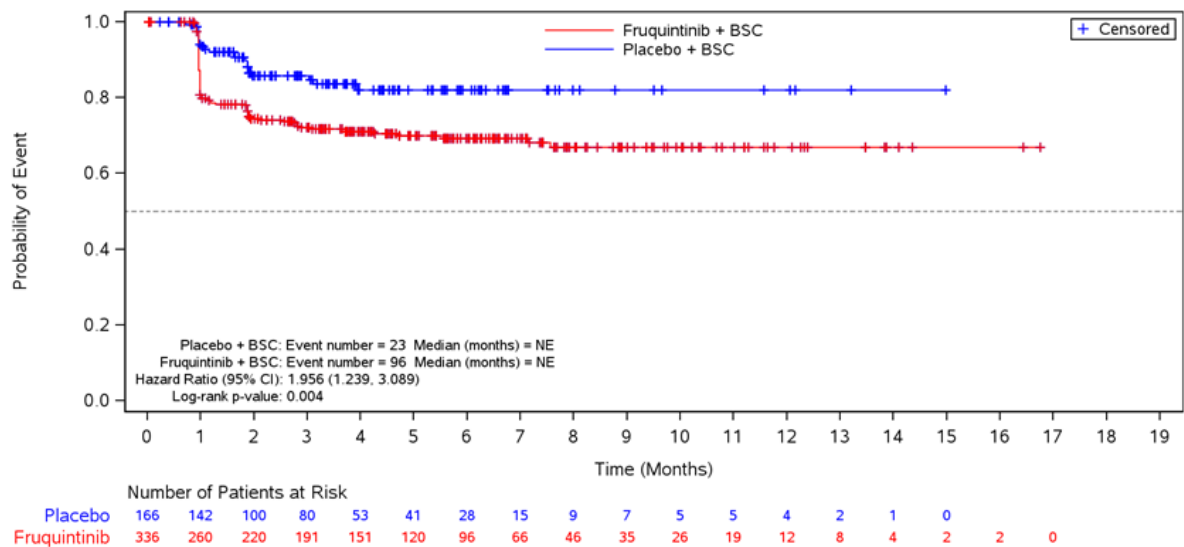


Abbildung 4-213: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung von Schlafstörungen (Abnahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte) – Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien zur Behandlung der metastasierten Erkrankung:  $> 3$

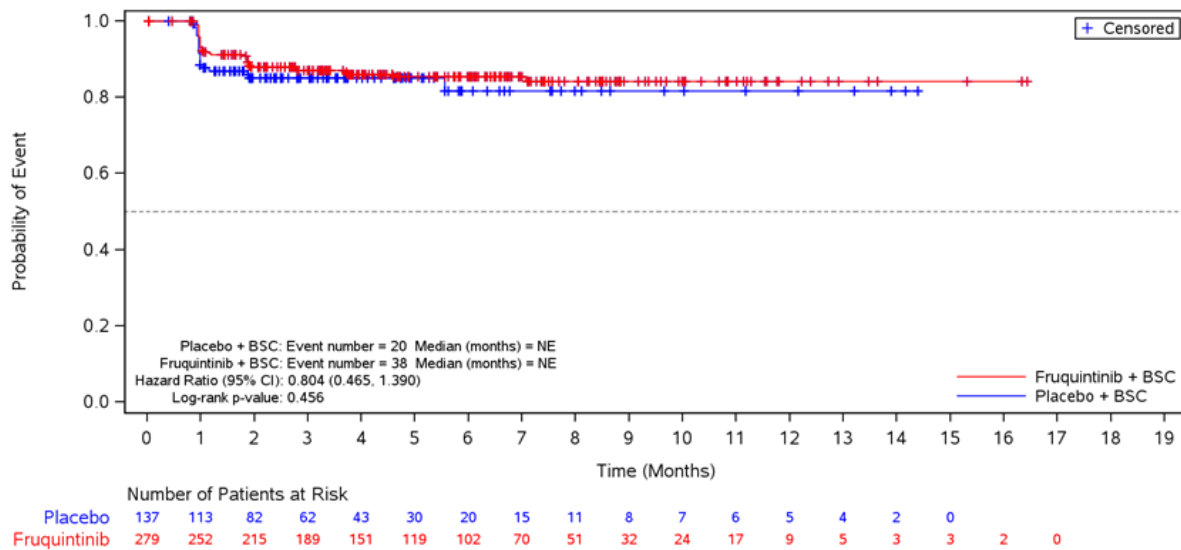


Abbildung 4-214: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung von Diarrhoe (Zunahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte) – Lokalisation des Primärtumors bei Erstdiagnose: Kolon

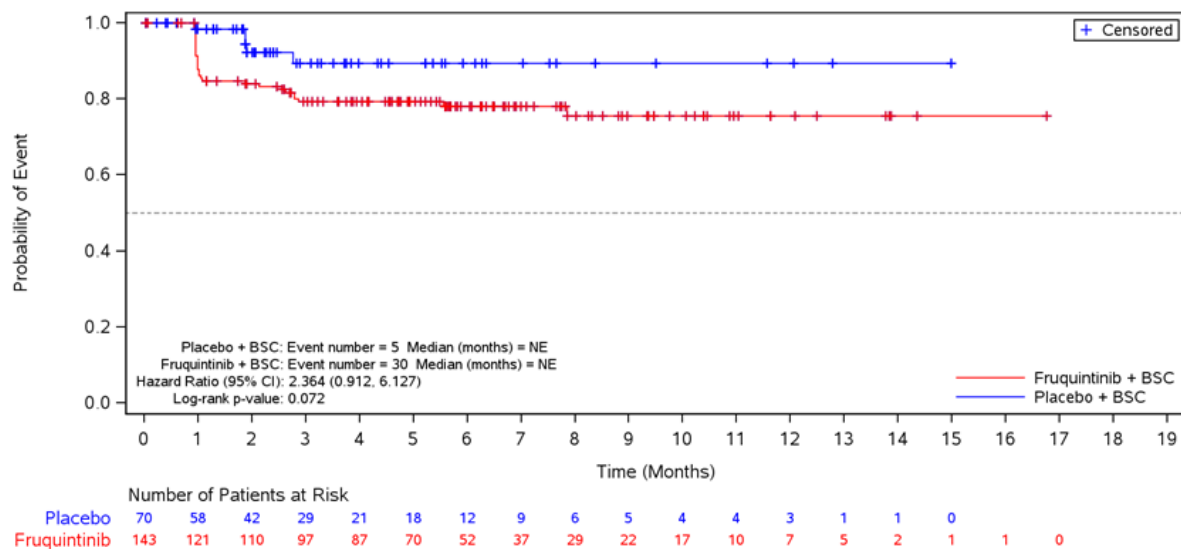


Abbildung 4-215: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung von Diarrhoe (Zunahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte) – Lokalisation des Primärtumors bei Erstdiagnose: Rektum



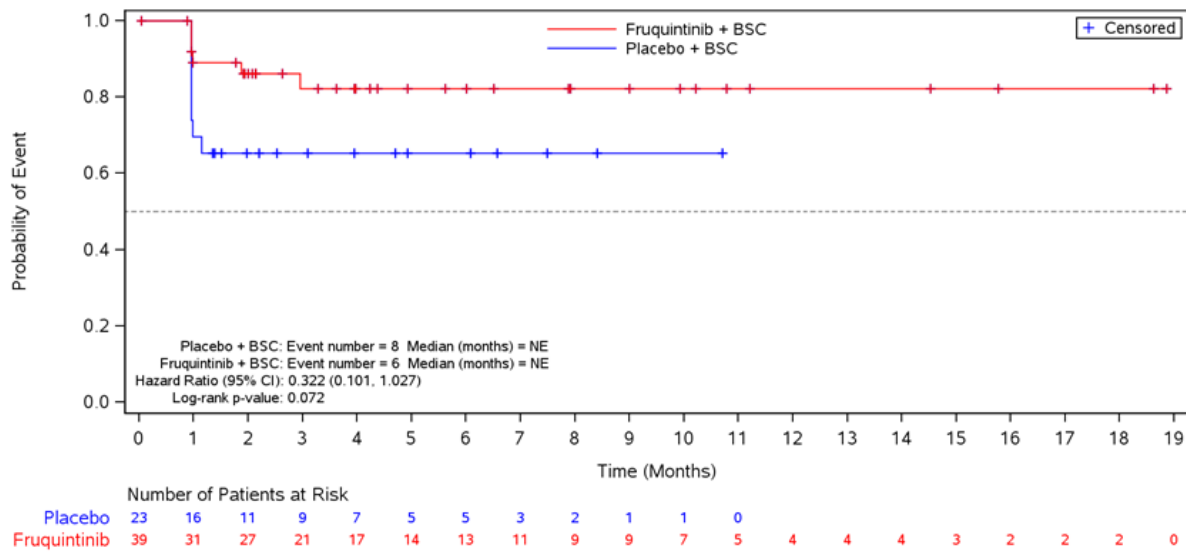


Abbildung 4-216: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung von Diarrhoe (Zunahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte) – Lokalisation des Primärtumors bei Erstdiagnose: Kolon und Rektum

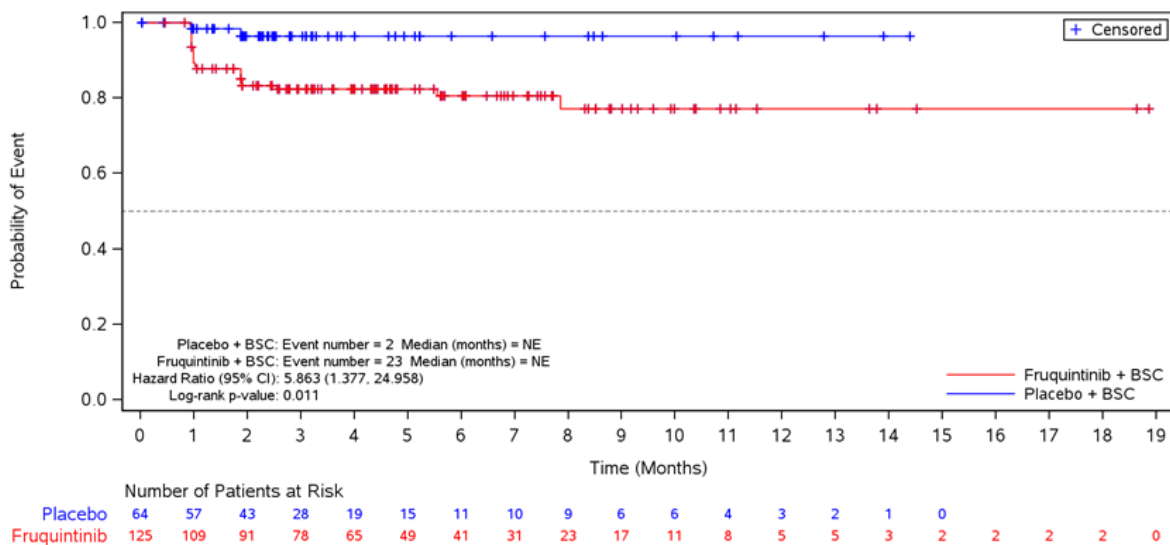


Abbildung 4-217: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung von Diarrhoe (Abnahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte) – Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien zur Behandlung der metastasierten Erkrankung:  $\leq 3$

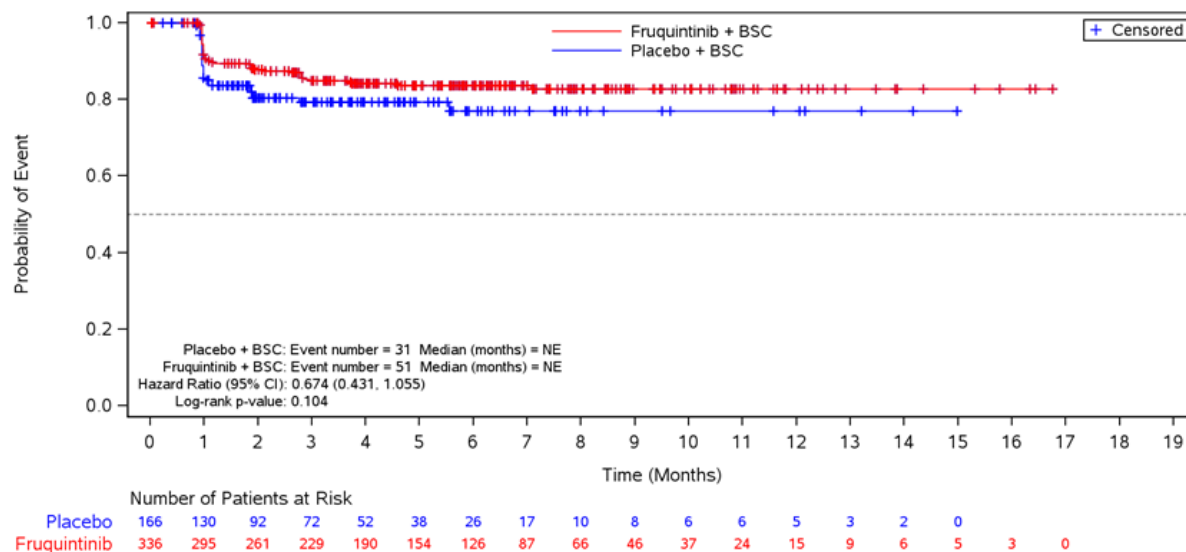


Abbildung 4-218: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung von Diarrhoe (Abnahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte) – Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien zur Behandlung der metastasierten Erkrankung:  $> 3$

### 4.3.1.3.5.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

#### 4.3.1.3.5.3.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

Tabelle 4-67: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für gesundheitsbezogene Lebensqualität – Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung (Abnahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte oder Tod) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: FRESCO-2	Fruquintinib + BSC		Placebo + BSC		Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC
Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)					
Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung (Abnahme des Scores um $\geq 10$ Punkte oder Tod)					
Subgruppenmerkmal	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]* p-Wert <sup>#</sup>
<b>Körperliche Funktion</b>					
<b>Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien</b>					
<b>0,018</b>					
$\leq 3$	70/77 (90,9)	2,4 [1,9; 2,9]	33/44 (75,0)	3,0 [2,0; 6,6]	1,33 [0,85; 2,10] 0,434
$> 3$	331/384 (86,2)	2,8 [2,3; 3,0]	155/186 (83,3)	1,9 [1,8; 2,2]	0,79 [0,65; 0,96] 0,019
<b>Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien zur Behandlung der metastasierten Erkrankung</b>					
<b>0,034</b>					

≤ 3	110/125 (88,0)	2,2 [1,9; 2,8]	49/64 (76,6)	2,5 [2,0; 4,8]	1,22 [0,85; 1,74] 0,353
> 3	291/336 (86,6)	2,8 [2,3; 3,3]	139/166 (83,7)	1,9 [1,7; 2,2]	0,77 [0,63; 0,95] 0,016
<b>Vorbehandlung mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor bei Patienten mit MSS-H/dMMR</b> <b>0,044</b>					
ja	18/21 (85,7)	1,9 [1,0; 4,0]	10/11 (90,9)	1,9 [0,9; 2,5]	0,02 [0,06; 0,77] 0,078
nein	383/440 (87,0)	2,8 [2,3; 2,9]	178/219 (81,3)	2,1 [1,9; 2,5]	0,90 [0,75; 1,07] 0,173
<b>Rollenfunktion</b>					
<b>Lokalisation des Primärtumors bei Erstdiagnose</b> <b>0,046</b>					
Kolon	246/279 (88,2)	2,5 [1,9; 2,9]	117/137 (85,4)	2,0 [1,8; 2,4]	0,85 [0,68; 1,08] 0,192
Rektum	126/143 (88,1)	2,6 [1,9; 3,7]	57/70 (81,4)	1,9 [1,3; 2,3]	0,61 [0,44; 0,85] 0,005
Kolon und Rektum	33/39 (84,6)	1,9 [1,0; 2,1]	19/23 (82,6)	1,9 [1,4; 6,5]	1,39 [0,74; 2,60] 0,586
<b>Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien</b> <b>0,011</b>					
≤ 3	68/77 (88,3)	2,2 [1,9; 3,3]	32/44 (72,2)	2,7 [2,3; 4,8]	1,39 [0,88; 2,19] 0,308
> 3	337/384 (87,8)	2,3 [1,9; 2,8]	161/186 (86,6)	1,9 [1,5; 1,9]	0,74 [0,61; 0,89] 0,001
<b>Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien zur Behandlung der metastasierten Erkrankung</b> <b>0,021</b>					
≤ 3	109/125 (87,2)	2,0 [1,9; 2,8]	49/64 (76,6)	2,4 [2,0; 2,8]	1,18 [0,83; 1,69] 0,692
> 3	296/336 (88,1)	2,5 [1,9; 3,0]	144/166 (86,7)	1,9 [1,5; 1,9]	0,72 [0,59; 0,88] 0,001
<b>Vorbehandlung mit TAS-102 und/oder Regorafenib</b> <b>0,002</b>					
TAS-102	207/240 (86,3)	2,8 [2,1; 3,3]	100/121 (82,6)	2,2 [1,9; 2,5]	0,80 [0,63; 1,02] 0,043
Regorafenib	36/40 (90,0)	1,0 [1,0; 2,0]	14/18 (77,8)	2,8 [1,4; 8,8]	2,50 [1,23; 5,08] 0,010
TAS-102 und Regorafenib	162/182 (89,5)	2,0 [1,9; 2,8]	79/91 (86,8)	1,5 [1,1; 1,9]	0,71 [0,54; 0,93] 0,015
<b>Body Mass Index</b> <b>0,019</b>					
< 18,5	21/21 (100)	2,6 [1,0; 4,4]	11/13 (84,6)	1,9 [0,7; 5,9]	0,99 [0,40; 2,47] 0,742

≥ 18,5 bis < 24	129/143 (90,2)	1,9 [1,9; 2,8]	63/76 (82,9)	2,2 [1,5; 3,1]	1,15 [0,83; 1,59] 0,541
≥ 24	245/286 (85,7)	1,9 [1,7; 2,2]	115/136 (84,6)	2,4 [1,9; 2,9]	0,66 [0,53; 0,83] <0,001

\*geschätzt mittels unstratifiziertem Cox-Regressionsmodell mit Vorherige Therapie mit Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) versus Regorafenib versus Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) und Regorafenib, RAS-Status (Wildtyp versus Mutation) und Dauer der metastasierten Erkrankung (≤18 Monate versus >18 Monate) Behandlungsgruppe als Kovariaten

#berechnet mittels Log-rank-Test, stratifiziert nach Vorherige Therapie mit Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) versus Regorafenib versus Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) und Regorafenib, RAS-Status (Wildtyp versus Mutation) und Dauer der metastasierten Erkrankung (≤18 Monate versus >18 Monate)

BSC: Best Supportive Care; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall

Ref.: Analysen FRESCO-2, Modul 4 A, Anhang 4-G (36)

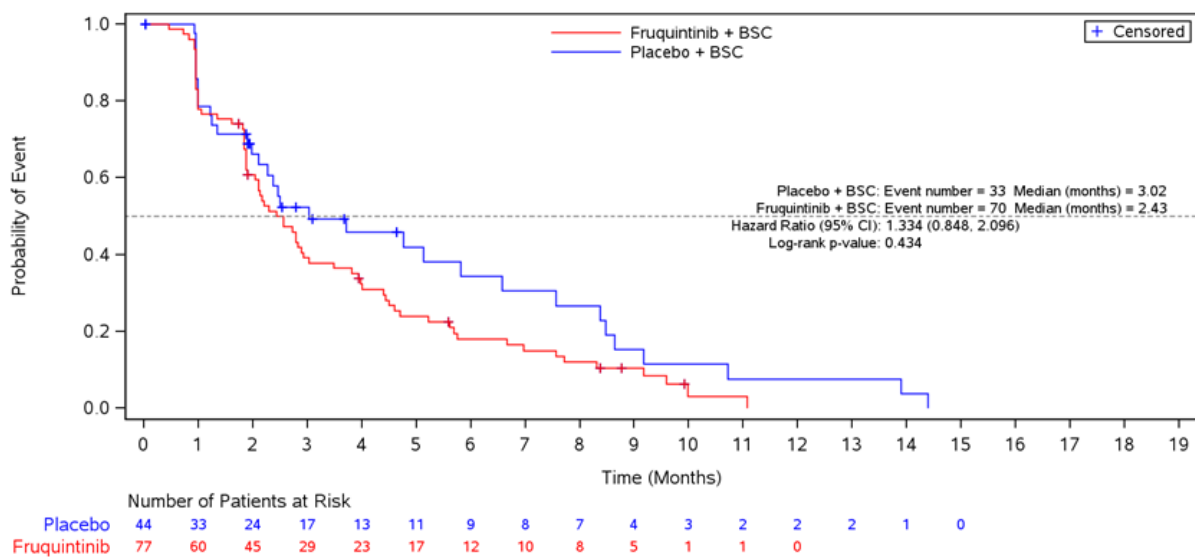


Abbildung 4-219: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von körperliche Funktion (Abnahme des Scores um ≥ 10 Punkte oder Tod) – Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien: ≤ 3

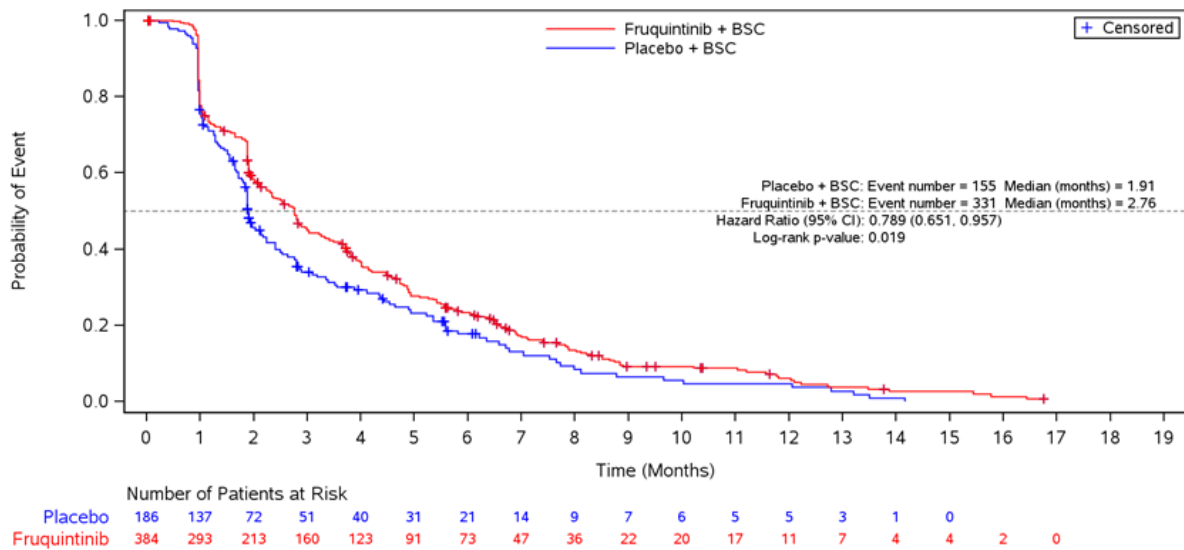


Abbildung 4-220: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von körperlicher Funktion (Abnahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte oder Tod) – Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien:  $> 3$

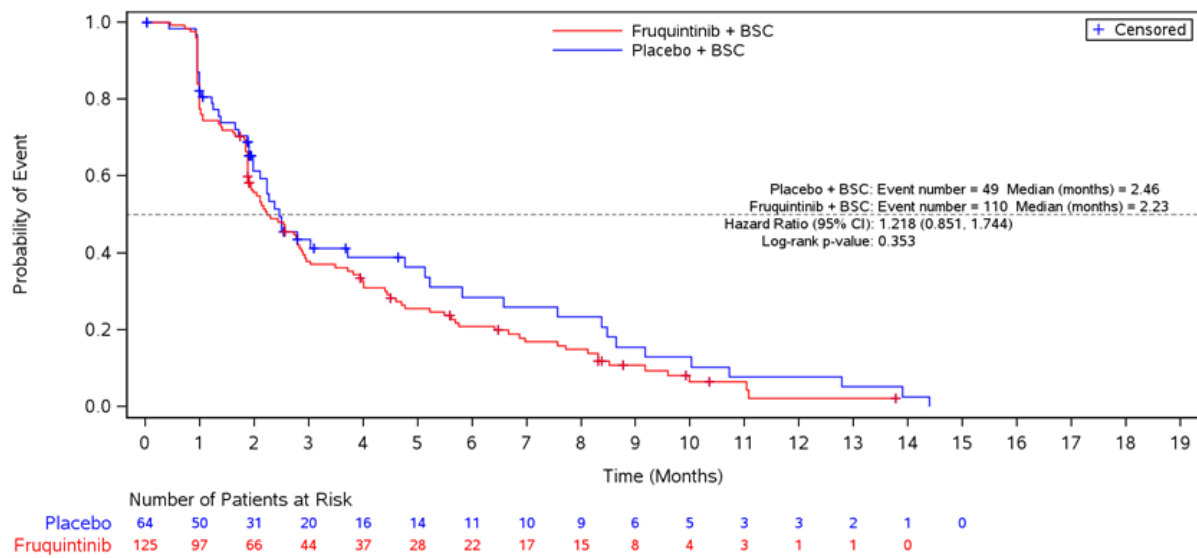


Abbildung 4-221: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von körperlicher Funktion (Abnahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte oder Tod) – Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien zur Behandlung der metastasierten Erkrankung:  $\leq 3$

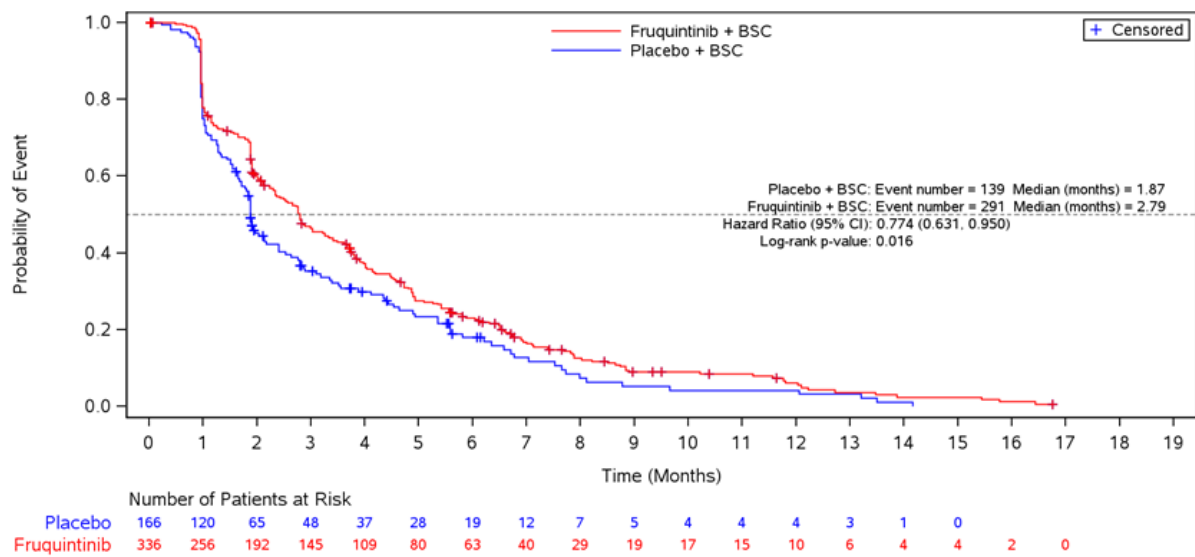


Abbildung 4-222: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von körperlicher Funktion (Abnahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte oder Tod) – Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien zur Behandlung der metastasierten Erkrankung:  $> 3$

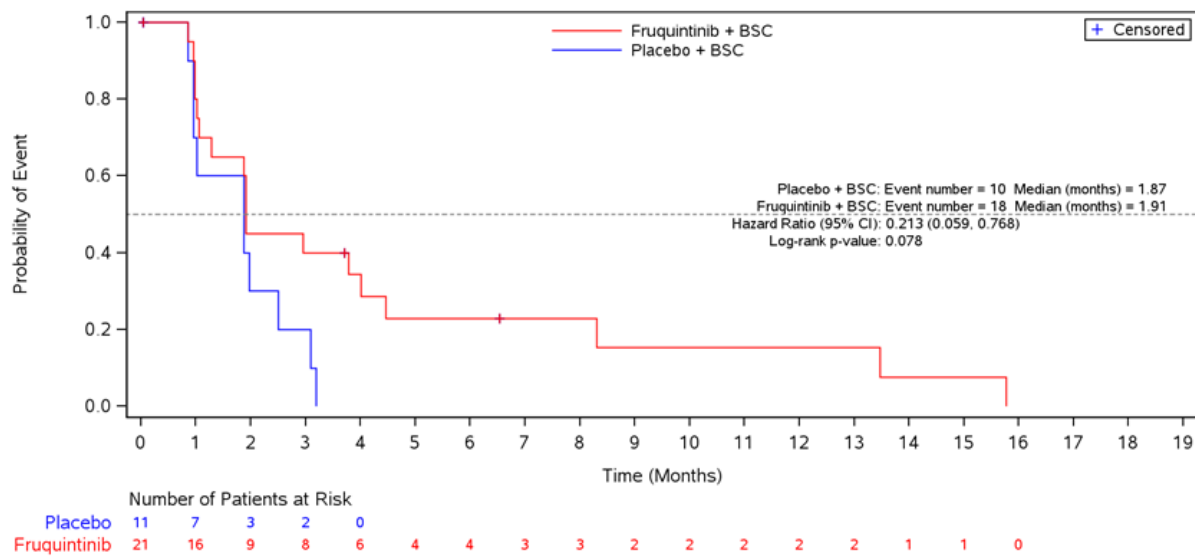


Abbildung 4-223: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von körperlicher Funktion (Abnahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte oder Tod) – Vorbehandlung mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor bei Patienten mit MSS-H/dMMR: ja

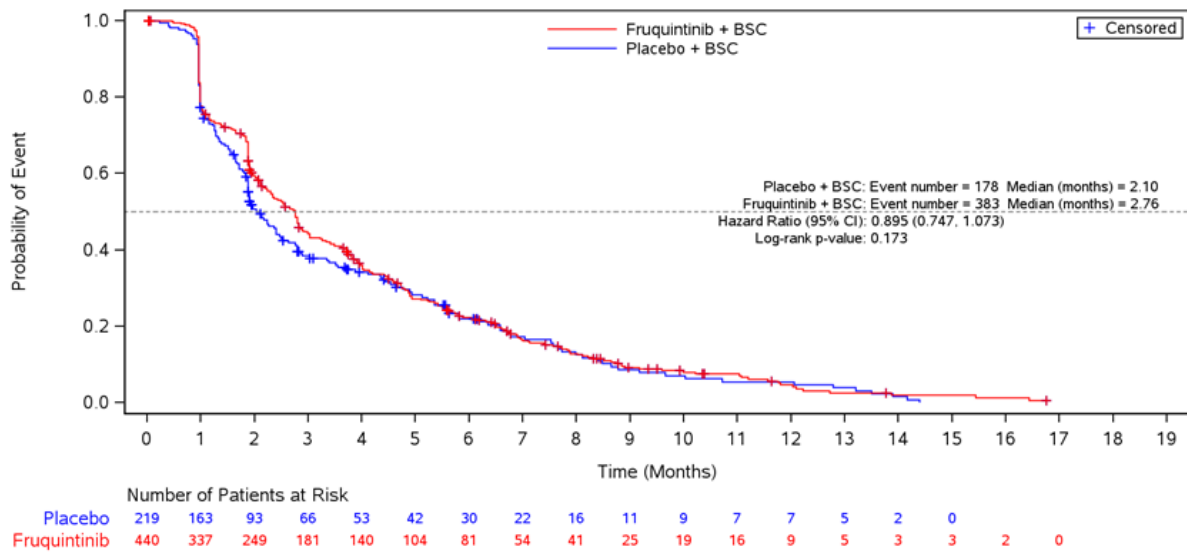


Abbildung 4-224: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von körperliche Funktion (Abnahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte oder Tod) – Vorbehandlung mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor bei Patienten mit MSS-H/dMMR: nein

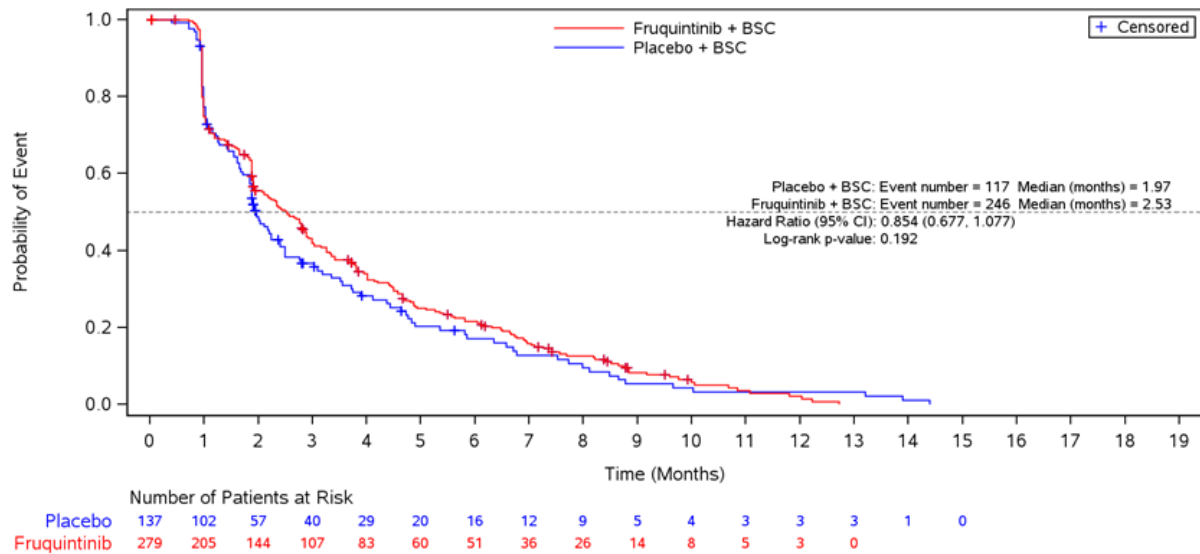


Abbildung 4-225: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Rollenfunktion (Abnahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte oder Tod) – Lokalisation des Primärtumors bei Erstdiagnose: Kolon

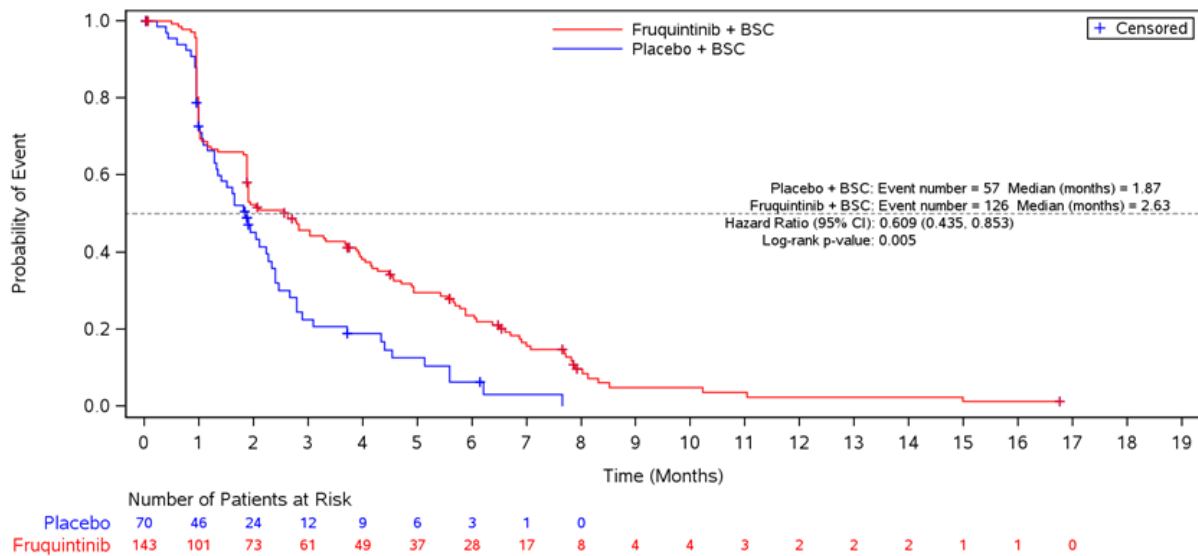


Abbildung 4-226: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Rollenfunktion (Abnahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte oder Tod) – Lokalisation des Primärtumors bei Erstdiagnose: Rektum

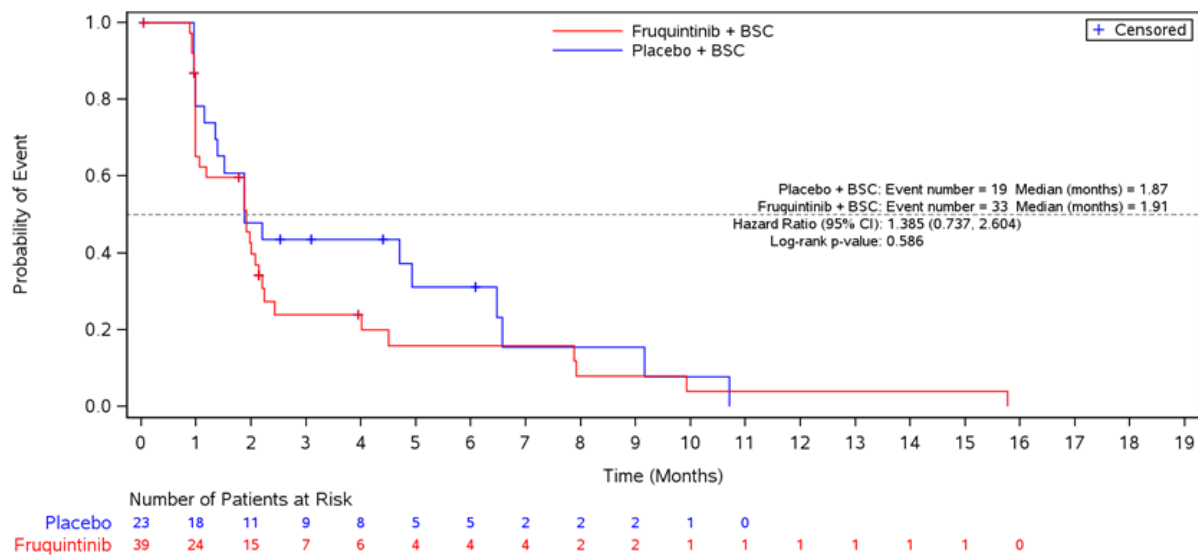


Abbildung 4-227: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Rollenfunktion (Abnahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte oder Tod) – Lokalisation des Primärtumors bei Erstdiagnose: Kolon und Rektum



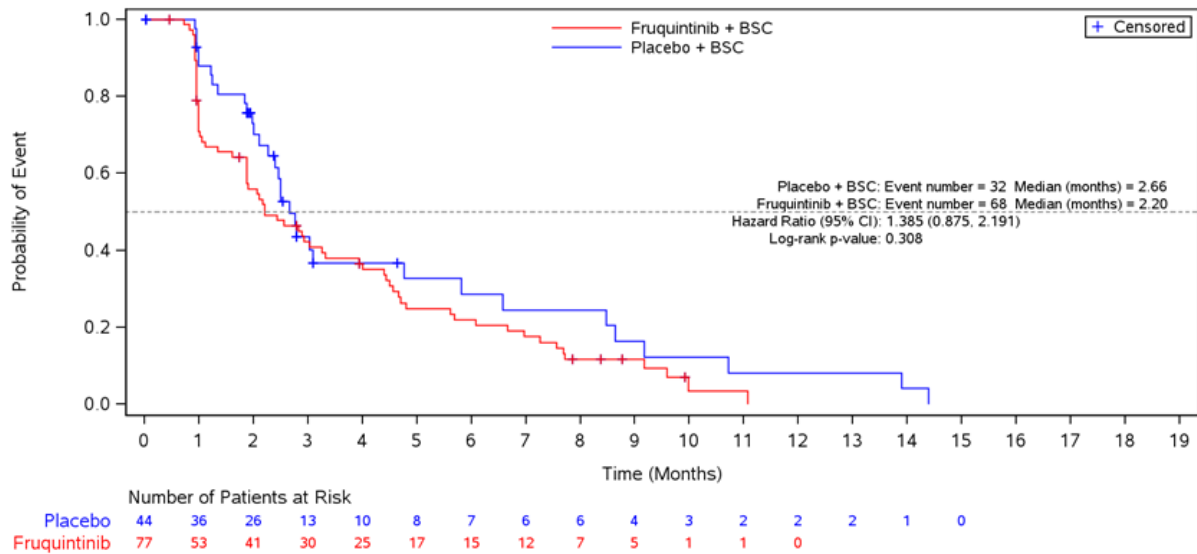


Abbildung 4-228: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Rollenfunktion (Abnahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte oder Tod) – Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien:  $\leq 3$

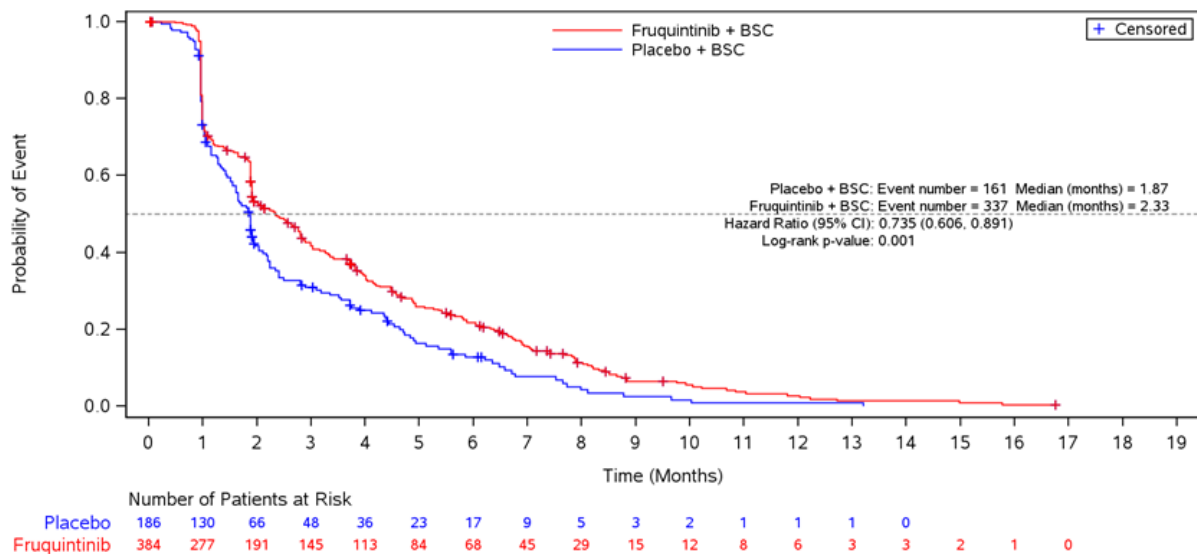


Abbildung 4-229: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Rollenfunktion (Abnahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte oder Tod) – Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien:  $> 3$

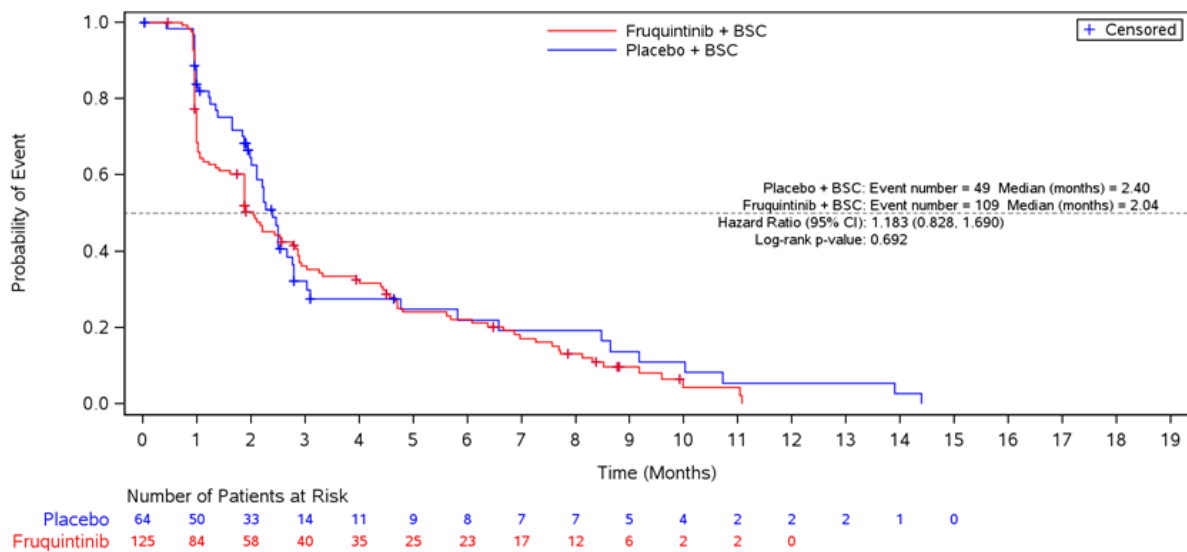


Abbildung 4-230: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Rollenfunktion (Abnahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte oder Tod) – Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien zur Behandlung der metastasierten Erkrankung:  $\leq 3$

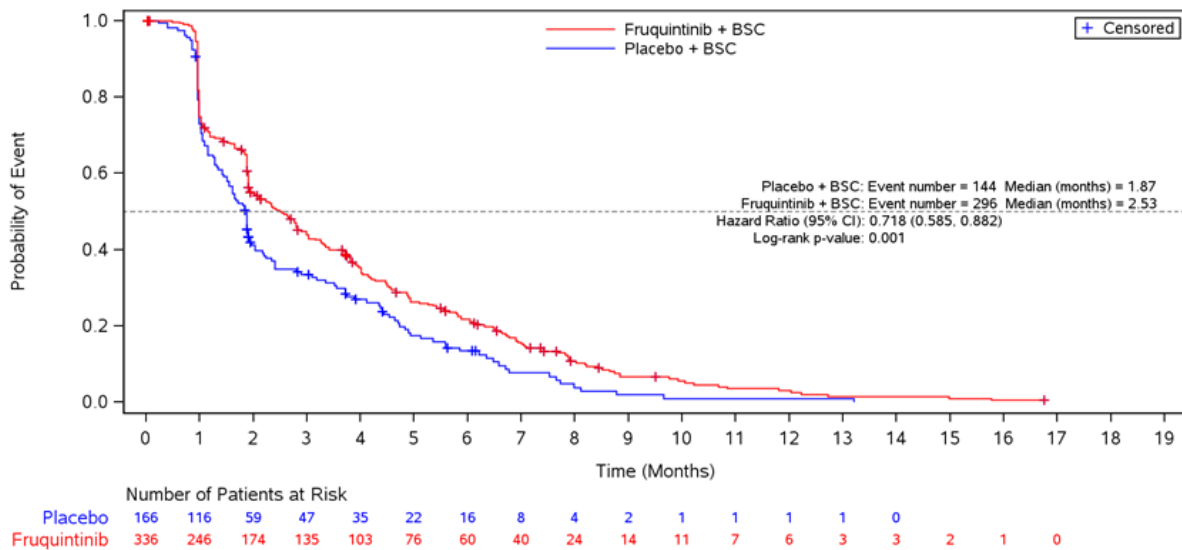


Abbildung 4-231: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Rollenfunktion (Abnahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte oder Tod) – Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien zur Behandlung der metastasierten Erkrankung:  $> 3$

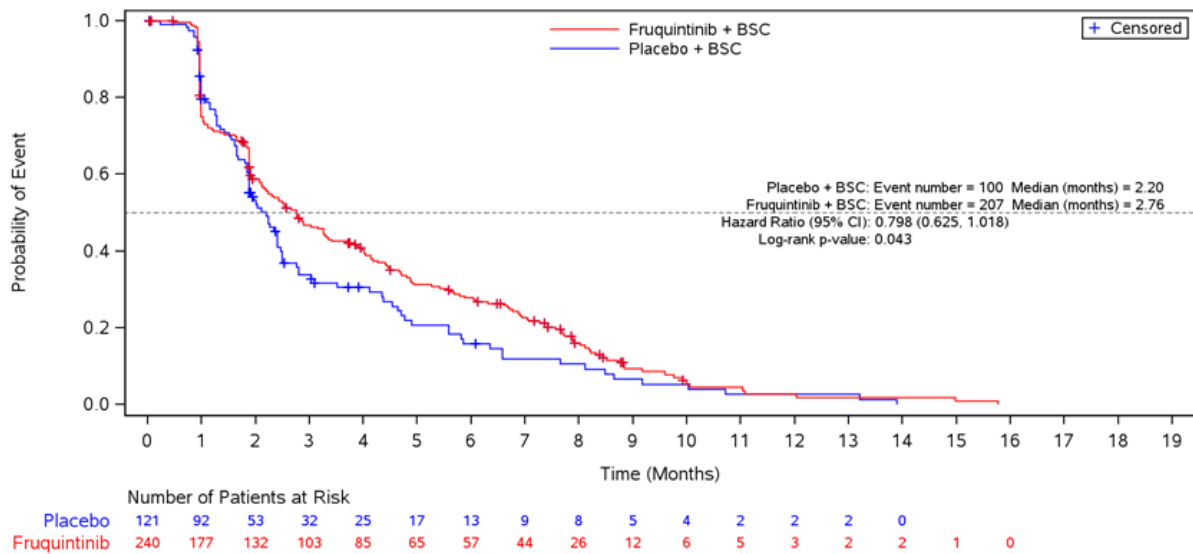


Abbildung 4-232: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Rollenfunktion (Abnahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte oder Tod) – Vorbehandlung mit TAS-102 und/oder Regorafenib: TAS-102

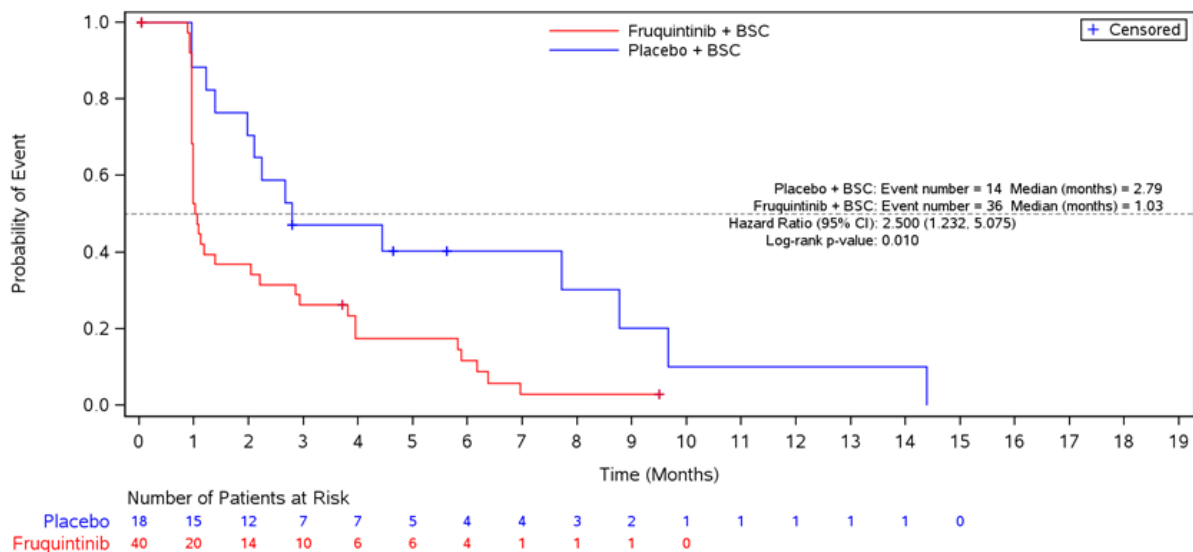


Abbildung 4-233: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Rollenfunktion (Abnahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte oder Tod) – Vorbehandlung mit TAS-102 und/oder Regorafenib: Regorafenib

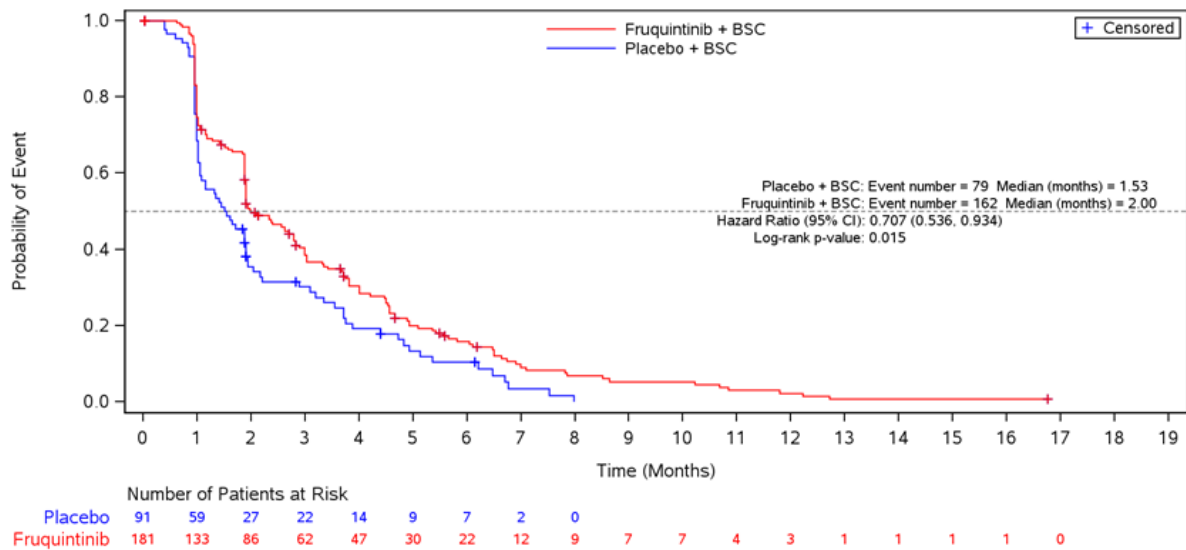


Abbildung 4-234: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Rollenfunktion (Abnahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte oder Tod) – Vorbehandlung mit TAS-102 und/oder Regorafenib: TAS-102 und Regorafenib

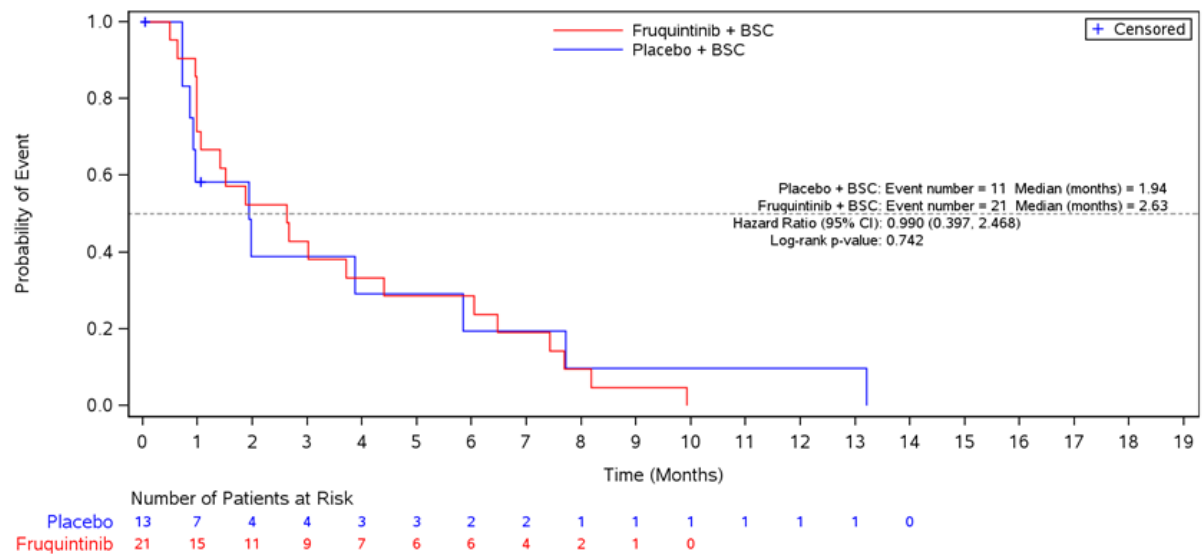


Abbildung 4-235: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Rollenfunktion (Abnahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte oder Tod) – Body Mass Index:  $< 18,5$

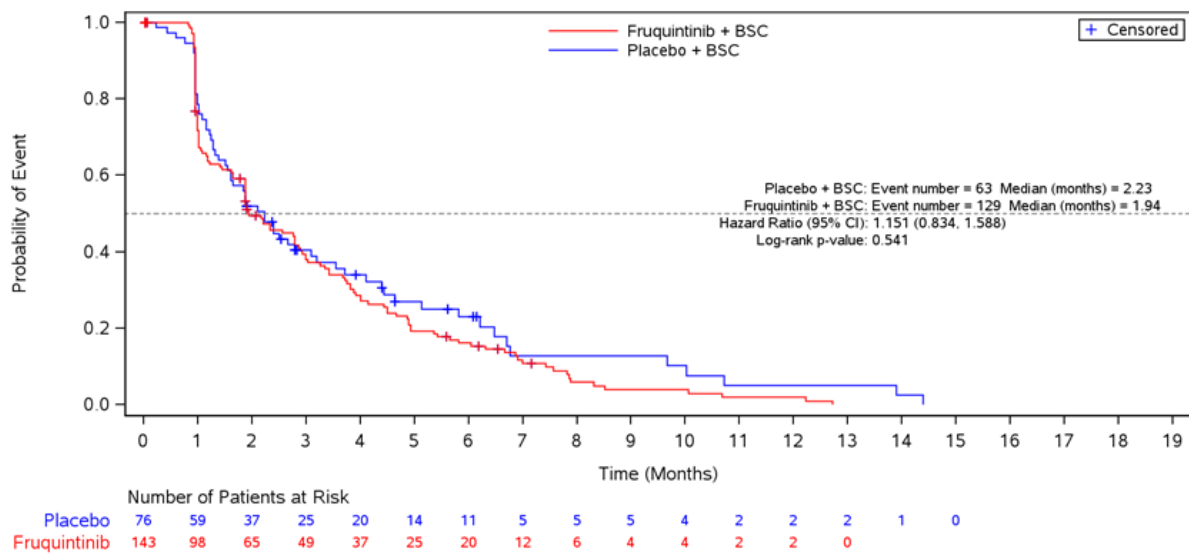


Abbildung 4-236: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Rollenfunktion (Abnahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte oder Tod) – Body Mass Index:  $\geq 18,5$  bis  $< 24$

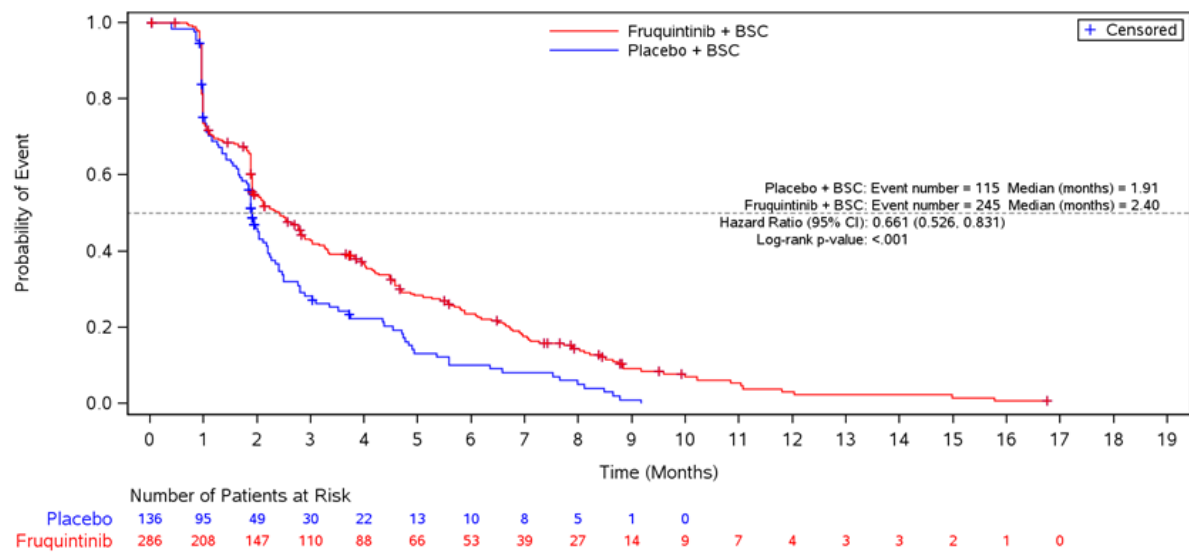


Abbildung 4-237: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung von Rollenfunktion (Abnahme des Scores um  $\geq 10$  Punkte oder Tod) – Body Mass Index:  $\geq 24$

Tabelle 4-68: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für gesundheitsbezogene Lebensqualität – MMRM-Analyse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: <b>FRESCO-2</b> Endpunkt: <b>gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)</b>	<b>Fruquintinib + BSC</b> N=440	<b>Placebo + BSC</b> N=219	<b>Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC</b>
<b>MMRM-Analyse<sup>#</sup></b>			
<b>Subgruppenmerkmal</b> <b>Interaktions-p-Wert</b>	<b>LS mean [95 %-KI]*</b>	<b>LS mean [95 %-KI]*</b>	<b>LS-MWD [95 %-KI]</b> <b>p-Wert</b> <b>Hedges' g [95 %-KI]</b>
<b>Emotionale Funktion</b>			
<b>Vorbehandlung mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor bei Patienten mit MSS-H/dMMR</b> <b>0,008</b>			
ja	9,6 [-4,0; 23,1]	-12,4 [-32,4; 7,6]	21,9 [-2,3; 46,1] 0,073 0,91 [-0,10; 1,92]
nein	1,3 [-0,3; 2,9]	-0,7 [-3,1; 1,7]	2,0 [-0,9; 4,8] 0,170 0,14 [-0,06; 0,34]
<b>Anzahl an metastasierten Organen außer Kolon und Rektum</b> <b>0,026</b>			
1	2,2 [-1,8; 6,3]	5,6 [0,9; 10,3]	-3,4 [-9,6; 2,8] 0,276 -0,24 [-0,67; 0,19]
≥ 2	1,5 [-0,3; 3,2]	-3,3 [-6,0; -0,5]	4,7 [1,5; 8,0] 0,005 0,32 [0,10; 0,54]
<b>Anzahl an metastasierten Organen</b> <b>0,009</b>			
1	1,8 [-2,1; 5,7]	6,7 [2,0; 11,4]	-4,8 [-10,9; 1,3] 0,120 -0,35 [-0,80; 0,09]
≥ 2	1,5 [-0,2; 3,3]	-3,3 [-6,0; -0,6]	4,8 [1,6; 8,1] 0,003 0,32 [0,11; 0,54]
<b>Rollenfunktion</b>			
<b>RAS-Status</b> <b>0,007</b>			
Wildtyp	-4,6 [-8,8; -0,5]	-9,6 [-15,7; -3,5]	5,0 [-2,4; 12,4] 0,185 0,21 [-0,10; 0,52]
Mutation	-7,0 [-9,9; -4,1]	-0,0 [-4,4; 4,3]	-7,0 [-12,3; -1,8] 0,008 -0,33 [-0,58; -0,08]
<b>Vorbehandlung mit einem EGFR-Inhibitor</b> <b>0,016</b>			

ja	-4,7 [-8,6; -0,7]	-8,6 [-14,4; -2,7]	3,9 [-3,2; 11,0] 0,279 0,17 [-0,14; 0,47]
nein	-0,4 [-4,9; 4,0]	-7,1 [-10,1; -4,2]	-6,7 [-12,1; -1,3] 0,015 -0,31 [-0,57; -0,06]
<b>Soziale Funktion</b>			
<b>Vorbehandlung mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor bei Patienten mit MSS-H/dMMR</b>			
<b>&lt;0,001</b>			
ja	14,1 [4,4; 23,9]	-19,5 [-33,9; -5,1]	33,7 [16,3; 51,1] <0,001 1,93 [0,79; 3,08]
nein	0,5 [-1,8; 2,7]	3,9 [0,6; 7,2]	-3,4 [-7,4; 0,5] 0,087 -0,17 [-0,37; 0,03]
#bezogen auf den Beobachtungszeitraum mit einer Rücklaufquote von $\geq 70\%$			
*Veränderung gegenüber Baseline			
BSC: Best Supportive Care; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS: kleinste Quadrate; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; MWD: Mittelwertdifferenz			
Ref.: Analysen FRESCO-2, Modul 4 A, Anhang 4-G (36)			

#### 4.3.1.3.5.3.2 Qualitätsadjustierte Zeit ohne Symptome oder Toxizität

Für den Endpunkt Q-TWiST war die Durchführung von Interaktionstests nicht möglich, da es sich hierbei um ein zweistufiges Schätzverfahren handelt. Für die Subgruppenanalysen des Q-TWiST wurde die mittlere Dauer der Gesundheitszustände mit Hilfe der Kaplan-Meier-Analyse geschätzt. Die 95 %-Konfidenzintervalle wurden mittels z-Methode, die Standardfehler mittels Bootstrapping berechnet. Das Bootstrap-Verfahren wurde für jede Subgruppenausprägung durchgeführt.

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen finden sich in Anhang 4-G.

**4.3.1.3.5.4 Sicherheit**

Tabelle 4-69: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE-Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: FRESCO-2 Endpunkt: Sicherheit	Fruquintinib + BSC		Placebo + BSC		Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC
<b>Schwere UE (NCI CTCAE-Grad ≥ 3)</b>					
Subgruppenmerkmal Interaktions-p-Wert	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]* p-Wert <sup>#</sup>
<b>ECOG-Performance Status</b> <b>0,009</b>					
0	119/193 (61,7)	3,7 [2,7; 5,2]	37/102 (36,3)	4,8 [3,7; NE]	1,47 [1,01; 2,15] 0,036
1	167/263 (63,5)	2,5 [1,8; 2,9]	79/128 (61,7)	0,4 [0,3; 0,5]	0,86 [0,66; 1,13] 0,371
<b>Schwerwiegende UE</b>					
<b>Dauer der metastasierten Erkrankung</b> <b>0,036</b>					
≤ 18 Monate	7/37 (18,9)	NE [4,6; NE]	7/13 (53,8)	2,3 [0,7; NE]	0,23 [0,08; 0,72] 0,018
> 18 Monate	164/419 (39,1)	8,9 [7,0; NE]	81/217 (37,3)	NE [5,4; NE]	0,72 [0,55; 0,95] 0,025
<b>Body Mass Index</b> <b>0,048</b>					
< 18,5	14/20 (70,0)	2,7 [1,4; 8,3]	4/14 (28,6)	NE [1,7; NE]	2,43 [0,70; 8,45] 0,276
≥ 18,5 bis < 24	63/140 (45,0)	7,8 [4,0; 9,2]	30/76 (39,5)	NE [2,4; NE]	0,95 [0,60; 1,50] 0,854
≥ 24	92/285 (32,3)	18,0 [7,8; NE]	52/135 (38,5)	5,4 [3,4; NE]	0,53 [0,37; 0,75] 0,001
*geschätzt mittels unstratifiziertem Cox-Regressionsmodell mit den Stratifikationsfaktoren Vorherige Therapie mit Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) versus Regorafenib versus Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) und Regorafenib, RAS-Status (Wildtyp versus Mutation) und Dauer der metastasierten Erkrankung (≤18 Monate versus >18 Monate) und der Behandlungsgruppe als Kovariaten					
<sup>#</sup> berechnet mittels Log-rank-Test, stratifiziert nach Vorherige Therapie mit Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) versus Regorafenib versus Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) und Regorafenib, RAS-Status (Wildtyp versus Mutation) und Dauer der metastasierten Erkrankung (≤18 Monate versus >18 Monate)					
BSC: Best Supportive Care; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall					
Ref.: Analysen FRESCO-2, Modul 4 A, Anhang 4-G (36)					



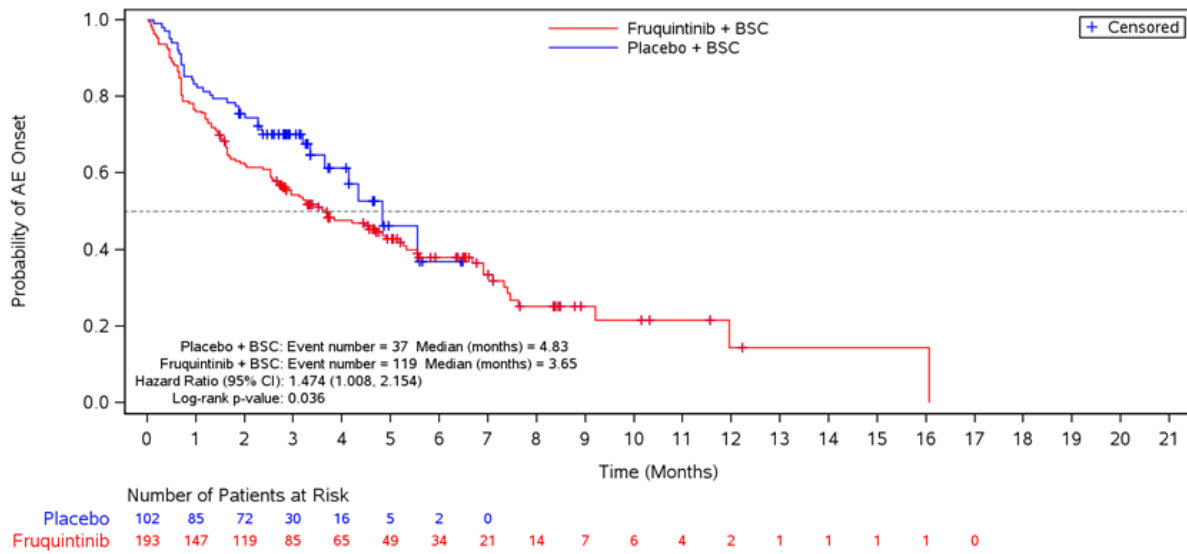


Abbildung 4-238: Kaplan-Meier-Diagramm für schwere UE – ECOG-Performance Status: 0

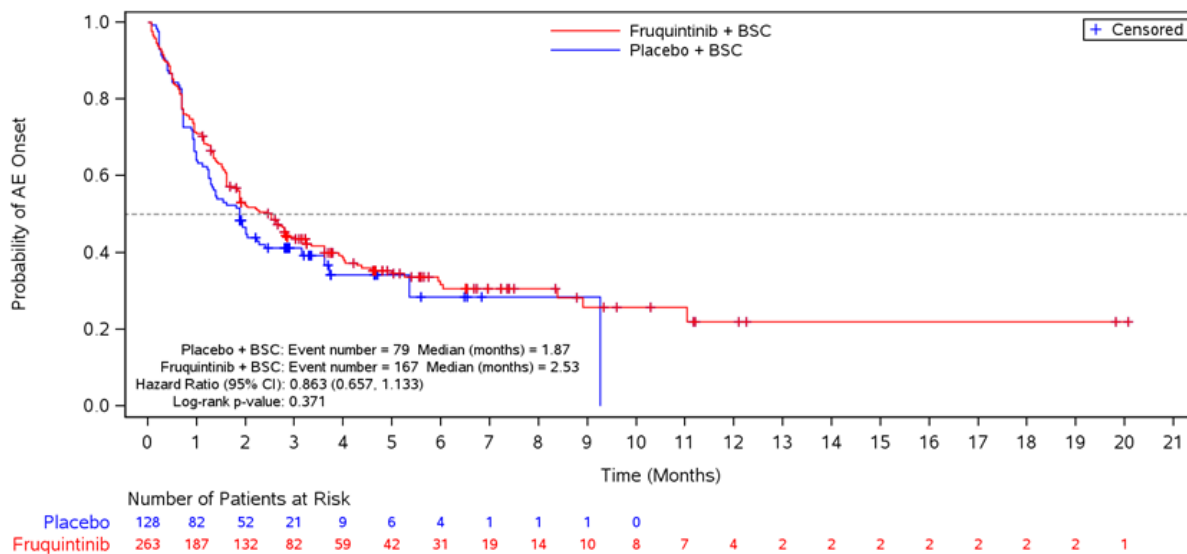


Abbildung 4-239: Kaplan-Meier-Diagramm für schwere UE – ECOG-Performance Status: 1

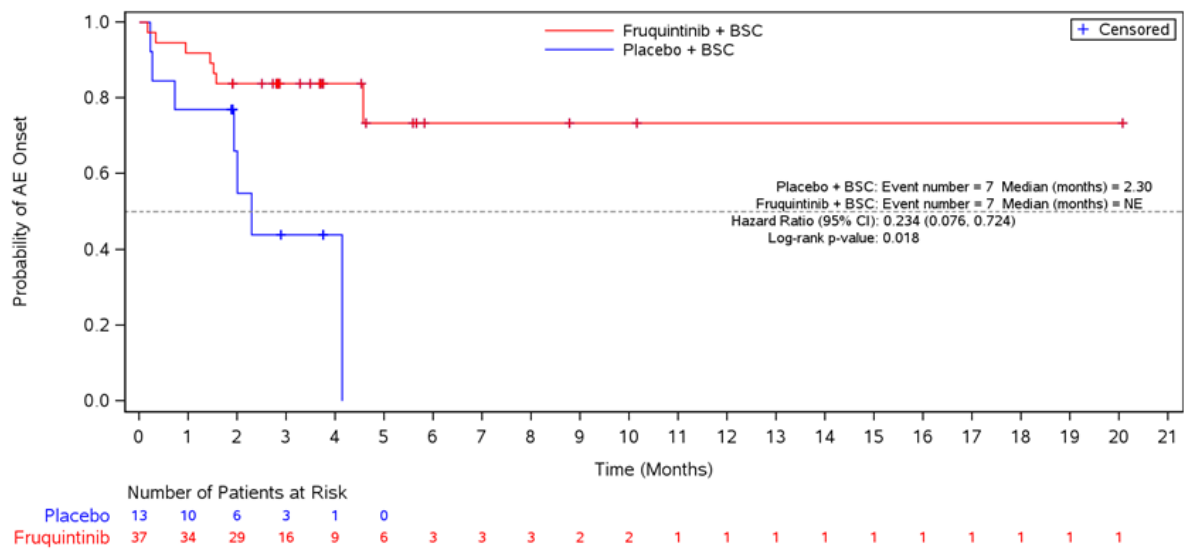


Abbildung 4-240: Kaplan-Meier-Diagramm für schwerwiegende UE – Dauer der metastasierten Erkrankung: ≤ 18 Monate

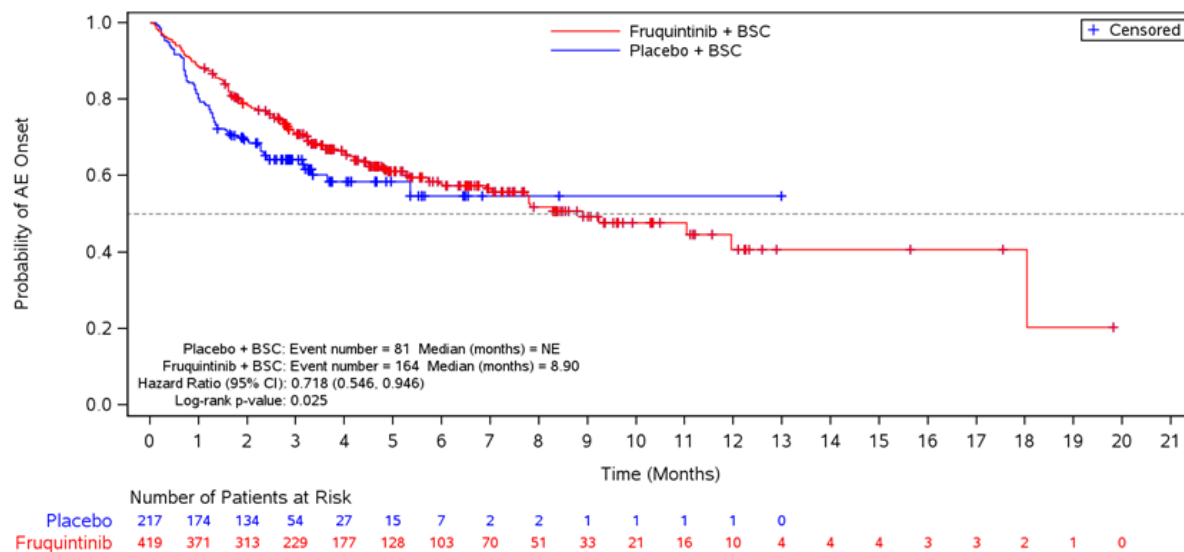


Abbildung 4-241: Kaplan-Meier-Diagramm für schwerwiegende UE – Dauer der metastasierten Erkrankung: > 18 Monate

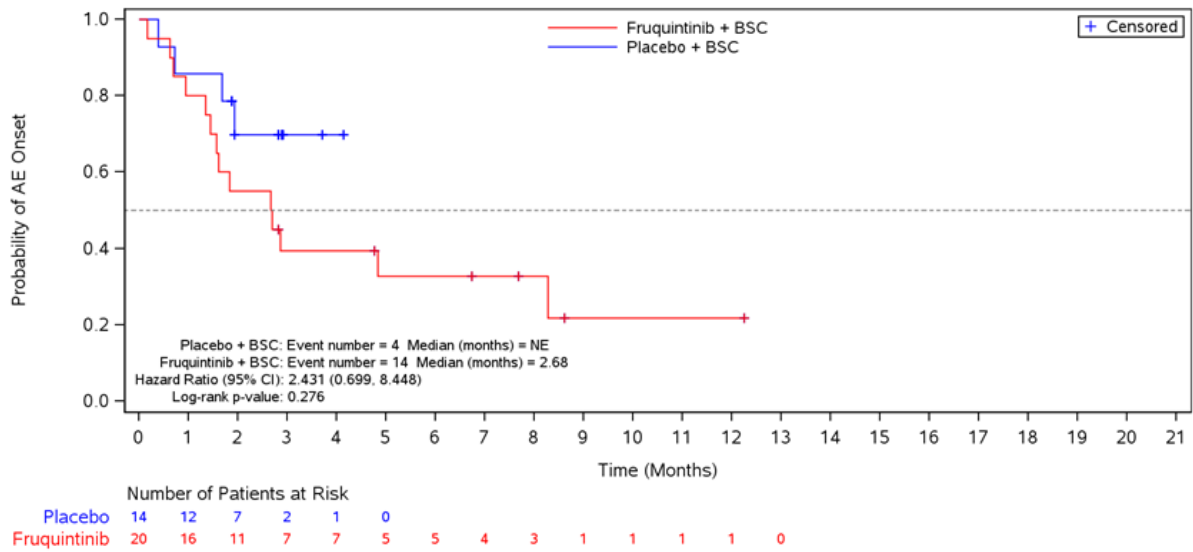


Abbildung 4-242: Kaplan-Meier-Diagramm für schwerwiegende UE – Body Mass Index: < 18,5

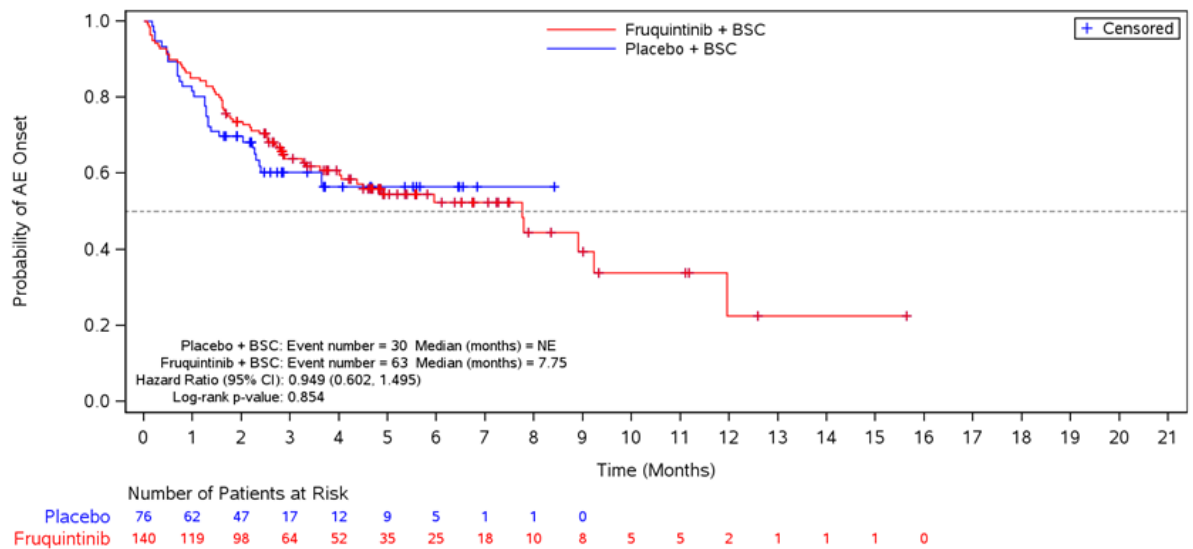


Abbildung 4-243: Kaplan-Meier-Diagramm für schwerwiegende UE – Body Mass Index: ≥ 18,5 bis < 24

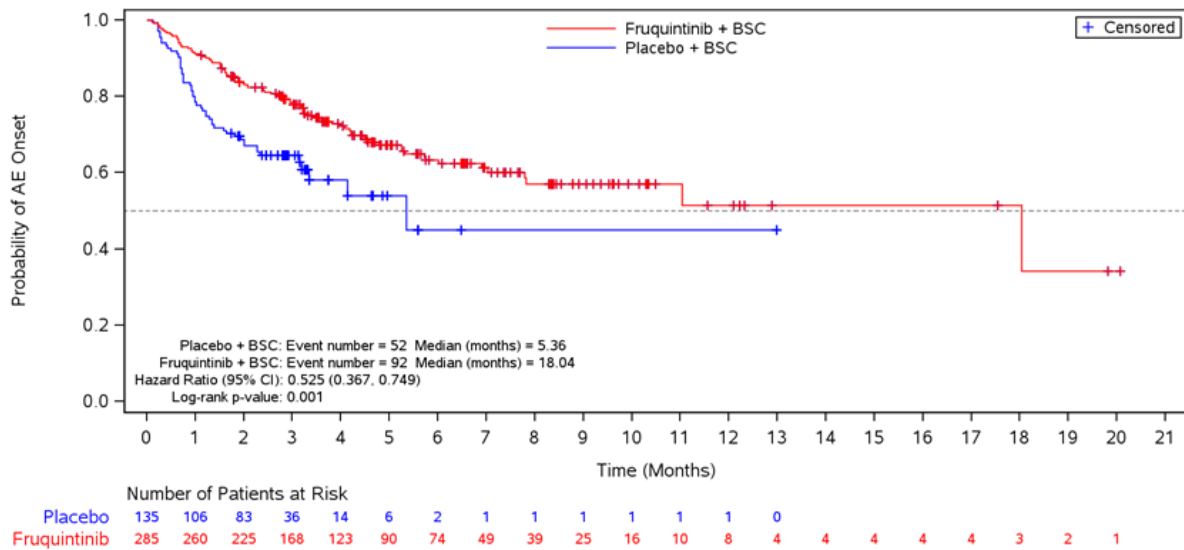


Abbildung 4-244: Kaplan-Meier-Diagramm für schwerwiegende UE – Body Mass Index:  $\geq 24$

Tabelle 4-70: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE-Gesamtraten ohne erkrankungsbezogene Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: FRESKO-2	Fruquintinib + BSC		Placebo + BSC		Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC
Endpunkt: Sicherheit					
<b>Schwere UE (NCI CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>)</b>					
Subgruppenmerkmal	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]* p-Wert <sup>#</sup>
<b>Interaktions-p-Wert</b>					
<b>ECOG-Performance Status</b>					
<b>0,008</b>					
0	118/193 (61,1)	3,7 [2,7; 5,2]	33/102 (32,4)	5,6 [4,1; NE]	1,66 [1,12; 2,47] 0,009
1	159/263 (60,5)	2,5 [1,9; 3,4]	70/128 (54,7)	2,0 [1,4; 5,4]	0,94 [0,71; 1,25] 0,819
<b>Dauer der metastasierten Erkrankung</b>					
<b>0,044</b>					
$\leq 18$ Monate	12/37 (32,4)	NE [NE; NE]	7/13 (53,8)	2,0 [0,7; NE]	0,54 [0,20; 1,45] 0,380
$> 18$ Monate	265/419 (63,2)	2,8 [2,2; 3,5]	96/217 (44,2)	4,3 [3,4; NE]	1,27 [1,00; 1,62] 0,034
<b>Schwerwiegende UE</b>					
<b>Dauer der metastasierten Erkrankung</b>					
<b>0,014</b>					

≤ 18 Monate	6/37 (16,2)	NE [NE; NE]	7/13 (53,8)	2,3 [0,7; NE]	0,23 [0,07; 0,71] 0,018
> 18 Monate	148/419 (35,3)	11,0 [7,8; NE]	65/217 (30,0)	NE [5,4; NE]	0,82 [0,61; 1,11] 0,230
<b>Body Mass Index</b>					
<b>0,020</b>					
< 18,5	13/20 (65,0)	2,7 [1,4; 8,3]	1/14 (7,1)	NE [NE; NE]	11,96 [1,35; 106,24] 0,024
≥ 18,5 bis < 24	56/140 (40,0)	7,8 [4,9; 12,0]	24/76 (31,6)	NE [NE; NE]	1,04 [0,63; 1,71] 0,839
≥ 24	83/285 (29,1)	18,0 [11,0; NE]	45/135 (33,3)	5,4 [4,1; NE]	0,56 [0,38; 0,82] 0,007
*geschätzt mittels unstratifiziertem Cox-Regressionsmodell mit den Stratifikationsfaktoren Vorherige Therapie mit Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) versus Regorafenib versus Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) und Regorafenib, RAS-Status (Wildtyp versus Mutation) und Dauer der metastasierten Erkrankung (≤18 Monate versus >18 Monate) und der Behandlungsgruppe als Kovariaten					
#berechnet mittels Log-rank-Test, stratifiziert nach Vorherige Therapie mit Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) versus Regorafenib versus Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) und Regorafenib, RAS-Status (Wildtyp versus Mutation) und Dauer der metastasierten Erkrankung (≤18 Monate versus >18 Monate)					
BSC: Best Supportive Care; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall					
Ref.: Analysen FRESCO-2, Modul 4 A, Anhang 4-G (36)					

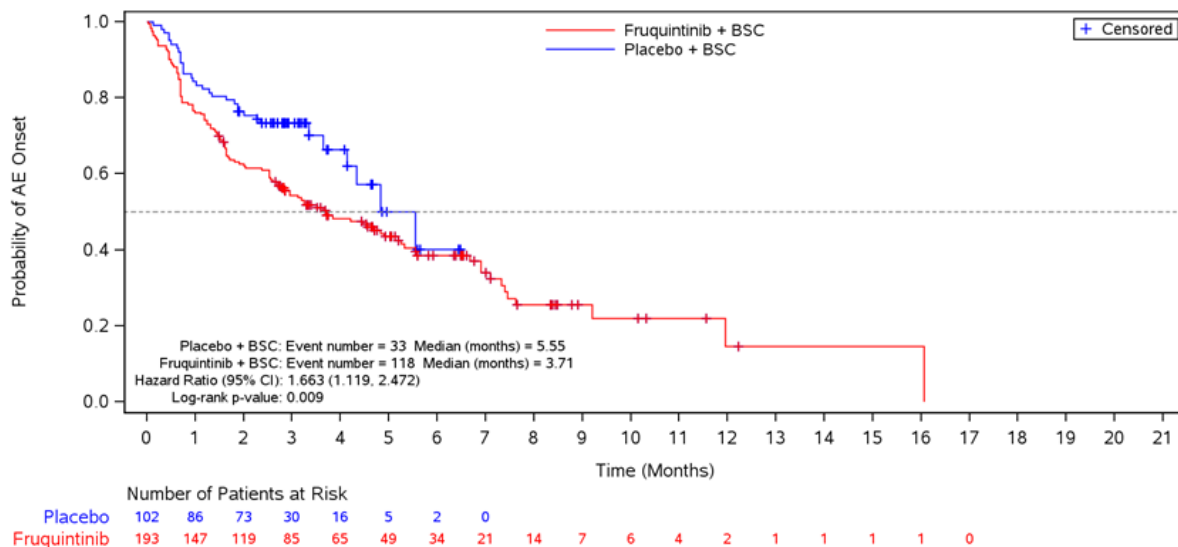


Abbildung 4-245: Kaplan-Meier-Diagramm für schwere UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse – ECOG-Performance Status: 0

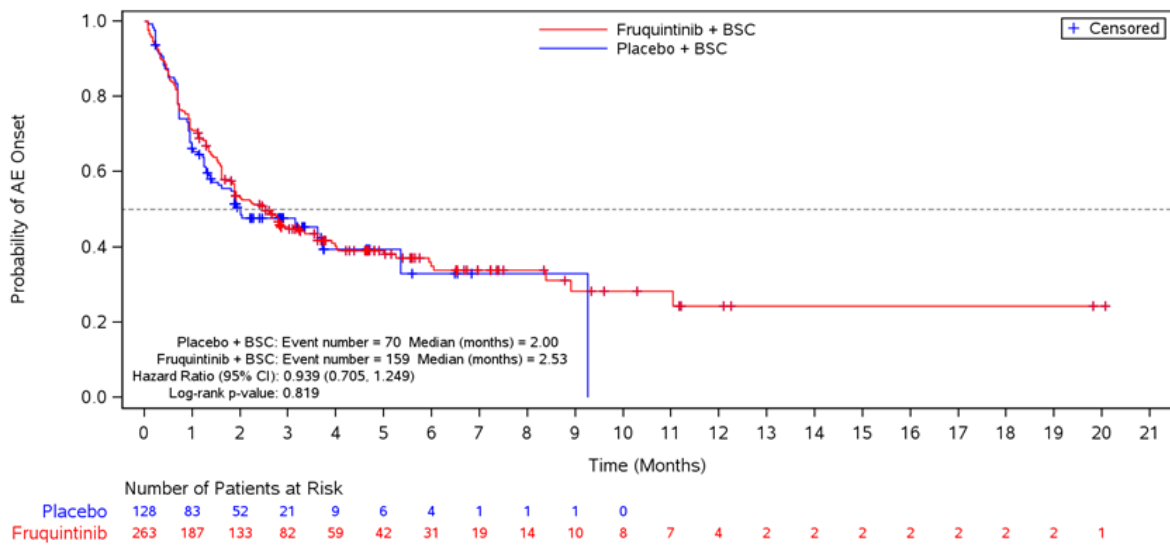


Abbildung 4-246: Kaplan-Meier-Diagramm für schwere UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse – ECOG-Performance Status: 1

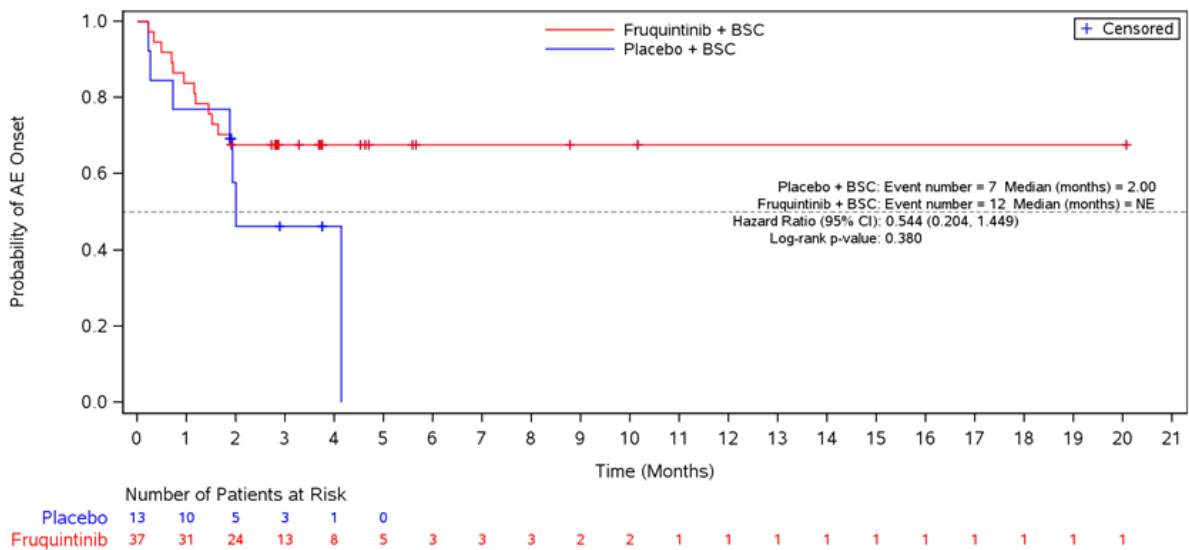


Abbildung 4-247: Kaplan-Meier-Diagramm für schwere UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse – Dauer der metastasierten Erkrankung: ≤ 18 Monate

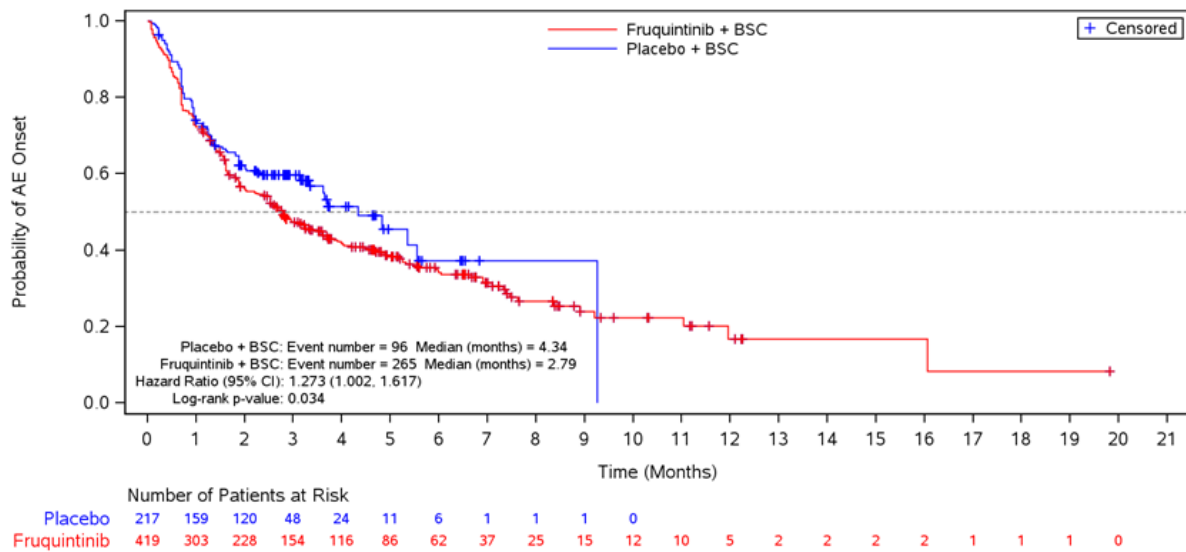


Abbildung 4-248: Kaplan-Meier-Diagramm für schwere UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse – Dauer der metastasierten Erkrankung: > 18 Monate

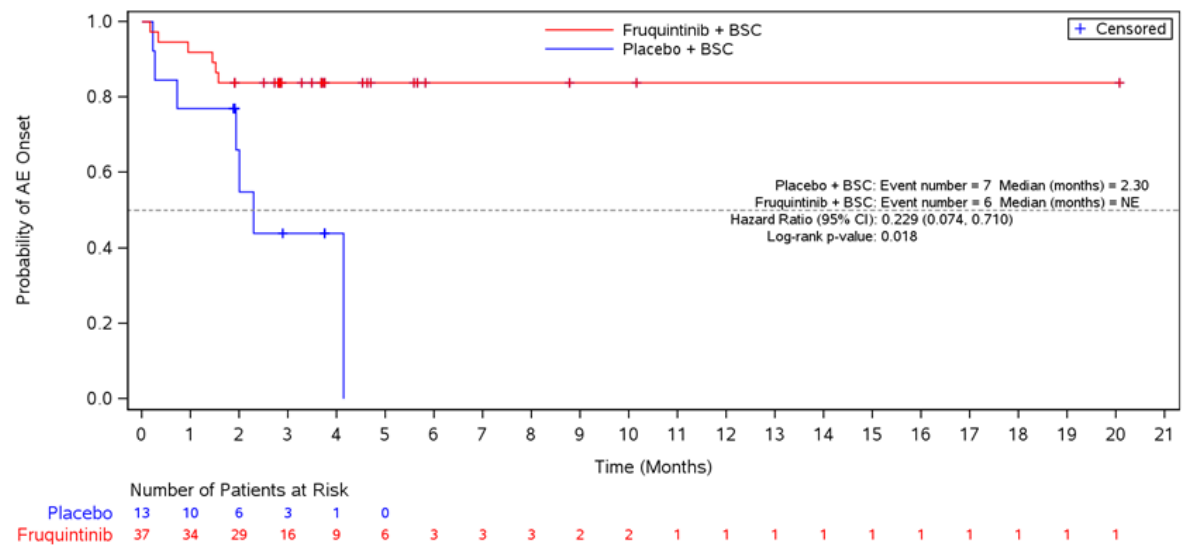


Abbildung 4-249: Kaplan-Meier-Diagramm für schwerwiegende UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse – Dauer der metastasierten Erkrankung: ≤ 18 Monate

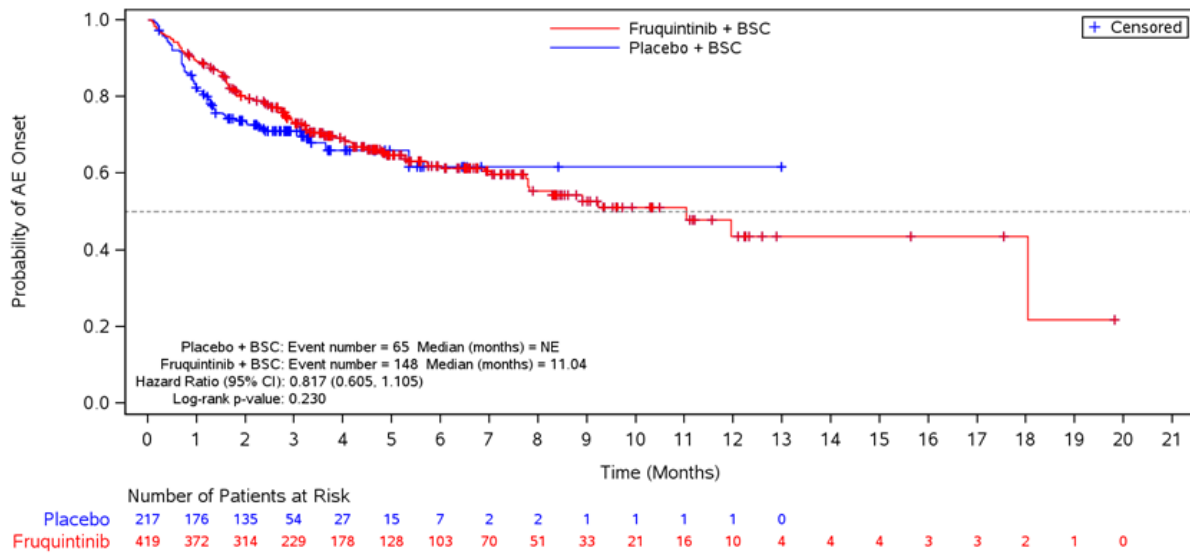


Abbildung 4-250: Kaplan-Meier-Diagramm für schwerwiegende UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse – Dauer der metastasierten Erkrankung: > 18 Monate

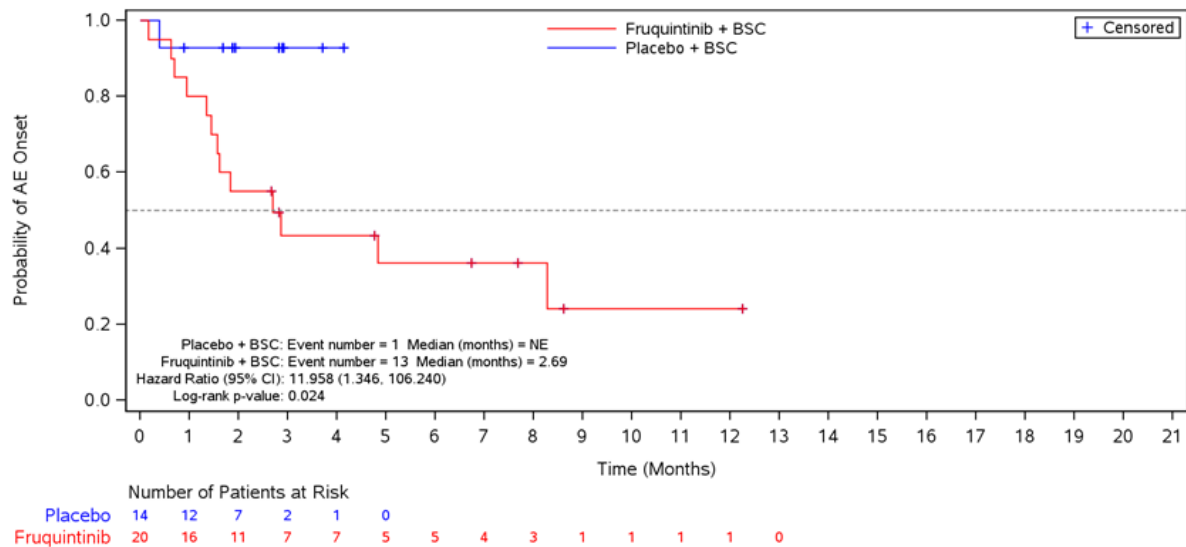


Abbildung 4-251: Kaplan-Meier-Diagramm für schwerwiegende UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse – Body Mass Index: < 18,5



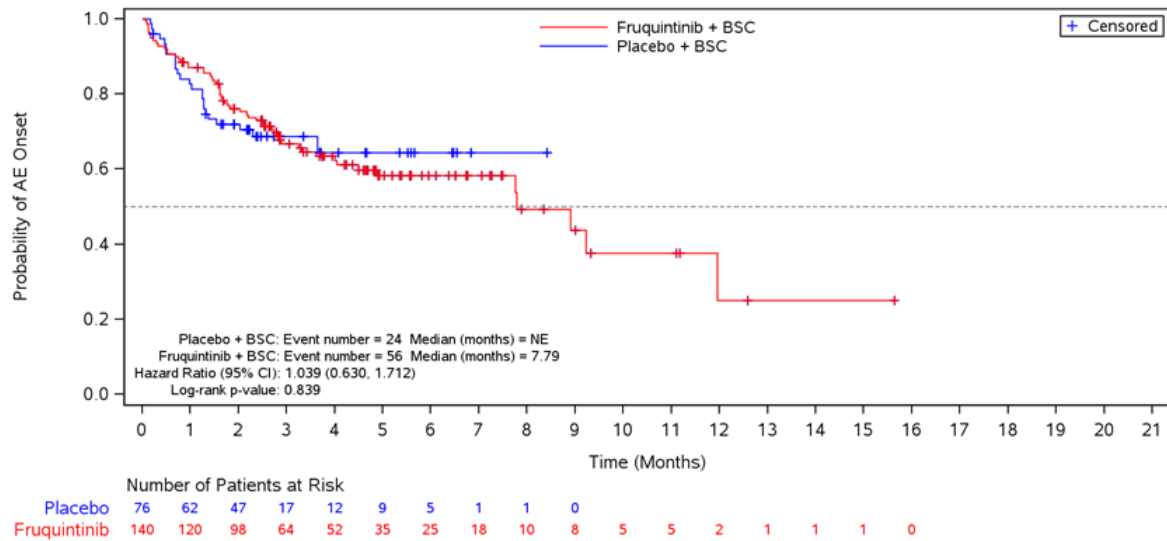


Abbildung 4-252: Kaplan-Meier-Diagramm für schwerwiegende UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse – Body Mass Index:  $\geq 18,5$  bis  $< 24$

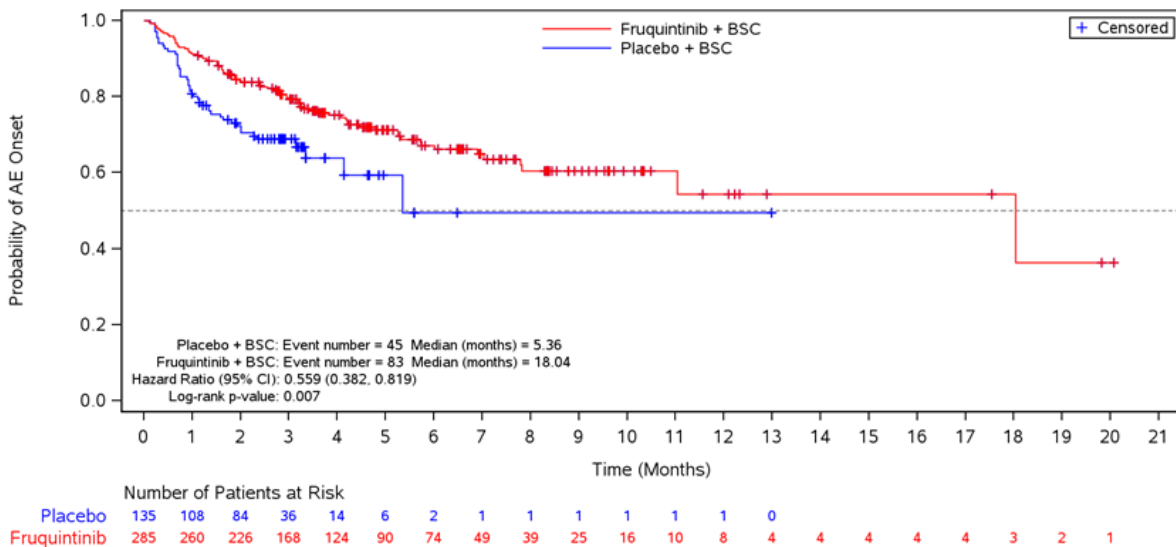


Abbildung 4-253: Kaplan-Meier-Diagramm für schwerwiegende UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse – Body Mass Index:  $\geq 24$

Tabelle 4-71: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für UE auf SOC/PT-Ebene aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie: FRESCO-2</b> <b>Endpunkt: Sicherheit</b>	<b>Fruquintinib + BSC</b>		<b>Placebo + BSC</b>		<b>Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC</b>
<b>Subgruppenmerkmal</b> <b>Interaktions-p-Wert</b>	<b>Patienten mit Ereignis</b> <b>n/N (%)</b>	<b>Median in Monaten</b> <b>[95 %-KI]</b>	<b>Patienten mit Ereignis</b> <b>n/N (%)</b>	<b>Median in Monaten</b> <b>[95 %-KI]</b>	<b>Hazard Ratio [95 %-KI]*</b> <b>p-Wert<sup>#</sup></b>
<b>PT Diarrhoe</b>					
<b>Vorbehandlung mit TAS-102 und/oder Regorafenib</b> <b>0,020</b>					
TAS-102	58/237 (24,5)	NE [NE; NE]	9/121 (7,4)	NE [NE; NE]	2,94 [1,45; 5,97] 0,002
Regorafenib	6/40 (15,0)	10,9 [10,9; NE]	5/18 (27,8)	NE [1,8; NE]	0,35 [0,10; 1,24] 0,070
TAS-102 und Regorafenib	46/179 (25,7)	NE [NE; NE]	10/91 (11,0)	NE [NE; NE]	2,14 [1,07; 4,25] 0,029
<b>PT Stomatits</b>					
<b>RAS-Status</b> <b>0,039</b>					
Wildtyp	28/169 (16,6)	NE [NE; NE]	7/85 (8,2)	NE [NE; NE]	2,03 [0,88; 4,67] 0,079
Mutation	39/287 (13,6)	NE [NE; NE]	1/145 (0,7)	NE [NE; NE]	25,17 [3,20; 198,04] <0,001
<b>Vorbehandlung mit einem EGFR-Inhibitor</b> <b>0,041</b>					
ja	29/179 (16,2)	NE [NE; NE]	7/88 (8,0)	NE [NE; NE]	2,09 [0,91; 4,80] 0,072
nein	38/277 (13,7)	NE [NE; NE]	1/142 (0,7)	NE [NE; NE]	18,72 [2,56; 136,83] <0,001
<b>SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>					
<b>ECOG-Performance Status</b> <b>0,016</b>					
0	80/193 (41,5)	9,4 [5,7; NE]	17/102 (16,7)	NE [NE; NE]	2,21 [1,30; 3,77] 0,003
1	116/263 (44,1)	6,1 [3,0; NE]	46/128 (35,9)	10,2 [3,2; NE]	1,07 [0,76; 1,51] 0,759
<b>SOC Gefäßerkrankungen</b>					
<b>ECOG-Performance Status</b> <b>0,016</b>					
0	90/193 (46,6)	7,4 [2,6; NE]	11/102 (10,8)	NE [NE; NE]	5,06 [2,70; 9,48] <0,001

1	89/263 (33,8)	NE [6,9; NE]	23/128 (18,0)	NE [NE; NE]	1,85 [1,17; 2,94] 0,011
<b>SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>					
<b>Vorbehandlung mit TAS-102 und/oder Regorafenib 0,031</b>					
TAS-102	71/237 (30,0)	NE [8,6; NE]	32/121 (26,4)	5,6 [5,6; NE]	0,99 [0,654; 1,51] 0,957
Regorafenib	16/40 (40,0)	NE [2,3; NE]	5/18 (27,8)	NE [1,9; NE]	1,39 [0,50; 3,86] 0,502
TAS-102 und Regorafenib	66/179 (36,9)	NE [7,2 NE]	11/91 (12,1)	NE [NE; NE]	2,88 [1,51; 5,47] <0,001
<b>PT Arthralgie</b>					
<b>Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien 0,025</b>					
≤ 3	4/76 (5,3)	NE [NE; NE]	4/45 (8,9)	NE [NE; NE]	0,57 [0,14; 2,32] 0,416
> 3	46/380 (12,1)	NE [NE; NE]	6/185 (3,2)	NE [NE; NE]	3,03 [1,28; 7,14] 0,008
<b>PT Hand-Fuß-Syndrom</b>					
<b>BRAF-Status 0,015</b>					
Wildtyp	79/397 (19,9)	NE [NE; NE]	3/197 (1,5)	NE [NE; NE]	19,23 [4,72; 78,33] <0,001
V600E-Mutation	2/7 (28,6)	NE [0,3; NE]	0/10 (0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE] NE
andere	7/52 (13,5)	NE [NE; NE]	3/23 (13,0)	NE [NE; NE]	0,83 [0,19; 3,61] 0,937
<b>PT Anämie</b>					
<b>Body Mass Index 0,040</b>					
< 18,5	3/20 (15,0)	NE [3,6; NE]	0/14 (0)	NE [NE; NE]	NE [NE; NE] 0,225
≥ 18,5 bis < 24	12/140 (8,6)	NE [NE; NE]	3/76 (3,9)	NE [NE; NE]	1,66 [0,44; 6,25] 0,406
≥ 24	21/285 (7,4)	NE [17,7; NE]	23/135 (17,0)	NE [NE; NE]	0,28 [0,15; 0,53] <0,001

\*geschätzt mittels unstratifiziertem Cox-Regressionsmodell mit den Stratifikationsfaktoren Vorherige Therapie mit Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) versus Regorafenib versus Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) und Regorafenib, RAS-Status (Wildtyp versus Mutation) und Dauer der metastasierten Erkrankung ( $\leq 18$  Monate versus  $> 18$  Monate) und der Behandlungsgruppe als Kovariaten

#berechnet mittels Log-rank-Test, stratifiziert nach Vorherige Therapie mit Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) versus Regorafenib versus Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) und Regorafenib, RAS-Status (Wildtyp versus Mutation) und Dauer der metastasierten Erkrankung ( $\leq 18$  Monate versus  $> 18$  Monate)

BSC: Best Supportive Care; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall

Ref.: Analysen FRESCO-2, Modul 4 A, Anhang 4-G (36)

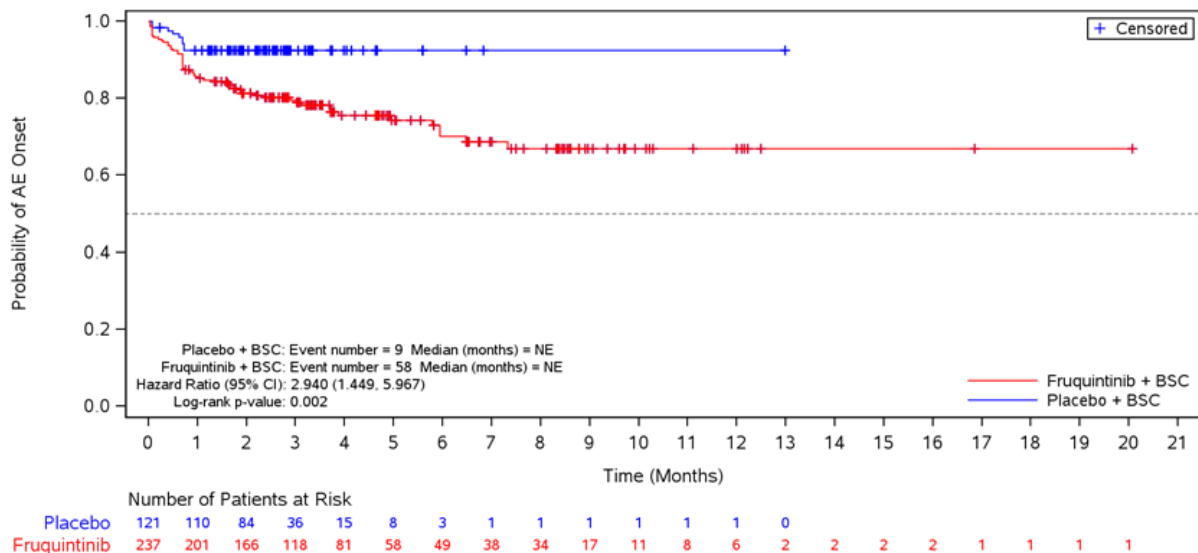


Abbildung 4-254: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten Auftreten von Diarrhoe – Vorbehandlung mit TAS-102 und/oder Regorafenib: TAS-102

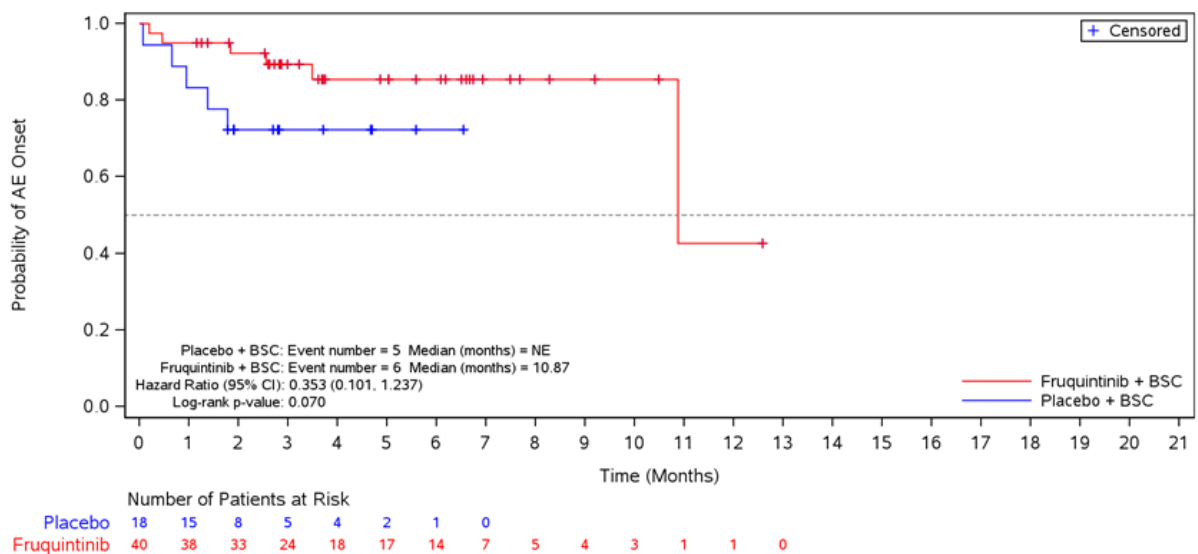


Abbildung 4-255: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten Auftreten von Diarrhoe – Vorbehandlung mit TAS-102 und/oder Regorafenib: Regorafenib

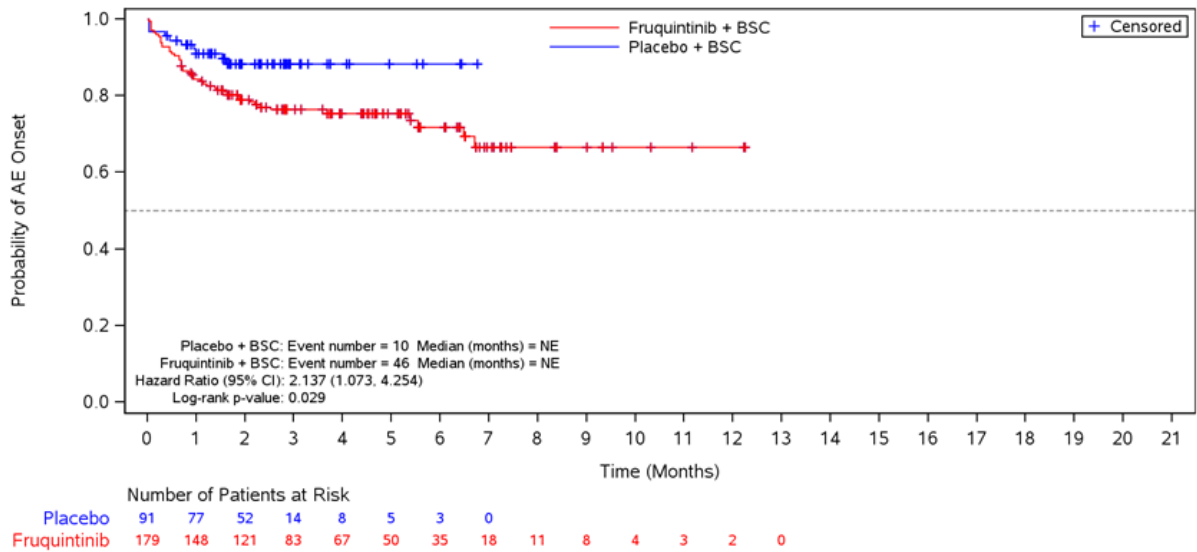


Abbildung 4-256: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten Auftreten von Diarrhoe – Vorbehandlung mit TAS-102 und/oder Regorafenib: TAS-102 und Regorafenib

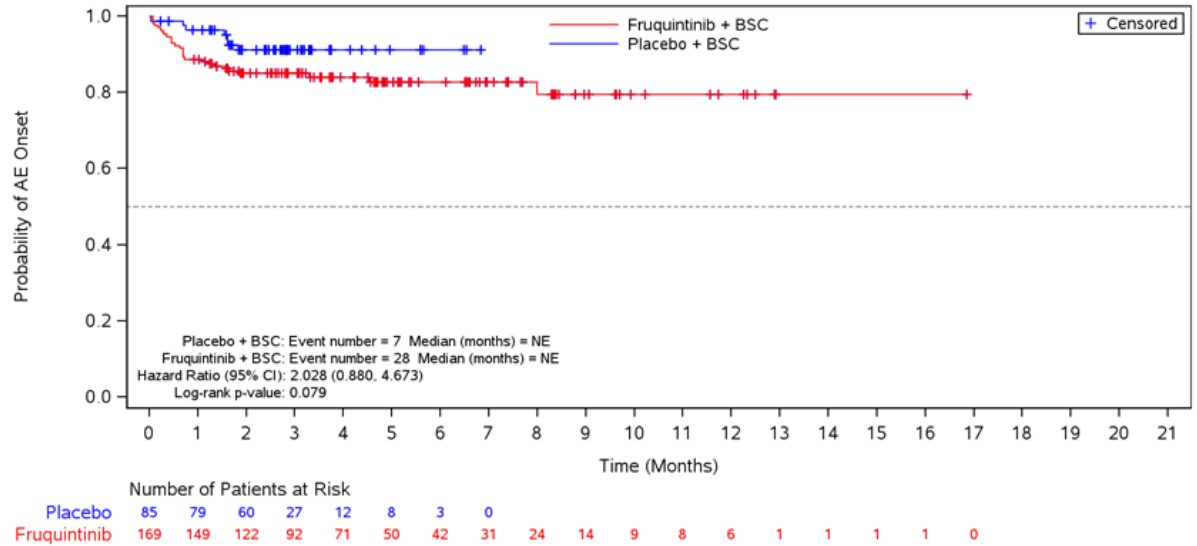


Abbildung 4-257: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten Auftreten von Stomatitis – RAS-Status: Wildtyp

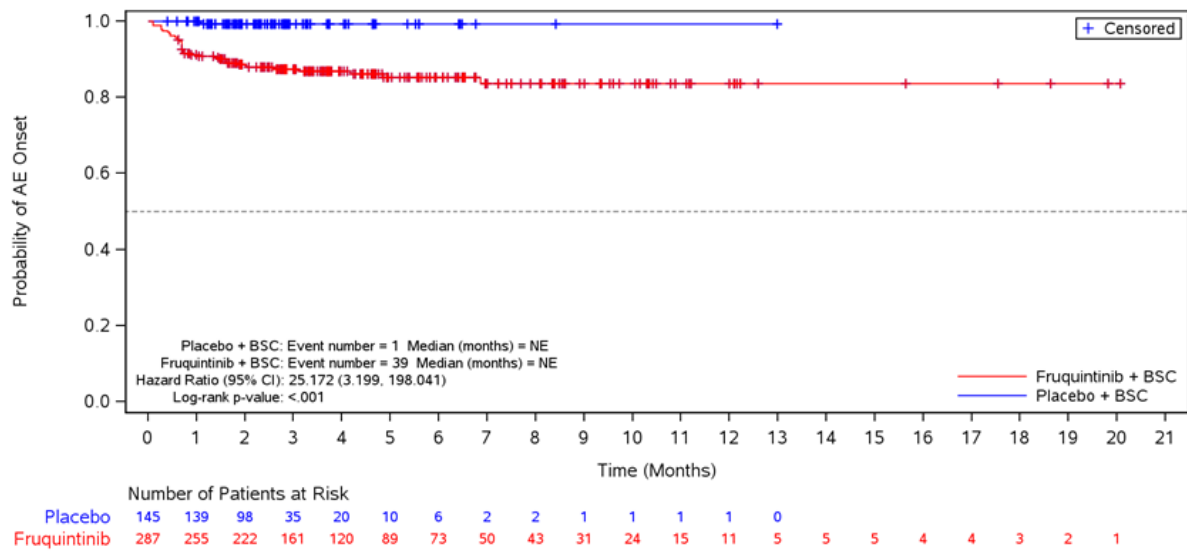


Abbildung 4-258: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten Auftreten von Stomatitis – RAS-Status: Mutation

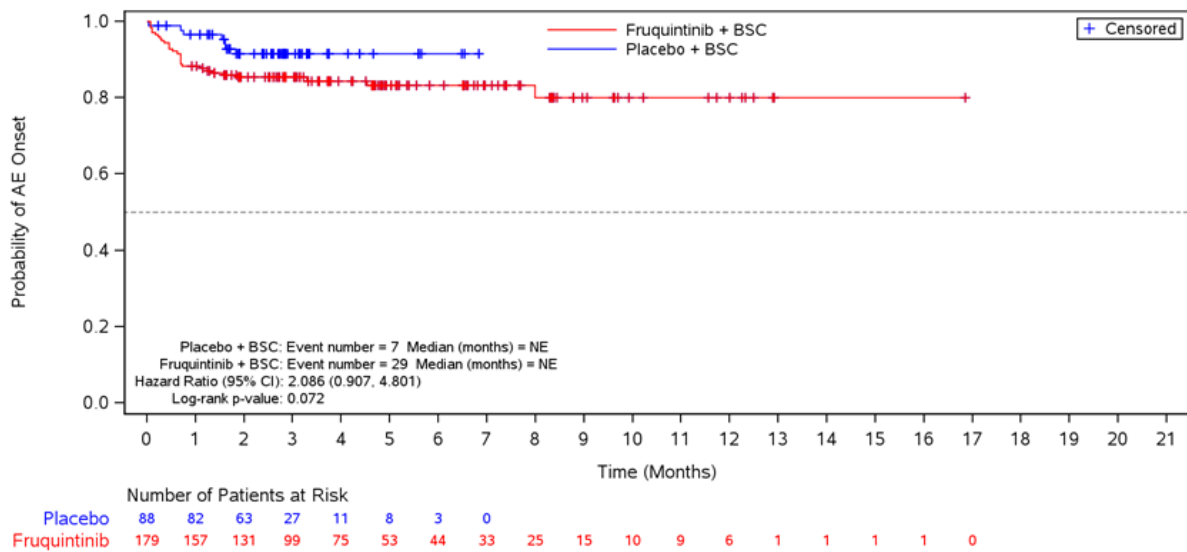


Abbildung 4-259: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten Auftreten von Stomatitis – Vorbehandlung mit einem EGFR-Inhibitor: ja

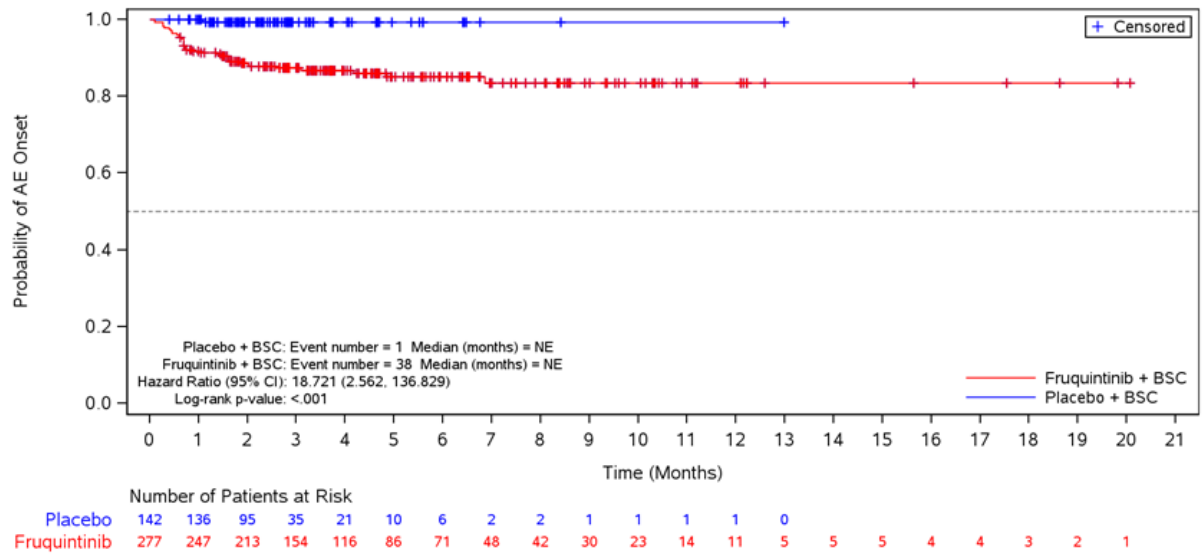


Abbildung 4-260: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten Auftreten von Stomatitis – Vorbehandlung mit einem EGFR-Inhibitor: nein

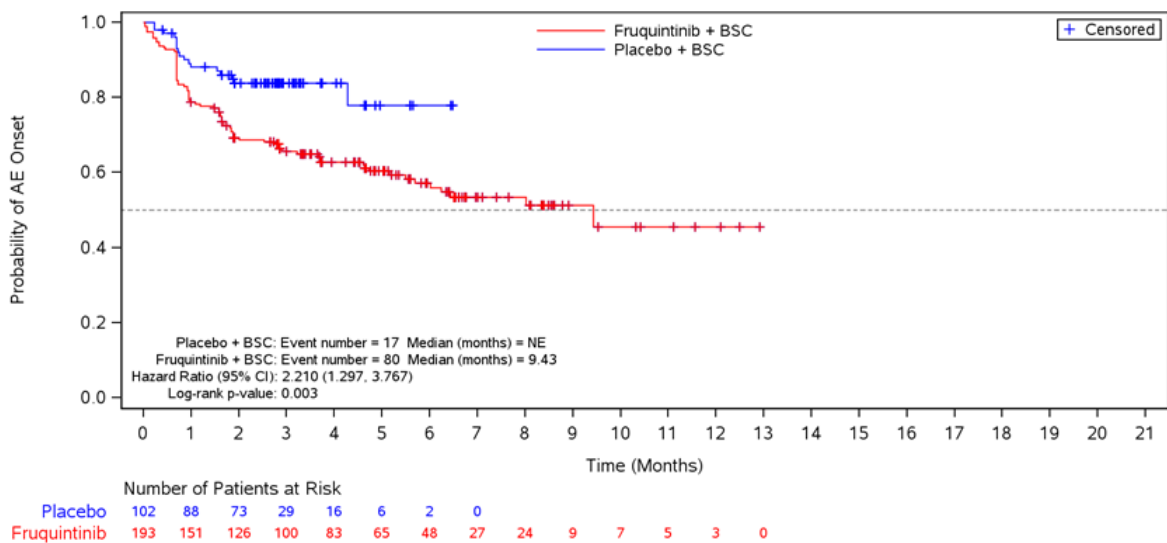


Abbildung 4-261: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten Auftreten von Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – ECOG-Performance Status: 0

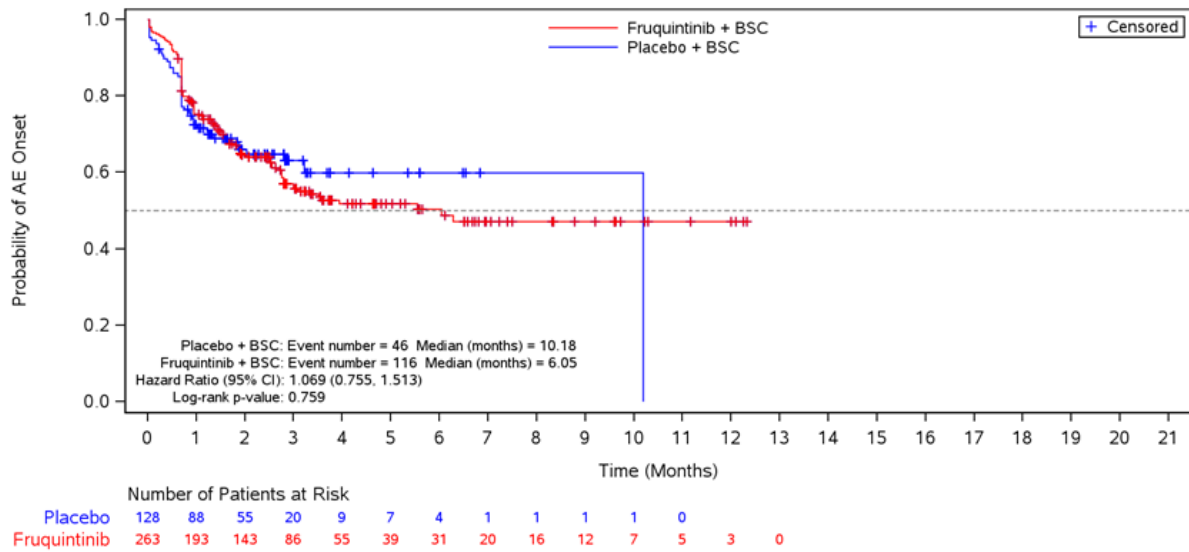


Abbildung 4-262: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten Auftreten von Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen – ECOG-Performance Status: 1

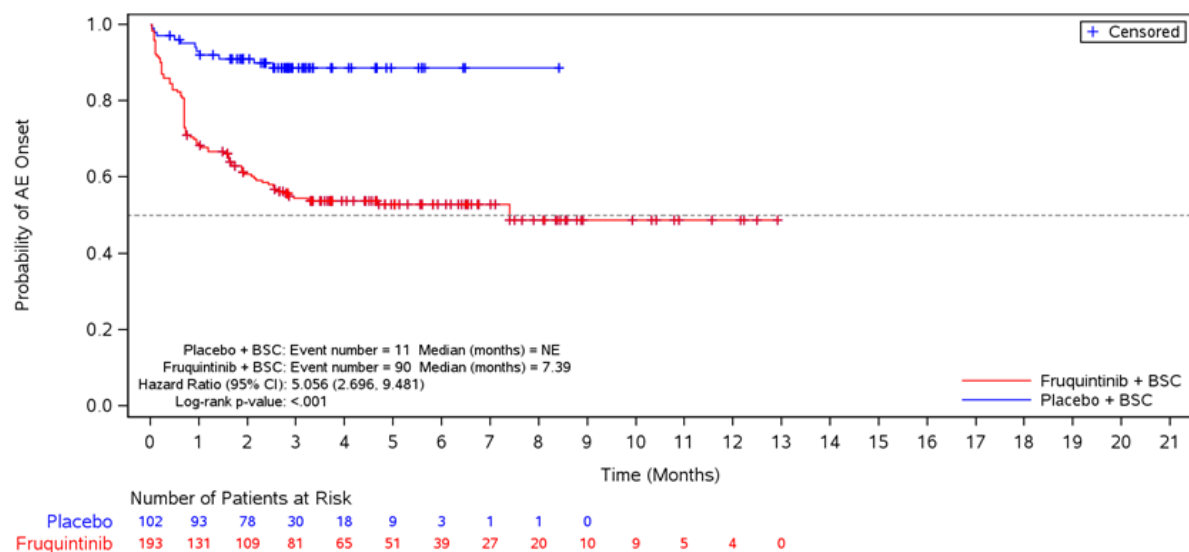


Abbildung 4-263: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten Auftreten von Gefäßerkrankungen – ECOG-Performance Status: 0



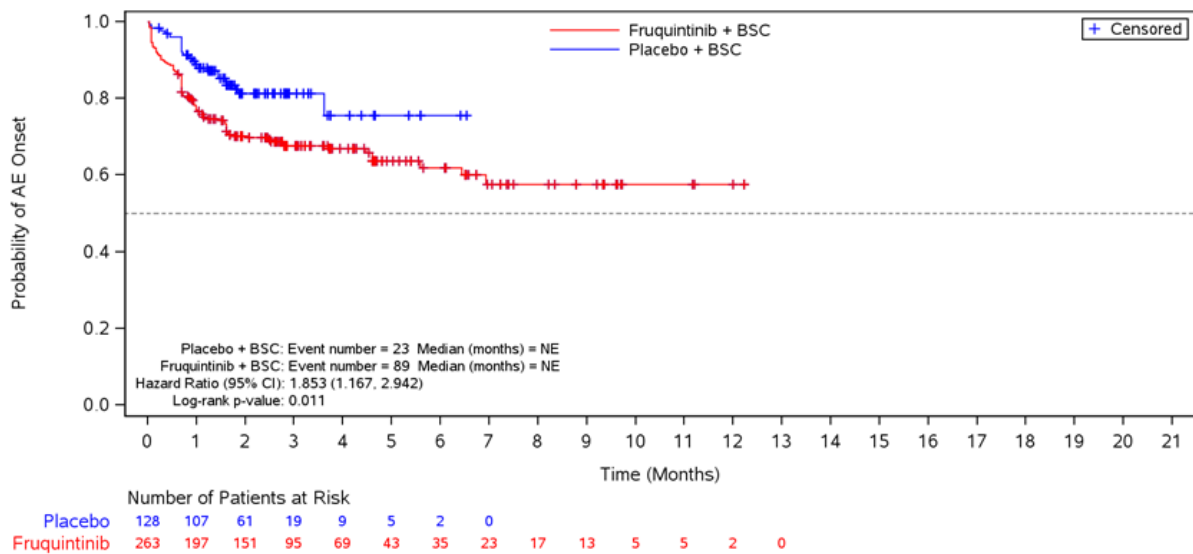


Abbildung 4-264: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten Auftreten von Gefäßerkrankungen – ECOG-Performance Status: 1

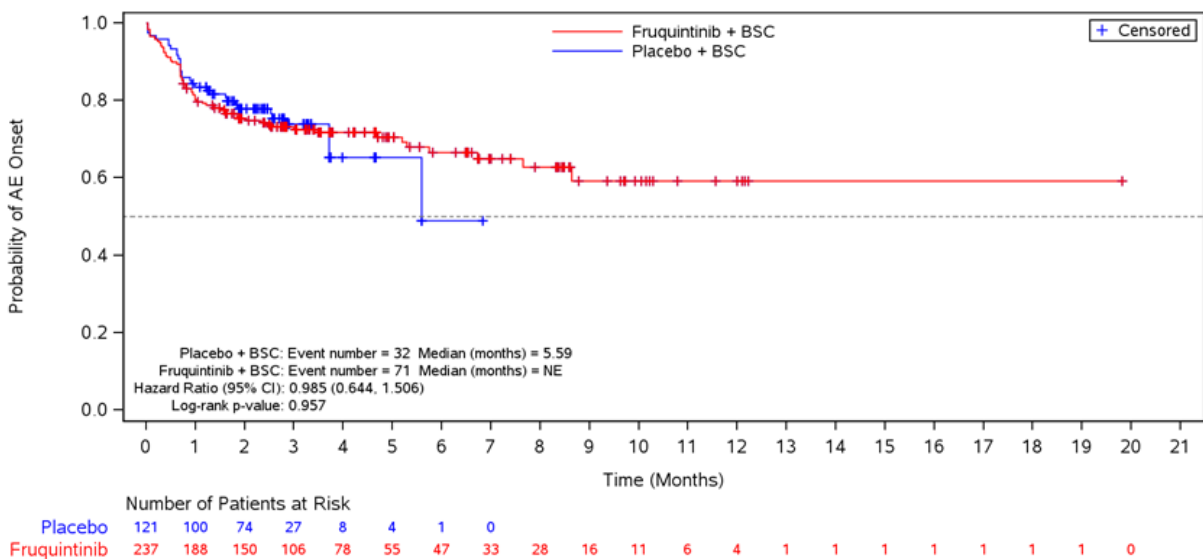


Abbildung 4-265: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Vorbehandlung mit TAS-102 und/oder Regorafenib: TAS-102

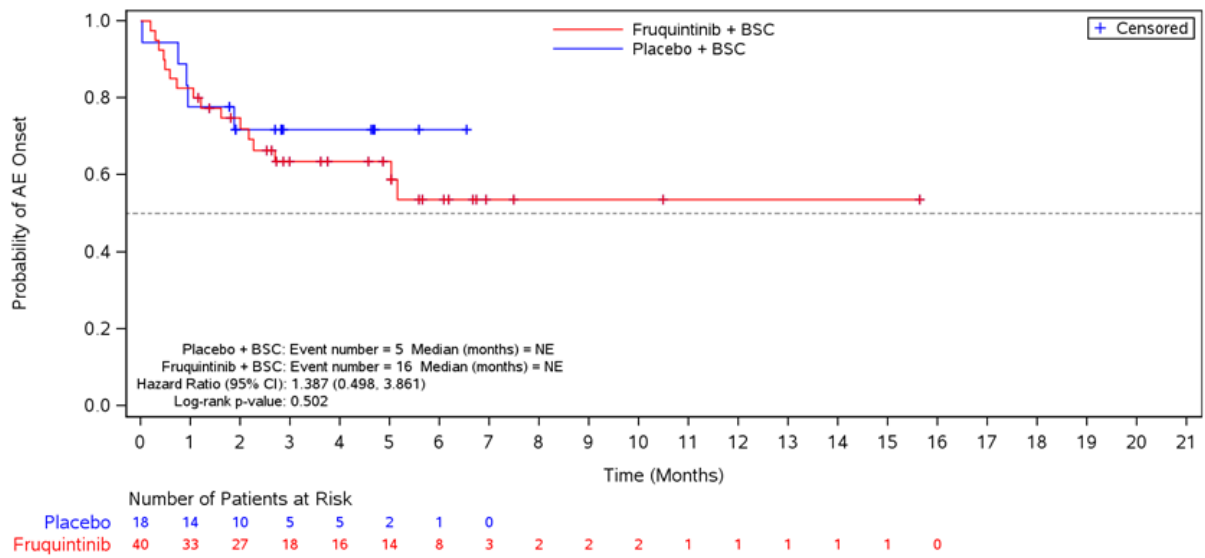


Abbildung 4-266: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Vorbehandlung mit TAS-102 und/oder Regorafenib: Regorafenib

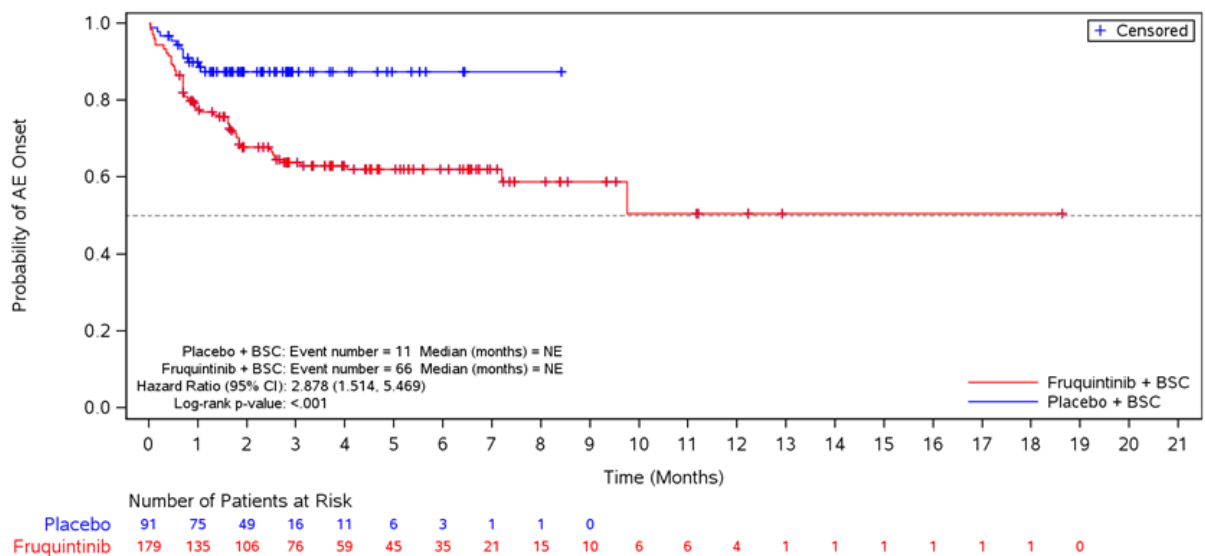


Abbildung 4-267: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen – Vorbehandlung mit TAS-102 und/oder Regorafenib: TAS-102 und Regorafenib

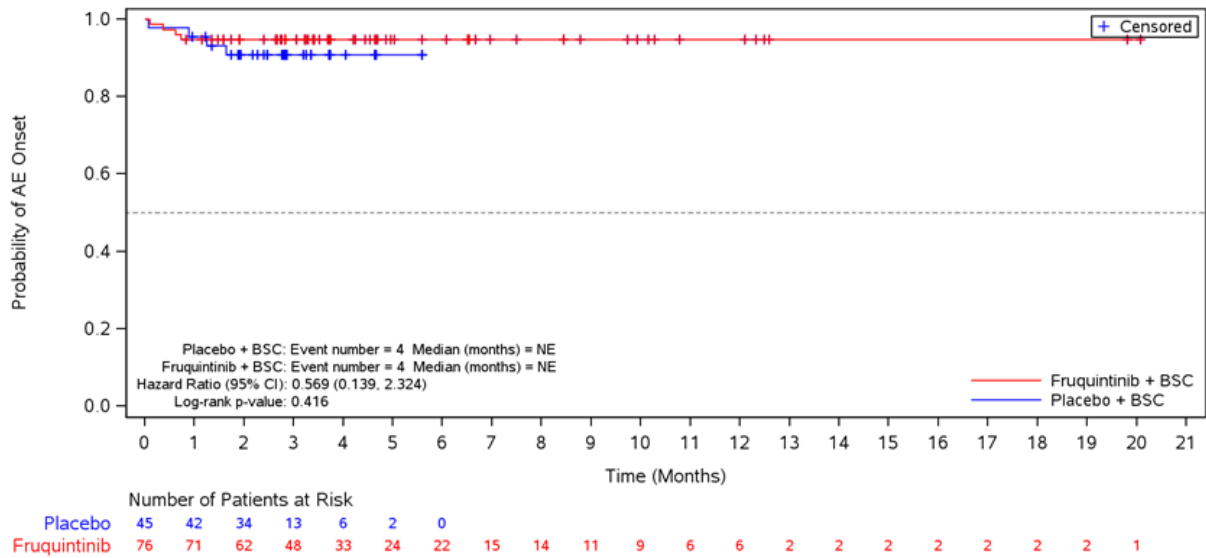


Abbildung 4-268: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten Auftreten von Arthralgie – Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien zur Behandlung der metastasierten Erkrankung:  $\leq 3$

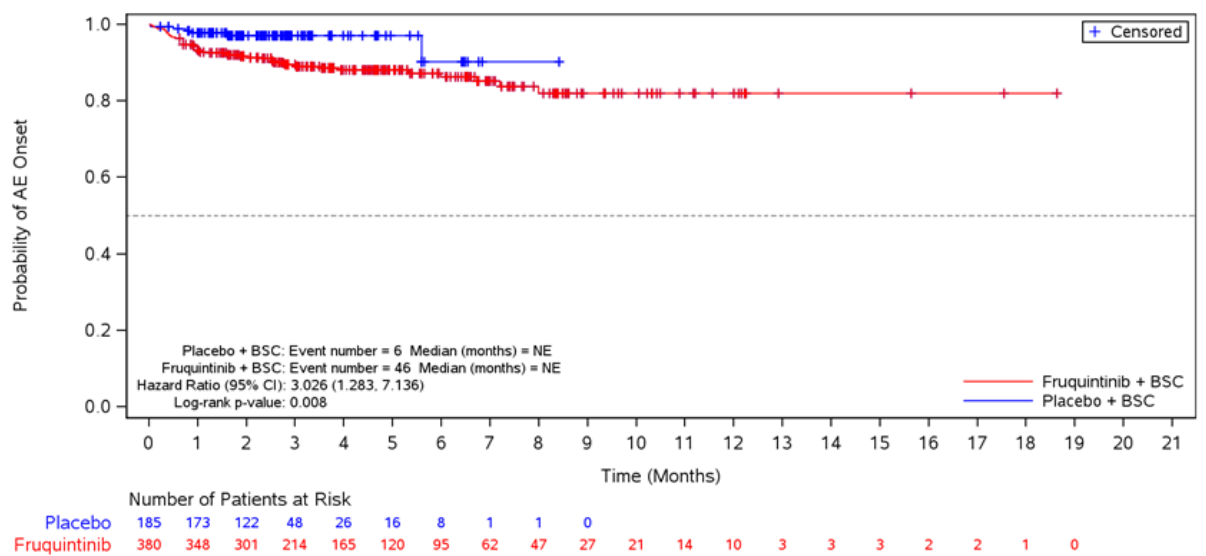


Abbildung 4-269: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten Auftreten von Arthralgie – Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien zur Behandlung der metastasierten Erkrankung:  $> 3$

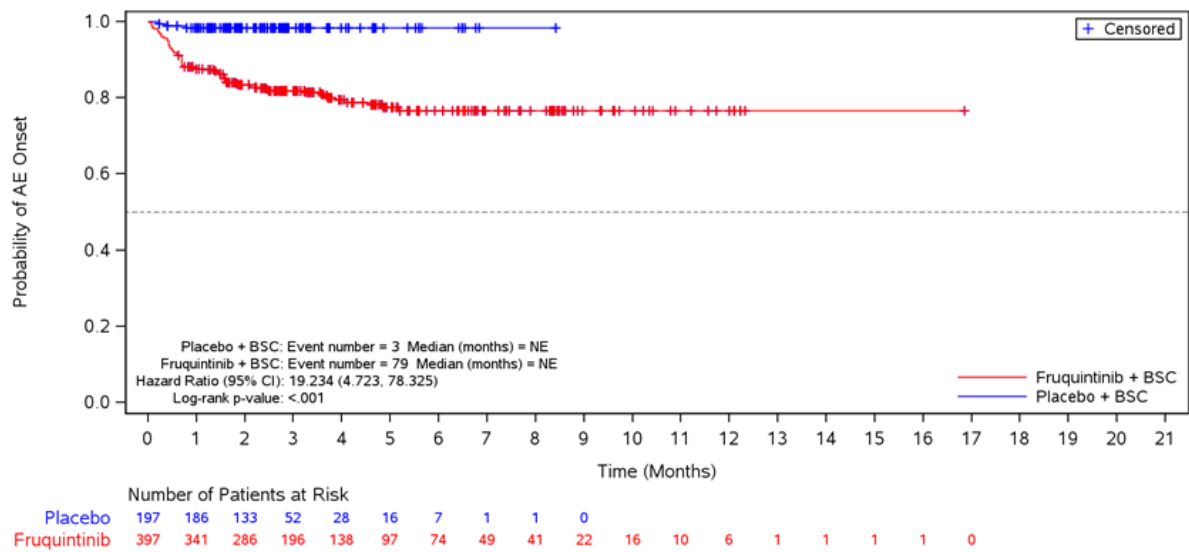


Abbildung 4-270: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten Auftreten von Hand-Fuß-Syndrom – BRAF-Status: Wildtyp

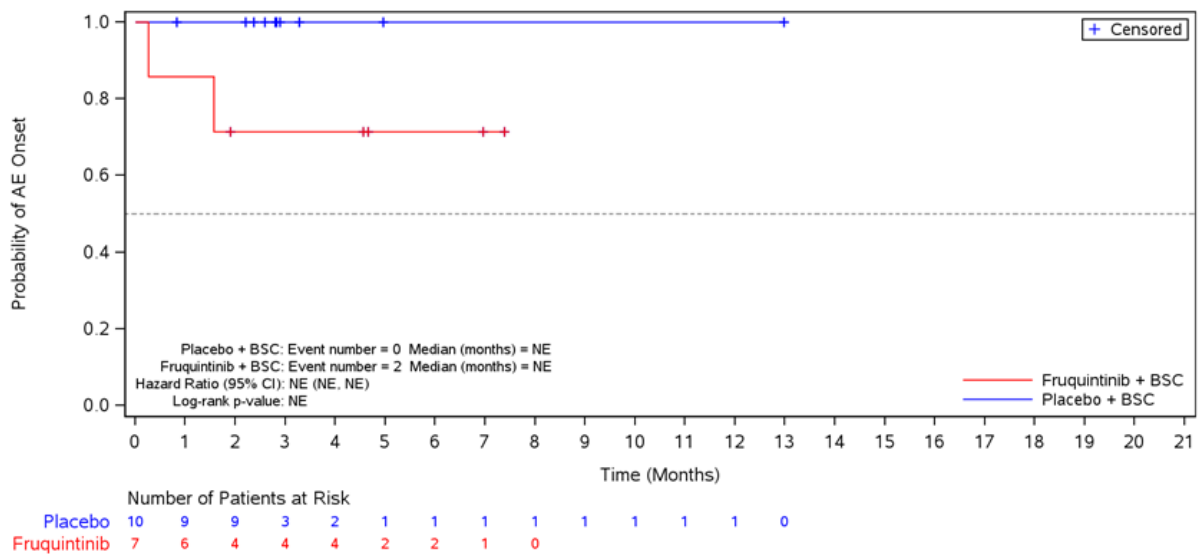


Abbildung 4-271: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten Auftreten von Hand-Fuß-Syndrom – BRAF-Status: V600E-Mutation

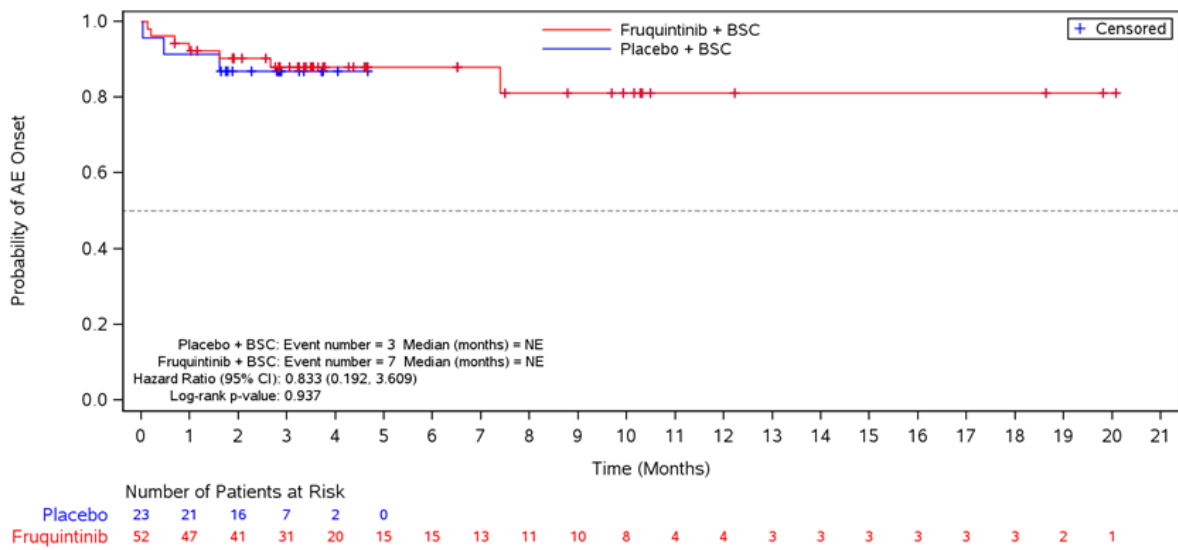


Abbildung 4-272: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten Auftreten von Hand-Fuß-Syndrom – BRAF-Status: andere

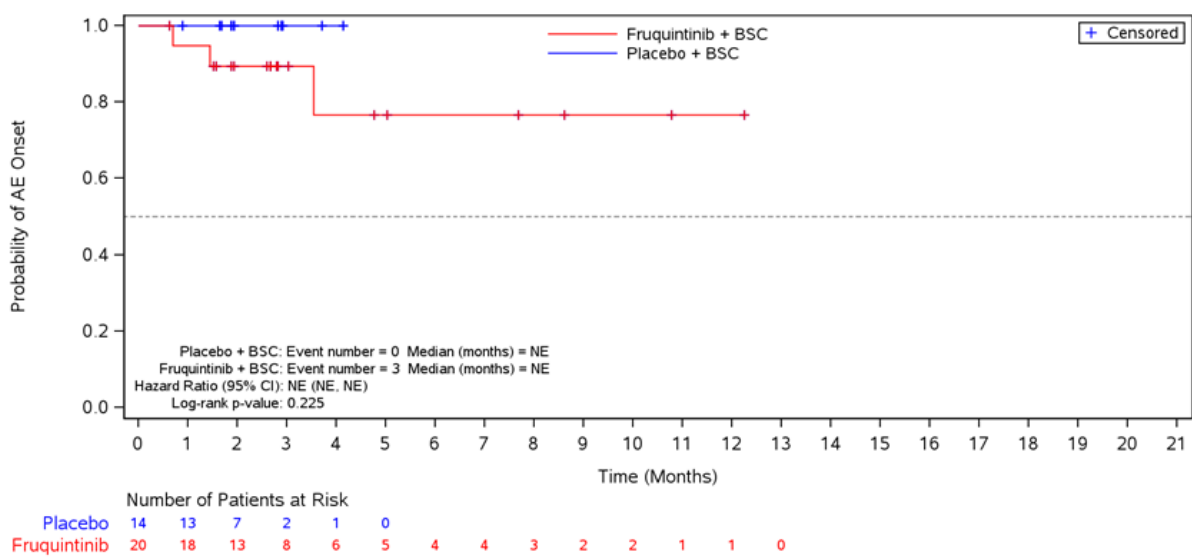


Abbildung 4-273: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten Auftreten von Anämie – Body Mass Index: < 18,5

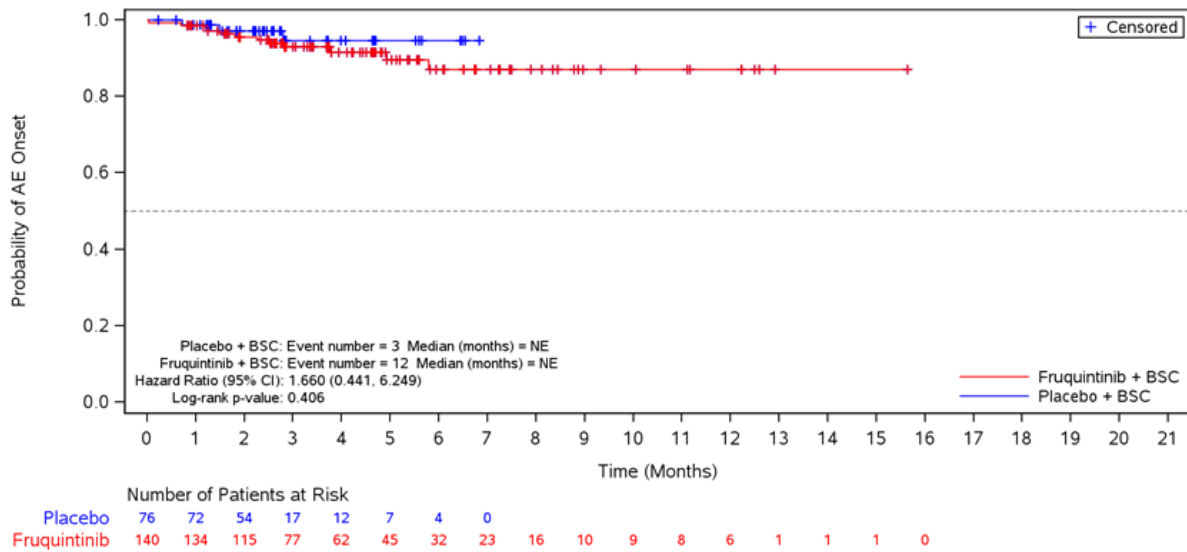


Abbildung 4-274: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten Auftreten von Anämie – Body Mass Index:  $\geq 18,5$  bis  $< 24$

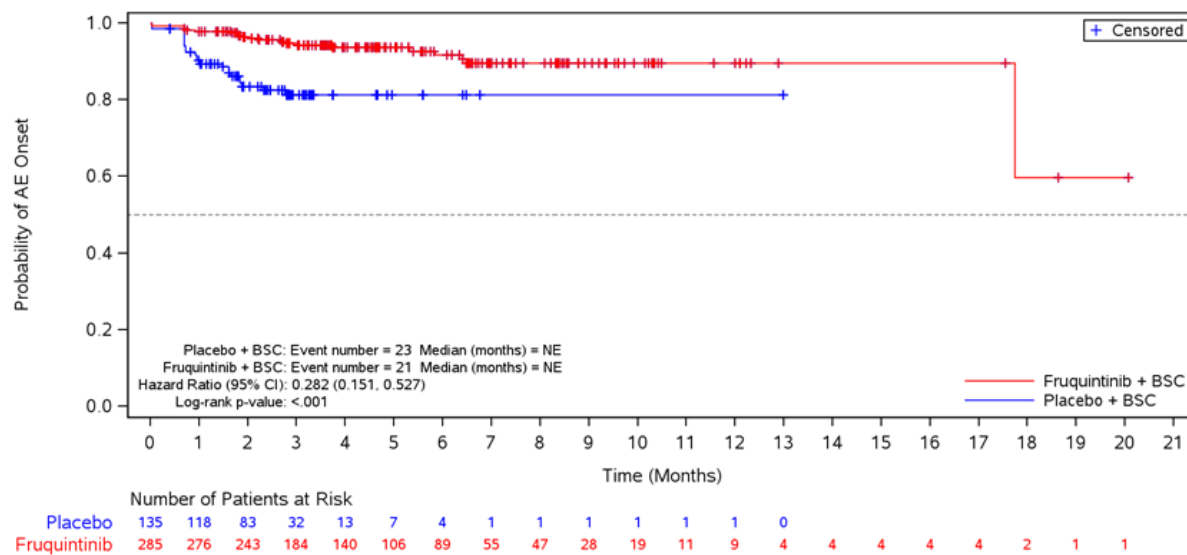


Abbildung 4-275: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zur ersten Auftreten von Anämie – Body Mass Index:  $\geq 24$

Tabelle 4-72: Ergebnisse der Subgruppenanalysen für AESI-Gesamtraten aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie: FRESKO-2 Endpunkt: Sicherheit	Fruquintinib + BSC		Placebo + BSC		Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC
Kategorie Subgruppenmerkmal Interaktions-p-Wert	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	Patienten mit Ereignis n/N (%)	Median in Monaten [95 %-KI]	Hazard Ratio [95 %-KI]* p-Wert <sup>#</sup>
<b>AESI unabhängig des Schweregrads</b>					
<b>Abnormale Leberfunktion</b>					
<b>Lebermetastasen zu Studienbeginn 0,030</b>					
ja	94/335 (28,1)	NE [NE; NE]	41/155 (26,5)	NE [NE; NE]	0,82 [0,56; 1,19] 0,361
nein	19/121 (15,7)	NE [NE; NE]	3/75 (4,0)	NE [NE; NE]	3,41 [0,95; 12,24] 0,078
<b>Blutungen</b>					
<b>Dauer der metastasierten Erkrankung 0,032</b>					
≤ 18 Monate	4/37 (10,8)	NE [5,0; NE]	4/13 (30,8)	NE [0,8; NE]	0,14 [0,02; 0,79] 0,029
> 18 Monate	61/419 (14,6)	NE [NE; NE]	18/217 (8,3)	NE [5,7; NE]	1,49 [0,87; 2,56] 0,162
<b>Infektionen</b>					
<b>Dauer der metastasierten Erkrankung 0,014</b>					
≤ 18 Monate	4/37 (10,8)	17,5 [5,5; NE]	4/13 (30,8)	4,6 [1,8; NE]	0,23 [0,07; 0,71] 0,018
> 18 Monate	92/419 (22,0)	NE [11,5; NE]	25/217 (11,5)	NE [5,8; NE]	1,30 [0,83; 2,05] 0,214
<b>Lebermetastasen zu Studienbeginn 0,027</b>					
ja	67/335 (20,0)	NE [NE; NE]	12/155 (7,7)	NE [NE; NE]	1,79 [0,95; 3,35] 0,057
nein	29/121 (24,0)	17,5 [11,5; NE]	17/75 (22,7)	NE [5,8; NE]	0,71 [0,37; 1,34] 0,340
<b>Embolische und thrombotische Ereignisse</b>					
<b>Lebermetastasen zu Studienbeginn 0,015</b>					
ja	19/335 (5,7)	NE [NE; NE]	1/155 (0,6)	NE [NE; NE]	4,67 [0,61; 35,97] 0,102

nein	2/121 (0,7)	NE [NE; NE]	4/75 (5,3)	NE [NE; NE]	0,20 [0,04; 1,13] 0,069
------	-------------	----------------	------------	----------------	----------------------------

\*geschätzt mittels unstratifiziertem Cox-Regressionsmodell mit den Stratifikationsfaktoren Vorherige Therapie mit Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) versus Regorafenib versus Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) und Regorafenib, RAS-Status (Wildtyp versus Mutation) und Dauer der metastasierten Erkrankung (≤18 Monate versus >18 Monate) und der Behandlungsgruppe als Kovariaten

#berechnet mittels Log-rank-Test, stratifiziert nach Vorherige Therapie mit Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) versus Regorafenib versus Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) und Regorafenib, RAS-Status (Wildtyp versus Mutation) und Dauer der metastasierten Erkrankung (≤18 Monate versus >18 Monate)

BSC: Best Supportive Care; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall

Ref.: Analysen FRESCO-2, Modul 4 A, Anhang 4-G (36)

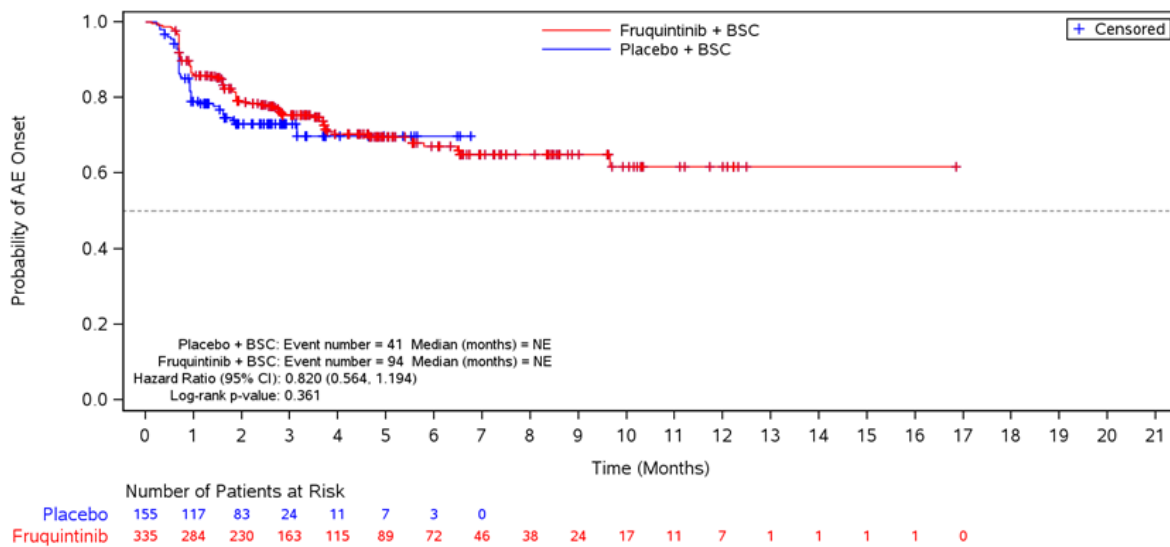


Abbildung 4-276: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Abnormale Leberfunktion – Lebermetastasen zu Studienbeginn: ja



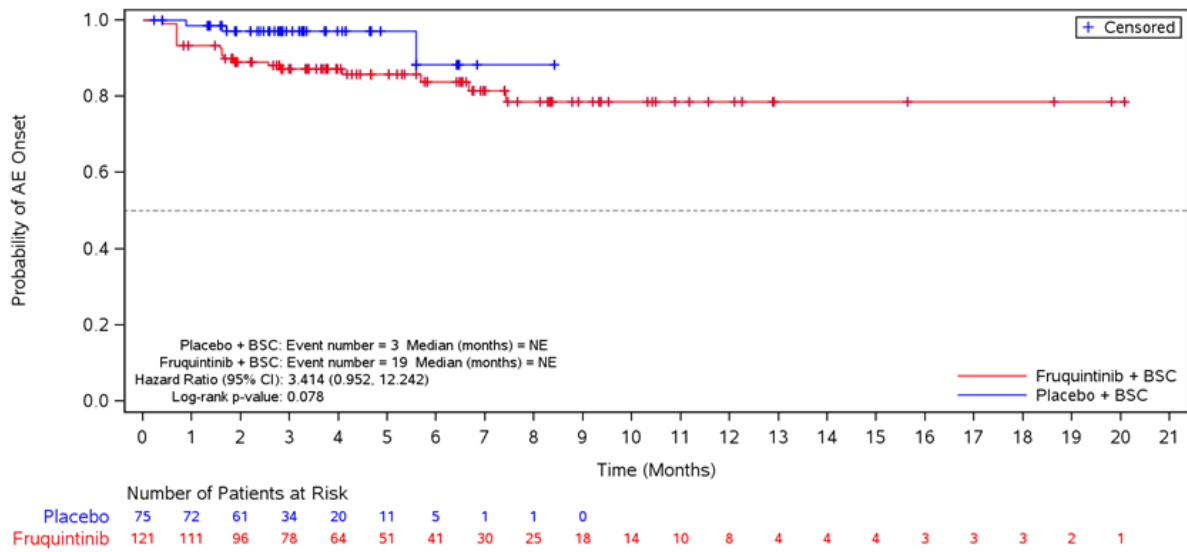


Abbildung 4-277: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Abnormale Leberfunktion – Lebermetastasen zu Studienbeginn: nein

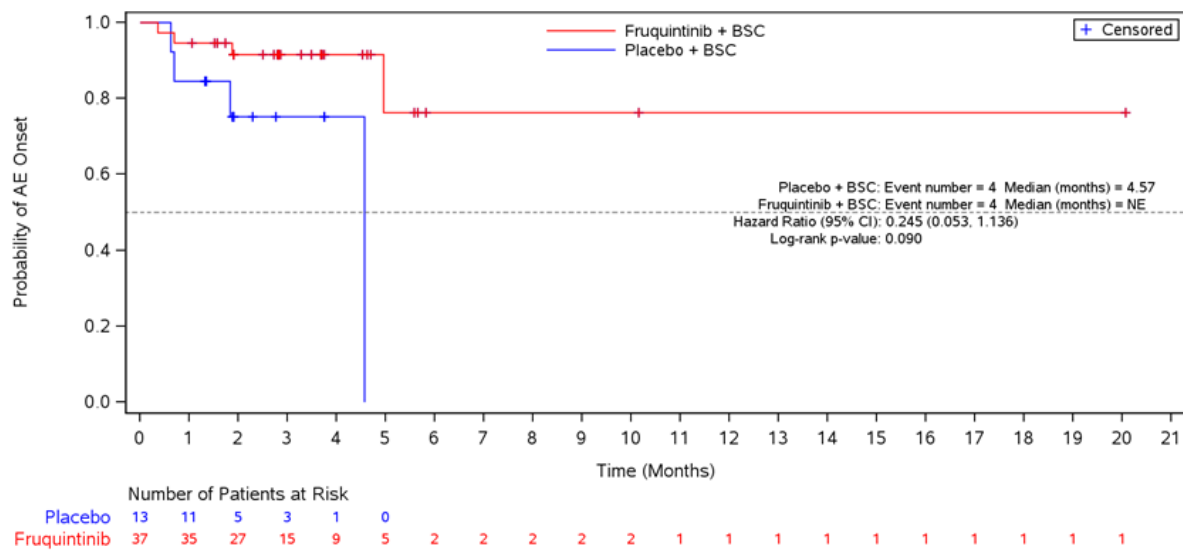


Abbildung 4-278: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Blutungen – Dauer der metastasierten Erkrankung: ≤ 18 Monate

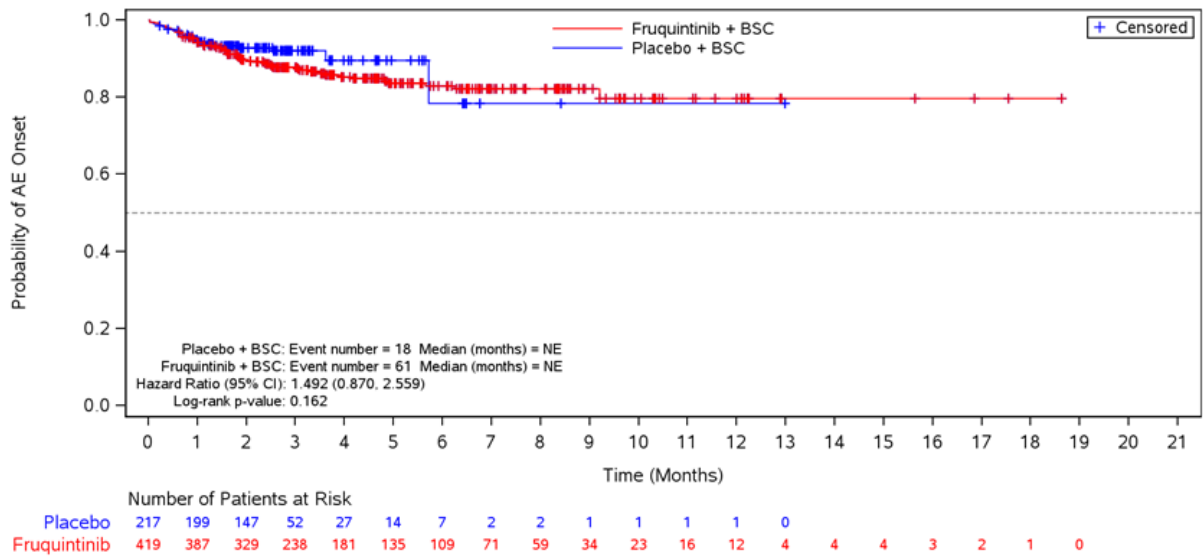


Abbildung 4-279: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Blutungen – Dauer der metastasierten Erkrankung: > 18 Monate

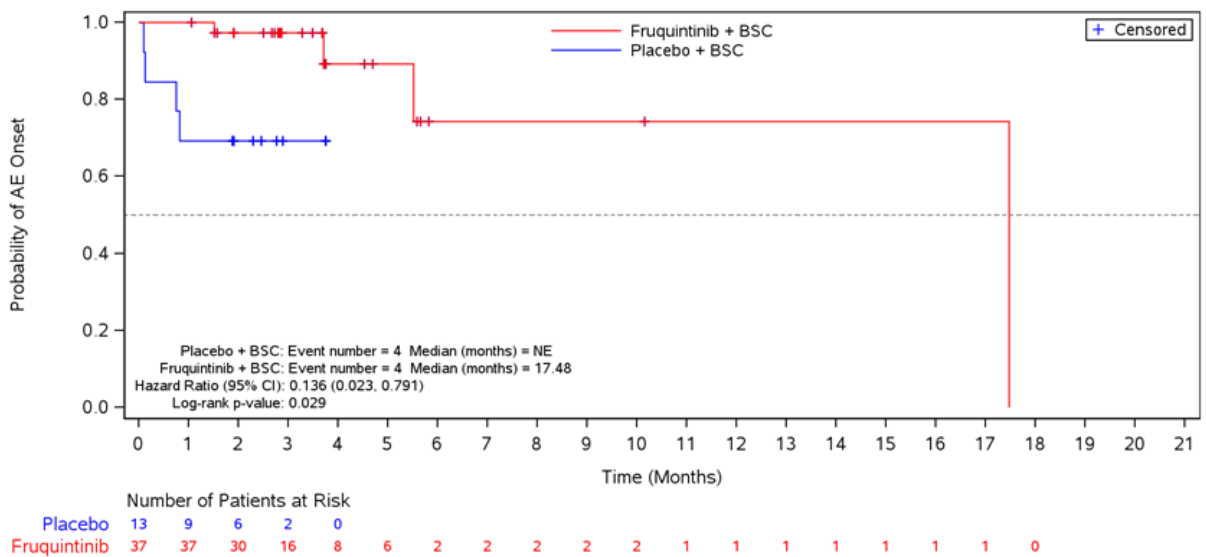


Abbildung 4-280: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Infektionen – Dauer der metastasierten Erkrankung: ≤ 18 Monate

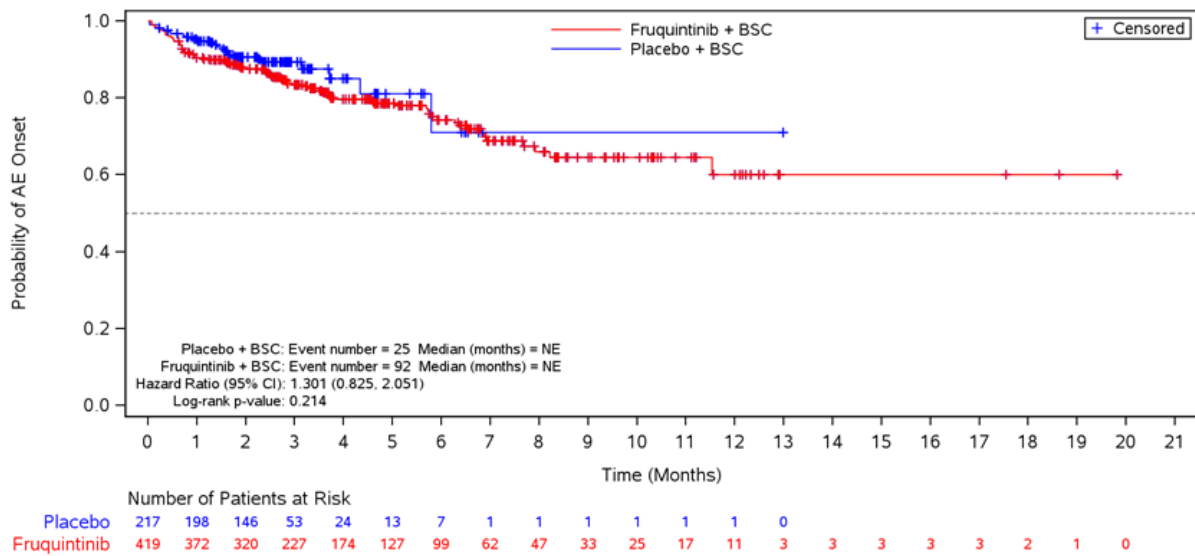


Abbildung 4-281: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Infektionen – Dauer der metastasierten Erkrankung: > 18 Monate

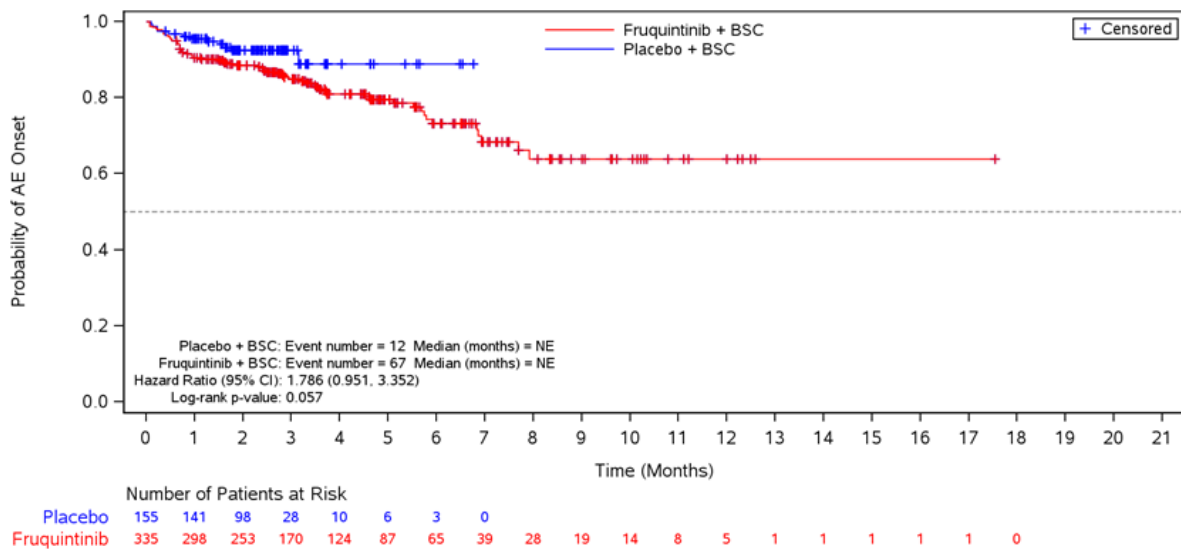


Abbildung 4-282: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Infektionen – Lebermetastasen zu Studienbeginn: ja

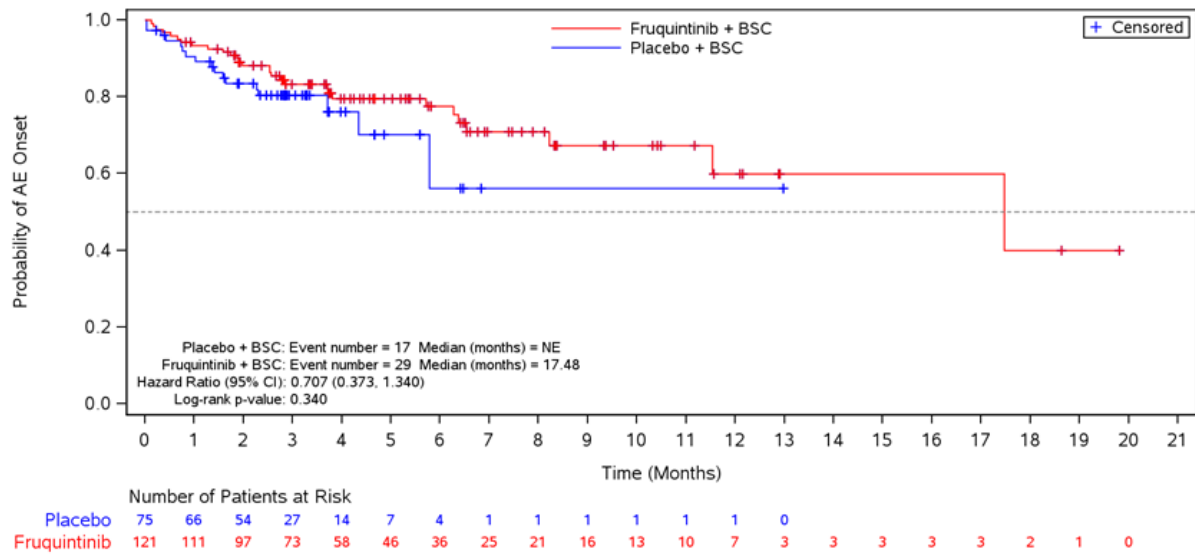


Abbildung 4-283: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Infektionen – Lebermetastasen zu Studienbeginn: nein

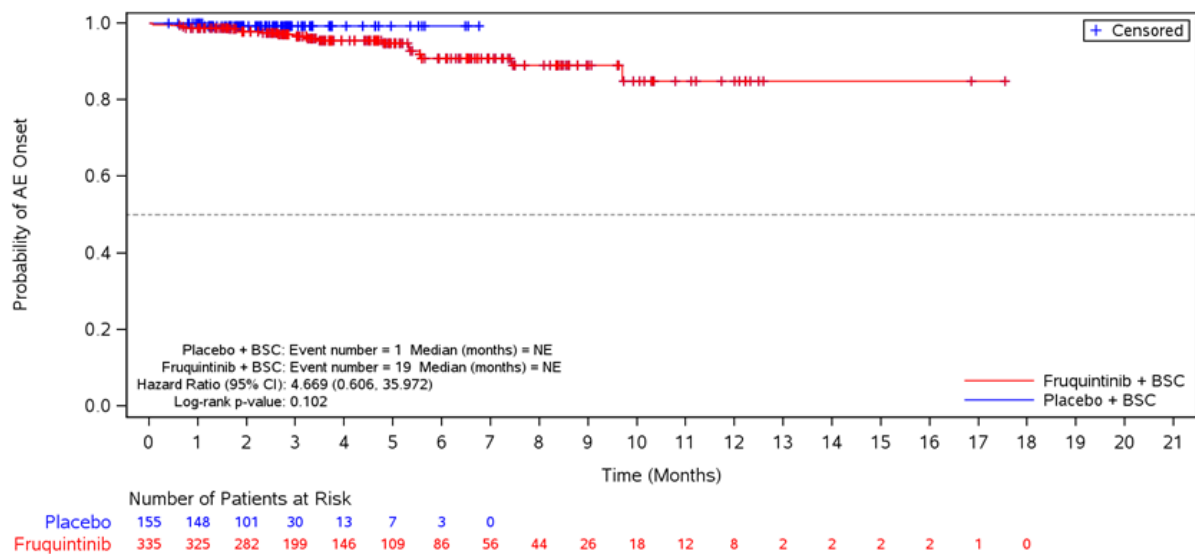


Abbildung 4-284: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI Embolische und thrombotische Ereignisse – Lebermetastasen zu Studienbeginn: nein

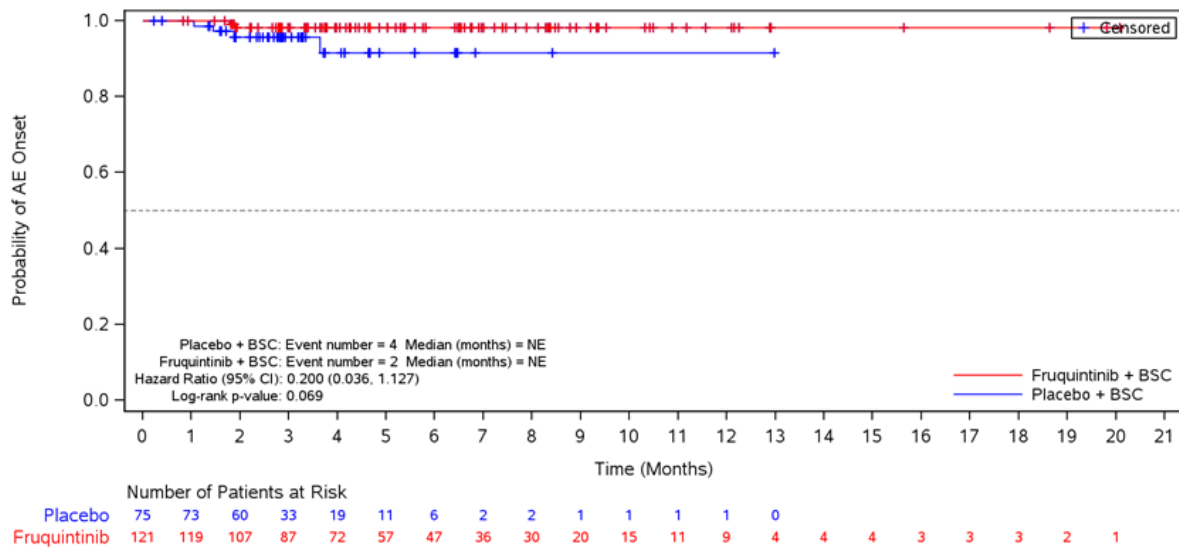


Abbildung 4-285: Kaplan-Meier-Diagramm für Zeit bis zum ersten Auftreten von AESI  
Embolische und thrombotische Ereignisse – Lebermetastasen zu Studienbeginn: nein

Die Ergebnisse der positiven Interaktionstests und zugehörigen Subgruppenanalysen sind für jedes untersuchte Subgruppenmerkmal in Tabelle 4-73 zusammengefasst.

Tabelle 4-73: Zusammenfassung der positiver Interaktionstests und Subgruppenanalysen pro Subgruppenmerkmal

Studie: FRESCO-2 Subgruppenmerkmal	Endpunkt	Interaktionstest p-Wert	Subgruppen- ausprägung	Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC Effektschätzer [95%-KI], p-Wert	
Alter	-	-	-	-	
Geschlecht	-	-	-	-	
Geografische Region	-	-	-	-	
ECOG Performance Status	Schlafstörungen (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur ersten Verbesserung	0,013	0	HR: 0,85 [0,51; 1,42]; p=0,540	
			1	<b>HR: 2,24 [1,30; 3,84]; p=0,003</b>	
	Schwere UE	0,009	0	<b>HR: 1,47 [1,01; 2,15]; p=0,036</b>	
			1	HR: 0,86 [0,66; 1,13]; p=0,371	
	Schwere UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse	0,008	0	<b>HR: 1,66 [1,12; 2,47]; p=0,009</b>	
			1	HR: 0,94 [0,71; 1,25]; p=0,819	
	SOC Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	0,016	0	<b>HR: 2,21 [1,30; 3,77]; p=0,003</b>	
			1	HR: 1,07 [0,76; 1,51]; p=0,759	
	SOC Gefäßerkrankungen	0,016	0	<b>HR: 5,06 [2,70; 9,48]; p&lt;0,001</b>	
			1	<b>HR: 1,85 [1,17; 2,94]; p=0,011</b>	
	Dauer der metastasierten Erkrankung	Schwerwiegende UE	0,036	≤ 18 Monate	<b>HR: 0,23 [0,08; 0,72]; p=0,018</b>
				> 18 Monate	<b>HR: 0,72 [0,55; 0,95]; p=0,025</b>
Schwere UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse		0,044	≤ 18 Monate	HR: 0,54 [0,20; 1,45]; p=0,380	
			> 18 Monate	<b>HR: 1,27 [1,00; 1,62]; p=0,034</b>	
Schwerwiegende UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse		0,014	≤ 18 Monate	<b>HR: 0,23 [0,07; 0,71]; p=0,018</b>	
			> 18 Monate	HR: 0,82 [0,61; 1,11]; p=0,230	
AESI Blutungen		0,032	≤ 18 Monate	<b>HR: 0,14 [0,02; 0,79]; p=0,029</b>	
			> 18 Monate	HR: 1,49 [0,87; 2,56]; p=0,162	
AESI Infektionen		0,014	≤ 18 Monate	<b>HR: 0,23 [0,07; 0,71]; p=0,018</b>	
			> 18 Monate	HR: 1,30 [0,83; 2,05]; p=0,214	
		0,003	Kolon	<b>HR: 0,69 [0,55; 0,88]; p=0,001</b>	

Studie: FRESCO-2 Subgruppenmerkmal	Endpunkt	Interaktionstest p-Wert	Subgruppen- ausprägung	Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC Effektschätzer [95%-KI], p-Wert
Lokalisation des Primärtumors bei Erstdiagnose	Dyspnoe (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung		Rektum	<b>HR: 0,31 [0,21; 0,45]; p&lt;0,001</b>
			Kolon und Rektum	HR: 0,67 [0,36; 1,23]; p=0,168
	Verstopfung (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung	0,026	Kolon	<b>HR: 0,69 [0,54; 0,87]; p=0,001</b>
			Rektum	<b>HR: 0,51 [0,36; 0,73]; p&lt;0,001</b>
			Kolon und Rektum	HR: 1,33 [0,70; 2,53]; p=0,339
	Diarrhoe (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur ersten Verbesserung	0,029	Kolon	HR: 0,80 [0,47; 1,39]; p=0,456
			Rektum	HR: 2,36 [0,91; 6,13]; p=0,072
			Kolon und Rektum	HR: 0,32 [0,10; 1,03]; p=0,072
	Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung	0,046	Kolon	HR: 0,85 [0,68; 1,08]; p=0,192
			Rektum	<b>HR: 0,61 [0,44; 0,85]; p=0,005</b>
			Kolon und Rektum	HR: 1,39 [0,74; 2,60]; p=0,586
	RAS-Status	Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung	0,028	Wildtyp
Mutation				<b>HR: 0,77 [0,62; 0,97]; p=0,040</b>
Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30) – MMRM		0,007	Wildtyp	LS-MWD: 5,0 [-2,4; 12,4]; p=0,185
			Mutation	<b>LS-MWD: -7,0 [-12,3; -1,8]; p=0,008</b>
PT Stomatitis		0,039	Wildtyp	HR: 2,03 [0,88; 4,67]; p=0,079
			Mutation	<b>25,17 [3,20; 198,04]; p&lt;0,001</b>
BRAF-Status	PT Hand-Fuß-Syndrom	0,015	Wildtyp	<b>HR: 19,23 [4,72; 78,33]; p&lt;0,001</b>
			V600E-Mutation	HR: NE [NE; NE]; p=NE
			andere	HR: 0,83 [0,19; 3,61]; p=0,937
		0,018	≤ 3	HR: 1,33 [0,85; 2,10]; p=0,434

Studie: FRESKO-2 Subgruppenmerkmal	Endpunkt	Interaktionstest p-Wert	Subgruppen- ausprägung	Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC Effektschätzer [95%-KI], p-Wert
Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien	Körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung		> 3	<b>HR: 0,79 [0,65; 0,96]; <math>\beta=0,019</math></b>
	Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung	0,011	≤ 3	HR: 1,39 [0,88; 2,19]; p=0,308
			> 3	<b>HR: 0,74 [0,61; 0,89]; p=0,001</b>
	Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung	0,042	≤ 3	<b>HR: 2,17 [1,12; 4,21]; p=0,022</b>
PT Arthralgie	0,025	> 3	HR: 0,97 [0,76; 1,25]; p=0,689	
		≤ 3	HR: 0,57 [0,14; 2,32]; p=0,416	
Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien zur Behandlung der met. Erkrankung	Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur ersten Verbesserung	0,028	≤ 3	HR: 0,57 [0,27; 1,23]; p=0,113
			> 3	HR: 1,49 [0,89; 2,50]; p=0,128
	Schlafstörungen (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur ersten Verbesserung	0,012	≤ 3	HR: 0,77 [0,41; 1,44]; p=0,334
			> 3	<b>HR: 1,96 [1,24; 3,09]; p=0,004</b>
	Diarrhoe (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur ersten Verbesserung	0,007	≤ 3	<b>HR: 5,86 [1,38; 24,96]; p=0,011</b>
			> 3	HR: 0,67 [0,43; 1,06]; p=0,104
	Körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung	0,034	≤ 3	HR: 1,22 [0,85; 1,74]; p=0,353
			> 3	<b>HR: 0,77 [0,63; 0,95]; p=0,016</b>
Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung	0,021	≤ 3	HR: 1,18 [0,83; 1,69]; p=0,692	
		> 3	<b>HR: 0,72 [0,59; 0,88]; p=0,001</b>	
Körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung	0,029	≤ 3	<b>HR: 1,91 [1,16; 3,14]; p=0,014</b>	
		> 3	HR: 1,01 [0,76; 1,33]; p=0,940	
Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung	0,023	≤ 3	<b>HR: 1,84 [1,12; 3,00]; p=0,028</b>	
		> 3	HR: 0,92 [0,71; 1,20]; p=0,420	
Vorbehandlung mit einem EGFR-Inhibitor	Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung	0,022	ja	<b>HR: 0,49 [0,37; 0,65]; p&lt;0,001</b>
			nein	HR: 0,78 [0,62; 0,98]; p=0,051
	Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung	0,023	ja	HR: 0,68 [0,46; 0,998]; p=0,052
			nein	HR: 1,29 [0,88; 1,89]; p=0,167
	Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung	0,027	ja	<b>HR: 2,50 [1,23; 5,11]; p=0,009</b>
			nein	HR: 0,99 [0,63; 1,55]; p=0,954



Studie: FRESCO-2 Subgruppenmerkmal	Endpunkt	Interaktionstest p-Wert	Subgruppen- ausprägung	Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC Effektschätzer [95%-KI], p-Wert	
	Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30) – MMRM	0,016	ja	LS-MWD: 3,9 [-3,2; 11,0]; p=0,279	
			nein	<b>LS-MWD: -6,7 [-12,1; -1,3]; p=0,015</b>	
	PT Stomatitis	0,041	ja	HR: 2,09 [0,91; 4,80]; p=0,072	
			nein	<b>HR: 18,72 [2,56; 136,83]; p&lt;0,001</b>	
<b>Vorbehandlung mit TAS-102 und/oder Regorafenib</b>	Schlafstörungen (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung	0,022	TAS-102	<b>HR: 0,69 [0,54; 0,89]; p=0,004</b>	
			Regorafenib	HR: 0,88 [0,45; 1,75]; p=0,703	
			TAS-102 und Regorafenib	<b>HR: 0,47 [0,35; 0,63]; p=&lt;0,001</b>	
	Appetitverlust (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung	0,022	TAS-102	HR: 0,89 [0,70; 1,14]; p=0,423	
			Regorafenib	HR: 1,54 [0,78; 3,03]; p=0,306	
			TAS-102 und Regorafenib	<b>HR: 0,65 [0,49; 0,86]; p=0,002</b>	
	Schlafstörungen (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung	0,042	TAS-102	HR: 1,16 [0,78; 1,72]; p=0,433	
			Regorafenib	HR: 0,92 [0,34; 2,49]; p=0,890	
			TAS-102 und Regorafenib	<b>HR: 0,60 [0,41; 0,89]; p=0,009</b>	
	Appetitverlust (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung	0,016	TAS-102	HR: 0,89 [0,70; 1,14]; p=0,423	
			Regorafenib	HR: 1,54 [0,78; 3,03]; p=0,306	
			TAS-102 und Regorafenib	<b>HR: 0,65 [0,49; 0,86]; p=0,002</b>	
	Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung	0,002	TAS-102	<b>HR: 0,80 [0,63; 1,02]; p=0,043</b>	
			Regorafenib	<b>HR: 2,50 [1,23; 5,08]; p=0,010</b>	
			TAS-102 und Regorafenib	<b>HR: 0,71 [0,54; 0,93]; p=0,015</b>	
	Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung	0,045	TAS-102	HR: 1,20 [0,85; 1,68]; p=0,327	
			Regorafenib	<b>HR: 2,73 [1,17; 6,36]; p=0,019</b>	
			TAS-102 und Regorafenib	HR: 0,86 [0,61; 1,22]; p=0,363	
	PT Diarrhoe		0,020	TAS-102	<b>HR: 2,94 [1,45; 5,97]; p=0,002</b>

Studie: FRESKO-2 Subgruppenmerkmal	Endpunkt	Interaktionstest p-Wert	Subgruppen- ausprägung	Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC Effektschätzer [95%-KI], p-Wert
			Regorafenib	HR: 0,35 [0,10; 1,24]; p=0,070
			TAS-102 und Regorafenib	<b>HR: 2,14 [1,07; 4,25]; p=0,029</b>
	SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	0,031	TAS-102	HR: 0,99 [0,654; 1,51]; p=0,957
			Regorafenib	HR: 1,39 [0,50; 3,86]; p=0,502
			TAS-102 und Regorafenib	<b>HR: 2,88 [1,51; 5,47]; p&lt;0,001</b>
	<b>Lebermetastasen zu Studienbeginn</b>	Soziale Funktion (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung	0,038	ja
nein				HR: 1,67 [1,01; 2,77]; p=0,067
AESI abnormale Leberfunktion		0,030	ja	HR: 0,82 [0,56; 1,19]; p=0,361
			nein	HR: 3,41 [0,95; 12,24]; p=0,078
AESI Infektionen		0,027	ja	HR: 1,79 [0,95; 3,35]; p=0,057
			nein	HR: 0,71 [0,37; 1,34]; p=0,340
AESI embolische und thrombotische Ereignisse		0,015	ja	HR: 4,67 [0,61; 35,97]; p=0,102
			nein	HR: 0,20 [0,04; 1,13]; p=0,069
<b>Vorbehandlung mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor bei Patienten mit MSS-H/dMMR</b>	Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung	0,038	ja	HR: 0,16 [0,04; 0,62]; p=0,060
			nein	<b>HR: 0,67 [0,56; 0,81]; p&lt;0,001</b>
	Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – MMRM	0,024	ja	LS-MWD: 0,7 [-4,0; 5,4]; p=0,773
			nein	LS-MWD: 1,0 [-2,7; 4,7]; p=0,598
	Schmerz (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung	0,020	ja	<b>HR: 0,11 [0,03; 0,41]; p=0,015</b>
			nein	HR: 0,91 [0,76; 1,08]; p=0,265
	Verstopfung (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung	0,004	ja	<b>HR: 0,02 [0,003; 0,16]; p&lt;0,001</b>
			nein	<b>HR: 0,68 [0,57; 0,82]; p&lt;0,001</b>
	Schmerz (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung	0,040	ja	<b>HR: 0,12 [0,03; 0,52]; p=0,038</b>
			nein	<b>HR: 1,40 [1,10; 1,79]; p=0,009</b>
Verstopfung (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung	0,003	ja	<b>HR: 0,09 [0,01; 0,57]; p=0,017</b>	
		nein	HR: 1,25 [0,91; 1,72]; p=0,167	
		0,044	ja	HR: 0,02 [0,06; 0,77]; p=0,078

Studie: FRESKO-2 Subgruppenmerkmal	Endpunkt	Interaktionstest p-Wert	Subgruppen- ausprägung	Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC Effektschätzer [95%-KI], p-Wert
	Körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung		nein	HR: 0,90 [0,75; 1,07]; p=0,173
	Emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30) – MMRM	0,008	ja	LS-MWD: 21,9 [-2,3; 46,1]; p=0,073
			nein	LS-MWD: 2,0 [-0,9; 4,8]; p=0,170
	Soziale Funktion (EORTC QLQ-C30) – MMRM	<0,001	ja	<b>LS-MWD: 33,7 [16,3; 51,1]; p=&lt;0,001</b>
nein			LS-MWD: -3,4 [-7,4; 0,5]; p=0,087	
<b>Anzahl an metastasierten Organen außer Kolon und Rektum</b>	Emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30) – MMRM	0,026	ja	LS-MWD: -3,4 [-9,6; 2,8]; p=0,276
			nein	<b>LS-MWD: 4,7 [1,5; 8,0]; p=0,005</b>
<b>Anzahl an metastasierten Organen</b>	Emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30) – MMRM	0,009	ja	LS-MWD: -4,8 [-10,9; 1,3]; p=0,120
			nein	<b>LS-MWD: 4,8 [1,6; 8,1]; p=0,003</b>
<b>Body Mass Index</b>	Verstopfung (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung	0,009	< 18,5	HR: 1,64 [0,64; 4,23]; p=0,466
			≥ 18,5 bis < 24	HR: 0,81 [0,58; 1,11]; p=0,258
			≥ 24	<b>HR: 0,55 [0,43; 0,70]; p&lt;0,001</b>
	Verstopfung (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung	0,036	< 18,5	<b>HR: 9,94 [1,16; 85,01]; p=0,028</b>
			≥ 18,5 bis < 24	HR: 1,52 [0,83; 2,80]; p=0,209
			≥ 24	HR: 0,92 [0,63; 1,34]; p=0,681
	Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30) – Zeit bis zur ersten Verschlechterung	0,019	< 18,5	HR: 0,99 [0,40; 2,47]; p=0,742
			≥ 18,5 bis < 24	HR: 1,15 [0,83; 1,59]; p=0,541
			≥ 24	<b>HR: 0,66 [0,53; 0,83]; p&lt;0,001</b>
	Schwerwiegende UE	0,048	< 18,5	HR: 2,43 [0,70; 8,45]; p=0,276
			≥ 18,5 bis < 24	HR: 0,95 [0,60; 1,50]; p=0,854
			≥ 24	<b>HR: 0,53 [0,37; 0,75]; p=0,001</b>
	Schwerwiegende UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse	0,020	< 18,5	<b>HR: 11,96 [1,35; 106,24]; p=0,024</b>
			≥ 18,5 bis < 24	HR: 1,04 [0,63; 1,71]; p=0,839
≥ 24			<b>HR: 0,56 [0,38; 0,82]; p=0,007</b>	
PT Anämie	0,040	< 18,5	HR: NE [NE; NE]; p=0,225	
		≥ 18,5 bis < 24	HR: 1,66 [0,44; 6,25]; p=0,406	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie: FRESKO-2 Subgruppenmerkmal	Endpunkt	Interaktionstest p-Wert	Subgruppen- ausprägung	Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC Effektschätzer [95%-KI], p-Wert
			≥ 24	<b>HR: 0,28 [0,15; 0,53]; p&lt;0,001</b>
<p>AESI: unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B; BSC: Best Supportive Care; dMMR: defiziente Mismatch-Reparatur; ECOG: Eastern Clinical Oncology Group; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; 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; HR: Hazard Ratio; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LS: kleinste Quadrate; MMRM: Mixed Model Repeated Measures; MSI-H: hochgradige Mikrosatelliteninstabilität; MWD: Mittelwertdifferenz; OR: Odds Ratio; PT: Preferred Term; RAS: Ratten-Sarkom; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor</p> <p>Ref.: Analysen FRESKO-2, Modul 4 A, Anhang 4-G (36)</p>				

### **Bewertung der Subgruppenanalysen**

Wie bereits ausgeführt, wurden in den 2.664 durchgeführten Interaktionstests insgesamt 67 Subgruppeneffekte über alle untersuchten Merkmale hinweg beobachtet. Dies entspricht einem Anteil von 2,5 %. Allerdings wären allein aufgrund der vorgegebenen statistischen Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 Prozent insgesamt 133 statistisch signifikante Interaktionstests (etwa 7 pro Subgruppe) zu erwarten gewesen.

Für die Endpunkte Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben zeigte sich für keine der 18 untersuchten Subgruppenmerkmale eine statistisch signifikante Interaktion. Die wenigen positiven Interaktionsbefunde entfielen auf patientenberichtete Endpunkte und Sicherheitsendpunkte. Endpunktübergreifende, konsistente Subgruppeneffekte wurden nicht beobachtet. Eine größere Anzahl an positiven Interaktionstests ( $n > 7$ ) lagen nur für die Merkmale Vorbehandlung mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor ( $n = 9$ ) sowie Vorbehandlung mit TAS-102 und/oder Regorafenib ( $n = 8$ ) vor, wobei diese im Wesentlichen einzelne Skalen der patientenberichteten Endpunkte betrafen und in den jeweiligen Subgruppenausprägungen über die Endpunkte hinweg nicht systematisch gleichgerichtet waren.

In der Gesamtschau lassen sich keine relevanten und plausiblen Subgruppeneffekte identifizieren. Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens von Fruquintinib in Abschnitt 4.4.2 werden daher ausschließlich für die Gesamtpopulation abgeleitet.

#### 4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Liste aller für die Nutzenbewertung berücksichtigter Studien:

Studie	Verfügbare Quellen		
	Studienberichte	Registereinträge	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup>  (ja/nein [Zitat])
FRESCO-2	ja (25)	<b>CT:</b> NCT04322539 (97) <b>EUCTR:</b> 2020-000158-88 (98) <b>ICTRP:</b> Euctr2020-000158-88-Fr (99) NCT04322539 (100) JPRN-jRCT2041200099 (101)	Dasari et al., 2023 (7) Dasari et al., 2021 (96) Analysen FRESCO-2, Modul 4 A – Anhang 4-G (36)

#### 4.3.2 Weitere Unterlagen

##### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

##### 4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend

**4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche**

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend

**4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen**

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-74:: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

**4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT**

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des

indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-75: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-76: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.



Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-78: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.

- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

*Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 0.*

Nicht zutreffend

#### **4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend

#### **4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien**

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### **4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend

**4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-79: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-80: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

#### 4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-81: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-82: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.*

Nicht zutreffend

*Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

**4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 0.*

Nicht zutreffend

**4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend

### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

#### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend

#### 4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

*Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.*

*Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

**Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-83: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

#### 4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

- Tabelle 4-84: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 0.***

Nicht zutreffend

#### **4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend

### **4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens**

#### **4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise**

*Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

##### **Evidenzstufe**

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht auf der globalen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen klinischen Phase 3-Studie FRESCO-2 zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Fruquintinib in Kombination mit Best Supportive Care (BSC) gegenüber Placebo in Kombination mit BSC bei Patienten mit refraktärem, metastasiertem Kolorektalkarzinom. Gemäß Verfahrensordnung des G-BA entspricht die Studie dem Evidenzgrad Ib (3).

##### **Studienqualität**

FRESCO-2 hat als doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studie ein geringes Verzerrungspotenzial. Die Randomisierung und Stratifizierung erfolgten zentral und computergeneriert mithilfe eines IWRS, so dass eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz und eine verdeckte Gruppenzuteilung gewährleistet waren. Die randomisierte Studienmedikation Fruquintinib bzw. Placebo wurde in Form von einheitlichen Hartkapseln verabreicht. Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte



Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial erhöhende Aspekte vor. Die Datenerhebung zu allen Endpunkten folgte dem im Studienprotokoll festgelegten Zeitplan. Die Studiendurchführung einschließlich der Patientensicherheit wurde fortlaufend durch unabhängige Daten-Monitoring Komitees (IDMC) überwacht. Zudem wurde das ITT-Prinzip adäquat umgesetzt.

Die Studie bildet die Behandlungssituation in Deutschland in Bezug auf die Behandlung, die Patientencharakteristika und die Vortherapien gut ab. Daher ist von einer uneingeschränkten Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

### **Validität der herangezogenen Endpunkte**

Im vorliegenden Dossier wurden Daten zu patientenrelevanten Endpunkten der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit dargestellt. Wie ausführlich in Abschnitt 4.2.5.2 dargelegt, erfolgte die Erfassung der Zielgrößen mithilfe validierter Erhebungsinstrumente bzw. standardisierter Messverfahren. Insgesamt liegt eine hohe Validität der herangezogenen Endpunkte vor.

### **Fazit**

Insgesamt wird die interne und externe Validität der Studie FRESCO-2 als hoch eingeschätzt. Aus der vorgelegten Evidenz lässt sich ein Zusatznutzen von Fruquintinib daher mit der Wahrscheinlichkeit „Hinweis“ ableiten.

### **4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.*

*Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.*

*Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):*

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*

- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

*Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.*

Zur Beschreibung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Fruquintinib zunächst wird auf den therapeutischen Bedarf in Abschnitt 3.2.2 von Modul 3 des vorliegenden Nutzendossiers Bezug genommen.

### **Therapeutischer Bedarf**

Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet sind an einem metastasierten Kolorektalkarzinom (mCRC) erkrankt und haben alle infrage kommenden Therapien, einschließlich Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, eine Anti-VEGF-Therapie, eine Anti-EGFR-Therapie und Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib bereits erhalten. Der Therapieanspruch ist ausschließlich palliativ und die Prognose der Patienten mit einer verbleibenden medianen Gesamtüberlebenszeit von zwei bis vier Monaten äußerst schlecht (11, 82).

Die Patienten leiden häufig an Krankheitssymptomen wie Bauchschmerzen, Stuhldrang, Fatigue, Durchfall, Übelkeit, Blutungen, Verstopfung, Appetitverlust, Gewichtsverlust und Neuropathie (21, 25, 36). In seltenen Fällen besteht das Risiko für einen Darmverschluss mit nachfolgender Darmperforation, die eine sofortige Notoperation erforderlich macht (106). 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 (107). 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 (20-23).

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 (2, 11). 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 (63, 76, 108, 109).

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 (110).

Der therapeutische Bedarf soll durch das zu bewertende Arzneimittel Fruquintinib gedeckt werden. 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 (80). 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 (7, 24).

Fruquintinib ist die einzige Therapie beim refraktären metastasierten Kolorektalkarzinom, die explizit nach einer Vorbehandlung mit Trifluridin/Tipiracil zugelassen ist. 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.

### **Beurteilung des Zusatznutzens von Fruquintinib**

Der Zusatznutzen von Fruquintinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC im vorliegenden Anwendungsgebiet wird im Folgenden für die Gesamtpopulation in den Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit anhand der globalen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten, multizentrischen klinischen Phase 3-Studie FRESCO-2 hergeleitet. Aufgrund der hohen Studienqualität lässt sich aus der vorgelegten Evidenz ein Zusatznutzen von Fruquintinib mit der Wahrscheinlichkeit „Hinweis“ ableiten.

Die Ergebnisse zum Zusatznutzen von Fruquintinib in Kombination mit BSC gegenüber Placebo in Kombination mit BSC sind für alle relevanten Endpunkte in Tabelle 4-85 zusammengefasst und im nachfolgenden Abschnitt beschrieben.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-85: 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
<b>Mortalität</b>						
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	<b>Erheblicher ZN</b>
<b>Morbidität</b>						
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	<b>Erheblicher ZN</b>
<b>Tumoransprechen</b>						
Objektive Ansprechrate	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 %	
<b>Gesamtbewertung Tumoransprechen</b>						<b>Erheblicher ZN</b>
<b>Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)</b>						
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	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie: FRESKO-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
<b>Gesamtbewertung allgemeiner Gesundheitszustand</b>						<b>Beträchtlicher ZN</b>
<b>Symptomatik (EORTC QLQ-C30)</b>						
<b>Zeit bis zur 1. Verschlechterung</b>						
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	
<b>Zeit bis zur 1. Verbesserung</b>						
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	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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	
<b>Gesamtbewertung Symptomatik</b>						<b>Beträchtlicher ZN</b>
<b>Gesamtbewertung Morbidität</b>						<b>Beträchtlicher ZN</b>
	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	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>						
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)</b>						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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
<b>Zeit bis zur 1. Verschlechterung</b>						
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	
<b>Zeit bis zur 1. Verbesserung</b>						
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	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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	
<b>Gesamtbewertung gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)</b>						<b>Beträchtlicher ZN</b>
<b>Q-TWiST</b>	<b>N</b>	<b>Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]  Patienten mit Ereignis</b>	<b>N</b>	<b>Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]  Patienten mit Ereignis</b>	<b>Absolute Differenz [95 %-KI]; p-Wert</b>	
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	<b>Erheblicher ZN</b>
Sensitivitätsanalyse	461	6,41 [6,04; 6,77]	230	4,26 [3,87; 4,66]	2,14 [1,61; 2,68]; <0,05	
<b>Gesamtbewertung gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>						<b>Beträchtlicher ZN</b>
<b>Sicherheit</b>						
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	



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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	
<b>UE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse</b>						
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	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

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
<b>Gesamtbewertung Sicherheit</b>						<b>Höherer/geringerer Schaden nicht belegt</b>
<b>Gesamtbewertung</b>						<b>Beträchtlicher ZN</b>
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 Ref.: Klinischer Studienbericht FRESCO-2 (25); Analysen FRESCO-2, Modul 4 A, Anhang 4-G (36)						

## 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 %.

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 und einer Reduktion des Mortalitätsrisikos um 34 % klinisch bedeutsam (5). Eine Verlängerung des Überlebens um  $\geq 2$  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 (6).

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 (7), 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 % (8, 9). In die SUNLIGHT-Studie, die Trifluridin/Tipiracil in Kombination mit Bevacizumab untersuchte, wurden ausschließlich Patienten mit zwei Vortherapien eingeschlossen (10).

Der Überlebensvorteil durch Fruquintinib ist in dieser fortgeschrittenen Therapiesituation besonders bemerkenswert.

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 gegenüber FRESCO-2 vergleichbaren Vorbehandlung austherapiert sind und innerhalb eines Zeitraums von vier Monaten nach Beendigung der Trifluridin/Tipiracil-Behandlung versterben (11).

In Anbetracht der äußerst ungünstigen Prognose der stark vorbehandelten, 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 (3).

Hieraus ergibt sich für den Endpunkt **Gesamtüberleben** ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Fruquintinib in Kombination mit BSC gegenüber Placebo in Kombination mit BSC.

## Morbidität

### *Progressionsfreies Überleben*

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

Neben der Reduktion des Mortalitätsrisikos ist das Hinauszögern einer Krankheitsprogression ein wichtiger patientenrelevanter Aspekt onkologischer Therapien, da ein Fortschreiten der Erkrankung mit Symptomen und einer hohen psychologischen Belastung einhergehen kann (12). Überdies belegen Registerdaten, dass die Lebensqualität von Patienten mit metastasiertem, refraktärem Kolorektalkarzinom durch eine schnelle Krankheitsprogression negativ beeinflusst wird (13). Die signifikante Verringerung des Mortalitäts- bzw. Progressionsrisikos durch Fruquintinib stellt daher eine bisher nicht erreichte, große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 3 Absatz 1 der Verfahrensordnung dar (3).

Hieraus ergibt sich für den Endpunkt **progressionsfreies Überleben** ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Fruquintinib in Kombination mit BSC gegenüber Placebo in Kombination mit BSC.

### *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 erreicht, ein Tumoransprechen wurde nicht beobachtet. Mit Fruquintinib + BSC erhöhte sich die Wahrscheinlichkeit für eine Krankheitskontrolle statistisch signifikant um das 3,5-Fache im Vergleich zu Placebo + BSC. Die absolute Risikoreduktion betrug 39,4 %.

Eine gute Tumorkontrolle ist beim metastasierten Kolorektalkarzinom ein Prädiktor für eine verlängerte progressionsfreie und Gesamtüberlebenszeit (35) und daher unmittelbar patientenrelevant. Die signifikant höhere Krankheitskontrollrate unter Fruquintinib entspricht einer bisher nicht erreichten, großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 3 Absatz 1 der Verfahrensordnung (3).

Für den Endpunkt **Tumoransprechen** ergibt sich ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen** von Fruquintinib in Kombination mit BSC gegenüber Placebo in Kombination mit BSC.

### ***Patientenberichtete Morbiditätsendpunkte (allgemeiner Gesundheitszustand und Symptomatik)***

Der allgemeine Gesundheitszustand wurde anhand der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D-Fragebogens und die Symptomatik anhand des EORTC QLQ-C30-Fragebogens erhoben. Die Fragebögen sollten während des Screenings, am ersten Tag von Zyklus 2 und anschließend am ersten Tag jedes weiteren Zyklus bis zum Behandlungsende ausgefüllt werden. Die mediane Behandlungszeit betrug 3,0 Zyklen im Fruquintinib+BSC-Arm bzw. 2,0 Zyklen im Placebo+BSC-Arm mit einer endpunktspezifischen Nachbeobachtungszeit von 2,8 bzw. 1,9 Monaten. Dementsprechend lagen die Rücklaufquoten für die Fragebögen bereits zu Beginn von Zyklus 3 in beiden Behandlungsarmen bei deutlich unter 70 %. Dies ist maßgeblich auf frühzeitig eintretende Prognose und Todesfälle zurückzuführen, die im Sinne des Estimand-Konzepts Intercurrent Events (ICE) darstellen. Ein ICE ist definiert als ein Ereignis, das nach Beginn der Studienintervention eintritt und die Beobachtung der Ergebnisvariablen ausschließt oder ihre Messung oder Interpretation beeinflusst (111). Im vorliegenden Fall führen die ICE Progress und Tod dazu, dass eine potenzielle Verschlechterung eines patientenberichteten Endpunkts nicht beobachtet werden kann und die Interpretation der Ergebnisse erheblich eingeschränkt ist. Für die Handhabung mit ICE gibt es, in Abhängigkeit der klinischen Fragestellung, verschiedene Strategien, die auch im vorliegenden Dossier angewandt wurden (Operationalisierungen der Endpunkte in Abschnitt 4.3.1.3) (111-115).

Die präspezifizierte Primäranalyse 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. Da das ICE Tod im vorliegenden Fall potenziell informativ in Bezug auf die Symptomlast des Patienten ist, ermöglicht die Einbeziehung von Todesfällen im Sinne dieser „composite variable“-Strategie, Aussagen zu patientenberichteten Endpunkten bei hoher Mortalität zu treffen (116). Zum einen kann der Tod per se als (maximale) Verschlechterung der Symptomatik betrachtet werden, zum anderen ist anzunehmen, dass verstorbene Patienten grundsätzlich ein signifikant höheres Risiko für eine Verschlechterung der Krankheitssymptome aufweisen.

Die Analyse mit der Operationalisierung Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung basiert auf dem „while on treatment“-Konzept, das eine Zensurierung von Patienten mit einem ICE vorsieht. Dies hat zur Folge, dass für die überwiegende Mehrzahl der Studienteilnehmer kein Ereignis beobachtet werden kann. Zudem ist eine Zensurierung im vorliegenden Fall nicht sachgerecht, da eine informative Zensurierung wahrscheinlich ist, zumindest aber nicht ausgeschlossen werden kann. Die „while on treatment“-Strategie erlaubt daher nur eingeschränkte Rückschlüsse auf den Einfluss der untersuchten Therapie auf patientenberichtete Endpunkte.

Die niedrigen Rücklaufquoten bereits kurz nach Studienbeginn erschweren auch die Interpretierbarkeit der durchgeführten stetigen Analysen (basierend auf MMRM). Während des äußerst kurzen Beobachtungszeitraums wurden erwartungsgemäß keine klinisch relevanten Unterschiede gemäß Hedges' g beobachtet (siehe 4.3.1.3). Darüber hinaus werden

Responderanalysen nach den Allgemeinen Methoden Version 7.0 des IQWiG gegenüber Analysen stetiger Daten bevorzugt für die Dossierbewertung herangezogen (117).

Unter Berücksichtigung der Aussagekraft der durchgeführten Analysen wird der Zusatznutzen von Fruqintinib hinsichtlich des allgemeinen Gesundheitszustands und der Symptomatik auf Grundlage der präspezifizierten Responderanalyse mit der Operationalisierung Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung sowie der post hoc definierten Responderanalyse Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung hergeleitet. Die Ergebnisse der präspezifizierten MMRM-Analysen sind ergänzend in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt, die Ergebnisse der – wie hier dargelegt – weniger aussagekräftigen, post hoc definierten Analyse der Zeit mit zur ersten Verschlechterung (ohne Tod als Ereignis) finden sich in Anhang 4-G des vorliegenden Moduls (36).

### ***Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)***

Für die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustands zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Fruqintinib (HR [95 %-KI]: 0,66 [0,55; 0,79];  $p < 0,001$ ). Somit reduzierte Fruqintinib das Risiko, eine Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustands zu erleiden oder zu versterben, um 34 %. Die mediane Zeit bis zum Eintreten eines entsprechenden Ereignisses verlängerte sich mit Fruqintinib von 2,4 auf 4,0 Monate.

Die Responderanalyse mit der Operationalisierung Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungen.

Die Verlängerung der Überlebenszeit bei Erhalt des allgemeinen Gesundheitszustands stellt für die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet eine bisher nicht erreichte, große Verbesserung des therapie relevanten Nutzens im Sinne von § 3 Absatz 1 der Verfahrensordnung dar (3). In der Gesamtschau ergibt sich für Endpunkt **allgemeiner Gesundheitszustand ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Fruqintinib in Kombination mit BSC gegenüber Placebo in Kombination mit BSC.

### ***Symptomatik (EORTC QLQ-C30)***

Fruqintinib reduzierte das Risiko für eine erstmalige Verschlechterung von patientenberichteten Symptomen bzw. das Risiko zu versterben deutlich. Für die Symptome Fatigue, Übelkeit/Erbrechen, Dyspnoe, Schlafstörungen, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhoe des EORTC QLQ-C30 lag ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Fruqintinib + BSC gegenüber Placebo + BSC vor (HR [95 %-KI]; p-Wert; Median):

- Fatigue: 0,74 [0,62; 0,88];  $< 0,001$ ; 1,9 vs. 1,7 Monate
- Übelkeit/Erbrechen: 0,65 [0,54; 0,77];  $< 0,001$ ; 4,2 vs. 2,8 Monate
- Dyspnoe: 0,56 [0,46; 0,67];  $< 0,001$ ; 4,0 vs. 2,1 Monate
- Schlafstörungen: 0,60 [0,50; 0,72];  $< 0,001$ ; 3,8 vs. 2,0 Monate
- Appetitverlust: 0,81 [0,67; 0,97]; 0,022; 3,0 vs. 2,4 Monate

- Verstopfung: 0,65 [0,54; 0,77]; <0,001; 4,3 vs. 2,8 Monate
- Diarrhoe: 0,80 [0,67; 0,96]; 0,016; 4,0 vs. 3,3 Monate

Deutliche Vorteile wurden insbesondere für Dyspnoe mit einer Risikoreduktion um 44 % und für Schlafstörungen mit einer Risikoreduktion um 40 % verzeichnet. In beiden Fällen verlängerte sich die Zeit bis zum (ersten) Eintreten des Ereignisses in etwa um das Zweifache. Einzig für die Skala Schmerz zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Die Analysen zur Verbesserung der Symptomatik belegen einen positiven Einfluss von Fruquintinib auf die Schlafqualität der Patienten. Insgesamt erreichten 123 Patienten (26,7 %) unter der Behandlung mit Fruquintinib eine Verbesserung in Bezug auf das Symptom Schlafstörungen des EORTC QLQ-C30, unter Placebo waren es 39 Patienten (17,0 %). Die Wahrscheinlichkeit für die erstmalige klinisch relevante Verbesserung von Schlafstörungen erhöhte sich durch Fruquintinib um 44 % (HR [95 %-KI]: 1,44 [1,10; 2,07]; 0,046; NE vs. NE). Für die Symptome Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerz, Dyspnoe, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhoe, ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

### ***Zusammenfassung Symptomatik***

Insgesamt erreichten Patienten mit Fruquintinib eine Verlängerung der Überlebenszeit bei gleichzeitiger Kontrolle nahezu aller untersuchten krebsspezifischen Symptome. Die Verlängerung der „Symptomverschlechterungs-freien“ Überlebenszeit ist aufgrund der schlechten 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 (14-16).

Des Weiteren profitierten Patienten von Fruquintinib durch eine verbesserte Schlafqualität. Dies bedeutet für die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet eine bisher nicht erreichte, große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 3 Absatz 1 der Verfahrensordnung (3).

Insgesamt ergibt sich für Endpunkt Symptomatik **ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Fruquintinib in Kombination mit BSC gegenüber Placebo in Kombination mit BSC.

### ***Zusammenfassung Morbidität***

In der Gesamtschau liegt für Fruquintinib für die Endpunktkategorie **Morbidität eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung** des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 3

Absatz 1 der Verfahrensordnung (3) vor. Dementsprechend wird für Fruquintinib in Kombination mit BSC gegenüber Placebo in Kombination mit BSC **ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

#### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)***

Hinsichtlich der Rücklaufquoten, Beobachtungszeiten und durchgeführten Analysen wird für die gesundheitsbezogene Lebensqualität auf den entsprechenden Abschnitt in 4.4.2 zu den Endpunkten allgemeiner Gesundheitszustand und Symptomatik verwiesen.

Demzufolge wird der Zusatznutzen von Fruquintinib für die gesundheitsbezogene Lebensqualität auf Grundlage der präspezifizierten Responderanalyse mit der Operationalisierung Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung sowie der post hoc definierten Responderanalyse Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung hergeleitet. Die Ergebnisse der präspezifizierten MMRM-Analysen sind ergänzend in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt, die Ergebnisse der post hoc definierten Analyse der Zeit mit zur ersten Verschlechterung (ohne Tod als Ereignis) finden sich in Anhang 4-G des vorliegenden Moduls (36).

Fruquintinib reduzierte das Risiko für eine erstmalige Verschlechterung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bzw. zu versterben deutlich. Für die Skala allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität und die Funktionsskalen emotionale Funktion, soziale Funktion und Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 lag ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Fruquintinib + BSC gegenüber Placebo + BSC vor (HR [95 %-KI]; p-Wert; Median):

- Allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität: 0,75 [0,63; 0,89]; 0,001; 2,8 vs. 1,9 Monate
- Emotionale Funktion: 0,70 [0,58; 0,84]; < 0,001; 3,9 vs. 2,6 Monate
- Soziale Funktion: 0,75 [0,62; 0,89]; 0,001; 3,0 vs. 2,2 Monate
- Rollenfunktion: 0,81 [0,68; 0,97]; 0,022; 2,3 vs. 1,9 Monate

Der deutlichste Vorteil zugunsten von Fruquintinib zeigte sich für die Skala emotionale Funktion mit einer Risikoreduktion um 30 % und einer Verlängerung der Zeit bis zur ersten Verschlechterung bzw. bis zum Tod um 1,3 Monate. Keine statistisch signifikanten Unterschiede wurden für die Skalen körperliche Funktion und kognitive Funktion beobachtet.

Wie die Analysen zur Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität belegen, profitieren Patienten in Bezug auf die emotionale Funktion von einer Behandlung mit Fruquintinib. So erreichten 131 Patienten (28,4 %) unter Fruquintinib + BSC gegenüber 41 (17,8 %) unter Placebo + BSC eine klinisch relevante Verbesserung der emotionalen Funktion. Die Wahrscheinlichkeit für die erstmalige klinisch relevante Verbesserung erhöhte sich durch Fruquintinib um 45 % (HR [95 %-KI]: 1,45 [1,02; 2,06]; p=0,037; Median: NE vs. NE). Für die Skalen allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität, körperliche Funktion, soziale



Funktion, kognitive Funktion und Rollenfunktion wurden keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen beobachtet.

### ***Qualitätsadjustierte Zeit ohne Symptome oder Toxizität (Q-TWiST)***

Aufgrund der eingeschränkten Aussagekraft der patientenberichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der vorliegenden Therapiesituation hat der Endpunkt Q-TWiST im vorliegenden Fall eine besondere Bedeutung. Der Endpunkt ist unabhängig von Rücklaufquoten und erfordert keine lange Nachbeobachtung, 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 ersten Auftreten einer Nebenwirkung untersucht wird, sondern die patientenindividuelle Dauer der Toxizität im Vordergrund steht.

Die Q-TWiST-Analyse ergab, dass Fruquintinib das Fortschreiten der Erkrankung hinauszögert und die Überlebenszeit der Patienten verlängert, ohne dabei die Toxizität signifikant zu erhöhen. Die Differenz im Q-TWiST lag in der Primäranalyse bei 2,04 Monaten (95 %-KI: [1,51; 2,57];  $p < 0,05$ ). Die relative Q-TWiST-Zunahme betrug 31,4 % zugunsten von Fruquintinib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC. Die Sensitivitätsanalyse, in der Toxizität als das Auftreten schwerwiegender UE definiert war, ergab ebenfalls einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Fruquintinib mit einer Q-TWiST-Differenz von 2,14 Monaten und einem Q-TWiST-Zugewinn von 33 %. Der positive Effekt von Fruquintinib war sowohl in der Primär- als auch in der Sensitivitätsanalyse auf die signifikant längere progressionsfreie Zeit ohne Toxizität (TWiST) zurückzuführen.

### ***Zusammenfassung 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 ersten 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 (17-19). Die Vorteile in der emotionalen Funktion durch die 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 der qualitätsadjustierten Gesamtüberlebenszeit 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 (20-23). Die Ergebnisse zum Q-TWiST stellen daher eine eindeutig klinisch relevante Verbesserung der Lebensqualität dar und belegen den therapierelevanten Nutzen von Fruquintinib im Sinne von § 3 Absatz 1 der Verfahrensordnung (3).

In der Gesamtschau ergibt sich für Endpunkt **gesundheitsbezogene Lebensqualität ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** von Fruquintinib in Kombination mit BSC gegenüber Placebo in Kombination mit BSC.

## Sicherheit

### *UE-Gesamtraten*

Im Fruquintinib+BSC-Arm wurde bei 451 Patienten (98,9 %) und im Placebo+BSC-Arm bei 213 Patienten (92,6 %) ein UE dokumentiert. Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Fruquintinib (HR [95 %-KI]: 1,41 [1,20; 1,66];  $p < 0,001$ ). Mit einem Anteil von 444 Patienten (97,4 %) bzw. 200 Patienten (87,0 %) handelte es sich jedoch weit überwiegend um UE des NCI CTCAE-Grads  $\leq 2$  (nicht schwere UE). Die Hazard Ratio für nicht schwere UE betrug 1,44 (95 %-KI: [1,22; 1,71];  $p < 0,001$ ).

In Bezug auf UE des NCI CTCAE-Grads  $\geq 3$  (schwere UE) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Im Fruquintinib+BSC-Arm wurde bei 286 Patienten (62,7 %) und im Placebo+BSC-Arm bei 116 Patienten (50,4 %) ein schweres UE beobachtet. Das Risiko für das erstmalige Auftreten eines schweren UE über die Zeit war durch Fruquintinib mit einer Hazard Ratio von 1,09 (95 %-KI: [0,88; 1,36];  $p = 0,339$ ) nicht erhöht. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten des Ereignisses betrug 2,8 bzw. 3,6 Monate.

Vorteile für Fruquintinib zeigten sich in der Kategorie schwerwiegende UE sowie UE, die zum Therapieabbruch führten. Bei einer deutlich längeren relativen Behandlungszeit (Median: 3,06 vs. 1,84 Monate; Mittel: 4,40 vs. 2,03 Monate) war die Rate an Patienten mit einem schwerwiegenden UE vergleichbar (37,5 % vs. 38,3 %). Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines schwerwiegenden UE war der Unterschied statistisch signifikant zum Vorteil von Fruquintinib (HR [95 %-KI]: 0,69 [0,53; 0,898];  $p = 0,009$ ). Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten des Ereignisses lag bei 9,2 Monaten bzw. wurde nicht erreicht.

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. Hinsichtlich der Zeit bis zum ersten Auftreten eines UE, das zum Therapieabbruch führte, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Fruquintinib (HR [95 %-KI]: 0,62 [0,44; 0,896];  $p = 0,013$ ). Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten des Ereignisses wurde jeweils nicht erreicht.

In den Analysen ohne Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse zeigten sich in den Gesamtraten zu schweren UE, schwerwiegenden UE und UE, die zum Therapieabbruch führten, keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

### ***Einzelereignisse (PT) und AESI***

In der Kategorie schwere UE zeigte sich für das Ereignis Krankheitsprogression ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Fruquintinib. Sie trat bei 27 Patienten (5,9 %) im Fruquintinib + BSC bzw. bei 28 Patienten (12,2 %) im Placebo + BSC-Arm auf. Die Hazard Ratio lag bei 0,34 (95 %-KI: [0,20; 0,58];  $p < 0,001$ ). Statistisch signifikante Unterschiede zum Nachteil von Fruquintinib wurden für die Ereignisse Bluthochdruck und Hand-Fuß-Syndrom beobachtet. Bluthochdruck trat im Fruquintinib + BSC bei 62 (13,6 %) und im Placebo + BSC-Arm bei zwei (0,9 %) Patienten auf (HR [95 %-KI]: 16,07 [3,93; 65,73];  $p < 0,001$ ). Im Falle des Hand-Fuß-Syndroms waren ausschließlich Patienten unter der Behandlung mit Fruquintinib ( $n=29$ ; 6,4 %) betroffen (HR: n.b.;  $< 0,001$ ).

In der Kategorie schwerwiegende UE zeigte sich für das Ereignis Krankheitsprogression ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Fruquintinib. Die Krankheitsprogression wurde in 27 Fällen (5,9 %) im Fruquintinib + BSC bzw. in 28 Fällen (12,2 %) im Placebo + BSC-Arm als schwerwiegend eingestuft. Die Hazard Ratio lag bei 0,32 (95 %-KI: [0,18; 0,55];  $p < 0,001$ ).

Die Ergebnisse zu den Einzelereignissen spiegeln sich auch in den untersuchten AESI-Kategorien wider. Statistisch signifikante Nachteile lagen für dermatologische Toxizität des NCI CTCAE-Grads  $\geq 3$  (HR [95 %-KI]: 11,78 [1,60; 86,84];  $p=0,002$ ), Bluthochdruck des NCI CTCAE-Grads  $\geq 3$  (HR [95 %-KI]: 16,62 [4,07; 67,94];  $p < 0,001$ ) sowie abnormale Leberfunktion als schwerwiegendes AESI (HR [95 %-KI]: 0,43 [0,18; 0,99];  $p=0,041$ ) vor.

Einzelereignisse und AESI, die im Zusammenhang mit Fruquintinib beobachtet wurden, traten mit Ausnahme von Bluthochdruck nur bei einer geringen Anzahl an Patienten auf und waren in der Regel gut behandelbar. Insgesamt mussten nur 3 Patienten (0,7 %) die Behandlung mit Fruquintinib aufgrund eines Hand-Fuß-Syndroms, und 2 Patienten (0,4 %) aufgrund von Bluthochdruck vorzeitig beenden.

### ***Zusammenfassung 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

Die Rate an positiven Interaktionsbefunden lag bei lediglich 2,5 % und damit deutlich unter der Rate, die aufgrund der Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 % zu erwarten gewesen wäre. Eine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal entfiel auf einzelne Endpunkte in den Nutzendimensionen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit. Endpunktübergreifende, konsistente Subgruppeneffekte wurden 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.

### Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

FRESCO-2 war die pivotale Studie für die europäische Zulassung von Fruquintinib zur Behandlung von Patienten mit refraktärem metastasiertem Kolorektalkarzinom. An der Studie nahmen insgesamt 691 Patienten aus 124 Länder teil. Mit einem Anteil von 71,6 % wurde die überwiegende Mehrheit der Patienten in europäischen Zentren rekrutiert, darunter 19 Patienten in Deutschland (25, 36).

Fruquintinib wurde einmal täglich peroral in einer Dosis von 5 mg an den Tagen 1-21 eines 28-tägigen Behandlungszyklus eingenommen. Dieses Behandlungsschema entspricht der im deutschen Praxisalltag gemäß der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels eingesetzten Dosierung (1).

Die Studienteilnehmer waren im Median 64 Jahre alt und damit repräsentativ für Patienten mit refraktärem metastasiertem Darmkrebs in der deutschen Versorgung. In einer Studie des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin GmbH lag das Alter von Patienten, die in den Jahren 2017 bis 2022 aufgrund eines metastasierten Kolorektalkarzinoms mit der Substanz Trifluridin/Tipiracil behandelt wurden, im Median zwischen 63 und 67 Jahren (11). In einer weiteren Studie aus der deutschen Versorgungsroutine lag das mediane Alter von Patienten mit einer Trifluridin/Tipiracil-Therapie bei 68 Jahren (103). Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet sind somit etwas jünger als inzidente Darmkrebspatienten, die zum Zeitpunkt der Diagnosestellung im Median 75 Jahre (Frauen) bzw. 71 Jahre (Männer) alt sind (46). Dies liegt womöglich darin begründet, dass viele Patienten aufgrund ihres hohen Alters initial bzw. in späteren Therapielinien nicht für eine Krebstherapie infrage kommen. Unabhängig dieses Umstands war das Alter in der FRESCO-2 Studie kein prädiktiver Faktor für das Gesamtüberleben oder andere patientenrelevante Endpunkte (siehe 4.2.5.5).

Patienten in FRESCO-2 waren häufiger männlichen Geschlechts und wiesen mehrheitlich einen ECOG Performance Status von 1 auf. Dies ist ebenfalls repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext (11, 103).

Zudem war der Primärtumor in den meisten Fällen im linksseitigen Kolon lokalisiert und viele Patienten hatten zu Studienbeginn Lebermetastasen. Mehr als jeder dritte Patient wies einen RAS-Wildtyp auf, wohingegen nur bei wenigen Patienten eine BRAF V600E-Mutation oder ein mikrosatelliteninstabiler Tumor vorlag. FRESCO-2 schloss Patienten ein, die mit einer Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierten Chemotherapie und einer Anti-VEGF-Therapie vorbehandelt waren. Zudem erhielten die Patienten bei entsprechender Indikation zuvor einen EGFR-Inhibitor, Immuncheckpoint-Inhibitor und BRAF-Inhibitor, und 91,6 % der Studienteilnehmer waren mit Trifluridin/Tipiracil vorbehandelt. Die Vorbehandlung der Studienteilnehmer spiegelt die deutschen Versorgungskontext hinreichend wider. Gemäß der deutschen S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“ (Version 2.1, Januar 2019) (63) sowie den deutschen Onkopedia-Leitlinien „Kolonkarzinom“ (Stand Januar 2024) (31) und „Rektumkarzinom“ (Stand April 2024) (104) sollen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom und gutem Allgemeinzustand als Induktionstherapie eine Zweifach- oder Dreifachkombinations-Chemotherapie erhalten, die mit einer Anti-VEGF-Therapie ergänzt werden kann. Bei Patienten mit linksseitigem Darmkrebs und RAS-Wildtyp sollte in der Erstlinientherapie ein anti-EGFR-Antikörper in Kombination mit einer Chemotherapie zum Einsatz kommen, wohingegen bei Tumoren mit MSS-H/dMMR initial eine Therapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor empfohlen wird. Die Wahl einer Zweitlinientherapie sollte sich den Leitlinien zufolge im Rahmen des sequenziellen Einsatzes aktiver Substanzen in erster Linie nach der Effektivität und den Nebenwirkungen der Vortherapie richten. Zum Beispiel sollte nach einer Oxaliplatin-basierten Erstlinientherapie Irinotecan mit einem Fluoropyrimidin kombiniert werden. Patienten mit Bevacizumab-freier Irinotecan-basierter Therapie hingegen sollten als Zweitlinientherapie FOLFOX in Kombination mit Bevacizumab erhalten. Für Patienten mit BRAF V600E-Mutation wird in der zweiten Linie die Behandlung mit dem BRAF-Inhibitor Encorafenib in Kombination mit dem EGFR-Inhibitor Cetuximab empfohlen (31, 63, 104).

Für Patienten, die bereits mit den Standard-Chemotherapien, einer Anti-VEGF-Therapie und, falls indiziert, mit einem EGFR-Inhibitor, einem Immuncheckpoint-Inhibitor und einem BRAF-Inhibitor behandelt wurden, sind Trifluridin/Tipiracil und Regorafenib als Therapieoptionen ab der dritten Linie zugelassen. Die S3-Leitlinie empfiehlt Trifluridin/Tipiracil bei Patienten, welche alle verfügbaren Chemotherapien und Antikörper durchlaufen haben oder für diese nicht geeignet sind (63). Regorafenib ist in Deutschland nicht verfügbar (105) und hat in der Versorgung keine Bedeutung (11).

In der Gesamtschau lässt sich feststellen, dass FRESCO-2 die Behandlungssituation in Deutschland in Bezug auf die Behandlung, die Patientencharakteristika und die Vortherapien sehr gut abbildet. Daher ist von einer uneingeschränkten Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

### **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 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) (24).

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 (3).

In der Gesamtschau 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**.

#### 4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-86: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
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

#### 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

##### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend

##### 4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend



#### 4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

*Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.*

Nicht zutreffend

#### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>17</sup>, Molenberghs 2010<sup>18</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>19</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>20</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

---

<sup>17</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>18</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

<sup>19</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

<sup>20</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

Nicht zutreffend

#### 4.6 Referenzliste

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. European Medicines Agency (EMA). FRUZAQLA® SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. Stand: Juni 2024. 2024.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2023-B-083 Fruquintinib. 2023. 2023.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses, in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009; zuletzt geändert durch den Beschluss vom 19. Oktober 2023, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 19.02.2024 B6, in Kraft getreten am 20. Februar 2024. . 2024a.
4. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Bmj*. 2010;340:c332.
5. 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? *Curr Oncol*. 2019;26(2):e255-e9.
6. Shen C, Tannenbaum D, Horn R, Rogers J, Eng C, Zhou S, et al. Overall Survival in Phase 3 Clinical Trials and the Surveillance, Epidemiology, and End Results Database in Patients With Metastatic Colorectal Cancer, 1986-2016: A Systematic Review. *JAMA Network Open*. 2022;5(5):e2213588-e.
7. 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. *Lancet*. 2023;402(10395):41-53.
8. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381(9863):303-12.
9. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, Yoshino T, Garcia-Carbonero R, Mizunuma N, et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(20):1909-19.
10. Prager GW, Taieb J, Fakih M, Ciardiello F, Van Cutsem E, Elez E, et al. Trifluridine-Tipiracil and Bevacizumab in Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2023;388(18):1657-67.
11. Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin GmbH. Studienergebnisse – Epidemiology and treatment of colorectal carcinoma with Lonsurf. 2024. 2024.
12. Axelrod RC. The significance of progression-free survival as a clinical end point in oncology. *Drug Benefit Trends*. 2010;22:39-45.
13. Hamers PAH, Vink GR, Elferink MAG, Stellato RK, Dijksterhuis WPM, Punt CJA, et al. Quality of Life and Survival of Metastatic Colorectal Cancer Patients Treated With Trifluridine-Tipiracil (QUALITAS). *Clin Colorectal Cancer*. 2022;21(2):154-66.
14. Flynn KE, Shelby RA, Mitchell SA, Fawzy MR, Hardy NC, Husain AM, et al. Sleep-wake functioning along the cancer continuum: focus group results from the Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS®). *Psychooncology*. 2010;19(10):1086-93.

15. Manocchia M, Keller S, Ware JE. Sleep problems, health-related quality of life, work functioning and health care utilization among the chronically ill. *Qual Life Res.* 2001;10(4):331-45.
16. Ton M, Watson NF, Sillah A, Malen RC, Labadie JD, Reedy AM, et al. Colorectal Cancer Anatomical Site and Sleep Quality. *Cancers (Basel).* 2021;13(11).
17. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst.* 1993;85(5):365-76.
18. Rodriguez-Gonzalez A, Hernández R, Cruz-Castellanos P, Fernández-Montes A, Castillo-Trujillo O, Muñoz MM, et al. Using the emotional functioning in clinical practice to detect psychological distress in patients with advanced thoracic and colorectal cancer. *Health and Quality of Life Outcomes.* 2023;21(1):15.
19. Tavoli A, Tavoli Z, Montazeri A. The Relationship Between Emotional Functioning of the EORTC QLQ-C30 and A Measure of Anxiety and Depression (HADS) in Cancer Patients. *Int J Cancer Manag.* 2019;12(7):e94568.
20. Carduff E, Kendall M, Murray SA. Living and dying with metastatic bowel cancer: Serial in-depth interviews with patients. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2018;27(1).
21. Guillemin I, Darpelly M, Wong B, Ingelgård A, Griebisch I. Development of a disease conceptual model of patient experience with metastatic colorectal cancer: identification of the most salient symptoms and impacts. *J Cancer Surviv.* 2022:1-11.
22. Simon AE, Thompson MR, Flashman K, Wardle J. Disease stage and psychosocial outcomes in colorectal cancer. *Colorectal Dis.* 2009;11(1):19-25.
23. Vodermaier A, Linden W, MacKenzie R, Greig D, Marshall C. Disease stage predicts post-diagnosis anxiety and depression only in some types of cancer. *Br J Cancer.* 2011;105(12):1814-7.
24. Li J, Qin S, Xu R-H, Shen L, Xu J, Bai Y, et al. Effect of Fruquintinib vs Placebo on Overall Survival in Patients With Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: The FRESCO Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018;319(24):2486-96.
25. Hutchison Medi Pharma. Clinical Study Report - 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). 03. Februar 2023. 2023.
26. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *Oncologist.* 2008;13 Suppl 2:19-21.
27. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. Arzneimittel Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 6 des Gesetzes vom 19. Juli 2023 (BGBl. 2023 I Nr. 197) geändert worden ist. 2023.
28. Siena S, Peeters M, Van Cutsem E, Humblet Y, Conte P, Bajetta E, et al. Association of progression-free survival with patient-reported outcomes and survival: results from a randomised phase 3 trial of panitumumab. *British Journal of Cancer.* 2007;97(11):1469-74.
29. Cicero G, De Luca R, Dieli F. Progression-free survival as a surrogate endpoint of overall survival in patients with metastatic colorectal cancer. *Onco Targets Ther.* 2018;11:3059-63.
30. Gill S, Berry S, Biagi J, Butts C, Buyse M, Chen E, et al. Progression-free survival as a primary endpoint in clinical trials of metastatic colorectal cancer. *Curr Oncol.* 2011;18 Suppl 2(Suppl 2):S5-s10.

31. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). onkopedia leitlinien - Kolonkarzinom. Stand: Januar 2024. 2024a.
32. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO); Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie V-uSDDGfIMeVD. Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Regorafenib, veröffentlicht am 2. Januar 2014. Vorgangsnummer 2013-10-01-D-077, IQWiG Bericht Nr. 200. 2014.
33. European Medicines Agency (EMA). Lonsurf: EPAR - Product Information. Stand: 11.09.2023; [www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lonsurf-epar-product-information\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lonsurf-epar-product-information_en.pdf); letzter Zugriff am 21.09.2023. 2023a.
34. European Medicines Agency (EMA). Stivarga: EPAR - Product Information. Stand: 08.03.2023; [www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stivarga-epar-product-information\\_en.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/stivarga-epar-product-information_en.pdf); letzter Zugriff am 21.09.2023. . 2023b.
35. Sommeijer DW, Shi Q, Meyers JP, Sjoquist KM, Hoff PM, Seymour MT, et al. Prognostic value of early objective tumor response (EOTR) to first-line systemic therapy in metastatic colorectal cancer (mCRC): Individual patient data (IPD) meta-analysis of randomized trials from the ARCAD database. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(15\_suppl):3520-.
36. Takeda GmbH. Analysen FRESCO-2, Modul 4 A – Anhang 4-G. 2024.
37. Schwenkglenks M, Matter-Walstra K. Is the EQ-5D suitable for use in oncology? An overview of the literature and recent developments. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2016;16(2):207-19.
38. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V). Trifluridin/Tipiracil (neues Anwendungsgebiet: Kolorektalkarzinom, nach 2 Vortherapien, Kombination mit Bevacizumab). 15. Februar 2024. . 2024b.
39. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Trifluridin/Tipiracil (Neubewertung nach Fristablauf: metastasiertes kolorektales Karzinom). Stand: 01.10.2020. 2020.
40. Gelber RD, Goldhirsch A. A new endpoint for the assessment of adjuvant therapy in postmenopausal women with operable breast cancer. *J Clin Oncol*. 1986;4(12):1772-9.
41. Goldhirsch A, Gelber RD, Simes RJ, Glasziou P, Coates AS. Costs and benefits of adjuvant therapy in breast cancer: a quality-adjusted survival analysis. *J Clin Oncol*. 1989;7(1):36-44.
42. 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.
43. 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.
44. 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.

45. 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.
46. Robert Koch-Institut. Zentrum für Krebsregisterdaten - Krebs in Deutschland für 2019/2020. 2023.
47. Gheybi K, Buckley E, Vitry A, Roder D. Associations of advanced age with comorbidity, stage and primary subsite as contributors to mortality from colorectal cancer. *Front Public Health*. 2023;11:1101771.
48. Li J, Wang Z, Yuan X, Xu L, Tong J. The prognostic significance of age in operated and non-operated colorectal cancer. *BMC Cancer*. 2015;15:83.
49. Majek O, Gondos A, Jansen L, Emrich K, Holleczer B, Katalinic A, et al. Sex differences in colorectal cancer survival: population-based analysis of 164,996 colorectal cancer patients in Germany. *PLoS One*. 2013;8(7):e68077.
50. Quirt JS, Nanji S, Wei X, Flemming JA, Booth CM. Is there a sex effect in colon cancer? Disease characteristics, management, and outcomes in routine clinical practice. *Curr Oncol*. 2017;24(1):e15-e23.
51. Mangone L, Pinto C, Mancuso P, Ottone M, Bisceglia I, Chiaranda G, et al. Colon cancer survival differs from right side to left side and lymph node harvest number matter. *BMC Public Health*. 2021;21(1):906.
52. Meguid RA, Slidell MB, Wolfgang CL, Chang DC, Ahuja N. Is there a difference in survival between right- versus left-sided colon cancers? *Ann Surg Oncol*. 2008;15(9):2388-94.
53. Petrelli F, Tomasello G, Borghonovo K, Ghidini M, Turati L, Dallera P, et al. Prognostic Survival Associated With Left-Sided vs Right-Sided Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncology*. 2017;3(2):211-9.
54. Abancens M, Bustos V, Harvey H, McBryan J, Harvey BJ. Sexual Dimorphism in Colon Cancer. *Front Oncol*. 2020;10:607909.
55. Marks KM, West NP, Morris E, Quirke P. Clinicopathological, genomic and immunological factors in colorectal cancer prognosis. *Br J Surg*. 2018;105(2):e99-e109.
56. Rawla P, Sunkara T, Barsouk A. Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Prz Gastroenterol*. 2019;14(2):89-103.
57. Ashktorab H, Kupfer SS, Brim H, Carethers JM. Racial Disparity in Gastrointestinal Cancer Risk. *Gastroenterology*. 2017;153(4):910-23.
58. Carethers JM. Screening for colorectal cancer in African Americans: determinants and rationale for an earlier age to commence screening. *Dig Dis Sci*. 2015;60(3):711-21.
59. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American Journal of Clinical Oncology*. 1982;5(6).
60. Pietrantonio F, Miceli R, Rimassa L, Lonardi S, Aprile G, Mennitto A, et al. Estimating 12-week death probability in patients with refractory metastatic colorectal cancer: the Colon Life nomogram. *Ann Oncol*. 2017;28(3):555-61.
61. Skuja E, Gerina-Berzina A, Hegmane A, Zvirbule Z, Vecvagare E, Purkalne G. Duration of previous treatment as a prognostic factor in metastatic colorectal cancer treated with trifluridine/tipiracil. *Mol Clin Oncol*. 2018;8(5):699-702.
62. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10.

Revision, German Modification, Version 2023. Mit Aktualisierung vom 06.12.2022; <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2023/>; letzter Zugriff am 29.08.2023. 2022.

63. Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF, Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1, 2019, AWMF Registrierungsnummer: 021/007OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/>; letzter Zugriff am 15.06.2023. 2019.

64. Iacopetta B. Are there two sides to colorectal cancer? *Int J Cancer*. 2002;101(5):403-8.

65. Wittekind C. TNM: Klassifikation maligner Tumoren, 8. Auflage; <https://www.wiley-vch.de/de/fachgebiete/medizin-und-gesundheit/tnm-klassifikation-maligner-tumoren-978-3-527-34280-8>. 2017.

66. Paschke S, Jafarov S, Staib L, Kreuser ED, Maulbecker-Armstrong C, Roitman M, et al. Are Colon and Rectal Cancer Two Different Tumor Entities? A Proposal to Abandon the Term Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci*. 2018;19(9).

67. Powell AG, Wallace R, McKee RF, Anderson JH, Going JJ, Edwards J, Horgan PG. The relationship between tumour site, clinicopathological characteristics and cancer-specific survival in patients undergoing surgery for colorectal cancer. *Colorectal Dis*. 2012;14(12):1493-9.

68. Sugai T, Habano W, Jiao YF, Tsukahara M, Takeda Y, Otsuka K, Nakamura S. Analysis of molecular alterations in left- and right-sided colorectal carcinomas reveals distinct pathways of carcinogenesis: proposal for new molecular profile of colorectal carcinomas. *J Mol Diagn*. 2006;8(2):193-201.

69. Guerrero RM, Labajos VA, Ballena SL, Macha CA, Lezama MS, Roman CP, et al. Targeting BRAF V600E in metastatic colorectal cancer: where are we today? *Ecancermedicalscience*. 2022;16:1489.

70. Patelli G, Tosi F, Amatu A, Mauri G, Curaba A, Patanè DA, et al. Strategies to tackle RAS-mutated metastatic colorectal cancer. *ESMO Open*. 2021;6(3):100156.

71. Benvenuti S, Sartore-Bianchi A, Di Nicolantonio F, Zanon C, Moroni M, Veronese S, et al. Oncogenic activation of the RAS/RAF signaling pathway impairs the response of metastatic colorectal cancers to anti-epidermal growth factor receptor antibody therapies. *Cancer Res*. 2007;67(6):2643-8.

72. 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;369(11):1023-34.

73. Lièvre A, Bachet JB, Boige V, Cayre A, Le Corre D, Buc E, et al. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. *J Clin Oncol*. 2008;26(3):374-9.

74. Stintzing S, Miller-Phillips L, Modest DP, Fischer von Weikersthal L, Decker T, Kiani A, et al. Impact of BRAF and RAS mutations on first-line efficacy of FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab: analysis of the FIRE-3 (AIO KRK-0306) study. *Eur J Cancer*. 2017;79:50-60.

75. Taieb J, Le Malicot K, Shi Q, Penault-Llorca F, Bouché O, Tabernero J, et al. Prognostic Value of BRAF and KRAS Mutations in MSI and MSS Stage III Colon Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2017;109(5).

76. Cervantes A, Adam R, Roselló S, Arnold D, Normanno N, Taieb J, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023;34(1):10-32.

77. Halvorsen TB, Seim E. Association between invasiveness, inflammatory reaction, desmoplasia and survival in colorectal cancer. *J Clin Pathol.* 1989;42(2):162-6.
78. Koopman M, Kortman GA, Mekenkamp L, Ligtenberg MJ, Hoogerbrugge N, Antonini NF, et al. Deficient mismatch repair system in patients with sporadic advanced colorectal cancer. *Br J Cancer.* 2009;100(2):266-73.
79. Raut CP, Pawlik TM, Rodriguez-Bigas MA. Clinicopathologic features in colorectal cancer patients with microsatellite instability. *Mutat Res.* 2004;568(2):275-82.
80. Sun Q, Zhou J, Zhang Z, Guo M, Liang J, Zhou F, et al. Discovery of fruquintinib, a potent and highly selective small molecule inhibitor of VEGFR 1, 2, 3 tyrosine kinases for cancer therapy. *Cancer Biol Ther.* 2014;15(12):1635-45.
81. Ortiz-Morales MJ, Toledano-Fonseca M, Mena-Osuna R, Cano MT, Gómez-España A, Haba-Rodríguez JR, et al. Basal VEGF-A and ACE Plasma Levels of Metastatic Colorectal Cancer Patients Have Prognostic Value for First-Line Treatment with Chemotherapy Plus Bevacizumab. *Cancers (Basel).* 2022;14(13).
82. 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.
83. Martin J, Petrillo A, Smyth EC, Shaida N, Khwaja S, Cheow HK, et al. Colorectal liver metastases: Current management and future perspectives. *World J Clin Oncol.* 2020;11(10):761-808.
84. Adam R, Kitano Y. Multidisciplinary approach of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Gastroenterol Surg.* 2019;3(1):50-6.
85. Alberts SR. Update on the optimal management of patients with colorectal liver metastases. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2012;84(1):59-70.
86. Nordlinger B, Van Cutsem E, Gruenberger T, Glimelius B, Poston G, Rougier P, et al. Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel. *Ann Oncol.* 2009;20(6):985-92.
87. Holch JW, Demmer M, Lamersdorf C, Michl M, Schulz C, von Einem JC, et al. Pattern and Dynamics of Distant Metastases in Metastatic Colorectal Cancer. *Visceral Medicine.* 2017;33(1):70-5.
88. Rumpold H, Niedersüß-Beke D, Heiler C, Falch D, Wundsam HV, Metz-Gercek S, et al. Prediction of mortality in metastatic colorectal cancer in a real-life population: a multicenter explorative analysis. *BMC Cancer.* 2020;20(1):1149.
89. Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DG. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *British Medical Journal.* 2009;338:b1147.
90. Daniel CR, Shu X, Ye Y, Gu J, Raju GS, Kopetz S, Wu X. Severe obesity prior to diagnosis limits survival in colorectal cancer patients evaluated at a large cancer centre. *British Journal of Cancer.* 2016;114(1):103-9.
91. Renfro LA, Loupakis F, Adams RA, Seymour MT, Heinemann V, Schmoll H-J, et al. Body Mass Index Is Prognostic in Metastatic Colorectal Cancer: Pooled Analysis of Patients From First-Line Clinical Trials in the ARCAD Database. *Journal of Clinical Oncology.* 2016;34(2):144-50.
92. Walter V, Jansen L, Hoffmeister M, Ulrich A, Roth W, Blaker H, et al. Prognostic relevance of prediagnostic weight loss and overweight at diagnosis in patients with colorectal cancer. *American Journal of Clinical Nutrition.* 2016;104.



93. Gartlehner G, Moore CG. Direct versus indirect comparisons: a summary of the evidence. *Int J Technol Assess Health Care*. 2008;24(2):170-7.
94. Sutton A, Ades AE, Cooper N, Abrams K. Use of indirect and mixed treatment comparisons for technology assessment. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(9):753-67.
95. Salanti G, Marinho V, Higgins JPT. A case study of multiple-treatments meta-analysis demonstrates that covariates should be considered. *J Clin Epidemiol*. 2009;62(8):857-64.
96. Dasari A, Sobrero A, Yao J, Yoshino T, Schelman W, Yang Z, et al. FRESKO-2: a global Phase III study investigating the efficacy and safety of fruquintinib in metastatic colorectal cancer. *Future Oncol*. 2021;17(24):3151-62.
97. Clinicaltrials.gov (CT). A Study of Efficacy and Safety of Fruquintinib (HMPL-013) in Participants With Metastatic Colorectal Cancer (FRESKO-2). <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04322539>. 2023.
98. EU Clinical Trials Register (EUCTR). A Global, Multi Center, 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 (FRESKO-2). <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-000158-88/DE>. 2020.
99. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). Phase 3 study of fruquintinib in patients with refractory metastatic colorectal cancer. <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-000158-88-FR>. 2020.
100. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). A Study of Efficacy and Safety of Fruquintinib (HMPL-013) in Participants With Metastatic Colorectal Cancer FRESKO-2. <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04322539>. 2020.
101. International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP). A global, randomized, placebo-controlled phase 3 study of fruquintinib in patients with refractory metastatic colorectal cancer. <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2041200099>. 2021.
102. Hutchison Medi Pharma. Clinical Study Protocol, Amendment 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 (FRESKO-2). 24. Juni 2021. 2021.
103. Kröning H, Göhler T, Decker T, Grundeis M, Kojouharoff G, Lipke J, et al. Effectiveness, safety and quality of life of trifluridine/tipiracil in pretreated patients with metastatic colorectal cancer: Real-world data from the noninterventional TACTIC study in Germany. *International Journal of Cancer*. 2023;153(6):1227-40.
104. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). onkopedia leitlinien - Rektumkarzinom. Stand: April 2024. 2024b.
105. GKV-Spitzenverband. Erstattungsbeitragsverhandlungen nach § 130b SGB V. Regorafenib - Details zum Wirkstoff; [https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/arzneimittel/verhandlungen\\_nach\\_amnog/ebv\\_130b/wirkstoff\\_298179.jsp](https://www.gkv-spitzenverband.de/krankenversicherung/arzneimittel/verhandlungen_nach_amnog/ebv_130b/wirkstoff_298179.jsp); letzter Zugriff am 28.02.2024. 2016. 2016.
106. Costi R, Leonardi F, Zanoni D, Violi V, Roncoroni L. Palliative care and end-stage colorectal cancer management: the surgeon meets the oncologist. *World J Gastroenterol*. 2014;20(24):7602-21.
107. Bekaii-Saab TS. Proactive transitioning to third-line treatment in metastatic colorectal cancer. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2021;19 Suppl 3(1):5-7.

108. Chiorean EG, Nandakumar G, Fadelu T, Temin S, Alarcon-Rozas AE, Bejarano S, et al. Treatment of Patients With Late-Stage Colorectal Cancer: ASCO Resource-Stratified Guideline. *JCO Global Oncology*. 2020(6):414-38.
109. Fernández-Montes A, Grávalos C, Pericay C, Safont MJ, Benavides M, Élez E, et al. Current Options for Third-line and Beyond Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. Spanish TTD Group Expert Opinion. *Clinical Colorectal Cancer*. 2020;19(3):165-77.
110. Bekaii-Saab T, Kim R, Kim TW, O'Connor JM, Strickler JH, Malka D, et al. Third- or Later-line Therapy for Metastatic Colorectal Cancer: Reviewing Best Practice. *Clinical Colorectal Cancer*. 2019;18(1):e117-e29.
111. Gogtay NJ, Ranganathan P, Aggarwal R. Understanding estimands. *Perspect Clin Res*. 2021;12(2):106-12.
112. Anota A, Hamidou Z, Paget-Bailly S, Chibaudel B, Bascoul-Mollevi C, Auquier P, et al. Time to health-related quality of life score deterioration as a modality of longitudinal analysis for health-related quality of life studies in oncology: do we need RECIST for quality of life to achieve standardization? *Quality of Life Research*. 2015;24(1):5-18.
113. European Medicines Agency (EMA). ICH E9 (R1) addendum on estimands and sensitivity analysis in clinical trials to the guideline on statistical principles for clinical trials. Stand: 17. Februar 2020. 2020.
114. Pohl M BL, Behnisch R, Kirchner M, Krisam J, Sander A;. Estimands—a basic element for clinical trials. Part 29 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* 2021; 118: 883–8. DOI: 10.3238/arztebl.m2021.0373. 2021.
115. Walding A, Skaltsa K, Casamayor M, Rydén A. Time to deterioration of patient-reported outcomes in non-small cell lung cancer: exploring different definitions. *Qual Life Res*. 2022;31(8):2535-43.
116. 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 Med Res Methodol*. 2022;22(1):259.
117. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 7.0. vom 19.09.2023. 2023.

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 2016 November 04	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>21</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	lina gliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

<sup>21</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

**Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Datenbankname	Medline	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	16.05.2024	
Zeitsegment	Keine Einschränkungen	
Suchfilter	Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision); PubMed format	
Zeile	Suche	Treffer
#1	fruqintinib[tiab]	119
#2	fruzaqla[tiab] OR Elunate[tiab]	5
#3	"HMPL-013"[tiab] OR "HMPL 013"[tiab] OR HMPL013[tiab]	12
#4	"HMPL-013"[Supplementary Concept]	50
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	119
#6	"Colorectal Neoplasms"[Mesh]	245723
#7	colorec*[tiab]	203530
#8	cancer*[tiab] OR carcinom*[tiab] OR tumor*[tiab] OR tumour*[tiab] OR neoplasm*[tiab] OR adeno*[tiab] OR neoplasia*[tiab] OR malignan*[tiab]	4429193
#9	#7 AND #8	187089
#10	#6 OR #9	307864
#11	("randomized controlled trial"[pt] OR "controlled clinical trial"[pt] OR "randomized"[tiab] OR "placebo"[tiab] OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms:noexp] OR "randomly"[tiab] OR "trial"[ti]) NOT ("animals"[MeSH] NOT "humans"[MeSH])	1487020
#12	#5 AND #10 AND #11	<b>26</b>

Datenbankname	Cochrane Library	
Suchoberfläche	Cochrane	
Datum der Suche	16.05.2024	
Zeitsegment	Keine Einschränkungen	
Suchfilter	Kein Filter	
Zeile	Suche	Treffer
#1	fruqintinib:ti,ab,kw	73
#2	fruzaqla:ti,ab,kw OR Elunate:ti,ab,kw	1
#3	"HMPL-013":ti,ab,kw OR "HMPL 013":ti,ab,kw OR HMPL013:ti,ab,kw	3
#4	#1 OR #2 OR #3	73
#5	MeSH descriptor: [Colorectal Neoplasms] explode all trees	12720
#6	colorec*:ti,ab,kw	23774
#7	cancer*:ti,ab,kw OR carcinom*:ti,ab,kw OR tumor*:ti,ab,kw OR tumour*:ti,ab,kw OR neoplasm*:ti,ab,kw OR adeno*:ti,ab,kw OR neoplasia*:ti,ab,kw OR malignan*:ti,ab,kw	288995
#8	#6 AND #7	21105
#9	#5 OR #8	24469
#10	#4 AND #9	<b>59</b>

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	Embase	
Datum der Suche	16.05.2024	
Zeitsegment	Keine Einschränkungen	
Suchfilter	Filter für RCT nach Wong et al. 2006; max sen/pre	
Zeile	Suche	Treffer
#1	fruquintinib:ti,ab,kw	216
#2	fruzaqla:ti,ab,kw OR Elunate:ti,ab,kw	5
#3	'HMPL-013':ti,ab,kw OR 'HMPL 013':ti,ab,kw OR HMPL013:ti,ab,kw	13
#4	'fruquintinib'/exp	340
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	354
#6	'Colorectal Neoplasms'/exp	350486
#7	colorec*:ti,ab,kw	311791
#8	cancer*:ti,ab,kw OR carcinom*:ti,ab,kw OR tumor*:ti,ab,kw OR tumour*:ti,ab,kw OR neoplasm*:ti,ab,kw OR adeno*:ti,ab,kw OR neoplasia*:ti,ab,kw OR malignan*:ti,ab,kw	6065086
#9	#7 AND #8	285147
#10	#6 OR #9	366689
#11	'random*':ab,ti,kw OR 'placebo*':de,ab,ti,kw OR ((double NEXT/1 blind*):ab,ti,kw)	2361484
#12	#5 AND #10 AND #11	<b>82</b>

#### Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	linagliptin OR BI 1356
<b>Treffer</b>	169

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Studienregister	ClinicalTrials.gov (CT)
Internetadresse	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced">https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced</a>
Datum der Suche	16.05.2024
Suchstrategie	<b>Intervention:</b> fruquintinib OR fruzaqla OR Elunate OR "HMPL-013" OR "HMPL 013" OR HMPL013 <b>Condition:</b> "Colorectal Neoplasms" OR (colorectal AND (cancer OR cancers OR carcinoma OR carcinomas OR tumor OR tumors OR tumours OR tumour OR neoplasms OR adeno OR neoplasias OR malignancies)) <b>Study type:</b> Interventional Studies (Clinical Trials)
Treffer	<b>61</b>

Studienregister	EU Clinical Trials Register (EUCTR)
Internetadresse	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
Datum der Suche	16.05.2024
Suchstrategie	(fruquintinib OR fruzaqla OR Elunate OR "HMPL-013" OR "HMPL 013" OR HMPL013) AND ("Colorectal Neoplasms" OR (colorectal AND (cancer OR cancers OR carcinoma OR carcinomas OR tumor OR tumors OR tumours OR tumour OR neoplasms OR adeno OR neoplasias OR malignancies)))
Treffer	<b>1</b>

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)
Internetadresse	<a href="https://trialsearch.who.int/">https://trialsearch.who.int/</a>
Datum der Suche	16.05.2024
Suchstrategie	(fruquintinib OR fruzaqla OR Elunate OR "HMPL-013" OR "HMPL 013" OR HMPL013) AND ("Colorectal Neoplasms" OR (colorectal AND (cancer OR cancers OR carcinoma OR carcinomas OR tumor OR tumors OR tumours OR tumour OR neoplasms OR adeno OR neoplasias OR malignancies)))
Treffer	89 Einträge für <b>82</b> Studien

**Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

### Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Zitat	Ausschlussgrund
1	jRct 2021. A global, randomized, placebo-controlled phase 3 study of fruquintinib in patients with refractory metastatic colorectal cancer.	Duplikat zur Registersuche
2	Li, J., Guo, W., Bai, Y., Deng, Y., Yang, L., Chen, Z., Zhong, H., Xu, R., Pan, H., Shu, Y., Yuan, Y., Zhou, J., Xu, N., Liu, T., Ma, D., Wu, C., Cheng, Y., Xu, J., Chen, D., Li, W., Sun, S., Yu, Z., Cao, P., Shen, L., Chen, H., Wang, S., Wang, H., Fan, S., Guo, X., Wang, N., Han, R., Zhang, B. & Qin, S. 2020. Safety Profile and Adverse Events of Special Interest for Fruquintinib in Chinese Patients with Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: Analysis of the Phase 3 FRESCO Trial. <i>Advances in therapy</i> , 37, 4585-98	A1 – Patientenpopulation
3	Li, J., Qin, S., Xu, R. H., Shen, L., Xu, J., Bai, Y., Yang, L., Deng, Y., Chen, Z. D., Zhong, H., Pan, H., Guo, W., Shu, Y., Yuan, Y., Zhou, J., Xu, N., Liu, T., Ma, D., Wu, C., Cheng, Y., Chen, D., Li, W., Sun, S., Yu, Z., Cao, P., Chen, H., Wang, J., Wang, S., Wang, H., Fan, S., Hua, Y. & Su, W. 2018. Effect of Fruquintinib vs Placebo on Overall Survival in Patients With Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: The FRESCO Randomized Clinical Trial. <i>Jama</i> , 319, 2486-96	A1 – Patientenpopulation
4	Nct 2014. Study of Fruquintinib in Patients With Metastatic Colorectal Cancer	Duplikat zur Registersuche
5	Nct 2014. A Phase III Trial Evaluating Fruquintinib Efficacy and Safety in 3+ Line Colorectal Cancer Patients (FRESCO)	Duplikat zur Registersuche
6	Nct 2020. A Study of Efficacy and Safety of Fruquintinib (HMPL-013) in Participants With Metastatic Colorectal Cancer.	Duplikat zur Registersuche
7	Qin, S., Li, J., Bai, Y., Deng, Y., Yang, L., Xu, R. H., Zhong, H., Chen, Z., Pan, H., Guo, W., Shu, Y., Xu, J., Peng, C., Chen, Y., Li, H., Wang, N., Guo, X., Peng, M., Fan, S. & Shen, L. 2021. Quality-adjusted survival in patients with metastatic colorectal cancer treated with fruquintinib in the FRESCO trial. <i>Future oncology (London, England)</i> , 17, 1923-31.	A1 – Patientenpopulation
8	Qin, S., Xu, R. H., Shen, L., Xu, J., Bai, Y., Yang, L., Deng, Y., Chen, Z. D., Zhong, H., Pan, H., Guo, W., Shu, Y., Yuan, Y., Zhou, J., Xu, N., Liu, T., Ma, D., Wu, C., Cheng, Y., Chen, D., Li, W., Sun, S., Yu, Z., Cao, P., Chen, H., Wang, J., Wang, S., Wang, H., Wang, N., Zhang, B., Zhang, Q., Su, W., Guo, X. & Li, J. 2021. Subgroup Analysis by Liver Metastasis in the FRESCO Trial Comparing Fruquintinib versus Placebo Plus Best Supportive Care in Chinese Patients with Metastatic Colorectal Cancer. <i>Oncotargets and therapy</i> , 14, 4439-50.	A1 – Patientenpopulation



Nr.	Zitat	Ausschlussgrund
9	Xu, R., Qin, S., Guo, W., Bai, Y., Deng, Y., Yang, L., Chen, Z., Zhong, H., Pan, H., Shu, Y., Yuan, Y., Zhou, J., Xu, N., Liu, T., Ma, D., Wu, C., Cheng, Y., Xu, J., Chen, D., Li, W., Sun, S., Yu, Z., Cao, P., Li, J., Chen, H., Wang, J., Wang, S., Wang, H., Wang, N., Zhang, B., Han, R., Su, W., Guo, X. & Li, J. 2021. Subgroup analysis by prior anti-VEGF or anti-EGFR target therapy in FRESCO, a randomized, double-blind, Phase III trial. <i>Future oncology (London, England)</i> , 17, 1339-50.	A1 – Patientenpopulation
10	Xu, R. H., Li, J., Bai, Y., Xu, J., Liu, T., Shen, L., Wang, L., Pan, H., Cao, J., Zhang, D., Fan, S., Hua, Y. & Su, W. 2017. Safety and efficacy of fruquintinib in patients with previously treated metastatic colorectal cancer: a phase Ib study and a randomized double-blind phase II study. <i>Journal of hematology &amp; oncology</i> , 10, 22.	A1 – Patientenpopulation

**Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

CT					
Nr.	ID	Titel	Jahr	URL	Einschluss bzw. Ausschlussgrund
1	NCT04695470	Phase II Trial of Fruquintinib With Sintilimab in Treating Selected Refractory Metastatic Colorectal Cancer Patients	2021	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04695470">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04695470</a>	A2 - Intervention
2	NCT04866108	A Phase II Study of Fruquintinib Combined With Capecitabine as First-line Treatment for Advanced Metastatic Colorectal Cancer Unsuitable for Intravenous Chemotherapy	2021	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04866108">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04866108</a>	A1 - Patientenpopulation
3	NCT05511051	A Prospective Multi-centered Randomized Controlled Trial on Fruquintinib in Combination With HAIC in the Treatment of Liver Metastatic Colorectal Cancer After Failure of Second-line Systematic Therapy	2022	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05511051">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05511051</a>	A2 - Intervention
4	NCT04483219	tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) + AntiAntibody in TKI-responded Microsatellite Stability /Proficient Mismatch Repair (MSS/pMMR) Metastatic Colorectal Adenocarcinoma	2020	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04483219">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04483219</a>	A1 - Patientenpopulation
5	NCT05016869	Fruquintinib Plus Capecitabine as Maintenance Treatment of RAS / BRAF Wildtype Metastatic Colorectal Cancer	2021	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05016869">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05016869</a>	A2 - Intervention
6	NCT05279677	FMT Combined With Immune Checkpoint Inhibitor and TKI in the Treatment of CRC Patients With Advanced Stage	2022	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05279677">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05279677</a>	A2 - Intervention
7	NCT04179084	Phase II Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fruquintinib Plus Sintilimab as Third-line Therapy for Colorectal Cancer	2019	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04179084">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04179084</a>	A2 - Intervention
8	NCT05522738	Safety and Efficacy of Fruquintinib+FOLFIRI in RAS-mutated Metastatic Colorectal Cancer	2022	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05522738">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05522738</a>	A2 - Intervention

CT					
Nr.	ID	Titel	Jahr	URL	Einschluss bzw. Ausschlussgrund
9	NCT04582981	Fruquintinib and Raltitrexed Versus Fruquintinib Monotherapy in Advanced Colorectal Cancer	2020	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04582981">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04582981</a>	A2 - Intervention
10	NCT04948034	The Combination of Fruquintinib, Tislelizumab and Stereotactic Ablative Radiotherapy in Metastatic Colorectal Cancer(RIFLE)	2021	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04948034">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04948034</a>	A5 - Studiendesign
11	NCT05555901	The Efficacy and Safety of Fruquintinib Plus Chemotherapy as Second-line Treatment in Metastatic Colorectal Cancer	2022	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05555901">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05555901</a>	A2 - Intervention
12	NCT05634590	The Efficacy and Safety of Fruquintinib Plus FOLFIRI/FOLFOX as Second-line Treatment in Patients With RAS-mutant Metastatic Colorectal Cancer	2022	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05634590">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05634590</a>	A2 - Intervention
13	NCT05451719	Fruquintinib Plus Capecitabine Versus Capecitabine as Maintenance Therapy for Metastatic Colorectal Cancer After First-line Chemotherapy	2022	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05451719">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05451719</a>	A2 - Intervention
14	NCT05435313	Fruquintinib Combined With Tislelizumab and HAIC in Patients With Advanced Colorectal Liver Metastases Cancer Who Failed Standard Therapy	2022	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05435313">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05435313</a>	A2 - Intervention
15	NCT05771181	Vitamin E Combined With Fruquintinib and Tislelizumab in Microsatellite Stabilized Metastatic Colorectal Cancer Patients	2023	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05771181">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05771181</a>	A2 - Intervention
16	NCT06010888	Fruquintinib With mFOLFOX6/FOLFIRI as First-Line Therapy for Conversion Surgery in mCRC	2023	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06010888">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06010888</a>	A1 - Patientenpopulation
17	NCT06218888	A Phase II Clinical Study of the Efficacy and Safety of Tislelizumab Combined With Fruquintinib and Chidamide in the Treatment of Unresectable or Advanced Microsatellite Stabilized (MSS/pMMR) Colorectal Cancer With Liver Metastases	2024	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06218888">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06218888</a>	A2 - Intervention
18	NCT03977090	Geptanolimab(GB226) Combined With Fruquintinib in the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer	2019	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03977090">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03977090</a>	A2 - Intervention
19	NCT06255379	Study of Fruquintinib Combined With Tega fur Gimeracil Oteracil in Patients With Metastatic Colorectal Cancer	2024	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06255379">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06255379</a>	A2 - Intervention
20	NCT05575635	Neoadjuvant Treatment of Fruquintinib Combined With Concurrent Chemoradiotherapy for LARC	2022	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05575635">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05575635</a>	A2 - Intervention
21	NCT04924179	Tislelizumab Combined With Fruquintinib and SBRT as Athird-line and Posterior Line Treatment in Patients With Advanced CRC	2021	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04924179">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04924179</a>	A2 - Intervention

CT					
Nr.	ID	Titel	Jahr	URL	Einschluss bzw. Ausschlussgrund
22	NCT06168786	Cadonilimab Combined With Fruquintinib and SBRT as Athird-line and Posterior Line Treatment in Patients With MSS CRC	2023	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06168786">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06168786</a>	A2 - Intervention
23	NCT05842525	Fruquintinib Plus FOLFIRI in RAS-mutated Metastatic Colorectal Cancer	2023	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05842525">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05842525</a>	A2 - Intervention
24	NCT01975077	A Phase Ib Study of Fruquintinib in 3rd Line mCRC	2013	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT01975077">https://clinicaltrials.gov/study/NCT01975077</a>	A3 - Vergleichstherapie
25	NCT02314819	A Phase III Trial Evaluating Fruquintinib Efficacy and Safety in 3+ Line Colorectal Cancer Patients (FRESCO)	2014	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02314819">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02314819</a>	A1 - Patientenpopulation
26	NCT02196688	Study of Fruquintinib in Patients With Metastatic Colorectal Cancer	2014	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT02196688">https://clinicaltrials.gov/study/NCT02196688</a>	A1 - Patientenpopulation
27	NCT04577963	A Study of Fruquintinib in Combination With Tislelizumab in Advanced Solid Tumors	2020	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04577963">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04577963</a>	A2 - Intervention
28	NCT04322539	A Study of Efficacy and Safety of Fruquintinib (HMPL-013) in Participants With Metastatic Colorectal Cancer	2020	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04322539">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04322539</a>	eingeschlossen
29	NCT03251378	A Multi-Center, Open-Label Study of Fruquintinib in Solid Tumors, Colorectal, and Breast Cancer	2017	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT03251378">https://clinicaltrials.gov/study/NCT03251378</a>	A3 - Vergleichstherapie
30	NCT05368805	Fruquintinib DDI Study With P-gp and BCRP Substrates	2022	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05368805">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05368805</a>	A1 - Patientenpopulation
31	NCT05565417	Study of the Monoclonal Antibody IMT-009 in Patients With Advanced Solid Tumors or Lymphomas	2022	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05565417">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05565417</a>	A2 - Intervention
32	NCT06356597	Tislelizumab With Fruquintinib, Metronidazole, in Mismatch Repair-proficient or Microsatellite Stability , Advanced Colorectal Cancer: a Multicenter, Single Arm, Clinical Trial	2024	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06356597">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06356597</a>	A5 - Studiendesign
33	NCT05954429	A Study to Explore the Third-line Treatment of Fruquintinib Combined With Serplulimab in Advanced Non-isolated Hepatic Metastatic Colorectal Cancer: a Single-center, Phase 2 Study	2023	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05954429">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05954429</a>	A2 - Intervention
34	NCT05659290	Alternating Treatment With Fruquintinib and Bevacizumab Plus Capecitabine as Maintenance Therapy After First-Line Treatment in Metastatic Colorectal Cancer	2022	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05659290">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05659290</a>	A2 - Intervention
35	NCT06199232	Targeted Treatment Plus Tislelizumab and HAIC for Advanced CRCLM Failed From Standard Systemic Treatment	2024	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06199232">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06199232</a>	A2 - Intervention

CT					
Nr.	ID	Titel	Jahr	URL	Einschluss bzw. Ausschlussgrund
36	NCT05406206	Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy With Fruquintinib for Colorectal Cancer Liver Metastases As Third-line Therapy	2022	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05406206">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05406206</a>	A5 - Studiendesign
37	NCT04733963	Fruquintinib Plus Capecitabine Versus Bevacizumab Plus Capecitabine as Maintenance Therapy Following First-line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer	2021	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04733963">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04733963</a>	A2 - Intervention
38	NCT06356584	Sintilimab Combined With Fruquintinib/Regorafenib ± Radiotherapy for Third-line Treatment of Advanced Metastatic Colorectal Cancer	2024	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06356584">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06356584</a>	A2 - Intervention
39	NCT06115733	Study of Fruquintinib Combined With Capecitabine First-line Maintenance in the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer	2023	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06115733">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06115733</a>	A2 - Intervention
40	NCT04296019	Fruquintinib as a Maintenance Therapy Following First-line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer	2020	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04296019">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04296019</a>	A1 - Patientenpopulation
41	NCT05278351	Tislelizumab Plus Cetuximab and Irinotecan vs Third-line Standardre in Refractory mCRC	2022	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05278351">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05278351</a>	A2 - Intervention
42	NCT06148402	Fruquintinib Plus Camrelizumab and Capecitabine as Salvage Therapy After Progression on FOLFOXIRI-based First-line Treatment in Patients With Unresectable/Metastatic Colorectal Cancer	2023	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06148402">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06148402</a>	A2 - Intervention
43	NCT05004831	Fruquintinib Combined With TAS-102 in the Treatment of Patients With Advanced Metastatic CRC	2021	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05004831">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05004831</a>	A2 - Intervention
44	NCT04989855	Fruquintinib Plus PD-1 Antibody in pMMR / MSS Locally Advanced Rectal Cancer (LARC) With High Immune Score	2021	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04989855">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04989855</a>	A2 - Intervention
45	NCT05690035	Tislelizumab Combined With Fruquintinib for Metastatic pMMR/MSS Colorectal Cancer	2023	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05690035">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05690035</a>	A2 - Intervention
46	NCT06018714	Efficacy of Modified Fruquintinib in Colorectal Cancer Liver Metastases: A Phase II Study	2023	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06018714">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06018714</a>	A1 - Patientenpopulation
47	NCT06199973	Injection of SHR-A1811 Versus Physician Choiced Treatment in Patients With Advanced Colorectal Cancer Who Had Failed to Respond to Oxaliplatin, 5-fu, and Irinotecan	2024	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06199973">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06199973</a>	A2 - Intervention
48	NCT06118762	Clinical Study of Fruquintinib Combined With Raltitrexed in the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer	2023	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06118762">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06118762</a>	A2 - Intervention
49	NCT05292417	Radiotherapy in Combination With Sintilimab, GM-CSF and Fruquintinib in Patients With MSS mCRC	2022	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05292417">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05292417</a>	A2 - Intervention

CT					
Nr.	ID	Titel	Jahr	URL	Einschluss bzw. Ausschlussgrund
50	NCT04866862	Fruquintinib Combined With Camrelizumab in Non MSI-H/dMMR Refractory Colorectal Cancer	2021	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04866862">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04866862</a>	A2 - Intervention
51	NCT05447715	Fruquintinib Sequential BEV+FOLFIRI vs. BEV+FOLFIRI Sequential Fruquintinib in Metastatic Colorectal Cancer	2022	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05447715">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05447715</a>	A2 - Intervention
52	NCT05763927	Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Rectal Cancer With Fruquintinib, Toripalimab and SRT	2023	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05763927">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05763927</a>	A2 - Intervention
53	NCT05747716	SBRT Combined With Fruquintinib Plus PD-1/CTLA-4 Antibody for Third-line Treatment in mCRC	2023	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05747716">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05747716</a>	A2 - Intervention
54	NCT06347198	Oral Inulin in Combination With Fruquintinib Plus Sintilimab as Third- or Further-line Treatment in Metastatic Colorectal Cancer	2024	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06347198">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06347198</a>	A2 - Intervention
55	NCT06234007	Short-course Radiotherapy Followed by Fruquintinib Plus Adebrelimab and CAPOX in the Full Course Neoadjuvant Treatment of Locally Advanced Rectal Cancer: a Multicenter, Single-arm, Open-label Study	2024	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06234007">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06234007</a>	A5 - Studiendesign
56	NCT04446091	A Clinical Study of Exploring Camrelizumab in the Treatment of Colorectal Mucinous Adenocarcinoma(MAC)	2020	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT04446091">https://clinicaltrials.gov/study/NCT04446091</a>	A2 - Intervention
57	NCT05928312	Fruquintinib Combined With Chemotherapy as Third-line /Third-line+ Treatment in Advanced Colorectal Cancer	2023	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05928312">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05928312</a>	A2 - Intervention
58	NCT06195670	Clinical Study of Short-course Radiotherapy Followed by Fruquintinib Plus Sintilimab vs Bevacizumab Plus Capecitabine as First Line Treatment in Advanced mCRC	2024	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT06195670">https://clinicaltrials.gov/study/NCT06195670</a>	A1 - Patientenpopulation
59	NCT05025631	A Phase II Study on Dose Optimization of Fruquintinib in Elderly mCRC Patients Refractory to Standard Treatment ( DOFEMCRC)	2021	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05025631">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05025631</a>	A5 - Studiendesign
60	NCT05661357	Disitamab Vedotin Combined With Fruquintinib for mCRC With HER2 Expression	2022	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05661357">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05661357</a>	A2 - Intervention
61	NCT05004441	Fruquintinib Combined With mFOLFOX6/FOLFIRI in First-line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer	2021	<a href="https://clinicaltrials.gov/study/NCT05004441">https://clinicaltrials.gov/study/NCT05004441</a>	A2 - Intervention

EUCTR					
Nr.	ID	Titel	Jahr	URL	Einschluss bzw. Ausschlussgrund
1	2020-000158-88	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 wit	2020	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000158-88">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000158-88</a>	eingeschlossen

ICTRP					
Nr.	ID	Titel	Jahr	URL	Einschluss bzw. Ausschlussgrund
1	ChiCTR2300078208	A single-arm, single-center, Phase II clinical study of sequential low-dose fruquintinib combined with trifluridine pipyrimidine for third-line treatment of metastatic colorectal cancer	2023	<a href="https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=212588">https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=212588</a>	A5 - Studiendesign
2	ChiCTR2100048528	An exploratory study on optimizing the administration time of fruquintinib combined with camrelizumab in the third-line treatment of MSS late colorectal cancer	2021	<a href="http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=129797">http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=129797</a>	A5 - Studiendesign
3	ChiCTR2300078241	Efficacy and safety study of fruquintinib combined with TAS-102 in the third-line treatment of advanced colorectal cancer	2023	<a href="https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=205683">https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=205683</a>	A2 - Intervention
4	Nct04695470	Phase II Trial of Fruquintinib With Sintilimab in Treating Selected Refractory Metastatic Colorectal Cancer Patients	2021	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04695470">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04695470</a>	A2 - Intervention
5	Nct05406206	Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy With Fruquintinib for Colorectal Cancer Liver Metastases As Third-line Therapy	2022	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05406206">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05406206</a>	A5 - Studiendesign
6	Nct04866108	A Phase II Study of Fruquintinib Combined With Capecitabine as First-line Treatment for Advanced Metastatic Colorectal Cancer Unsuited for Intravenous Chemotherapy	2021	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04866108">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04866108</a>	A1 - Patientenpopulation
7	Nct05016869	Fruquintinib Plus Capecitabine as Maintenance Treatment of RAS / BRAF Wild-type Metastatic Colorectal Cancer	2021	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05016869">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05016869</a>	A2 - Intervention
8	Nct05279677	FMT Combined With Immune Checkpoint Inhibitor and TKI in the Treatment of CRC Patients With Advanced Stage	2022	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05279677">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05279677</a>	A2 - Intervention
9	Nct04179084	Phase II Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fruquintinib Plus Sintilimab as Third-line Therapy for Colorectal Cancer	2019	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04179084">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04179084</a>	A2 - Intervention
10	Nct05522738	Safety and Efficacy of Fruquintinib+FOLFIRI in RAS-mutated Metastatic Colorectal Cancer	2022	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05522738">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05522738</a>	A2 - Intervention

<b>ICTRP</b>					
<b>Nr.</b>	<b>ID</b>	<b>Titel</b>	<b>Jahr</b>	<b>URL</b>	<b>Einschluss bzw. Ausschlussgrund</b>
11	Nct04582981	Fruquintinib and Raltitrexed Versus Fruquintinib Monotherapy in Advanced Colorectal Cancer	2020	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04582981">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04582981</a>	A2 - Intervention
12	Nct04948034	The Combination of Fruquintinib, Tislelizumab and Stereotactic Ablative Radiotherapy in Metastatic Colorectal Cancer(RIFLE)	2021	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04948034">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04948034</a>	A5 - Studiendesign
13	Nct05634590	The Efficacy and Safety of Fruquintinib Plus FOLFIRI/FOLFOX as Second-line Treatment in Patients With RAS-mutant Metastatic Colorectal Cancer	2022	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05634590">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05634590</a>	A2 - Intervention
14	Nct05555901	The Efficacy and Safety of Fruquintinib Plus Chemotherapy as Second-line Treatment in Metastatic Colorectal Cancer	2022	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05555901">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05555901</a>	A2 - Intervention
15	Nct05451719	Fruquintinib Plus Capecitabine Versus Capecitabine as Maintenance Therapy for Metastatic Colorectal Cancer After First-line Chemotherapy	2022	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05451719">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05451719</a>	A2 - Intervention
16	Nct05435313	Fruquintinib Combined With Tislelizumab and HAIC in Patients With Advanced Colorectal Liver Metastases Cancer Who Failed Standard Therapy	2022	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05435313">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05435313</a>	A2 - Intervention
17	Nct06010888	Fruquintinib With mFOLFOX6/FOLFIRI as First-Line Therapy for Conversion Surgery in mCRC	2023	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06010888">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06010888</a>	A1 - Patientenpopulation
18	Nct06202417	Fruquintinib in Refractory Metastatic Colorectal Cancer: A Real-world Study	2024	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06202417">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06202417</a>	A5 - Studiendesign
19	ChiCTR200038227	Clinical study of cetuximab combined with fruquintinib in the third-line treatment of RAS/BRAF wild-type colorectal cancer	2020	<a href="http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=60967">http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=60967</a>	A2 - Intervention
20	Nct06255379	Study of Fruquintinib Combined With Tegafur Gimeracil Oteracil in Patients With Metastatic Colorectal Cancer	2024	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06255379">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06255379</a>	A2 - Intervention
21	Nct06031376	Fruquintinib With PD-1 Inhibitors Versus TAS-102 With Bevacizumab in Late-Line mCRC	2023	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06031376">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06031376</a>	A5 - Studiendesign
22	Nct06011330	Fruquintinib Plus PD-1 in Refractory MSS Metastatic Colorectal Cancer	2023	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06011330">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06011330</a>	A5 - Studiendesign
23	Nct05842525	Fruquintinib Plus FOLFIRI in RAS-mutated Metastatic Colorectal Cancer	2023	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05842525">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05842525</a>	A2 - Intervention
24	ChiCTR2400082271	The application of CTC in the treatment of advanced colorectal cancer patients with Fruquintinib	2024	<a href="https://www.chictr.org.cn/show">https://www.chictr.org.cn/show</a>	A2 - Intervention



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

ICTRP					
Nr.	ID	Titel	Jahr	URL	Einschluss bzw. Ausschlussgrund
				wproj.html?proj=224420	
25	Nct01975077	A Phase Ib Study of Fruquintinib in 3rd Line mCRC	2013	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01975077">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01975077</a>	A3 - Vergleichstherapie
26	Nct02314819	A Phase III Trial Evaluating Fruquintinib Efficacy and Safety in 3+ Line Colorectal Cancer Patients (FRESCO)	2014	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02314819">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02314819</a>	A1 - Patientenpopulation
27	Nct02196688	Study of Fruquintinib in Patients With Metastatic Colorectal Cancer	2014	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02196688">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02196688</a>	A1 - Patientenpopulation
28	Euctr2020-000158-88-Fr	Phase 3 study of fruquintinib in patients with refractory metastatic colorectal cancer	2020	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000158-88">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-000158-88</a>	eingeschlossen
29	Nct04322539	A Study of Efficacy and Safety of Fruquintinib (HMPL-013) in Participants With Metastatic Colorectal Cancer	2020	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04322539">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04322539</a>	eingeschlossen
30	Nct03251378	A Multi-Center, Open-Label Study of Fruquintinib in Solid Tumors, Colorectal, and Breast Cancer	2017	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03251378">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03251378</a>	A3 - Vergleichstherapie
31	Nct05368805	Fruquintinib DDI Study With P-gp and BCRP Substrates	2022	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05368805">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05368805</a>	A1 - Patientenpopulation
32	Nct04924179	Tislelizumab Combined With Fruquintinib and SBRT as Athird-line and Posterior Line Treatment in Patients With Advanced CRC	2021	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04924179">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04924179</a>	A2 - Intervention
33	Nct06168786	Cadonilimab Combined With Fruquintinib and SBRT as Athird-line and Posterior Line Treatment in Patients With MSS CRC	2023	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06168786">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06168786</a>	A2 - Intervention
34	Nct05565417	Study of the Monoclonal Antibody IMT-009 in Patients With Advanced Solid Tumors or Lymphomas	2022	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05565417">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05565417</a>	A2 - Intervention
35	ChiCTR2300077712	A single-arm, single-center, observational study of Fruquintinib combined with CAPEOX as neoadjuvant treatment in locally advanced colorectal cancer	2023	<a href="https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=211612">https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=211612</a>	A5 - Studiendesign
36	Nct05954429	A Study to Explore the Third-line Treatment of Fruquintinib Combined With Serplulimab in Advanced Non-isolated Hepatic Metastatic Colorectal Cancer: a Single-center, Phase 2 Study	2023	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05954429">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05954429</a>	A2 - Intervention

<b>ICTRP</b>					
<b>Nr.</b>	<b>ID</b>	<b>Titel</b>	<b>Jahr</b>	<b>URL</b>	<b>Einschluss bzw. Ausschlussgrund</b>
37	Nct05659290	Alternating Treatment With Fruquintinib and Bevacizumab Plus Capecitabine as Maintenance Therapy After First-Line Treatment in Metastatic Colorectal Cancer	2022	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05659290">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05659290</a>	A2 - Intervention
38	ChiCTR2200065303	A single-arm, prospective, exploratory clinical study of fruquintinib plus candonilimab in advanced colorectal cancer	2022	<a href="https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=183715">https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=183715</a>	A5 - Studiendesign
39	Nct04431791	Real World Study of Regorafenib Versus Fruquintinib in Colorectal Cancer	2020	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04431791">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04431791</a>	A5 - Studiendesign
40	ChiCTR2200059280	Clinical trail of fruquintinib combined with standard chemotherapy in the treatment of metastatic colorectal cancer	2022	<a href="https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=162620">https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=162620</a>	A2 - Intervention
41	Nct06356584	Sintilimab Combined With Fruquintinib/Regorafenib ± Radiotherapy for Third-line Treatment of Advanced Metastatic Colorectal Cancer	2024	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06356584">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06356584</a>	A2 - Intervention
42	ChiCTR2100047021	A randomized, controlled, multicenter clinical trial of Fruquintinib combined with TAS-102 with Fruquintinib in the treatment of advanced metastatic colorectal cancer with standard treatment failure	2021	<a href="http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=127730">http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=127730</a>	A2 - Intervention
43	ChiCTR2400082391	The Study of HIFU Combined With PD-1 Inhibitor and fruquintinib in MSS liver metastatic colorectal cancer	2024	<a href="https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=223353">https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=223353</a>	A2 - Intervention
44	JPRN-jRCT2041200099	A global, randomized, placebo-controlled phase 3 study of fruquintinib in patients with refractory metastatic colorectal cancer	2021	<a href="https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2041200099">https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCT2041200099</a>	eingeschlossen
45	Nct05004831	Fruquintinib Combined With TAS-102 in the Treatment of Patients With Advanced Metastatic CRC	2021	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05004831">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05004831</a>	A2 - Intervention
46	Nct06018714	Efficacy of Modified Fruquintinib in Colorectal Cancer Liver Metastases: A Phase II Study	2023	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06018714">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06018714</a>	A1 - Patientenpopulation
47	Nct05690035	Tislelizumab Combined With Fruquintinib for Metastatic pMMR/MSS Colorectal Cancer	2023	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05690035">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05690035</a>	A2 - Intervention
48	Nct04296019	Fruquintinib as a Maintenance Therapy Following First-line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer	2020	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04296019">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04296019</a>	A1 - Patientenpopulation
49	ChiCTR2300079171	A single-arm, open-label phase II clinical study of Fruquintinib combined with XELOX regimen in the treatment of colorectal liver metastases	2023	<a href="https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=214951">https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=214951</a>	A5 - Studiendesign
50	Nct04866862	Fruquintinib Combined With Camrelizumab in Non MSI-H/dMMR Refractory Colorectal Cancer	2021	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04866862">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04866862</a>	A2 - Intervention

ICTRP					
Nr.	ID	Titel	Jahr	URL	Einschluss bzw. Ausschlussgrund
51	Nct05292417	Radiotherapy in Combination With Sintilimab,GM-CSF and Fruquintinib in Patients With MSS mCRC	2022	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05292417">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05292417</a>	A2 - Intervention
52	ChiCTR2200056448	KEEP-G06A prospective, open, single-center, single-arm phase II study of Sintilimab combined with Fruquintinib and Fecal Microbiota Transplantation(FMT) in the treatment of Non-MSI-H/dMMR advanced colorectal cancer	2022	<a href="https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=149504">https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=149504</a>	A5 - Studiendesign
53	Nct06118762	Clinical Study of Fruquintinib Combined With Raltitrexed in the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer	2023	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06118762">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06118762</a>	A2 - Intervention
54	ChiCTR2000028965	A prospective, single-arm phase II clinical study of Toripalimab combined with Fruquintinib in the treatment of pMMR /MSS relapsed and refractory advanced colorectal cancer	2020	<a href="http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=46934">http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=46934</a>	A5 - Studiendesign
55	ChiCTR2300079228	Fruquintinib combined with XELOX and PD-1 inhibitor in the conversion treatment for initially unresectable colorectal cancer :An Observational clinical study	2023	<a href="https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=215317">https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=215317</a>	A5 - Studiendesign
56	ChiCTR2100051400	A case-control study of Fruquintinib combined with anti-PD-1 versus PD-1 in the treatment of metastatic colon cancer (a randomized, open-label phase II clinical trial)	2021	<a href="http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=134197">http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=134197</a>	A5 - Studiendesign
57	Nct06195514	Expanded Access to TAK-113 for Adults With Metastatic Colorectal Cancer (mCRC)	2023	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06195514">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06195514</a>	A5 - Studiendesign
58	ChiCTR2300070163	To evaluate the safety and efficacy of fruquintinib combined with standard chemotherapy in the second-line treatment of advanced colorectal cancer after failure of first-line standard bevacizumab: a single-arm, prospective, exploratory clinical study	2023	<a href="https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=183881">https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=183881</a>	A5 - Studiendesign
59	Nct05447715	Fruquintinib Sequential BEV+FOLFIRI vs. BEV+FOLFIRI Sequential Fruquintinib in Metastatic Colorectal Cancer	2022	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05447715">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05447715</a>	A2 - Intervention
60	ChiCTR2400082593	A real-world study of fruquintinib in the cross-line treatment of metastatic colorectal cancer	2024	<a href="https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=225322">https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=225322</a>	A5 - Studiendesign
61	Nct06195670	Clinical Study of Short-course Radiotherapy Followed by Fruquintinib Plus Sintilimab vs Bevacizumab Plus Capecitabine as First Line Treatment in Advanced mCRC	2023	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06195670">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06195670</a>	A1 - Patientenpopulation
62	Nct05928312	Fruquintinib Combined With Chemotherapy as Third-line /Third-line+ Treatment in Advanced Colorectal Cancer	2023	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05928312">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05928312</a>	A2 - Intervention

<b>ICTRP</b>					
<b>Nr.</b>	<b>ID</b>	<b>Titel</b>	<b>Jahr</b>	<b>URL</b>	<b>Einschluss bzw. Ausschlussgrund</b>
63	Nct05004441	Fruquintinib Combined With mFOLFOX6/FOLFIRI in First-line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer	2021	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05004441">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05004441</a>	A2 - Intervention
64	Nct05661357	Disitamab Vedotin Combined With Fruquintinib for mCRC With HER2 Expression	2022	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05661357">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05661357</a>	A2 - Intervention
65	ChiCTR2400083670	Study to evaluate the efficacy and safety of fruquintinib as maintenance therapy after second-line treatment in patients with advanced colorectal cancer	2024	<a href="https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=203614">https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=203614</a>	A1 - Patientenpopulation
66	Nct05025631	A Phase II Study on Dose Optimization of Fruquintinib in Elderly mCRC Patients Refractory to Standard Treatment(DOFEMCRC)	2021	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05025631">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05025631</a>	A5 - Studiendesign
67	Nct05511051	A Prospective Multi-centered Randomized Controlled Trial on Fruquintinib in Combination With HAIC in the Treatment of Liver Metastatic Colorectal Cancer After Failure of Second-line Systematic Therapy	2022	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05511051">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05511051</a>	A2 - Intervention
68	Nct06169202	A Study of Fruquintinib in Combination With Irinotecan and Capecitabine for the Second-line Treatment of Patients	2023	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06169202">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06169202</a>	A5 - Studiendesign
69	Nct05993702	TAS-102 in Combination With Regorafenib or Fruquintinib for Third-line and Above Advanced Colorectal Cancer	2023	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05993702">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05993702</a>	A5 - Studiendesign
70	Nct03977090	Geptanolimab(GB226) Combined With Fruquintinib in the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer	2019	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03977090">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03977090</a>	A2 - Intervention
71	Nct06356597	Tislelizumab With Fruquintinib, Metronidazole, in Mismatch Repair-proficient or Microsatellite Stability, Advanced Colorectal Cancer: a Multicenter, Single Arm, Clinical Trial	2024	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06356597">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06356597</a>	A5 - Studiendesign
72	ChiCTR200032640	A phase Ib/II study evaluating Fruquintinib plus 5-Fluorouracil/Leucovorin (5FU/LV) beyond progression on Fruquintinib monotherapy in metastatic colorectal cancer	2020	<a href="http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=52501">http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=52501</a>	A2 - Intervention
73	ChiCTR2300071824	Fruquintinib combined with decitabine and tislelizumab in metastatic colorectal cancer Phase II study	2023	<a href="https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=197155">https://www.chictr.org.cn/showproj.html?proj=197155</a>	A2 - Intervention
74	ChiCTR2100048106	Patient-reported outcome and treatment outcome of Fruquintinib in treating Chinese metastatic colorectal cancer patients: a real world, prospective, multi-center, single-arm, observational study	2021	<a href="http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=129050">http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=129050</a>	A5 - Studiendesign

ICTRP					
Nr.	ID	Titel	Jahr	URL	Einschluss bzw. Ausschlussgrund
75	Nct04733963	Fruquintinib Plus Capecitabine Versus Bevacizumab Plus Capecitabine as Maintenance Therapy Following First-line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer	2021	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04733963">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04733963</a>	A2 - Intervention
76	Nct06115733	Study of Fruquintinib Combined With Capecitabine First-line Maintenance in the Treatment of Metastatic Colorectal Cancer	2023	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06115733">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06115733</a>	A2 - Intervention
77	Nct06199973	Injection of SHR-A1811 Versus Physician Choiced Treatment in Patients With Advanced Colorectal Cancer Who Had Failed to Respond to Oxaliplatin, 5-fu, and Irinotecan	2023	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06199973">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06199973</a>	A2 - Intervention
78	Nct05635149	Predictive Factors for Outcomes of Fruquintinib Plus Immunotherapy in Colorectal Cancer	2022	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05635149">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05635149</a>	A5 - Studiendesign
79	Nct06099314	Fruquintinib in the Cross-line Treatment of Refractory mCRC	2023	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06099314">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06099314</a>	A5 - Studiendesign
80	Nct06347198	Oral Inulin in Combination With Fruquintinib Plus Sintilimab as Third- or Further-line Treatment in Metastatic Colorectal Cancer	2024	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06347198">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06347198</a>	A2 - Intervention
81	ChiCTR2100051415	Hepatic Arterial Infusion Chemotherapy Combined with Fruquintinib vs. Fruquintinib in the Treatment of Colorectal Cancer with Liver Metastasis Failure of Standard Second-line Chemotherapy: A Phase 2 Randomized Controlled Clinical Study	2021	<a href="http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=134136">http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=134136</a>	A5 - Studiendesign
82	Nct04577963	A Study of Fruquintinib in Combination With Tislelizumab in Advanced Solid Tumors	2020	<a href="https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04577963">https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04577963</a>	A2 - Intervention

#### Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

#### **Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-87 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

*Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-87 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-87: (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie FRESCO-2

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><b>Studienziele</b></p> <p><i>Primäres Studienziel</i></p> <p>Untersuchung des Gesamtüberlebens (OS) unter Fruquintinib in Kombination mit Best Supportive Care (BSC) gegenüber Placebo in Kombination mit BSC bei Patienten mit refraktärem metastasiertem Kolorektalkarzinom (mCRC)</p> <p><i>Sekundäre Studienziele</i></p> <p>Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Fruquintinib in Kombination mit BSC gegenüber Placebo in Kombination mit BSC in Bezug auf folgende Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Progressionsfreies Überlebens (PFS)</li> <li>• Objektive Ansprechrate (ORR)</li> <li>• Krankheitskontrollrate (DCR)</li> <li>• Sicherheit und Tolerierbarkeit</li> <li>• Lebensqualität, gemessen mittels EORTC QLQ-C30 und EQ-5D-5L</li> <li>• Ressourcennutzung (z.B. Hospitalisierungen und Begleitmedikation)</li> </ul> <p>Weitere Studienziele umfassten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Charakterisierung der PK-Exposition von Fruquintinib und des Metaboliten M11 bei Patienten mit refraktärem mCRC</li> <li>• Bewertung der Wirkung von Fruquintinib auf die kardiale Repolarisation, wie sie durch Veränderungen der QTc-Intervalle im EKG festgestellt wird, und der möglichen Beziehung zu den Fruquintinib- und M11-Plasmakonzentrationen</li> </ul> <p>Exploratives Studienziel</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung potenzieller prädiktiver Biomarker des Ansprechens auf Fruquintinib</li> </ul> <p><b>Statistische Hypothese</b></p> <p>Diese Studie soll die Überlegenheit von Fruquintinib plus BSC (Fruquintinib-Arm) gegenüber Placebo plus BSC (Placebo-Arm) in der Verlängerung des</p>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Gesamtüberlebens bei Patienten mit refraktärem mCRC nachweisen. Mit der Studie soll die Nullhypothese $H_0: \lambda=1,0$ gegenüber der Alternativhypothese $H_a: \lambda < 1,0$ geprüft werden, wobei $\lambda$ die Hazard Ratio (Behandlungsarm/Placebo-Arm) ist.
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Bei FRESCO-2 handelt es sich um eine globale, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische klinische Studie der Phase 3 zum Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit von Fruquintinib plus BSC gegenüber Placebo plus BSC bei Patienten mit mCRC.</p> <p>691 Probanden wurden im Verhältnis 2:1 der Fruquintinib-plus-BSC-Behandlungsgruppe (n=461) oder der Placebo-plus-BSC-Behandlungsgruppe (n=230) zugeteilt, stratifiziert nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorherige Therapie mit Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) versus Regorafenib versus Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) und Regorafenib</li> <li>• RAS-Status: Wildtyp versus Mutation</li> <li>• Dauer der metastasierten Erkrankung (<math>\leq 18</math> Monate versus <math>&gt;18</math> Monate)</li> </ul>
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Das ursprüngliche Studienprotokoll (datiert vom 25. Februar 2020) wurde durch vier globale und vier spezifische Amendments (japanische Studienzentren betreffend) angepasst.</p> <p><b>Globales Amendment 1 - 08. April 2020</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hinzufügung einer Formulierung, die es den Patienten ermöglicht, die Behandlung nach Progression gemäß RECIST fortzusetzen</li> <li>• Geänderte Voraussetzung für eine vorherige Behandlung mit TAS-102 oder Regorafenib</li> </ul> <p><b>Japanisches Amendment 1 - 20. August 2020</b></p> <p>Hinzufügen einer Phase 1b Safety Lead-in Kohorte</p> <p><b>Japanisches Amendment 2 - 28. August 2020</b></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Festlegung, dass alle Analysen, die sich speziell auf den im globalen Addendum beschriebenen Safety lead-in Teil der Studie beziehen, in einem Addendum zum SAP beschrieben werden.</p> <p><b>Globales Amendment 2 - 30. Oktober 2020</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Anzahl eingeschlossener Patienten wurde auf bis zu 687 und die Anzahl geplanter Studienzentren von 100 auf 140 erhöht, um die statistische Power der Studie von 80 % auf 90 % zu erhöhen.</li> <li>• Sicherstellung der Flexibilität auf Länderebene für die molekulare Charakterisierung des MSI/MMR-Status</li> <li>• Hinzufügung eines neuen Einschlusskriteriums zur Berücksichtigung einer früheren Behandlung mit einem BRAF-Inhibitor.</li> <li>• Hinzufügung eines Ausschlusskriteriums für die Verwendung von Impfstoffen vor der Aufnahme in die Studie</li> <li>• Verlängerung der geschätzten Studiendauer in Anbetracht der geplanten Erhöhung der Patientenzahl</li> </ul> <p><b>Japanisches Amendment 3 – 30. Oktober 2020</b></p> <p>Spezifizierung, dass Bikarbonat bei Patienten in Japan nicht gemessen wird.</p> <p>Hinzufügen folgender Fußnoten im Analyseplan („Schedule of events“):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ein Screening auf Hepatitis und interstitielle Lungenerkrankung war nur für Patienten in Japan erforderlich.</li> <li>• Spezifikation bezüglich der Dokumentation der Daten für die Laborparameter Amylase und Lipase.</li> <li>• Wenn die Patienten am 8. Tag des Zyklus 1 entlassen werden, werden sie an den Tagen 14-15 des Zyklus 1 und an den Tagen 21-22 des Zyklus 1 für PK-Bewertungen erneut stationär aufgenommen.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>US/EU Addendum Version 1 – 13. November 2020</b></p> <p>Aktualisierung der COVID-19-bedingten Änderungen in Bezug auf die Erhebung/Messung bestimmter Parameter: pharmakokinetische Probenahme, Holter-Monitoring zur QTc-Messung und ctDNA-Probensammlung)</p> <p><b>US/EU Addendum Version 2 – 22. Januar 2021</b></p> <p>Aktualisierung der COVID-19-bedingten Änderungen in Bezug auf die Erhebung/Messung bestimmter Parameter: pharmakokinetische Probenahme, Holter-Monitoring zur QTc-Messung und ctDNA-Probensammlung).</p> <p><b>Globales Amendment 3 – 16. März 2021</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hinzufügen einer Anmerkung bezüglich der temporären Änderung der pharmakokinetischen Probenahme, des Holter-Monitorings zur QTc-Messung und der ctDNA-Probensammlung.</li> <li>• Hinzufügen der Angabe, dass Lebendimpfstoffe während der Studie und für 3 Monate nach der letzten Dosis des/der Studienmedikamente(s) verboten sind.</li> <li>• Festlegung, dass das Studienmedikament jeden Tag etwa zur gleichen Zeit verabreicht werden sollte und dass eine versäumte Dosis innerhalb von 12 Stunden nach der üblichen Verabreichungszeit nachgeholt werden konnte.</li> </ul> <p><b>Globales Amendment 3.1 – 25. März 2021</b></p> <p>Redaktionelle Änderungen</p> <p><b>Japan (JPN-3) Amendment 3.1 – 16. April 2021</b></p> <p>Für Studienteilnehmer in Japan wurde Folgendes festgelegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter <math>\geq</math> 20 Jahre</li> <li>• Ausschluss von Patienten mit bekannter früherer aktiver viraler Hepatitis</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausschluss von Frauen, die schwanger waren oder stillten, einschließlich Frauen, die vorübergehend nicht stillten</li> <li>• Ausschluss von Patienten mit aktueller, vermuteter oder früherer interstitieller Lungenerkrankung</li> <li>• Keine Messung von Bikarbonat</li> <li>• Kontinuierliches Holter-Monitoring war nicht durchführbar; spezifische Instruktionen für die EKG-Messung wurden bereitgestellt.</li> <li>• Die PK-Probenahme erfolgte nach dem Analyseplan („Schedule of events“) für die Patienten, die nicht in der Untergruppe der etwa 120 auswertbaren Patienten enthalten waren.</li> <li>• Die pharmakokinetischen Proben wurden nicht aufbewahrt.</li> <li>• die prophylaktische Einnahme von Granulozyten-Kolonie-stimulierendem Faktor, Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierendem Faktor, plättchenstimulierendem Faktor und Erythropoetin war nicht erlaubt.</li> <li>• Hinzufügen einer Tabelle zur Dosisreduktion bei interstitieller Lungenerkrankung.</li> </ul> <p><b>Japan (JPN-4) Amendment 3.1 – 23. April 2021</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sprachliche Klarstellung bezüglich der EKG-Messung</li> </ul> <p><b>Globales Amendment 4 – 24. Juni 2021</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Anweisung, Protonenpumpenhemmer und H2-Blocker zu vermeiden, wurde entfernt.</li> <li>• Die Anzahl geplanter Studienzentren wurde von 140 auf 160 erhöht.</li> <li>• Die Verpflichtung zur Blutentnahme für die Auswertung der ctDNA wurde entfernt.</li> <li>• Die Proteinmenge für die 24-Stunden-Urinmessung wurde geändert.</li> </ul> <p><b>Japan (JPN-5) Amendment 4 – 21. Juli 2021</b></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Kleine redaktionelle Änderungen</p> <p><b>Globales Amendment 4, Addendum 1 – 01. September 2022</b></p> <p>Beschreibt den langfristigen Extensionsplan, der seit dem ursprünglichen Protokoll besteht; es werden die Visiten und Erhebungen beschrieben, die für die Probanden durchgeführt werden, die weiterhin Fruquintinib erhalten, um ihre Sicherheit und klinische Überwachung zu gewährleisten.</p>
<b>4</b>	Probanden / Patienten	
<b>4a</b>	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Abgabe einer schriftlichen Einverständniserklärung</li> <li>2. Alter <math>\geq 18</math> Jahre (in Japan <math>\geq 20</math> Jahre)</li> <li>3. Histologisch und/oder zytologisch bestätigtes Adenokarzinom des Kolons oder Rektums. Für jeden Patienten wurde der Status in Bezug auf RAS, BRAF und Mikrosatelliteninstabilität (MSI)/Mismatch-Reparatur (MMR) gemäß länderspezifischer Richtlinien dokumentiert.</li> <li>4. Die Patienten hatten unter der Behandlung mit TAS-102 oder Regorafenib einen Progress oder die Patienten waren intolerant gegenüber TAS-102 oder Regorafenib. Patienten galten als intolerant gegenüber TAS-102 oder Regorafenib, wenn sie mindestens 1 Dosis eines der beiden Wirkstoffe erhielten und die Therapie aus anderen Gründen als Progress abbrachen. Patienten, die sowohl mit TAS-102 als auch mit Regorafenib behandelt worden waren, durften an der Studie teilnehmen. Die Patienten wurden zuvor mit den folgenden Arzneimitteln behandelt: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zugelassene Standardtherapien: Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapie</li> <li>• eine biologische Anti-VEGF-Therapie (z. B. Bevacizumab, Aflibercept,</li> </ul> </li> </ol>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ramucirumab) (Hinweis: Regorafenib ist kein Anti-VEGF-Biologikum ist.)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wenn RAS-Wildtyp, eine Anti-EGFR-Therapie (z. B. Cetuximab, Panitumumab)</li> </ul> <p>5. Patienten mit MSI-H- oder dMMR-Tumoren wurden mit einem Immun-Checkpoint-Inhibitor behandelt, sofern diese im Land des Patienten zugelassen und verfügbar sind, es sei denn, der Patient war nicht für eine Behandlung mit einem Checkpoint-Inhibitor geeignet.</p> <p>6. Patienten, die Oxaliplatin in der adjuvanten Behandlung erhielten und während oder innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss der adjuvanten Behandlung eine metastasierende Erkrankung entwickelten, wurden als teilnahmeberechtigt angesehen, ohne Oxaliplatin in der metastasierenden Behandlung erhalten zu haben. Patienten, die mehr als 6 Monate nach Abschluss einer Oxaliplatin-haltigen adjuvanten Behandlung eine metastasierende Erkrankung entwickelten, müssen mit einer Oxaliplatin-basierten Therapie im metastasierenden Setting behandelt worden sein, um teilnahmeberechtigt zu sein.</p> <p>7. Körpergewicht <math>\geq 40</math> kg.</p> <p>8. ECOG Performance Status 0 oder 1</p> <p>9. messbare Erkrankung gemäß RECIST, Version 1.1 (RECIST v1.1), lokal beurteilt. Tumore, die mit Strahlentherapie behandelt wurden, waren nach RECIST v1.1 nicht messbar, es sei denn, es wurde ein Progress dieser Läsionen dokumentiert.</p> <p>10. Erwartete Überlebenszeit &gt; 12 Wochen</p> <p>11. Für weibliche Patienten im gebärfähigen Alter und männliche Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter eine Einverständnis zur Anwendung</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>hochwirksamer Verhütungsmethoden, die bei konsequenter und korrekter Anwendung eine niedrige Ausfallrate (&lt; 1 % pro Jahr) aufweisen, und zwar ab dem Screening-Zeitraum, während des gesamten Studienzeitraums und bis 90 Tage nach Einnahme der letzten Dosis des Studienmedikaments. Zu diesen Methoden gehörten die hormonelle Empfängnisverhütung (kombiniertes Östrogen/Gestagen oder nur Gestagen) in Verbindung mit einer Ovulationshemmung, ein Intrauterinpessar, ein intrauterines Hormonfreisetzungssystem, eine bilaterale Tubenligatur, ein vasektomierter Partner oder echte sexuelle Enthaltbarkeit im Einklang mit der bevorzugten und üblichen Lebensweise der Patientin. Eine hochwirksame Verhütung erforderte die Kombination mit einer zusätzlichen Barrieremethode (z. B. Diaphragma mit Spermizid). Die gleichen Kriterien galten für männliche Patienten, wenn sie eine Partnerin im gebärfähigen Alter hatten, und männliche Patienten mussten ein Kondom verwenden.</p> <p>12. Patienten mit BRAF-mutierten Tumoren, die mit einem BRAF-Inhibitor behandelt wurden, sofern dieser im Land des Patienten zugelassen und verfügbar ist, es sei denn, der Patient war für eine Behandlung mit einem BRAF-Hemmer nicht geeignet.</p> <p><b>Ausschlusskriterien</b></p> <p>1. Absolute Neutrophilenzahl &lt; 1,5 x 10<sup>9</sup>/L, Thrombozytenzahl &lt; 100 x 10<sup>9</sup>/L oder Hämoglobin &lt; 9,0 g/dL. Bluttransfusionen innerhalb von 1 Woche vor der Aufnahme in die Studie zur Erhöhung der Wahrscheinlichkeit der Teilnahmeberechtigung waren nicht erlaubt.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> <li data-bbox="978 275 1453 479">2. Gesamtbilirubin im Serum <math>&gt; 1,5 \times</math> der oberen Grenze des Normbereichs (ULN). Patienten mit zuvor dokumentiertem Gilbert-Syndrom und Bilirubin <math>&lt; 2 \times</math> ULN waren teilnahmeberechtigt.</li> <li data-bbox="978 488 1453 692">3. Alanin-Aminotransferase (ALT) oder Aspartat-Aminotransferase (AST) <math>&gt; 2,5 \times</math> ULN bei Patienten ohne Lebermetastasen; ALT oder AST <math>&gt; 5 \times</math> ULN bei Patienten mit Lebermetastasen.</li> <li data-bbox="978 701 1453 904">4. Serumkreatinin <math>&gt; 1,5 \times</math> ULN oder Kreatinin-Clearance <math>&lt; 60</math> mL/min. Die Kreatinin-Clearance wurde in einer 24-Stunden-Urinsammlung gemessen oder anhand der Cockcroft-Gault-Gleichung geschätzt.</li> <li data-bbox="978 913 1453 1151">5. Urinstichprobe oder Urinanalyse mit Protein <math>\geq 2+</math> oder 24-Stunden-Urinprotein <math>\geq 1,0</math> g/24 Stunden. Patienten mit einer Proteinurie von 1+ mussten sich einer 24-Stunden-Urinsammlung unterziehen, um den Proteinwert im Urin zu bestimmen.</li> <li data-bbox="978 1160 1453 1464">6. Unkontrollierter Bluthochdruck, definiert als systolischer Blutdruck <math>\geq 140</math> mmHg und/oder diastolischer Blutdruck <math>\geq 90</math> mmHg trotz optimaler medizinischer Behandlung. Die Patienten mussten Blutdruckwerte unter beiden Grenzwerten haben. Wiederholte Untersuchungen waren zulässig.</li> <li data-bbox="978 1473 1453 1711">7. International normalized ratio (INR) <math>&gt; 1,5 \times</math> ULN oder aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) <math>&gt; 1,5 \times</math> ULN, es sei denn, der Patient erhielt derzeit Antikoagulanzen zu prophylaktischen Zwecken bzw. sollte diese erhalten.</li> <li data-bbox="978 1720 1453 1991">8. Anamnestisch bekanntes oder aktives Magen-/Zwölffingerdarmgeschwür oder Colitis ulcerosa, aktive Blutung eines nicht resezierten gastrointestinalen Tumors, Perforation oder Fisteln in der Anamnese oder jede andere Erkrankung, die nach Einschätzung des Prüfarztes innerhalb</li> </ol>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>von 6 Monaten vor dem Screening zu einer gastrointestinalen Blutung oder Perforation hätte führen können.</p> <p>9. Vorgeschichte oder Vorhandensein einer Blutung an einer anderen Stelle (z. B. Hämoptyse oder Hämatemesis) innerhalb von 2 Monaten vor dem Screening.</p> <p>10. Vorgeschichte eines thromboembolischen Ereignisses, einschließlich tiefer Venenthrombose, Lungenembolie oder arterieller Embolie innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening.</p> <p>11. Schlaganfall und/oder transitorische ischämische Attacke innerhalb von 12 Monaten vor dem Screening.</p> <p>12. Klinisch bedeutsame kardiovaskuläre Erkrankungen, einschließlich, aber nicht beschränkt auf akuten Myokardinfarkt oder koronare Bypass-Operation innerhalb von 6 Monaten vor der Aufnahme in die Studie, schwere oder instabile Angina pectoris, kongestive Herzinsuffizienz der New York Heart Association Klasse III/IV, behandlungsbedürftige ventrikuläre Arrhythmien oder linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) &lt; 50% im Echokardiogramm (ECHO).</p> <p>13. Korrigiertes QT-Intervall nach der Fridericia-Methode (QTcF) &gt; 480 ms oder Faktoren, die das Risiko einer QTc-Verlängerung oder das Risiko von Arrhythmien erhöhen, wie Hypokaliämie, kongenitales langes QT-Syndrom, Long-QT-Syndrom in der Familiengeschichte oder ungeklärter plötzlicher Tod unter 40 Jahren bei einem Verwandten ersten Grades.</p> <p>14. Begleitmedikation mit bekanntem Risiko für QT-Verlängerung und/oder Torsades de pointes.</p> <p>15. Systemische antineoplastische Therapien (mit Ausnahme der in Ausschlusskriterium 18 beschriebenen Therapien) oder eine experimentelle</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Therapie innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments, einschließlich Chemotherapie, radikale Strahlentherapie, Hormontherapie, Biotherapie und Immuntherapie.</p> <p>16. Systemische, auf kleine Moleküle gerichtete Therapien (z. B. TKIs) innerhalb von 5 Halbwertszeiten oder 4 Wochen (je nachdem, was kürzer ist) vor der ersten Dosis des Studienmedikaments.</p> <p>17. Palliative Strahlentherapie für Knochenmetastasen/Läsionen innerhalb von 2 Wochen vor Beginn der Behandlung mit dem Studienmedikament.</p> <p>18. Brachytherapie (d.h. Implantation von radioaktiven Seeds) innerhalb von 60 Tagen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments.</p> <p>19. Verwendung von starken Induktoren oder Inhibitoren des Cytochrom-P450-Isoenzym 3A4 (CYP3A4) innerhalb von 2 Wochen (oder 5 Halbwertszeiten, je nachdem, was länger ist) vor der ersten Dosis des Studienmedikaments.</p> <p>20. Chirurgische Eingriffe oder invasive Eingriffe (d.h. Eingriffe, die eine Biopsie beinhalteten; das Legen eines zentralen Venenkatheters war erlaubt) innerhalb von 60 Tagen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments oder nicht verheilte chirurgische Einschnitte.</p> <p>21. Jegliche bestehende Toxizität einer früheren Antitumorbehandlung, die höher ist als der Grad 1 der Common Terminology Criteria for Adverse Event (CTCAE) v 5.0 des National Cancer Institute (NCI) (außer Alopezie oder Neurotoxizität Grad <math>\leq</math> 2).</p> <p>22. Bekannte Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV).</p> <p>23. Bekannte Vorgeschichte einer aktiven Virushepatitis. Bei Patienten mit Anzeichen einer chronischen</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) musste die HBV-Viruslast unter einer Suppressionstherapie nicht nachweisbar sein, sofern dies angezeigt war. Patienten mit einer Infektion mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV), die derzeit behandelt werden, waren teilnahmeberechtigt, wenn sie eine nicht nachweisbare HCV-Viruslast aufwiesen.</p> <p><u>Nur in Japan:</u> Bekannte Vorgeschichte einer aktiven Virushepatitis. Bei Patienten mit nachgewiesener HBV-Infektion muss die HBV-Viruslast unter einer Suppressionstherapie nicht nachweisbar gewesen sein, sofern dies angezeigt ist. Patienten mit HCV-Infektion, die sich derzeit in Behandlung befinden, waren teilnahmeberechtigt, wenn ihre HCV-Viruslast nicht nachweisbar war. Patienten mit einer unbekanntem Virushepatitis in der Vorgeschichte müssen auf HBV mit dem Hepatitis-B-Oberflächenantigen (HBsAg) und HBV-DNA, falls angezeigt, und auf HCV mit HCV-Antikörpern untersucht worden sein.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit nachweisbarem HBsAg oder nachweisbarer HBV-DNA sollten gemäß den Behandlungsrichtlinien behandelt werden. Patienten, die zum Zeitpunkt des Screenings antivirale Medikamente erhielten, mussten vor der ersten Dosis des Studienmedikaments seit mehr als 2 Wochen behandelt worden sein.</li> <li>• Patienten mit einem negativen HCV-Antikörpertest beim Screening oder einem positiven HCV-Antikörpertest gefolgt von einem negativen HCV-RNA-Test beim Screening waren teilnahmeberechtigt. Der HCV-RNA-Test sollte nur bei Patienten durchgeführt werden, die positiv auf HCV-Antikörper getestet wurden.</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>24. Klinisch unkontrollierte aktive Infektion, die intravenöse Antibiotika erfordert.</p> <p>25. Tumorinvasion in eine große Gefäßstruktur (z. B. Lungenarterie, obere oder untere Hohlvene).</p> <p>26. Frauen, die schwanger waren oder gestillt haben. (Nur in Japan: Frauen, die vorübergehend mit dem Stillen aufhörten, waren nicht zugelassen und blieben ausgeschlossen).</p> <p>27. Hirnmetastasen und/oder Rückenmarkskompression, die nicht operativ und/oder strahlentherapeutisch behandelt wurden und bei denen in der klinischen Bildgebung kein Nachweis einer stabilen Erkrankung (SD) für 14 Tage oder länger erbracht wurde; Patienten, die innerhalb von 4 Wochen vor Beginn der Studienbehandlung Steroide benötigten, wurden ausgeschlossen.</p> <p>28. Andere bösartige Erkrankungen, mit Ausnahme von nicht-melanozytärem Hautkrebs, In-situ-Zervixkarzinom oder Blasenkarzinom (Tumor in situ und T1), die in den letzten 5 Jahren vor dem Screening adäquat behandelt wurden.</p> <p>29. Unfähigkeit zur Einnahme von Arzneimitteln nach dem PO-Prinzip, Schluckstörungen oder ein aktives Magengeschwür als Folge eines früheren chirurgischen Eingriffs (z. B. Magenbypass) oder eine schwere Magen-Darm-Erkrankung oder ein anderer Zustand, von dem die Prüfer annahmen, dass er die Absorption des Prüfpräparats beeinträchtigt haben könnte.</p> <p>30. Andere Krankheiten, Stoffwechselstörungen, Anomalien bei der körperlichen Untersuchung, anormale Laborergebnisse oder andere Zustände (z. B. aktueller Alkohol- oder Drogenmissbrauch), von denen die Prüfer annahmen, dass sie die Verwendung des Prüfpräparats</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>untersagt, die Interpretation der Studienergebnisse beeinträchtigt oder den Patienten nach Einschätzung des Prüfers einem unangemessenen Risiko ausgesetzt hätten.</p> <p>31. Bekannte Überempfindlichkeit gegen Fruquintinib oder einen seiner (oder Placebos) inaktiven Bestandteile, einschließlich der Azofarbstoffe Tartrazin-FD&amp;C Yellow 5 und Sunset Yellow FCF-FD&amp;C Yellow 6.</p> <p>32. Patienten, die bereits Fruquintinib erhalten haben.</p> <p>33. Lebendimpfstoff <math>\leq 28</math> Tage vor der ersten Dosis des/der Studienmedikamente(s). Saisonale Grippeimpfstoffe sind im Allgemeinen inaktivierte Impfstoffe und waren zugelassen. Intranasale Impfstoffe sind Lebendimpfstoffe und waren nicht zugelassen.</p> <p><u>Zusätzliche Ausschlusskriterien nur in Japan:</u> Patienten mit einer interstitiellen Lungenerkrankung (ILD)/nichtinfektiöser Pneumonitis in der Vorgeschichte, mit aktueller ILD/Pneumonitis oder mit Verdacht auf ILD/Pneumonitis, der durch bildgebende Verfahren und Pulsoximetrie beim Screening nicht ausgeschlossen werden konnte. Die Patienten sollten auf ILD mittels geeigneter Bildgebung des Brustkorbs (z. B. Röntgenaufnahme oder Computertomographie des Brustkorbs [CT]), Sauerstoffsättigung durch Pulsoximetrie und andere vom Prüfarzt als notwendig erachtete Tests untersucht werden.</p>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Multizentrische Studie in 124 Studienzentren in folgenden Ländern (Anzahl der Zentren):</p> <p><b>Nordamerika (n=30)</b></p> <p>USA: 30</p> <p><b>Europa (n=78)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Spanien: 16</li> <li>• Ungarn: 11</li> <li>• Italien: 11</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Frankreich: 11</li> <li>• Deutschland: 9</li> <li>• Österreich: 5</li> <li>• Belgien: 5</li> <li>• Tschechische Republik: 3</li> <li>• Estland: 3</li> <li>• Polen: 2</li> <li>• UK: 2</li> </ul> <p><b>Asien-Pazifik (n=16)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Japan: 10</li> <li>• Australien: 6</li> </ul>
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p>Die Patienten erhielten Fruquintinib (in einer Dosis von 5 mg) oder ein entsprechendes Placebo im Rahmen eines 4-wöchigen Behandlungszyklus, jeweils bestehend aus der 3-wöchigen Gabe der Studienmedikation (oral, einmal täglich) sowie einer einwöchigen Therapiepause. Die Therapie wurde bis zum Eintritt eines Progresses/des Todes oder inakzeptabler Toxizität fortgeführt.</p> <p>Das Studienmedikament wurde entweder nüchtern oder nach den Mahlzeiten verabreicht, und zwar jeden Tag etwa zur gleichen Zeit. Wenn eine Dosisanpassung erforderlich war, wurden 1-mg-Fruquintinib oder entsprechende Placebokapseln verwendet.</p> <p>An Tagen, an denen eine PK-Erhebung stattfand, wurde die Behandlung vor Ort von einem beauftragten Studienmitarbeiter verabreicht.</p> <p>Trat nach der Einnahme Erbrechen auf, wurden die Dosen des Studienmedikaments nicht ersetzt. Wurde eine Dosis ausgelassen, so konnte die ausgelassene Dosis innerhalb eines 12-Stunden-Zeitfensters eingenommen werden, in dem der Patient normalerweise die Dosis einnimmt. Es wurde keine doppelte Dosis verabreicht, um die versäumten Einzeldosen nachzuholen.</p>
6	Zielkriterien	
6a	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer)</p>	<p><b>Primäres Zielkriterium</b></p> <p>OS: Zeit ab Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache.</p> <p><b>Wichtigstes sekundäres Zielkriterium</b></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>PFS: Zeit ab Randomisierung bis zur ersten radiologischen Dokumentation einer objektiven Krankheitsprogression, beurteilt durch den Prüfarzt anhand der RECIST v1.1-Kriterien, oder bis zum Tod.</p> <p><b>Weitere sekundäre Zielkriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ORR: Anteil der Patienten, die der Einschätzung des Prüfarztes nach (anhand der radiologischen Befunde mittels der RECIST-Kriterien Version 1.1) auf die Studienbehandlung ansprachen (Patienten mit partiellem oder vollständigem Ansprechen).</li> <li>• DCR: Anteil an Patienten, die als bestes Ansprechen ein bestätigtes partielles Ansprechen, bestätigtes vollständiges Ansprechen oder eine stabile Erkrankung über einen Zeitraum von 7 Wochen erreichten.</li> <li>• DOR: Zeit ab dem ersten Auftreten eines partiellen oder vollständigen Ansprechens gemäß RECIST v1.1 bis zur ersten dokumentierter Progression gemäß RECIST v1.1 oder bis zum Tod, je nachdem was zuerst eintritt.</li> <li>• Sicherheit und Tolerierbarkeit: Die Toxizität von Fruquintinib wurde von den Prüfarzten unter Verwendung des NCI-CTCAE v5.0 bewertet, wobei unter der Therapie beobachtete unerwünschte Ereignisse (TEAEs) mit dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 25.0, erfasst wurden.</li> <li>• Lebensqualität, gemessen mittels EORTC QLQ-C30 (Version 3.0) und EQ-5D-5L</li> <li>• Ressourcennutzung (z.B. Hospitalisierungen und Begleitmedikation)</li> <li>• Charakterisierung der PK-Exposition von Fruquintinib und des Metaboliten M11 bei Patienten mit refraktärem mCRC</li> <li>• Bewertung der Wirkung von Fruquintinib auf die kardiale Repolarisation, wie sie durch Veränderungen der QTc-Intervalle im EKG festgestellt wird, und der möglichen Beziehung zu den Fruquintinib- und M11-Plasmakonzentrationen</li> </ul> <p><i>Exploratives Studienziel</i></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>Bewertung potenzieller prädiktiver Biomarker des Ansprechens auf Fruquintinib</li> </ul> <p><b>Erhebungszeiträume</b></p> <p><u>Wirksamkeitsendpunkte</u></p> <p>OS: Das OS wurde kontinuierlich während des Behandlungszeitraums erfasst. Nach Behandlungsende wurden die Patienten alle 12 Wochen kontaktiert, um Informationen zum Überlebensstatus und Folgetherapien zu erhalten.</p> <p>Die Tumorbewertung und die damit verbundene Erhebung der Endpunkte PFS, ORR, DCR und DOR erfolgte alle 8 Wochen bis zum Progress, Tod, Beginn einer neuen Antitumorbehandlung, Abbruch der Studienbehandlung oder Studienende, je nachdem, was zuerst eintrat.</p> <p><u>Patientenberichtete Endpunkte</u></p> <p>Die patientenberichteten Endpunkte wurden während des Screenings, an Tag 1 von Zyklus 2 und anschließend am ersten Tag jedes weiteren Zyklus bis zum Behandlungsende erhoben.</p> <p><u>Sicherheit</u></p> <p>Unerwünschte Ereignisse wurden kontinuierlich während des Screenings, des gesamten Behandlungszeitraums sowie im Rahmen eines Safety Follow-ups bis 30 (± 7) Tage nach Behandlungsende erfasst.</p>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>In Bezug auf das primäre Zielkriterium und die sekundären Zielkriterien wurden keine Änderungen vorgenommen.</p> <p>Für Studienzentren in den USA und Europa gab es COVID-19-bedingte Änderungen in Bezug auf die Erhebung/Messung explorativer Endpunkte/Parameter (pharmakokinetische Probenahme, Holter-Monitoring zur QTc-Messung und ctDNA-Probensammlung).</p>
7	Fallzahl	



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Gesamtstichprobengröße und die Anzahl der OS-Ereignisse, die für die Bewertung der Wirksamkeit in der ITT-Population erforderlich sind, wurden auf der Grundlage der folgenden Annahmen berechnet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• seitiges Signifikanzniveau von 0,025.</li> <li>• Unter der Annahme einer OS-HR von 0,73 (Fruquintinib-Gruppe/Placebo-Gruppe) ergibt diese Stichprobengröße eine statistische Power von etwa 90 %, um eine Überlegenheit der Fruquintinib-Gruppe gegenüber der Placebo-Gruppe nachzuweisen. Wenn das tatsächliche mediane Überleben in der Placebogruppe 5 Monate betrug, dann entspricht die HR von 0,73 einem medianen Überleben von 6,8 Monaten in der Fruquintinib-Gruppe (mediane Verbesserung des Überlebens um 1,8 Monate).</li> <li>• Einschussrate von 30 Patienten pro Monat in den ersten 3 Monaten und 50 Patienten pro Monat danach.</li> <li>• Jährliche Abbruchquote von 10 %.</li> <li>• Randomisierungsverhältnis = 2:1 (Fruquintinib-Gruppe/Placebo-Gruppe).</li> <li>• Datenreife = 70%.</li> <li>• Eine vorläufige Futility-Analyse, wenn ein Drittel der Gesamtzahl der OS-Ereignisse (d. h. 160 OS-Ereignisse) eingetreten war; bei der Berechnung wurde die Lan-DeMets Spending Function verwendet.</li> </ul> <p>Es war geplant, etwa 687 Patienten über einen Zeitraum von etwa 15 Monaten in die Studie zu randomisieren. Die OS-Analyse sollte durchgeführt werden, wenn mindestens 480 OS-Ereignisse beobachtet worden waren, was etwa 7 Monate nach dem Ende der Aufnahme in die Studie der Fall sein sollte. Für die Berechnung wurde das Programm EAST, Version 6.5, verwendet.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>In der klinischen Praxis wird TAS-102 häufiger eingesetzt als Regorafenib. Um sicherzustellen, dass die Patientenpopulation repräsentativ für die klinische Praxis ist, sollte die Zahl der Patienten nach der Behandlung mit Regorafenib (Regorafenib oder sowohl TAS-102 als auch Regorafenib) auf 344 begrenzt werden. Damit wurde sichergestellt, dass mindestens 50 % der Patienten mit TAS-102 vorbehandelt waren.</p> <p>Die Patienten wurden als Post-TAS-102- oder Post-Regorafenib-Population betrachtet, wenn sie vor Eintritt in die Studie mindestens eine Dosis von TAS-102 bzw. Regorafenib erhalten hatten.</p>
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Eine vorläufige, nicht bindende Futility-Analyse wurde auf der Grundlage von 160 OS-Ereignissen durchgeführt. Als Stichtag für die Datenerhebung (DCO) wurde der 24. September 2021 festgelegt. Alle bis zum DCO erhobenen Patientendaten wurden gesperrt und in die Analyse einbezogen. Diese Analysen umfassten die vorläufigen PFS/OS-Analysen, die vorläufigen Sicherheitsanalysen und die vorläufigen Analysen zum Tumorausprechen. Das IDMC überprüfte die unverblindeten Daten am 18. Januar 2022 und empfahl, die Studie wie geplant bis zur Abschlussanalyse fortzusetzen.</p> <p>Obwohl nicht geplant war, die Studie auf der Grundlage der OS-Daten bei der Zwischenanalyse vorzeitig zu beenden, wurde zum Schutz der Integrität der Studie und zur Wahrung des Typ-I-Fehlers bei der Zwischenanalyse ein Bruchteil von <math>\alpha</math> (0,0001) auf der Grundlage einer O'Brien-Fleming-Abbruchgrenze ausgegeben.</p> <p>Der Sponsor hatte das Recht, die Studie vorzeitig abzuberechnen. Im Studienprotokoll wurden Wirksamkeit, Sicherheit und Futility als mögliche Abbruchgründe genannt.</p>
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Jedem Patienten, der eine Einverständniserklärung unterschrieb,

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>wurde eine eindeutige Patientenidentifikationsnummer (Screening-Nummer) zugewiesen. Nach dem Screening wurden die Patienten, die die Zulassungskriterien erfüllten, im Verhältnis 2:1 in die Fruquintinib- oder Placebogruppe randomisiert. Die Randomisierung erfolgte zentral mit einem Interactive Response Technology/Interactive Web Response System (IWRS) nach einem von einem unverblindeten Statistiker erstellten Randomisierungsplan.</p>
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach den folgenden Kriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorherige Therapie mit TAS-102 vs. Regorafenib vs. sowohl TAS-102 als auch Regorafenib</li> <li>• RAS-Status (Wildtyp vs. Mutation)</li> <li>• Dauer der metastasierten Erkrankung (<math>\leq 18</math> Monate vs. <math>&gt; 18</math> Monate)</li> </ul> <p>Jedem randomisierten Patienten wurde eine eindeutige Randomisierungsnummer zugewiesen.</p>
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Geheimhaltung der Behandlungsfolge wurde durch das zentrale Randomisierungsverfahren und die zentrale Vergabe der Patientennummern über das IWRS gewährleistet.
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Zentrales Randomisierungsverfahren, das von den Studienzentren über IWRS abgerufen wurde.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>Die Studie war randomisiert, placebokontrolliert und doppelblind. Die Patienten, die alle Einschluss- und keine Ausschlusskriterien erfüllten, wurden im Verhältnis 2:1 nach einem von einem unverblindeten Statistiker erstellten Randomisierungsplan von einem IWRS zu Fruquintinib oder Placebo randomisiert. Jedem Patienten wurde eine eindeutige Randomisierungsnummer zugeteilt, die nicht wiederverwendet werden durfte. Die Studienpatienten, die Prüfarzte und das Studienzentrumspersonal blieben</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>während der gesamten Studie gegenüber allen Randomisierungszuweisungen verblindet. Der Studienleiter des Sponsors, der Studienmonitor und alle anderen Mitarbeiter des Sponsors und des Auftragsforschungsinstituts, die in regelmäßigem Kontakt mit dem Prüfzentrum standen, blieben gegenüber allen Randomisierungszuweisungen der Patienten verblindet, mit Ausnahme des Pharmakovigilanz-Personals des Sponsors zum Zwecke der Sicherheitsberichte über neue Prüfpräparate.</p> <p>Die Entblindung der Studienbehandlung hätte in Notfällen erfolgen können, wenn dies zur Behandlung des Patienten erforderlich gewesen wäre:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In Notfällen, in denen die genaue Kenntnis der Behandlungszuweisung des Patienten für die Behandlung seines Gesundheitszustands erforderlich war, hätte der Prüfer die Verblindung des Patienten mithilfe des IWRS aufheben können, um die Behandlungszuweisung des Patienten zu erhalten. Es wurde empfohlen, dass der Prüfer in diesem Fall den medizinischen Monitor des Sponsors über den Fall informiert.</li> <li>• Wenn es sich nicht um einen Notfall handelte, wurde dem Prüfer empfohlen, den medizinischen Monitor des Sponsors zu kontaktieren, um den Fall vor der Entblindung zu besprechen.</li> </ul> <p>Sobald die Verblindung aufgehoben wurde, sollte der Patient die Behandlung absetzen, aber weiterhin in Bezug auf die Sicherheit und Wirksamkeit nachbeobachtet werden. Der Prüfer sollte den Vorfall im Ausgangsdokument vermerken.</p>
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die randomisierte Studienmedikation Fruquintinib bzw. Placebo wurde in Form von einheitlichen Hartkapseln verabreicht.
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<b><u>Primäres Zielkriterium</u></b>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>OS</b></p> <p>Das OS war operationalisiert als Zeit ab Randomisierung bis zum Tod jeglicher Ursache und wurde folgendermaßen berechnet: Datum des Todes oder des letzten bestätigten Überlebens - Datum der Randomisierung + 1)/30,4375.</p> <p>Mittels eines stratifizierten Cox- Regressionsmodells wurde das Hazard Ratio zwischen den beiden Behandlungsgruppen (Fruquintinib vs. Placebo) mit dem zugehörigen 95 %-KI berechnet. Die Stratifizierungsfaktoren beinhalteten die vorherige Therapie mit TAS-102 vs. Regorafenib vs. TAS-102 und Regorafenib, RAS-Status (Wildtyp vs. Mutation), Dauer der metastasierten Erkrankung (<math>\leq 18</math> Monate vs. <math>&gt; 18</math> Monate). Der zweiseitige p-Wert zum Testen des Behandlungseffekts wurde anhand eines stratifizierten Log-Rank- Tests unter Berücksichtigung der Stratifikationsfaktoren berechnet. Zusätzlich wurden nach der Kaplan-Meier- Methode der Median, die 6-, 12- und 18- Monats-OS-Raten mit dem jeweiligen 95 %-KI ermittelt und das Kaplan-Meier- Diagramm dargestellt.</p> <p>Die Dauer der Nachbeobachtung war definiert als die Zeit (Monate) ab dem Datum der Randomisierung bis zum letzten bekannten Zeitpunkt, an dem die Probanden, die zum Zeitpunkt der Analyse noch nicht als verstorben gemeldet wurden, noch lebten. Probanden, die zum Zeitpunkt der Analyse als verstorben gemeldet waren, wurden zum Zeitpunkt des Todes zensiert. Die Dauer der Nachbeobachtung wurde nach der Kaplan- Meier-Methode berechnet.</p> <p><b><u>Sekundäre Zielkriterien</u></b></p> <p><b>PFS</b></p> <p>Das PFS war operationalisiert als Zeit ab Randomisierung bis zur ersten radiologischen Dokumentation einer objektiven Krankheitsprogression, beurteilt durch den Prüfarzt anhand der RECIST v1.1-Kriterien, oder bis zum Tod, und wurde folgendermaßen berechnet:</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Datum des Todes oder radiografischen Progresses oder der letzten Beurteilung - Datum der Randomisierung + 1)/30,4375.</p> <p>Für jede Behandlungsgruppe wurden die Anzahl und der Anteil der Patienten mit PFS-Ereignissen, die Anzahl und der Anteil der zensierten Patienten sowie die Gründe für die Zensierung angegeben. Zu den Gründen für die Zensierung gehören die folgenden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Keine Baseline- oder Post-Basisline-Beurteilung</li> <li>b) Kein Tod und keine Progression</li> <li>c) Lost-to-follow up ohne Tod oder Progression</li> <li>d) Rücknahme der Einverständniserklärung ohne Tod oder Progression</li> <li>e) Beginn einer neuen Anti-Tumor-Therapie vor der Progression</li> <li>f) Der Tod oder die Progression trat nach zwei oder mehr verpassten Beurteilungen auf.</li> </ul> <p>Mittels eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells wurde das Hazard Ratio zwischen den beiden Behandlungsgruppen (Fruquintinib vs. Placebo) mit dem zugehörigen 95 %-KI berechnet. Die Stratifizierungsfaktoren beinhalteten die vorherige Therapie mit TAS-102 vs. Regorafenib vs. TAS-102 und Regorafenib, RAS-Status (Wildtyp vs. Mutation), Dauer der metastasierten Erkrankung (<math>\leq 18</math> Monate vs. <math>&gt; 18</math> Monate).</p> <p>Zusätzlich wurden nach der Kaplan-Meier-Methode der Median, die 6-, 12- und 18-Monats-PFS-Raten mit dem jeweiligen 95 %-KI ermittelt und das Kaplan-Meier-Diagramm dargestellt.</p> <p><b>ORR und DCR</b> Dargestellt wurden die Anzahl und Prozentzahl zusammen mit dem 95 %-KI der einzelnen Responsekategorien. Mittels eines stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel-Test wurde auf Unterschied zwischen den Therapiearmen getestet,</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>stratifiziert nach den Stratifikationsfaktoren. Der Effektschätzer für die DCR wird als Odds Ratio und Risk Ratio mit dem zugehörigen 95 % Konfidenzintervallen und dem p-Wert sowie als absolute Differenz dargestellt.</p> <p><b>DOR</b></p> <p>Die DOR war operationalisiert als Zeit ab dem ersten Auftreten eines partiellen oder vollständigen Ansprechens gemäß RECIST v1.1 bis zur ersten dokumentierter Progression gemäß RECIST v1.1 oder bis zum Tod, je nachdem was zuerst eintrat.</p> <p>Mittels eines stratifizierten Cox-Regressionsmodells wurde das Hazard Ratio zwischen den beiden Behandlungsgruppen (Fruquintinib vs. Placebo) mit dem zugehörigen 95 %-KI berechnet. Die Stratifizierungsfaktoren beinhalten die vorherige Therapie mit TAS-102 vs. Regorafenib vs. TAS-102 und Regorafenib, RAS-Status (Wildtyp vs. Mutation), Dauer der metastasierten Erkrankung (<math>\leq 18</math> Monate vs. <math>&gt; 18</math> Monate).</p> <p>Zusätzlich werden nach der Kaplan-Meier-Methode der Median, die 6-, 12- und 18-Monats-Ansprechraten mit dem jeweiligen 95 %-KI ermittelt und das Kaplan-Meier-Diagramm dargestellt.</p> <p><b>Patientenberichtete Endpunkte</b></p> <p>Der allgemeine Gesundheitszustand wurde anhand des EQ-5D-Fragebogens, die Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des EORTC QLQ-C30-Fragebogens untersucht.</p> <p>Folgende Analysen wurden für alle patientenberichtete Endpunkte durchgeführt:</p> <p><b>Responderanalysen</b></p> <p><i>Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung</i></p> <p>Die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Abnahme des Scores um mindestens 15 Punkte (EQ-5D VAS) oder 10 Punkte</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30) bzw. eine Zunahme des Scores um mindestens 10 Punkte gegenüber dem Baseline-Wert oder bis zum Tod, je nachdem, welches Ereignis zuerst eintrat. Patienten ohne Ereignis wurden zum Zeitpunkt der letzten Visite zensiert. Patienten ohne Post-Baseline-Wert wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.</p> <p><i>Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung</i></p> <p>Die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Abnahme des Scores um mindestens 15 Punkte (15 % der Skalenspannweite) gegenüber dem Baseline-Wert. Verstorbene Patienten ohne Ereignis wurden zum Zeitpunkt des Todes, lebende Patienten ohne Ereignis zum Zeitpunkt der letzten Visite zensiert. Patienten ohne Post-Baseline-Wert wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.</p> <p><i>Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung</i></p> <p>Die Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verbesserung war definiert als Zeit von der Randomisierung bis zur ersten Zunahme des Scores um mindestens 15 Punkte (15 % der Skalenspannweite) gegenüber dem Baseline-Wert. Verstorbene Patienten ohne Ereignis wurden zum Zeitpunkt des Todes, lebende Patienten ohne Ereignis zum Zeitpunkt der letzten Visite zensiert. Patienten ohne Post-Baseline-Wert wurden zum Zeitpunkt der Randomisierung zensiert.</p> <p><i>Auswertung</i></p> <p>Die mediane Zeit bis zum Eintreten des Ereignisses für jede Behandlungsgruppe wurde anhand der Kaplan-Meier-Analyse bestimmt. Das Hazard Ratio des Behandlungseffekts und die zugehörigen 95 %-KIs wurden anhand eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells geschätzt. Zur Bestimmung des zweiseitigen p-Wertes wurde der allgemeine Gesundheitszustand beider Behandlungsarme mittels eines</p>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>stratifizierten Log-Rank-Tests verglichen. Stratifikationsfaktoren waren Vorherige Therapie mit TAS-102 vs. Regorafenib vs. TAS-102 und Regorafenib, RAS-Status (Wildtyp versus Mutation) und Dauer der metastasierten Erkrankung (<math>\leq 18</math> Monate versus <math>&gt;18</math> Monate).</p> <p><b>Analyse kontinuierlicher Daten</b></p> <p>Die longitudinale Änderung der Symptomatik zu jedem Zyklus im Vergleich zu Baseline wurde mittels eingeschränkter Maximum-Likelihood-basiertem gemischtem Modell mit Messwiederholungen (MMRM) unter Einschluss der Behandlungsgruppe, Visite, Interaktion zwischen Behandlungsgruppe und Visite, des Baseline-Werts und der Stratifikationsfaktoren als feste Effekt analysiert.</p> <p>Die Ergebnisse der MMRM-Analyse werden über den gesamten Messzeitraum als adjustierte Mittelwertdifferenz (least squares mean difference) mit 95 %-Konfidenzintervall und p-Wert für alle Behandlungszyklen bis einschließlich Zyklus 4 (letzter Zeitpunkt mit mindestens 20 Patienten in einem der Behandlungsarme) ausgewertet.</p> <p>Zusätzlich werden jeweils standardisierte Mittelwertdifferenzen inklusive 95 %-KI in Form von Hedges' g zur Beurteilung der klinischen Relevanz des Effekts dargestellt. Je nach Effektrichtung wird eine Irrelevanzschwelle von 0,2 bzw. -0,2 für das 95 %-KI von Hedges' g herangezogen.</p> <p><b>Sicherheit</b></p> <p>Der Endpunkt Sicherheit umfasste folgende Operationalisierungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse, die unter der Behandlung auftraten (TEAE, nachfolgend als UE bezeichnet), als Gesamtrate, als Gesamtrate ohne erkrankungsbezogene Ereignisse, sowie UE nach Organsystemen (SOC) und Einzelereignissen (PT), die bei mindestens 10 Patienten und bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind</li> <li>• Nicht schwere UE (NCI CTCAE-Grad <math>\leq 2</math>) als Gesamtrate</li> <li>• Schwere UE (NCI CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) als Gesamtrate, als Gesamtrate ohne</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>erkrankungsbezogene Ereignisse*, sowie nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwerwiegende UE als Gesamtrate, als Gesamtrate ohne erkrankungsbezogene Ereignisse*, sowie nach SOC und PT, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind</li> <li>• UE, die zum Abbruch der Studienbehandlung führten, als Gesamtrate sowie nach SOC und PT</li> <li>• UE, die zum Tod führten, als Gesamtrate sowie nach SOC und PT</li> <li>• UE von besonderem Interesse (AESI) als Gesamtrate (AESI-Kategorien)</li> <li>• Nicht schwere AESI (NCI CTCAE-Grad <math>\leq 2</math>) als Gesamtrate (AESI-Kategorien)</li> <li>• Schwere unerwünschte AESI (NCI CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) als Gesamtrate (AESI-Kategorien)</li> <li>• Schwerwiegende AESI als Gesamtrate (AESI-Kategorien)</li> </ul> <p>Ein UE war definiert als unerwünschte Reaktion eines Patienten, der mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielt. Jedes unvorteilhafte oder unbeabsichtigte Anzeichen (einschließlich anormaler Laborbefunde), jedes Symptom oder jede Erkrankung, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Verwendung der Studienmedikation auftraten, wurden somit unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit dem Arzneimittel als unerwünschtes Ereignis bewertet. Alle unerwünschten Ereignisse wurden durch den Prüfarzt erhoben und dokumentiert.</p> <p>Als nicht schweres UE wurde jedes UE klassifiziert, das gemäß NCI CTCAE, Version 5.0 mit einem Schweregrad von 2 oder niedriger klassifiziert wurde.</p> <p>Als schweres unerwünschtes Ereignis wurde jedes unerwünschte Ereignis klassifiziert, das gemäß NCI CTCAE, Version 5.0 mit einem Schweregrad von 3 oder höher klassifiziert wurde.</p> <p>Als schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis wurde jedes unerwünschte Ereignis klassifiziert, das tödlich oder lebensbedrohlich war, eine stationäre</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Behandlung oder deren Verlängerung erforderlich machte, zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung/Invalidität führte, eine kongenitale Anomalie oder einen Geburtsfehler zur Folge hatte oder ein bedeutsames medizinisches Ereignis war.</p> <p>Als erkrankungsbezogenes Ereignis wurde jedes schwere oder schwerwiegende unerwünschte Ereignis klassifiziert, das eindeutig oder mit hoher Wahrscheinlichkeit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• einen Progress oder eine Metastasierung des Kolorektalkarzinoms anzeigte,</li> <li>• ein krankheitsbedingtes Symptom darstellte, oder</li> <li>• auf eine andere Krebserkrankung zurückzuführen war.</li> </ul> <p>Die für die AESI-Kategorien berücksichtigten PT sind in Appendix 3 des statistischen Analyseplans aufgeführt (REF).</p> <p><b>Kodierung</b></p> <p>UE wurden nach MedDRA Version 25.0 kodiert. Der Schweregrad der UE, einschließlich der Laboranomalien wurde nach NCI CTCAE, Version 5.0 klassifiziert.</p> <p>Der Beobachtungszeitraum für UE war definiert als Zeitspanne von der Applikation der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum 37. Tag nach Applikation der letzten Dosis der Studienmedikation. Unerwünschte Ereignisse mit unbekanntem Beginn und unerwünschte Ereignisse, die vor der ersten Dosis der Studienmedikation begonnen, sich aber nach Behandlungsbeginn im Schweregrad verschlechtert hatten, wurden ebenfalls als UE berücksichtigt.</p> <p><b>Analysen</b></p> <p>Die Analysen der unerwünschten Ereignisse basieren auf der Sicherheitspopulation. Diese umfasst Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Patienten, die nicht ihre zugewiesene Behandlung oder beide Behandlungen (d.h. sowohl Placebo als auch Fruquintinib) erhielten, wurden für die Auswertung der Sicherheitsendpunkte</p>

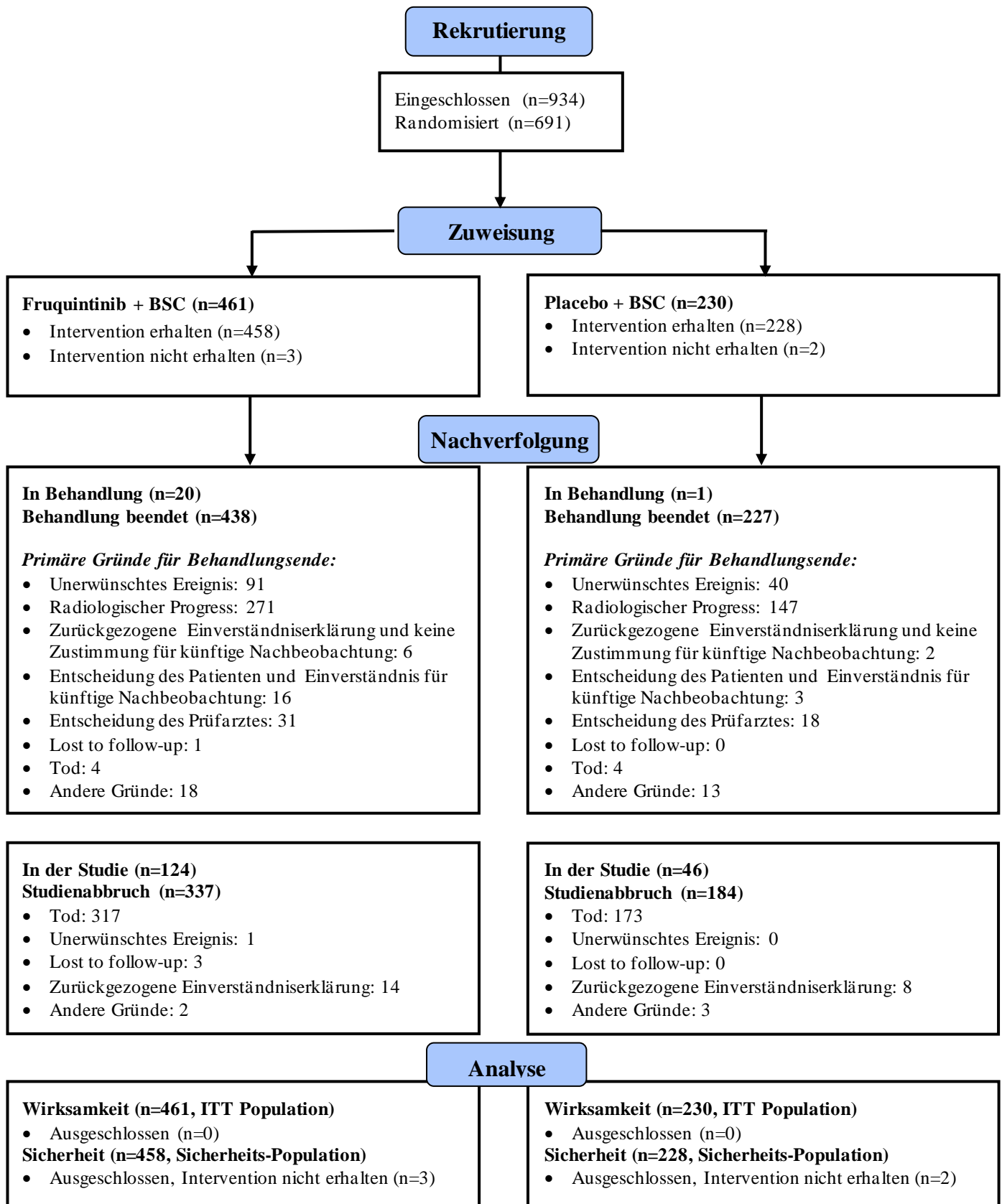
Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>der ausschließlichen bzw. häufigeren tatsächlichen Behandlung zugeteilt.</p> <p>Folgende Ereignisse werden dargestellt:</p> <p>Für alle Gesamtraten und Ereignisse auf SOC- und PT-Ebene (UE, nicht schwere UE, schwere UE und schwerwiegende UE) wurde die mediane Überlebenszeit für jede Behandlungsgruppe anhand der Kaplan-Meier-Analyse bestimmt. Das Hazard Ratio des Behandlungseffekts und die zugehörigen 95 %-KIs wurden anhand eines unstratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodells mit den Stratifikationsfaktoren und der Behandlungsgruppe als Kovariaten geschätzt. Zur Bestimmung des zweiseitigen p-Wertes wurden die Sicherheitsendpunkte beider Behandlungsarme mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests verglichen. Stratifikationsfaktoren waren Vorherige Therapie mit TAS-102 vs. Regorafenib vs. TAS-102 und Regorafenib, RAS-Status (Wildtyp versus Mutation) und Dauer der metastasierten Erkrankung (<math>\leq 18</math> Monate versus <math>&gt;18</math> Monate). Patienten ohne Ereignis wurden zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Beobachtung zensiert.</p> <p>Für die Endpunkte UE, die zum Abbruch der Studienbehandlung führten, und UE, die zum Tod führten, werden die jeweiligen Ereignisse auf SOC- und PT-Ebene deskriptiv dargestellt.</p>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Um mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken, wurden Subgruppenanalysen der Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Symptomatik (EORTC QLQ-C30), Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30), qualitätsadjustierte Zeit ohne Symptome oder Toxizität (Q-TWiST) und der Sicherheitsendpunkte (UE-Gesamtraten, UE von besonderem

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Interesse und UE auf SOC/PT-Level) für folgende Subgruppenmerkmale durchgeführt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter</li> <li>• Geschlecht</li> <li>• Abstammung</li> <li>• Geografische Region</li> <li>• ECOG-Performance Status</li> <li>• Dauer der metastasierten Erkrankung</li> <li>• Lokalisation des Primärtumors bei Erstdiagnose</li> <li>• RAS-Status</li> <li>• BRAF-Status</li> <li>• Mikrosatelliten/Mismatch-Reparatur-Status</li> <li>• Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien</li> <li>• Anzahl an vorherigen Chemotherapie-Linien zur Behandlung der metastasierten Erkrankung</li> <li>• Vorbehandlung mit einem VEGF-Inhibitor</li> <li>• Vorbehandlung mit einem EGFR-Inhibitor</li> <li>• Vorbehandlung mit TAS-102 und/oder Regorafenib</li> <li>• Lebermetastasen zu Studienbeginn</li> <li>• Vorbehandlung mit EGFR/VEGF Inhibitoren*</li> <li>• Vorbehandlung mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor bei Patienten mit MSS-H/dMMR</li> <li>• Vorbehandlung mit einem BRAF-Inhibitor bei Patienten mit BRAF V600E-Mutation</li> <li>• Stelle des Primärtumors bei Erstdiagnose</li> <li>• Anzahl an metastasierten Organen außer Kolon und Rektum</li> <li>• Anzahl an metastasierten Organen</li> <li>• Body Mass Index</li> </ul>
<b>Resultate</b>		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) Insgesamt wurden 691 Patienten im Verhältnis 2:1 zu Fruquintinib (n=461) bzw. Placebo (n=230) randomisiert. b) Von der 691 randomisierten Patienten erhielten 686 Patienten (99,3 %) die geplanten Studienmedikation, darunter 458 Patienten (99,3 %) im Fruquintinib-Arm und 228 Patienten (99,1 %) im Placebo-Arm. c) Für die Analyse des primären Endpunktes (OS) wurden alle 691 Patienten der ITT-Population berücksichtigt.
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><b>Behandlungsabbrüche zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts</b></p> <p><u>Fruquintinib + BSC; n=461</u>  Behandlung erhalten: 458 (99,3 %)  Nicht behandelt: 3 (0,7 %)  Behandlungsabbruch: 438 (95,6 %)    Unerwünschtes Ereignis: 91 (19,9 %)    Radiologischer Progress: 271 (59,2 %)  Zurückgezogene  Einverständniserklärung und keine Zustimmung für künftige Nachbeobachtung: 6 (1,3 %)  Entscheidung des Patienten und Einverständnis für künftige Nachbeobachtung: 16 (3,5 %)  Entscheidung des Prüfarztes: 31 (6,8 %)  Lost to follow-up: 1 (0,2 %)  Tod: 4 (0,9 %)  Andere Gründe: 18 (3,9 %)</p> <p><u>Placebo + BSC; n=230</u>  Behandlung erhalten: 228 (99,1 %)  Nicht behandelt: 2 (0,9 %)  Behandlungsabbruch: 227 (99,6 %)    Unerwünschtes Ereignis: 40 (17,5 %)    Radiologischer Progress: 147 (64,5 %)  Zurückgezogene  Einverständniserklärung und keine Zustimmung für künftige Nachbeobachtung: 2 (0,9 %)</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Entscheidung des Patienten und Einverständnis für künftige Nachbeobachtung: 3 (1,3 %) Entscheidung des Prüfarztes: 18 (7,9 %) Lost to follow-up: 0 Tod: 4 (1,8 %) Andere Gründe: 13 (5,7 %)
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Screening-Phase mit zwei Visiten innerhalb von 28 Tagen bzw. 7 Tagen vor Gabe der ersten Dosis der Studienmedikation (-28 bis -1, -7 bis -1) Der erste Patient wurde am 14. August 2020, der letzte Patient am 02. Dezember 2021 in die Studie eingeschlossen. Die Behandlung erfolgt kontinuierlich in Zyklen mit einer Dauer von 28 Tagen. Die Therapie wurde fortgeführt bis zum Eintritt eines Progresses oder inakzeptabler Toxizität. Patienten wurden nach Behandlungsende alle 12 Wochen im Rahmen eines OS-Follow-up nachbeobachtet.
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde beendet, da die geplante Anzahl von 480 OS-Ereignissen für die finale OS-Analyse überschritten worden war (490 Todesfälle).
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.





**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*

Tabelle 4-87 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: **FRESCO-2**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Statistischer Analyseplan	SAP
Klinisches Studienprotokoll	CSP
Klinischer Studienbericht	CSR

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

Bei der Studie FRESCO-2 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, klinische Phase-III-Studie (SAP, CSP, CSR).

---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie FRESCO-2 handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte placebokontrollierte klinische Phase-III-Studie, die grundsätzlich als niedrig verzerrt angesehen werden kann.

Die Erzeugung der Randomisierungssequenz unterlag keinen verzerrenden Einflussfaktoren: Die Randomisierung erfolgte zentral mit einem Interactive Response Technology/Interactive Web Response System (IWRS) nach einem von einem Statistiker erstellten Randomisierungsplan.

Die doppelblinde Studiendurchführung gewährleistete die durchgehende Verdeckung der Gruppenzuteilung. Nach Randomisierung wurde die randomisierte Studienmedikation Fruquintinib bzw. Placebo in Form von einheitlichen Hartkapseln verabreicht. Das gesamte Studienpersonal war hinsichtlich der Zuordnung zu den Behandlungsarmen für die Dauer der Studie verblindet, einschließlich der Prüfarzte, des Personals in den Zentren und des Sponsors. Damit wurde die Verdeckung der Gruppenzuteilung sichergestellt.

Es liegen keine Anhaltspunkte für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial erhöhende Aspekte vor. Die Datenerhebung zu allen Endpunkten folgte dem im Studienprotokoll festgelegten Zeitplan. Die Studiendurchführung einschließlich der Patientensicherheit wurde fortlaufend durch unabhängige Daten-Monitoring Komitees (IDMC) überwacht.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial auf Studienebene für die doppelblinde randomisierte Studie FRESCO-2 als niedrig bewertet.

---

## **B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**

### **Endpunkt: Gesamtüberleben**

#### **1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

#### **2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

#### **3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hochBegründung für die Einstufung:

---

Das Ereignis „Tod“ ist stets objektiv feststellbar. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Studie FRESCO-2 wird daher als niedrig bewertet.

---

**Endpunkt: Progressionsfreies Überleben****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Krankheitsprogression wurde anhand der RECIST v1.1-Kriterien definiert. Das Ansprechen bzw. die Krankheitsprogression wurde alle 8 Wochen von einem Prüfarzt evaluiert, der gegenüber der Studienmedikation verblindet war. Der Tod ist, als zweites PFS-definierendes Ereignis, stets objektiv feststellbar. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben in der Studie FRESCO-2 wird daher als niedrig bewertet.

---

**Endpunkt: Tumoransprechen****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Krankheitsprogression wurde anhand der RECIST v1.1-Kriterien definiert. Das Ansprechen bzw. die Krankheitsprogression wurde alle 8 Wochen von einem Prüfarzt evaluiert, der gegenüber der Studienmedikation verblindet war. Der Tod ist, als zweites PFS-definierendes Ereignis, stets objektiv feststellbar. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und gibt es keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Progressionsfreies Überleben in der Studie FRESCO-2 wird daher als niedrig bewertet.

---

**Endpunkt: Allgemeiner Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Für die Analyse des allgemeinen Gesundheitszustands wurden alle Patienten der ITT-Population herangezogen. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Die Endpunkterheber waren verblindet. Um das Verzerrungspotenzial weiter zu minimieren, wurden die Fragebögen zur Selbsteinschätzung der allgemeinen Gesundheitszustands von den Studienteilnehmern am Tag der Studiensite vor allen anderen geplanten Untersuchungen bewertet. Es gibt zudem keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Allgemeiner Gesundheitszustand in der Studie FRESCO-2 wird daher als niedrig bewertet.

---



**Endpunkt: Symptomatik (EORTC QLQ-C30)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Für die Analyse der Symptomatik wurden alle Patienten der ITT-Population herangezogen. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Die Endpunkterheber waren verblindet. Um das Verzerrungspotenzial weiter zu minimieren, wurden die Fragebögen zur Selbsteinschätzung der Symptomatik von den Studienteilnehmern am Tag der Studienvisite vor allen anderen geplanten Untersuchungen bewertet. Es gibt zudem keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Symptomatik in der Studie FRESCO-2 wird daher als niedrig bewertet.

---

**Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Für die Analyse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden alle Patienten der ITT-Population herangezogen. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Die Endpunkterheber waren verblindet. Um das Verzerrungspotenzial weiter zu minimieren, wurden die Fragebögen zur Selbsteinschätzung der Symptomatik von den Studienteilnehmern am Tag der Studienvsiste vor allen anderen geplanten Untersuchungen bewertet. Es gibt zudem keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Studie FRESCO-2 wird daher als niedrig bewertet.

---

**Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Q-TWiST)****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja     unklar     neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja     neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die qualitätsadjustierten Zeit ohne Symptome oder Toxizität beinhaltet die Gesundheitszustände TOX, TWiST und REL. TOX war definiert als UE des CTCAE-Grades 3 oder 4 bzw. als schwerwiegende UE. Die Kodierung der UE erfolgte gemäß MedDRA Version 25.0 durch den Prüfarzt. TWiST war definiert als Zeit ohne Symptome oder Toxizität, wobei Symptome im vorliegenden Fall als radiologische oder klinische Krankheitsprogression definiert war. Die radiologische Beurteilung gemäß RECIST v1.1-Kriterien erfolgte wie die klinische Beurteilung durch den Prüfarzt. REL war definiert als Zeitraum zwischen radiologischer oder klinischer Krankheitsprogression und Tod bzw. Zensurierung. Für die Q-TWiST-Analyse wurden alle Patienten der ITT-Population herangezogen. Das ITT-Prinzip wurde somit adäquat umgesetzt. Die Prüfarzte waren gegenüber der Zuteilung der Studienmedikation verblindet und es gibt keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen

könnten. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt qualitätsadjustierte Zeit ohne Symptome oder Toxizität in der Studie FRESCO-2 wird daher als niedrig bewertet.

---

**Endpunkt: Sicherheit****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Gemäß Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung, GCP-V) werden im Rahmen klinischer Studien alle aufgetretenen UE dokumentiert, unabhängig vom Schweregrad oder der Kausalitätsbewertung in Bezug auf die Studienmedikation. Die UE wurden gemäß MedDRA Version 25.0 kodiert. Der Schweregrad wurde anhand der CTCAE-Kriterien Version 5.0 bestimmt. Für die Analyse UE wurden alle Patienten der Safety-Population herangezogen. Es gibt keine Hinweise auf eine

ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen könnten. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt UE in der Studie FRESCO-2 wird als niedrig bewertet.

---

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

**Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)**

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:****Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

**für randomisierte Studien:****Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

**unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

**nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*  
*Zulässige Gründe sind:*
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*



- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
  - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
  - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
  - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
  - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

##### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---



---

### B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

**Endpunkt:** \_\_\_\_\_

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

#### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.
- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---