

Fruquintinib (Kolorektalkarzinom)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A24-74

Version: 1.0

Stand: 11.10.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1867

DOI: 10.60584/A24-74

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Fruqintinib (Kolorektalkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

10.07.2024

Interne Projektnummer

A24-74

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A24-74>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Siegburger Str. 237
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Fruquintinib (Kolorektalkarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-74>.

Schlagwörter

Fruquintinib, Kolorektale Tumoren, Nutzenbewertung, NCT04322539

Keywords

Fruquintinib, Colorectal Neoplasms, Benefit Assessment, NCT04322539

Medizinisch-fachliche Beratung

- Jochem Potenberg, Ev. Waldkrankenhaus, Berlin

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Carolin Haubenreich
- Nadia Abu Rajab
- Tobias Effertz
- Tatjana Hermanns
- Kirsten Janke
- Jona Lilienthal
- Katrin Nink
- Sabine Ostlender

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	
Hintergrund.....	1
1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet	1
1.2 Verlauf des Projekts.....	1
1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	2
1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments.....	2
2	
Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)	3
Teil I: Nutzenbewertung	I.1
Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie.....	II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

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

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Fruquintinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 10.07.2024 übermittelt.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none">▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	<ul style="list-style-type: none">▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	<p>Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Potenberg, Jochem	ja	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abbildungsverzeichnis	I.4
I Abkürzungsverzeichnis	I.5
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.6
I 2 Fragestellung.....	I.15
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.17
I 3.1 Eingeschlossene Studien	I.17
I 3.2 Studiencharakteristika	I.18
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.39
I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte	I.39
I 4.2 Verzerrungspotenzial	I.42
I 4.3 Ergebnisse	I.44
I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	I.48
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.50
I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	I.50
I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	I.53
I 6 Literatur	I.56
I Anhang A Suchstrategien.....	I.58
I Anhang B Protokollverletzungen in der Studie FRESCO-2	I.59
I Anhang C Kaplan-Meier-Kurven.....	I.60
I Anhang D Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....	I.67
I Anhang E Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.78

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Fruquintinib.....	I.7
Tabelle 3: Fruquintinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.14
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Fruquintinib.....	I.15
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Fruquintinib vs. BSC	I.17
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC	I.19
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC	I.21
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC	I.28
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC	I.29
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC.....	I.33
Tabelle 11: Angaben zu Folgetherapien – RCT, direkter Vergleich: Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC (Studie FRESCO-2)	I.35
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC	I.36
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC.....	I.40
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC	I.43
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC	I.45
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Fruquintinib vs. BSC	I.51
Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Fruquintinib im Vergleich mit BSC.....	I.54
Tabelle 18: Fruquintinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	I.55
Tabelle 19: Überblick über wichtige Protokollverletzungen in der Studie FRESCO-2	I.59
Tabelle 20: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC....	I.68
Tabelle 21: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC..	I.71
Tabelle 22: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC	I.72
Tabelle 23: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC.....	I.74

I **Abbildungsverzeichnis**

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben	I.60
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtrate SUEs, ohne erkrankungsbezogene Ereignisse	I.60
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), ohne erkrankungsbezogene Ereignisse	I.61
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs, ohne erkrankungsbezogene Ereignisse	I.61
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt gastrointestinale Perforation (SMQ, UEs)	I.62
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (PT, UEs)	I.62
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Hand-Fuß-Syndrom (PT, schwere UEs) .	I.63
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Blutungen (SMQ, UEs).....	I.63
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Blutungen (SMQ, schwere UEs)	I.64
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Bluthochdruck (SMQ, schwere UEs) ...	I.64
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Mukosale Inflammation (PT, UEs).....	I.65
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Stomatitis (PT, UEs).....	I.65
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dysphonie (PT, UEs)	I.66
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abnormale Leberfunktion (SMQ, SUEs)	I.66

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BRAF	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B
BSC	Best Supportive Care
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
dMMR	Mismatch-Reparatur-Defizienz
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
EGFR	epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MSI-H	hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire – Core 30
Q-TWiST	qualitätsadjustierte Zeit ohne Symptome und Toxizität
RAS	Rat Sarcoma viral oncogene homolog
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	standardisierte MedDRA-Abfrage
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala
VEGF	vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Fruquintinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 10.07.2024 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Fruquintinib als Monotherapie im Vergleich mit Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit metastasierendem Kolonkarzinom, die bereits früher mit verfügbaren Standardtherapien, einschließlich Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierten Chemotherapien, Anti-vasculärer-endothelialer-Wachstumsfaktor(VEGF)-Arzneimitteln und Anti-epidermaler-Wachstumsfaktorrezeptor(EGFR)-Arzneimitteln, behandelt wurden und bei denen die Erkrankung nach der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib fortgeschritten ist, oder die diese Behandlung nicht vertragen.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Fruquintinib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit metastasierendem Kolorektalkarzinom, <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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^b fortgeschritten ist, oder die diese Behandlung nicht vertragen^c 	BSC ^d
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. in Deutschland außer Verkehr</p> <p>c. Der G-BA beschreibt, dass entsprechend der Einschlusskriterien der für die Zulassung maßgeblichen Studie die Patientinnen und Patienten bereits mit verfügbaren Therapien behandelt worden sein müssen, einschließlich Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierter Chemotherapie, Anti-VEGF-Therapie, Anti-EGFR-Therapie (bei RAS-Wildtyp), sowie Trifluridin/Tipiracil und / oder Regorafenib. Ferner wird gemäß G-BA vorausgesetzt, dass Patientinnen und Patienten mit einer BRAF V600E-Mutation mit einem BRAF-Inhibitor und Patientinnen und Patienten mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) mit einem Checkpointinhibitor behandelt wurden. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten alle genannten Therapien erhalten haben oder für diese nicht geeignet sind.</p> <p>d. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B; BSC: Best supportive Care; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; RAS: Rat Sarcoma viral oncogene homolog; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor</p>	

Der pU benennt BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

Studienpool und Studiendesign

Für die Nutzenbewertung wird die Studie FRESCO-2 herangezogen. Bei der Studie FRESCO-2 handelt es sich um eine multinationale, doppelblinde RCT zum Vergleich von Fruquintinib + BSC mit Placebo + BSC. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten, die mindestens 18 Jahre alt waren (in Japan mindestens 20 Jahre) und ein histologisch oder zytologisch bestätigtes metastasierendes Adenokarzinom des Kolons oder des Rektums aufwiesen. Die Patientinnen und Patienten sollten zu Studienbeginn einen guten Allgemeinzustand,

entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 sowie eine erwartete Überlebenszeit von > 12 Wochen aufweisen.

Gemäß Einschlusskriterien sollten die Patientinnen und Patienten bereits mit allen Standardtherapien für das metastasierende Krankheitsstadium vorbehandelt sein und progredient unter Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib sein bzw. eine entsprechende Therapie nicht vertragen. Die Standardtherapieregime sollten dabei die Wirkstoffe Fluoropyrimidin, Oxaliplatin und Irinotecan beinhalten, sowie eine biologische Anti-VEGF-Therapie (z. B. Bevacizumab, Aflibercept, Ramucirumab) und bei Vorliegen eines RAS-Wildtyps eine Anti-EGFR-Therapie (z. B. Cetuximab oder Panitumumab). Die Patientinnen und Patienten sollten zudem bei Tumoren mit hochfrequenten Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) bereits einen Checkpoint-Inhibitor und bei BRAF-Mutation einen BRAF-Inhibitor erhalten haben, es sei denn diese waren nicht für die Patientinnen und Patienten geeignet.

Insgesamt wurden 691 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 randomisiert einer Behandlung mit Fruquintinib + BSC (461 Patientinnen und Patienten) oder Placebo + BSC (230 Patientinnen und Patienten) zugeteilt. Stratifizierungsfaktoren waren der RAS-Mutationsstatus (Wildtyp vs. Mutation), die Zeit seit Diagnose der ersten Metastase (≤ 18 Monate vs. > 18 Monate) sowie die Vortherapie mit Trifluridin/Tipiracil vs. Regorafenib vs. sowohl Trifluridin/Tipiracil als auch Regorafenib.

Die Behandlung mit Fruquintinib erfolgte weitgehend entsprechend den Vorgaben der Fachinformation. Patientinnen und Patienten im Interventionsarm erhielten 5 mg Fruquintinib einmal täglich an 21 aufeinanderfolgenden Tagen der 28-tägigen Behandlungszyklen. Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm erhielten entsprechende Placebo-Kapseln nach gleichem Verabreichungsschema. Zusätzlich erhielten alle Patientinnen und Patienten eine Begleitbehandlung, die unter anderem hämatologische Unterstützungstherapien, Antiemetika und palliative Strahlentherapien zur Symptomkontrolle umfassen konnte. Jegliche weiteren antineoplastischen Therapien einschließlich Chemotherapien waren als Begleitbehandlung dagegen nicht erlaubt. Die Studienbehandlung erfolgte bis zur Krankheitsprogression oder zum Auftreten inakzeptabler Toxizität. Ein Treatment-Switching vom Vergleichs- in den Interventionsarm war gemäß Studienplanung nicht vorgesehen. Nach dem Ende der randomisierten Studienbehandlung erhielten etwa 30 % der Patientinnen und Patienten eine Folgetherapie.

Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben. Darüber hinaus wurden patientenrelevante Endpunkte zu Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Die Studie FRESCO-2 weist mehrere Unsicherheiten auf, die für die vorliegende Nutzenbewertung relevant sind. Dies betrifft insbesondere eine hohe Anzahl an wichtigen Protokollverletzungen, die im Rahmen der Studiendurchführung aufgetreten sind, die notwendigen Vortherapien in der Population der vorliegenden Fragestellung sowie die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Diese werden nachfolgend erläutert.

Limitationen der Studie FRESCO-2

Studiendurchführung (Protokollverletzungen)

Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass im Studienverlauf bei 613 (89 %) der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mindestens 1 wichtige Protokollabweichung aufgetreten ist. Am häufigsten kam es im Verlauf der Studie zu wichtigen Protokollabweichungen bezüglich versäumter Studienprozeduren (53 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm vs. 44 % im Vergleichsarm), der Dosierung der Studienmedikation (51 % vs. 40 %), sowie der Ein- und Ausschlusskriterien (36 % vs. 35 %).

In Modul 4 A des Dossiers legt der pU keine Informationen zu Protokollabweichungen vor. Auf Basis der vorliegenden Informationen in Modul 5 des Dossiers bleibt unklar, inwiefern im Detail von der Studienplanung abgewichen wurde und wie sich die Abweichungen auf die Behandlung im Rahmen der Studie oder die Erhebung patientenrelevanter Endpunkte ausgewirkt haben. Darüber hinaus liegen in den Studienunterlagen auch keine Angaben dazu vor, wie eine wichtige Protokollverletzung definiert war. In den vorliegenden Angaben zeigen sich insbesondere bei den wichtigen Protokollabweichungen bezüglich der Dosierung der Studienmedikation und der versäumten Studienprozeduren Unterschiede im Anteil der Patientinnen und Patienten zwischen den Studienarmen. Da insgesamt unklar bleibt, ob sich die wichtigen Protokollabweichungen auf die vorliegenden Auswertungen der Studie FRESCO-2 auswirken wird diese Unsicherheit bei der Beurteilung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse berücksichtigt.

Eignung der Studienpopulation für die vorliegende Nutzenbewertung

Im vorliegenden Anwendungsgebiet müssen die Patientinnen und Patienten bereits mit verfügbaren Standardtherapien behandelt worden sein, einschließlich Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierten Chemotherapien sowie Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Arzneimitteln. Zusätzlich muss die Erkrankung nach der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib fortgeschritten sein, oder diese Behandlung nicht vertragen werden. Regorafenib ist gemäß Angabe des G-BA zum Zeitpunkt der vorliegenden Nutzenbewertung in Deutschland jedoch außer Verkehr. Eine Vorbehandlung mit Regorafenib entspricht im Gegensatz zur Vorbehandlung mit Trifluridin/Tipiracil folglich nicht dem deutschen Versorgungskontext. In der Studie FRESCO-2 war ein großer Anteil (48 %) der Patientinnen und Patienten auch mit Regorafenib vorbehandelt, darunter 8 % der Patientinnen und Patienten ausschließlich mit Regorafenib und nicht mit Trifluridin/Tipiracil. Dennoch hat der

überwiegende Anteil der Patientinnen und Patienten eine Vorbehandlung mit Trifluridin/Tipiracil erhalten. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die kein Trifluridin/Tipiracil erhalten haben, ist zwar gering, dennoch bleibt unklar, ob diese Patientinnen und Patienten von einer Therapie mit Trifluridin/Tipiracil noch hätten profitieren können.

Zu den weiteren gemäß Anwendungsgebiet vorgegebenen Vortherapien geht aus den vorliegenden Angaben zu Protokollverletzungen hervor, dass auch Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, ohne dass sie das Einschlusskriterium zur Vorbehandlung mit Anti-VEGF-Therapien vor Studienbeginn erfüllten. Mit etwa 96 % erhielt der Großteil der Studienpopulation jedoch eine entsprechende Vorbehandlung. Auch die weiteren erforderlichen Vortherapien gemäß der vorliegenden Fragestellung wurden beim überwiegenden Anteil der Patientinnen und Patienten verabreicht, im Falle von EGFR-, Immuncheckpoint- und BRAF-Inhibitoren bezogen auf die jeweilige Population, für die diese Therapien angezeigt sind (RAS Wildtyp, MSI-H und / oder dMMR, BRAF-Mutation).

Insgesamt bleibt unklar, ob die Ergebnisse der Studie FRESCO-2 aufgrund der zuvor beschriebenen Limitationen bei der Vortherapie uneingeschränkt auf Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Diese Unsicherheit wird bei der Beurteilung der Aussagesicherheit berücksichtigt.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Gabe von Folgetherapien

Wie zuvor bereits beschrieben, erhielten die Patientinnen und Patienten in der Studie FRESCO-2 zwar eine unterstützende Begleitbehandlung, die unter anderem hämatologische Unterstützungstherapien, Antiemetika und palliative Strahlentherapien zur Symptomkontrolle umfassen konnte. Jegliche weiteren antineoplastischen Therapien einschließlich Chemotherapien waren als Begleitbehandlung jedoch nicht erlaubt. Dies steht im Widerspruch zur Leitlinie zur Palliativmedizin, die bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung hervorhebt, dass die Kontrolle und Linderung von belastenden Symptomen zentraler Bestandteil palliativmedizinischen Handelns ist. Dabei können symptomorientierte Maßnahmen allein oder gleichzeitig mit tumorbezogenen oder ursächlichen Therapien durchgeführt werden. Ein Entweder-oder ist laut Leitlinie nicht zielführend, weshalb eine Abwägung tumorspezifischer Maßnahmen (z. B. Strahlentherapie, operative Verfahren, medikamentöse Tumortherapien) mit dem primären oder alleinigen Therapieziel der Symptomlinderung erfolgen sollte. Der Ausschluss weiterer antineoplastischer Therapien einschließlich Chemotherapien in der Studie bedeutet damit potenziell eine Einschränkung der palliativen Therapie. Angaben zu Folgetherapien zeigen zudem, dass etwa ein Drittel der Patientinnen und Patienten mit Therapieabbruch mindestens eine weitere antineoplastische Folgetherapie erhalten haben, darunter auch Chemotherapien. Dieser hohe Anteil zeigt, dass nach dem Ende der randomisierten

Studienmedikation ein weiterer Behandlungsbedarf auch an systemischen Therapien bestand. Es bleibt unklar, ob die Gabe zusätzlicher Therapieoptionen im Vergleichsarm der Studie möglicherweise schon während der randomisierten Studienbehandlung angezeigt gewesen wäre. Vor diesem Hintergrund besteht insgesamt eine Unsicherheit, ob BSC in der Studie FRESCO-2 vollständig umgesetzt wurde oder potenziell eine Unterbehandlung bei einem Teil der Patientinnen und Patienten vorlag. Diese Unsicherheit wird bei der Beurteilung der Aussagesicherheit berücksichtigt.

Verzerrungspotenzial und Einschätzung der Aussagesicherheit

Aufgrund der hohen Anzahl an wichtigen Protokollverletzungen in der Studie, für die unklar bleibt, inwiefern von der Studienplanung abgewichen wurde und wie sich die Abweichungen auf die Behandlung im Rahmen der Studie oder die Erhebung patientenrelevanter Endpunkte und damit die vorliegenden Auswertungen der Studie FRESCO-2 auswirken wird das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial für die Studie FRESCO-2 als hoch eingestuft. Neben der hohen Anzahl an wichtigen Protokollverletzungen in der Studie bleibt zudem unklar, ob sich die Ergebnisse der Studie FRESCO-2 uneingeschränkt auf die Zielpopulation im deutschen Versorgungskontext übertragen lassen. Dies ist darin begründet, dass in die Studie Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, die bezüglich der Vortherapie nicht der Population der vorliegenden Fragestellung entsprechen. Des Weiteren bleibt unklar, ob BSC in der Studie FRESCO-2 vollständig umgesetzt wurde. Die Aussagesicherheit der Studienergebnisse für die vorliegende Fragestellung ist daher insgesamt reduziert. Auf Basis der Studie FRESCO-2 können für alle dargestellten Endpunkte maximal Anhaltspunkte, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Darüber hinaus liegen Unterschiede in der Behandlungs- bzw. Beobachtungsdauer zwischen den Studienarmen vor. Daraus ergibt sich eine Unsicherheit, da unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vorliegen, die ebenfalls zum hohen Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen (außer Abbruch wegen UEs) beitragen.

Für weitere Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten aufgrund von zu hohen Anteilen an fehlenden Werten vor. Eine Einschätzung zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse entfällt daher für diese Endpunkte.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Fruquintinib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Fruquintinib im Vergleich zu BSC.

Morbidität

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Für die Endpunkte Gesundheitszustand (erhoben mittels visuelle Analogskala [VAS] des EQ-5D [EQ-5D VAS]) und Symptomatik (erhoben mittels European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 [EORTC QLQ-C30]) liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Fruquintinib im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben anhand des EORTC QLQ-C30)

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Fruquintinib im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs, Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events [CTCAE]-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Fruquintinib im Vergleich zu BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Spezifische UEs

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

Für die Endpunkte Gastrointestinale Perforation (standardisierte Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung [MedDRA]-Abfrage [SMQ], UEs) und Blutungen (SMQ, UEs, schwere UEs) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Fruquintinib im Vergleich zu BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

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

Für die Endpunkte Diarrhö (bevorzugter Begriff [PT], UEs), Hand-Fuß-Syndrom (PT, schwere UEs), Bluthochdruck (SMQ, schwere UEs), Mukosale Inflammation (PT, UEs), Stomatitis (PT, UEs) und Dysphonie (PT, UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Fruquintinib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Fruquintinib im Vergleich zu BSC.

Abnormale Leberfunktion (SMQ, SUEs)

Für den Endpunkt Abnormale Leberfunktion (SMQ, SUEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Fruquintinib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Fruquintinib im Vergleich zu BSC.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Fruquintinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen. Demgegenüber stehen eine Reihe negativer Effekte für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen (in unterschiedlichen Schweregradkategorien) mit beträchtlichem bis erheblichem Ausmaß. Gleichzeitig liegen keine geeigneten Daten zu den patientenberichteten Endpunkten Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität vor. Die negativen Effekte und die fehlenden Daten zu den patientenberichteten Endpunkten stellen den positiven Effekt im Endpunkt Gesamtüberleben nicht gänzlich infrage, beeinflussen aber in der Gesamtabwägung das Ausmaß des Zusatznutzen.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom, die bereits früher mit verfügbaren Standardtherapien, einschließlich Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierten Chemotherapien, Anti-VEGF-Arzneimitteln und Anti-EGFR-Arzneimitteln behandelt wurden und bei denen die Erkrankung nach der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib fortgeschritten ist, oder die diese Behandlung nicht vertragen, einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Fruquintinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Fruquintinib.

Tabelle 3: Fruquintinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit metastasierendem Kolorektalkarzinom, <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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^b fortgeschritten ist, oder die diese Behandlung nicht vertragen^c 	BSC ^d	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ^e
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. in Deutschland außer Verkehr c. Der G-BA beschreibt, dass entsprechend der Einschlusskriterien der für die Zulassung maßgeblichen Studie die Patientinnen und Patienten bereits mit verfügbaren Therapien behandelt worden sein müssen, einschließlich Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierter Chemotherapie, Anti-VEGF-Therapie, Anti-EGFR-Therapie (bei RAS-Wildtyp), sowie Trifluridin/Tipiracil und / oder Regorafenib. Ferner wird gemäß G-BA vorausgesetzt, dass Patientinnen und Patienten mit einer BRAF V600E-Mutation mit einem BRAF-Inhibitor und Patientinnen und Patienten mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) mit einem Checkpointinhibitor behandelt wurden. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten alle genannten Therapien erhalten haben oder für diese nicht geeignet sind. d. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. e. In die Studie FRESCO-2 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.</p> <p>BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B; BSC: Best supportive Care; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; RAS: Rat Sarcoma viral oncogene homolog; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

1.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Fruquintinib als Monotherapie im Vergleich mit Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom, die bereits früher mit verfügbaren Standardtherapien, einschließlich Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierten Chemotherapien, Anti-vaskulärer-endothelialer-Wachstumsfaktor(VEGF)-Arzneimitteln und Anti-epidermaler-Wachstumsfaktorrezeptor(EGFR)-Arzneimitteln, behandelt wurden und bei denen die Erkrankung nach der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib fortgeschritten ist, oder die diese Behandlung nicht vertragen.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Fruquintinib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit metastasierendem Kolorektalkarzinom, <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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^b fortgeschritten ist, oder die diese Behandlung nicht vertragen^c 	BSC ^d
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. in Deutschland außer Verkehr c. Der G-BA beschreibt, dass entsprechend der Einschlusskriterien der für die Zulassung maßgeblichen Studie die Patientinnen und Patienten bereits mit verfügbaren Therapien behandelt worden sein müssen, einschließlich Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierter Chemotherapie, Anti-VEGF-Therapie, Anti-EGFR-Therapie (bei RAS-Wildtyp), sowie Trifluridin/Tipiracil und / oder Regorafenib. Ferner wird gemäß G-BA vorausgesetzt, dass Patientinnen und Patienten mit einer BRAF V600E-Mutation mit einem BRAF-Inhibitor und Patientinnen und Patienten mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) mit einem Checkpointinhibitor behandelt wurden. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten alle genannten Therapien erhalten haben oder für diese nicht geeignet sind. d. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B; BSC: Best supportive Care; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; RAS: Rat Sarcoma viral oncogene homolog; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor</p>	

Der pU benennt BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Fruquintinib (Stand zum 30.05.2024)
- bibliografische Recherche zu Fruquintinib (letzte Suche am 16.05.2024)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Fruquintinib (letzte Suche am 16.05.2024)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Fruquintinib (letzte Suche am 21.05.2024)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Fruquintinib (letzte Suche am 18.07.2024), Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

I 3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Fruquintinib vs. BSC

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
2019-013-GLOB1 (FRESCO-2 ^c)	ja	nein ^d	ja ^d	ja [2]	ja [3,4]	ja [5,6]
a. Studie, für die der pU Sponsor war b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse c. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. d. Sponsor der Studie war Hutchison MediPharma Limited. Der pU (Takeda GmbH) ist exklusiver weltweiter (außerhalb von China) Lizenzinhaber von Fruquintinib. BSC: Best supportive Care; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Für die Nutzenbewertung wird die Studie FRESCO-2 herangezogen. Der Studienpool stimmt mit dem des pU überein. Die Studie wird im nachfolgenden Abschnitt beschrieben.

I 3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
FRESCO-2	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasierendem kolorektalem Karzinom und <ul style="list-style-type: none"> ▪ ECOG-PS ≤ 1 ▪ vorbehandelt: <ul style="list-style-type: none"> ▫ mit folgenden Standardtherapien: Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapie, ▫ mit Anti-VEGF-Therapie ▫ bei RAS-Wildtyp: Anti-EGFR-Therapie ▫ bei Tumoren mit MSI-H oder dMMR: Checkpoint-inhibitoren^b ▫ bei Tumoren mit BRAF-Mutation: BRAF-Inhibitor^b ▫ Progression unter oder Unverträglichkeit von Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib^c 	Fruquintinib + BSC (N = 461) Placebo + BSC (N = 230)	Screening: ≤ 28 Tage Behandlung: bis zur Krankheitsprogression, inakzeptabler Toxizität Beobachtung ^d : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Lost to Follow-up, Rücknahme der Einverständniserklärung oder Studienende	124 Zentren in Australien, Belgien, Deutschland, Estland, Frankreich, Italien, Japan, Österreich, Polen, Spanien, Tschechische Republik, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich 08/2020–06/2022 ^e Datenschnitte: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 24.09.2021 (Futility-Interimsanalyse^f) ▪ 24.06.2022 (Finale Analyse^g) 	primär: Gesamtüberleben sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Patientinnen und Patienten ausgenommen, für die diese Therapien nicht geeignet sind</p> <p>c. Wenn die Patientin / der Patient mindestens eine Dosis eines der beiden Wirkstoffe erhalten hat und die Therapie aus anderen Gründen als dem Fortschreiten der Erkrankung abgebrochen wurde, wurde von einer Unverträglichkeit ausgegangen. Eine Vorbehandlung mit beiden Therapien (sowohl Trifluridin/Tipiracil als auch Regorafenib) war erlaubt.</p> <p>d. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>e. Die Studie wurde nach Angabe des pU in Modul 4 A des Dossiers beendet, da die geplante Anzahl von 480 Ereignissen im Endpunkt Gesamtüberleben für die finale Analyse überschritten worden war.</p> <p>f. präspezifiziert nach 160 Ereignissen im Endpunkt Gesamtüberleben</p> <p>g. gemäß Studienprotokoll nach mindestens 480 Ereignissen im Endpunkt Gesamtüberleben geplant, durchgeführt nach 490 Ereignissen im Endpunkt Gesamtüberleben</p> <p>BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B; BSC: Best supportive Care; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RAS: Rat Sarcoma viral oncogene homolog; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC
 (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
FRESCO-2	Fruquintinib 5 mg, oral, 1-mal täglich an den Tagen 1–21 jedes 28-Tage-Zyklus + BSC ^a	Placebo, oral, 1-mal täglich an den Tagen 1–21 jedes 28-Tage-Zyklus + BSC ^a
<p>Dosisanpassung^b:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fruquintinib bzw. Placebo: Therapieunterbrechung, -abbruch und 2 sequenzielle Dosisreduktionen auf 4 mg und 3 mg (1-mal täglich) bei Toxizität erlaubt 		
<p>Vorbehandlung</p> <p><u>erforderlich</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin-^c und Irinotecan-basierte Chemotherapie, ▪ Anti-VEGF-Therapien und ▪ bei RAS-Wildtyp mit Anti-EGFR-Therapien ▪ bei MSI-H oder einer dMMR: Checkpointinhibitoren sowie bei BRAF-Mutation: BRAF-Inhibitor unter Berücksichtigung der landesspezifischen Zulassung und Verfügbarkeit, es sei denn diese sind nicht für die Patientinnen und Patienten geeignet ▪ Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib^d <p><u>nicht erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ ≤ 60 Tagen vor der ersten Dosis der Studienmedikation: Brachytherapie, Operationen oder invasive Eingriffe^e (z. B. Biopsie und Legen eines zentralen Venenkatheters) ▪ ≤ 4 Wochen vor der ersten Dosis der Studienmedikation: Lebendimpfstoffe, systemische antineoplastische Therapien^f oder Prüfpräparate (einschließlich Chemotherapie, radikale Strahlentherapie, Hormontherapie, Biotherapie und Immuntherapie) ▪ ≤ 4 Wochen oder 5 Halbwertszeiten (je nachdem, was kürzer ist) vor der ersten Dosis der Studienmedikation: systemische niedermolekulare zielgerichtete Therapien (z. B. Tyrosinkinase-Inhibitoren) ▪ ≤ 2 Wochen vor Beginn der Studienmedikation: palliative Strahlentherapie bei Knochenmetastasen / Läsionen <p>Begleitbehandlung</p> <p><u>erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ zur Prophylaxe: Antikoagulanzen und Antiemetika ▪ Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktoren, Granulozyten-Makrophagen-Koloniestimulierende Faktoren, Thrombozyten-simulierende Faktoren oder Erythropoietin ▪ palliative Bestrahlung^g zur Symptomkontrolle <p><u>nicht erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ jede weitere antineoplastische Therapie, einschließlich Chemotherapie, Hormontherapie, biologische Therapie, Strahlentherapie oder pflanzliche Therapie 		

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC
 (mehrseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
	a. In Modul 4 A des Dossiers finden sich keine konkreten Angaben, was unter BSC gefasst wurde. Gemäß Studienunterlagen sollten während der gesamten Studie alle unterstützenden Maßnahmen ergriffen werden, die einer optimalen Betreuung der Patientinnen und Patienten entsprechen. Eine Konkretisierung ergibt sich anhand der erlaubten / nicht erlaubten Begleitbehandlung. b. Die Behandlung konnte in der Studie bis zu 14 Tage ausgesetzt werden. Wenn eine Behandlungspause von mehr als 14 Tagen erforderlich war, sollte die Behandlung abgebrochen werden. Nach einer Dosisreduktion konnte die Dosis nicht mehr erhöht werden. c. adjuvante Therapie mit Oxaliplatin im nicht-metastasierenden Stadium der Erkrankung war akzeptabel, falls während der Therapie oder innerhalb von sechs Monaten nach ihrem Ende Metastasen auftraten; falls dies nicht der Fall war, musste die Vorbehandlung im metastasierten Stadium erfolgt sein d. Progression unter oder Unverträglichkeit von Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib war ein Einschlusskriterium der Studie. Wenn die Patientin / der Patient mindestens eine Dosis eines der beiden Wirkstoffe erhalten hat und die Therapie aus anderen Gründen als dem Fortschreiten der Erkrankung abgebrochen wurde, wurde von einer Unverträglichkeit ausgegangen. Eine Vorbehandlung mit beiden Therapien (sowohl Trifluridin/Tipiracil als auch Regorafenib) war erlaubt. e. oder eine nicht verheilte chirurgische Inzision f. mit Ausnahme von Brachytherapie g. Sofern diese die Tumorbeurteilung der Zielläsionen nicht beeinträchtigt. Die Studienbehandlung sollte während der Bestrahlung unterbrochen und frühestens 7 Tage nach der Bestrahlung wieder aufgenommen werden, wenn die folgenden Kriterien erfüllt sind: Abklingen der strahlenbedingten Toxizitäten auf Grad ≤ 2 und kein Fortschreiten der Erkrankung. BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B; BSC: Best supportive Care; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; RAS: Rat Sarcoma viral oncogene homolog; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor	

Studiendesign

Bei der Studie FRESCO-2 handelt es sich um eine multinationale, doppelblinde RCT zum Vergleich von Fruquintinib + BSC mit Placebo + BSC. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten, die mindestens 18 Jahre alt waren (in Japan mindestens 20 Jahre) und ein histologisch oder zytologisch bestätigtes metastasierendes Adenokarzinom des Kolons oder des Rektums aufwiesen. Die Patientinnen und Patienten sollten zu Studienbeginn einen guten Allgemeinzustand, entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 sowie eine erwartete Überlebenszeit von > 12 Wochen aufweisen. Der Mutationsstatus des Rat Sarcoma viral oncogene homolog (RAS), Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B (BRAF) sowie der Status der Mikrosatelliten-Instabilität / Mismatch-Reparatur sollte dokumentiert sein.

Gemäß Einschlusskriterien sollten die Patientinnen und Patienten bereits mit allen Standardtherapien für das metastasierende Krankheitsstadium vorbehandelt sein und progredient unter Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib sein bzw. eine entsprechende Therapie nicht vertragen. Die Standardtherapieregime sollten dabei die Wirkstoffe Fluoropyrimidin, Oxaliplatin und Irinotecan beinhalten, sowie eine biologische Anti-VEGF-

Therapie (z. B. Bevacizumab, Aflibercept, Ramucirumab) und bei Vorliegen eines RAS-Wildtyps eine Anti-EGFR-Therapie (z. B. Cetuximab oder Panitumumab). Adjuvante Chemotherapie mit Oxaliplatin im nicht-metastasierenden Stadium der Erkrankung war hierbei akzeptabel, wenn die Patientinnen und Patienten während dieser oder innerhalb von 6 Monaten nach der adjuvanten Chemotherapie einen Rückfall erlitten hatten. Falls dies nicht der Fall war, musste die Vorbehandlung mit Oxaliplatin im metastasierten Stadium erfolgt sein. Die Patientinnen und Patienten sollten zudem bei Tumoren mit hochfrequenten Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) bereits einen Checkpoint-Inhibitor und bei BRAF-Mutation einen BRAF-Inhibitor erhalten haben, es sei denn diese waren nicht für die Patientinnen und Patienten geeignet.

Insgesamt wurden 691 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 randomisiert einer Behandlung mit Fruquintinib + BSC (461 Patientinnen und Patienten) oder Placebo + BSC (230 Patientinnen und Patienten) zugeteilt. Stratifizierungsfaktoren waren der RAS-Mutationsstatus (Wildtyp vs. Mutation), die Zeit seit Diagnose der ersten Metastase (≤ 18 Monate vs. > 18 Monate) sowie die Vortherapie mit Trifluridin/Tipiracil vs. Regorafenib vs. sowohl Trifluridin/Tipiracil als auch Regorafenib.

Die Behandlung mit Fruquintinib erfolgte weitgehend entsprechend den Vorgaben der Fachinformation [7]. Patientinnen und Patienten im Interventionsarm erhielten 5 mg Fruquintinib einmal täglich an 21 aufeinanderfolgenden Tagen der 28-tägigen Behandlungszyklen. Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm erhielten entsprechende Placebo-Kapseln nach gleichem Verabreichungsschema. Zusätzlich erhielten alle Patientinnen und Patienten eine Begleitbehandlung, die unter anderem hämatologische Unterstützungstherapien, Antiemetika und palliative Strahlentherapien zur Symptomkontrolle umfassen konnte. Jegliche weiteren antineoplastischen Therapien einschließlich Chemotherapien waren als Begleitbehandlung dagegen nicht erlaubt. Die Studienbehandlung erfolgte bis zur Krankheitsprogression oder zum Auftreten inakzeptabler Toxizität.

Ein Treatment-Switching vom Vergleichs- in den Interventionsarm war gemäß Studienplanung nicht vorgesehen. Nach dem Ende der randomisierten Studienbehandlung erhielten etwa 30 % der Patientinnen und Patienten eine Folgetherapie (siehe Tabelle 11).

Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben. Darüber hinaus wurden patientenrelevante Endpunkte zu Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Nach Angaben des pU in Modul 4 A des Dossiers wurde die Studie beendet, da die geplante Anzahl von 480 Ereignissen im Endpunkt Gesamtüberleben für die finale Analyse überschritten worden war (490 Todesfälle). Patientinnen und Patienten, die zum Ende der Studie noch unter Behandlung stehen, können gemäß Angaben in den Studienunterlagen im

Rahmen einer Extensionsphase jedoch weiter mit der Studienmedikation behandelt werden, wenn ein klinischer Nutzen und kein unangemessenes Risiko besteht. Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts erhielten gemäß Angaben in den Studienunterlagen noch 20 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 1 Patientin oder Patient im Vergleichsarm die Studienmedikation.

Für die Studie FRESCO-2 legt der pU im Dossier Ergebnisse zum finalen Datenschnitt vom 24.06.2022 vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse zu diesem Datenschnitt zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Die Studie FRESCO-2 weist mehrere Unsicherheiten auf, die für die vorliegende Nutzenbewertung relevant sind. Dies betrifft insbesondere eine hohe Anzahl an wichtigen Protokollverletzungen, die im Rahmen der Studiendurchführung aufgetreten sind, die notwendigen Vortherapien in der Population der vorliegenden Fragestellung sowie die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Auf diese Punkte wird nachfolgend im Detail eingegangen.

Limitationen der Studie FRESCO-2

Studiendurchführung (Protokollverletzungen)

Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass im Studienverlauf bei 613 (89 %) der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mindestens 1 wichtige Protokollabweichung aufgetreten ist. Die Gesamtanzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 gemäß Angaben in den Studienunterlagen als wichtig eingestuften Protokollabweichung ist im Interventionsarm mit 90 % dabei etwas höher als im Vergleichsarm mit 85 % (siehe Tabelle 19 in I Anhang B). Am häufigsten kam es im Verlauf der Studie zu wichtigen Protokollabweichungen bezüglich versäumter Studienprozeduren (53 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm vs. 44 % im Vergleichsarm), der Dosierung der Studienmedikation (51 % vs. 40 %), sowie der Ein- und Ausschlusskriterien (36 % vs. 35 %).

In Modul 4 A des Dossiers legt der pU keine Informationen zu Protokollabweichungen vor. Auf Basis der vorliegenden Informationen in Modul 5 des Dossiers bleibt unklar, inwiefern im Detail von der Studienplanung abgewichen wurde und wie sich die Abweichungen auf die Behandlung im Rahmen der Studie oder die Erhebung patientenrelevanter Endpunkte ausgewirkt haben. In den Studienunterlagen findet sich lediglich eine allgemeine Aussage dazu, dass es trotz der großen Anzahl wichtiger Protokollabweichungen keine Auswirkungen auf die Sicherheit und Wirksamkeit gab. Zwar finden sich in den Unterlagen Sensitivitätsanalysen auf Basis einer Per-Protocol-Population, allerdings wurden in diesen Analysen gegenüber den Auswertungen auf Basis der Intention-to-treat-Population lediglich 17 Patientinnen und Patienten in Interventionsarm und 5 im Vergleichsarm ausgeschlossen. Dabei bleibt unklar, warum nur diese geringe Anzahl an Patientinnen und Patienten

ausgeschlossen wurde, obwohl wichtige Protokollverletzungen bei deutlich mehr Patientinnen und Patienten aufgetreten sind. Darüber hinaus liegen in den Studienunterlagen auch keine Angaben dazu vor, wie eine wichtige Protokollverletzung definiert war. Den vorliegenden Angaben ist zwar zu entnehmen, dass die Studie im Verlauf der COVID-19-Pandemie durchgeführt wurde, allerdings geht aus der Dokumentation nicht hervor, dass die Bedingungen während der Pandemie tatsächlich zu der hohen Anzahl an Abweichungen geführt haben. In der elektronischen Datenerfassung war zwar ein entsprechendes Feld für durch die Pandemie bedingte Abweichungen vorgesehen, dieses wurde jedoch nur in wenigen Fällen ausgefüllt (für insgesamt 12 Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen). Im Studienbericht findet sich hierzu die Angabe, dass die dokumentierten Abweichungen vermutlich eine Unterschätzung der durch die Pandemie bedingten Abweichungen darstellen. Vor dem Hintergrund des Zeitraums der Studiendurchführung erscheint dies zwar plausibel, bleibt auf Basis der Studiendokumentation jedoch letztlich unklar. Auch für durch die COVID-19-Pandemie bedingte Abweichungen ist zudem nicht grundsätzlich davon auszugehen, dass diese alle Patientengruppen bzw. beide Studienarme gleichermaßen betreffen. In den vorliegenden Angaben zeigen sich insbesondere bei den wichtigen Protokollabweichungen bezüglich der Dosierung der Studienmedikation und der versäumten Studienprozeduren Unterschiede im Anteil der Patientinnen und Patienten zwischen den Studienarmen. Insgesamt bleibt unklar, ob sich die wichtigen Protokollabweichungen auf die vorliegenden Auswertungen der Studie FRESCO-2 auswirken. Diese Unsicherheit wird bei der Beurteilung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse berücksichtigt (siehe Abschnitt I 4.2).

Eignung der Studienpopulation für die vorliegende Nutzenbewertung

Im vorliegenden Anwendungsgebiet müssen die Patientinnen und Patienten bereits mit verfügbaren Standardtherapien behandelt worden sein, einschließlich Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierten Chemotherapien sowie Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Arzneimitteln. Zusätzlich muss die Erkrankung nach der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib fortgeschritten sein, oder diese Behandlung nicht vertragen werden. Gemäß Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA wird darüber hinaus vorausgesetzt, dass Patientinnen und Patienten mit einer BRAF V600E-Mutation mit einem BRAF-Inhibitor und Patientinnen und Patienten mit MSI-H oder dMMR mit einem Checkpoint-Inhibitor behandelt wurden. Zudem wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten alle zuvor genannten Therapien erhalten haben oder für diese nicht geeignet sind. Regorafenib ist gemäß Angabe des G-BA zum Zeitpunkt der vorliegenden Nutzenbewertung in Deutschland jedoch außer Verkehr. Auch der pU beschreibt in Modul 3 A des Dossiers, dass der Wirkstoff seit 2016 nicht mehr in Deutschland verfügbar ist und folglich keine große Bedeutung in der Versorgung habe. Zur Bedeutung in der Versorgung verweist der pU auf eine Untersuchung auf Basis der Datenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin GmbH (InGef) [8] zur Behandlung des Kolorektalkarzinoms mit Trifluridin/Tipiracil, aus der hervorgeht, dass Regorafenib sowohl in der Therapielinie vor als auch in der Therapielinie

nach der Gabe von Trifluridin/Tipiracil in den Jahren von 2017 bis 2021 nicht verordnet bzw. verabreicht wurde. Eine Vorbehandlung mit Regorafenib entspricht im Gegensatz zur Vorbehandlung mit Trifluridin/Tipiracil folglich nicht dem deutschen Versorgungskontext.

Patientinnen und Patienten in der Studie FRESCO-2 wurden nach Angabe des pU zwar mehrheitlich in europäischen Zentren rekrutiert, allerdings darunter lediglich 19 Patientinnen und Patienten in Deutschland. Entsprechend war ein großer Anteil (48 %) der Patientinnen und Patienten auch mit Regorafenib vorbehandelt, darunter 8 % der Patientinnen und Patienten ausschließlich mit Regorafenib und nicht mit Trifluridin/Tipiracil. Dennoch hat der überwiegende Anteil der Patientinnen und Patienten eine Vorbehandlung mit Trifluridin/Tipiracil erhalten. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die kein Trifluridin/Tipiracil erhalten haben, ist zwar gering, dennoch bleibt unklar, ob diese Patientinnen und Patienten von einer Therapie mit Trifluridin/Tipiracil noch hätten profitieren können.

Zu den weiteren gemäß Anwendungsgebiet vorgegebenen Vortherapien geht aus den vorliegenden Angaben zu Protokollverletzungen hervor, dass auch Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, ohne dass sie das Einschlusskriterium zur Vorbehandlung mit Anti-VEGF-Therapien vor Studienbeginn erfüllten. Mit etwa 96 % erhielt der Großteil der Studienpopulation jedoch eine entsprechende Vorbehandlung. Auch die weiteren erforderlichen Vortherapien gemäß der vorliegenden Fragestellung wurden beim überwiegenden Anteil der Patientinnen und Patienten verabreicht (siehe Tabelle 9), im Falle von EGFR-, Immuncheckpoint- und BRAF-Inhibitoren bezogen auf die jeweilige Population, für die diese Therapien angezeigt sind (RAS Wildtyp, MSI-H und / oder dMMR, BRAF-Mutation).

Insgesamt bleibt unklar, ob die Ergebnisse der Studie FRESCO-2 aufgrund der zuvor beschriebenen Limitationen bei der Vortherapie uneingeschränkt auf Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Diese Unsicherheit wird bei der Beurteilung der Aussagesicherheit berücksichtigt (siehe Abschnitt I 4.2).

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Gabe von Folgetherapien

Wie bereits im Textabschnitt zum Studiendesign beschrieben, erhielten die Patientinnen und Patienten in der Studie FRESCO-2 zwar eine unterstützende Begleitbehandlung, die unter anderem hämatologische Unterstützungstherapien, Antiemetika und palliative Strahlentherapien zur Symptomkontrolle umfassen konnte, sofern diese die Tumorbeurteilung der Zielläsionen nicht beeinträchtigten. Jegliche weiteren antineoplastischen Therapien einschließlich Chemotherapien waren als Begleitbehandlung jedoch nicht erlaubt. Dies steht im Widerspruch zur Leitlinie zur Palliativmedizin [9], die bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung hervorhebt, dass die Kontrolle und Linderung von belastenden Symptomen zentraler Bestandteil palliativmedizinischen Handelns

ist. Dabei können symptomorientierte Maßnahmen allein oder gleichzeitig mit tumorbezogenen oder ursächlichen Therapien durchgeführt werden. Ein Entweder-oder ist laut Leitlinie nicht zielführend, weshalb eine Abwägung tumorspezifischer Maßnahmen (z. B. Strahlentherapie, operative Verfahren, medikamentöse Tumorthérapien) mit dem primären oder alleinigen Therapieziel der Symptomlinderung erfolgen sollte. Der Ausschluss weiterer antineoplastischer Therapien einschließlich Chemotherapien in der Studie bedeutet damit potenziell eine Einschränkung der palliativen Therapie. Angaben zu Folgetherapien zeigen zudem, dass ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten sowohl im Interventionsarm (29 %) als auch im Vergleichsarm (34 %) nach Beendigung der Studienmedikation mindestens eine weitere antineoplastische Folgetherapie erhalten haben (siehe Tabelle 11), darunter auch Chemotherapien. Bei einem Anteil von 95 % bzw. 99 % Patientinnen und Patienten mit Therapieabbruch (siehe Tabelle 9) hat somit etwa ein Drittel der Patientinnen und Patienten mit Therapieabbruch Folgetherapie(n) erhalten. Dieser hohe Anteil zeigt, dass nach dem Ende der randomisierten Studienmedikation ein weiterer Behandlungsbedarf auch an systemischen Therapien bestand. Es bleibt unklar, ob die Gabe zusätzlicher Therapieoptionen im Vergleichsarm der Studie möglicherweise schon während der randomisierten Studienbehandlung angezeigt gewesen wäre. Vor diesem Hintergrund besteht insgesamt eine Unsicherheit, ob BSC in der Studie FRESCO-2 vollständig umgesetzt wurde oder potenziell eine Unterbehandlung bei einem Teil der Patientinnen und Patienten vorlag. Diese Unsicherheit wird bei der Beurteilung der Aussagesicherheit berücksichtigt (siehe Abschnitt I 4.2).

Geplante Dauer der Nachbeobachtung

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
FRESCO-2	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod oder Rückzug der Einverständniserklärung ^a
Morbidität	
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	bis 7 Tage nach Behandlungsende
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	bis 7 Tage nach Behandlungsende
gesundheitsbezogene Lebensqualität	
EORTC QLQ-C30	bis 7 Tage nach Behandlungsende
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis 37 ^b Tage nach letzter Gabe der Studienmedikation oder Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie, je nachdem, was zuerst zutrifft
a. Patientinnen und Patienten, die ihre Einverständniserklärung zur Studie zurückziehen, konnten hinsichtlich des Überlebens weiterverfolgt werden, es sei denn sie lehnten eine weitere Nachbeobachtung nach dem Rückzug der Einverständniserklärung ausdrücklich ab b. diskrepante Angaben zwischen statistischem Analyseplan (37 Tage) und Studienprotokoll (30 Tage); UE-Auswertungen in Modul 4 A beziehen sich auf 37 Tage BSC: Best supportive Care; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala	

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte zu Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 7 bzw. 37 Tage) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

Charakterisierung der Studienpopulation

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC (mehreseitige Tabelle)

Studie	Fruquintinib + BSC	Placebo + BSC
Charakteristikum	N = 461	N = 230
Kategorie		
FRESCO-2		
Alter [Jahre], MW (SD)	62 (10)	62 (10)
Geschlecht [w / m], %	47 / 53	39 / 61
Abstammung, n (%)		
asiatisch	43 (9)	18 (8)
kaukasisch	367 (80)	192 (83)
schwarz / afroamerikanisch	13 (3)	7 (3)
andere / unbekannt	38 (8)	13 (6)
Geographische Region, n (%)		
Asien-Pazifik	50 (11)	22 (10)
Europa	329 (71)	166 (72)
Nord-Amerika	82 (18)	42 (18)
ECOG Performance Status, n (%)		
0	196 (43)	102 (44)
1	265 (57)	128 (56)
Krankheitsdauer: Zeit zwischen Erstdiagnose und Randomisierung [Monate], Median [Q1; Q3]	47,2 [30,6; 67,4]	49,4 [33,4; 74,8]
Dauer der metastasierten Erkrankung [Monate], Median [Q1; Q3]	37,9 [26,1; 56,8]	41,0 [28,0; 59,9]
Lokalisation des Primärtumors bei Erstdiagnose, n (%)		
Kolon	279 (61)	137 (60)
Rektum	143 (31)	70 (30)
Kolon und Rektum	39 (8)	23 (10)
RAS-Status, n (%)		
Wildtyp	170 (37)	85 (37)
Mutation	291 (63)	145 (63)
BRAF-Status, n (%)		
Wildtyp	401 (87)	198 (86)
BRAF V600E-Mutation	7 (2)	10 (4)
andere	53 (11)	22 (10)
Mikrosatelliten / Mismatch-Reparatur-Status, n (%)		
MSS und / oder pMMR	427 (93)	215 (93)
MSI-H und / oder dMMR	5 (1)	4 (2)
unbekannt	29 (6)	11 (5)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Fruquintinib + BSC N = 461	Placebo + BSC N = 230
Anzahl an metastasierten Organen außer Kolon oder Rektum, n (%)		
0	0 (0)	1 (< 1)
1	61 (13)	44 (19)
> 1	400 (87)	185 (80)
Anzahl vorheriger Therapielinien, Median [Q1; Q3]	5,0 [4,0; 6,0]	5,0 [4,0; 6,0]
Anzahl an vorherigen Therapielinien unter metastasierter Erkrankung, n (%)		
≤ 3	125 (27)	64 (28)
> 3	336 (73)	166 (72)
Vorherige Krebstherapie mit Fluoropyrimidin, Oxaliplatin und Irinotecan, n (%)		
Fluoropyrimidin	460 (> 99)	230 (100)
Oxaliplatin	460 (> 99)	228 (> 99)
Irinotecan	459 (> 99)	229 (> 99)
Vorbehandlung mit VEGF-Inhibitoren, n (%)		
ja	445 (97)	221 (96)
nein	16 (3)	9 (4)
Vorbehandlung mit EGFR-Inhibitoren, n (%)		
ja	180 (39)	88 (38)
nein	281 (61)	142 (62)
Vorbehandlung mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor, n (%)		
ja	21 (5)	11 (5)
nein	440 (95)	219 (95)
Vorbehandlung mit einem BRAF-Inhibitor, n (%)		
ja	9 (2)	7 (3)
nein	452 (98)	223 (97)
Vorbehandlung mit Trifluridin / Tipiracil und / oder Regorafenib, n (%)		
Trifluridin / Tipiracil	240 (52)	121 (53)
Regorafenib	40 (9)	18 (8)
Trifluridin / Tipiracil und Regorafenib	181 (39)	91 (40)
Therapieabbruch, n (%) ^a	438 (95 ^b)	227 (99 ^b)
Studienabbruch, n (%) ^c	337 (73 ^b)	184 (80 ^b)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Fruquintinib + BSC N = 461	Placebo + BSC N = 230
<p>a. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten; eigene Berechnung): Radiologischer Progress (59 % vs. 64 %), unerwünschtes Ereignis (20 % vs. 17 %), Entscheidung des Prüfarztes (7 % vs. 8 %). Darüber hinaus haben < 1 % vs. < 1 % der randomisierten Patientinnen und Patienten nie die Therapie begonnen.</p> <p>b. eigene Berechnung</p> <p>c. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten; eigene Berechnung): zurückgezogene Einverständniserklärung (3 % vs. 3 %) und andere Gründe (1 % vs. 1 %). Die Angaben umfassen außerdem Patientinnen und Patienten, die im Studienverlauf verstorben sind (Interventionsarm: 69 % vs. Kontrollarm: 75 %).</p> <p>BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B; BSC: Best supportive Care; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; m: männlich; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; MSS: mikrosatellitenstabil; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; pMMR: profiziente Mismatch-Reparatur; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RAS: Rat Sarcoma viral oncogene homolog; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor; w: weiblich</p>		

Die Patientencharakteristika sind zwischen den beiden Behandlungsarmen weitgehend ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 62 Jahre alt und kamen mehrheitlich aus Europa, wobei nach Angabe des pU lediglich 19 Patientinnen und Patienten in Deutschland rekrutiert wurden. Geringe Unterschiede zeigen sich beim Frauenanteil, der im Interventionsarm mit 47 % etwas höher war als im Vergleichsarm mit 39 %.

Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten hatten zu Studienbeginn einen guten Allgemeinzustand, wobei zu 57 % ein ECOG-PS von 1 vorlag. Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 wurden in die Studie FRESCO-2 nicht eingeschlossen. Aus einer nicht interventionellen Studie zur Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil in der Versorgung in Deutschland, auf die sich auch der pU in Modul 4 A des Dossiers bezieht, geht jedoch hervor, dass etwa 17 % der Patientinnen und Patienten, die mit dieser Therapie im deutschen Versorgungskontext behandelt werden, einen ECOG-PS > 1 aufweisen [10]. Auch im Bewertungsbericht der europäischen Zulassungsbehörde finden sich Angaben dazu, dass in den USA und Europa 10 bis 17 % der Patientinnen und Patienten, die in verschiedenen späten Therapielinien behandelt werden, einen ECOG-PS ≥ 2 aufweisen und die Ergebnisse auf Basis der auf ECOG-PS ≤ 1 eingeschränkten Studienpopulation möglicherweise nicht den Einsatz in der späten Therapielinie in der klinischen Praxis widerspiegeln [11]. Auf Basis der Studie FRESCO-2 lassen sich entsprechend ausschließlich Aussagen zu Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≤ 1 ableiten. Es bleibt unklar, ob sich die in der Studie beobachteten

Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen lassen. Bei etwa 37 % der Patientinnen und Patienten lag ein RAS-Wildtyp vor und nur sehr wenige Patientinnen und Patienten hatten eine BRAF-Mutation (2 % vs. 4 %) oder eine MSI-H und / oder dMMR (1 % vs. 2 %). Entsprechend erhielten etwa 39 % der Patientinnen und Patienten eine Vorbehandlung mit EGFR-Inhibitoren und ein geringer Anteil der Patientinnen und Patienten eine Therapie mit BRAF- bzw. Immuncheckpoint-Inhibitoren. Auch wenn gemäß Einschlusskriterien alle Patientinnen und Patienten bereits eine Therapie mit VEGF-Inhibitoren erhalten haben sollten, waren 3 % im Interventionsarm und 4 % im Vergleichsarm nicht entsprechend vorbehandelt. Zwar wurden entgegen dem Vorgehen im deutschen Versorgungskontext 8 % der Patientinnen und Patienten ausschließlich mit Regorafenib und nicht mit Trifluridin/Tipiracil und 39 % sowohl mit Regorafenib als auch mit Trifluridin/Tipiracil vorbehandelt, der überwiegende Anteil der Patientinnen und Patienten hat jedoch eine Vorbehandlung mit Trifluridin/Tipiracil erhalten. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die kein Trifluridin/Tipiracil erhalten haben, ist zwar gering, dennoch bleibt unklar, ob diese Patientinnen und Patienten von einer Therapie mit Trifluridin/Tipiracil noch hätten profitieren können. Mit Ausnahme einzelner Patientinnen und Patienten wurden alle weiteren Vortherapien entsprechend der vorliegenden Fragestellung verabreicht. Insgesamt waren mehr als 72 % der Patientinnen und Patienten in der Studie mit mehr als 3 systemischen Therapien im metastasierenden Stadium vorbehandelt. Zur detaillierten Diskussion der Vorbehandlung der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten und den Konsequenzen für die Nutzenbewertung siehe Textabschnitt zur Eignung der Studienpopulation für die vorliegende Nutzenbewertung.

Obwohl die Behandlung mit Fruquintinib gemäß Fachinformation für alle Tumortypen des metastasierten Kolorektalkarzinoms infrage kommt [7], wurden in die Studie FRESCO-2 ausschließlich Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom eingeschlossen. Dieser Tumortyp macht jedoch mit über 95 % den überwiegenden Anteil der Adenokarzinome aus [12,13].

Zum Zeitpunkt des Datenschnitts hatten 95 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 99 % im Vergleichsarm ihre Therapie abgebrochen. Die häufigsten Gründe waren ein radiologischer Progress (59 % vs. 64 %) oder ein unerwünschtes Ereignis (20 % vs. 17 %). Die Studie abgebrochen haben 73 % vs. 80 % der Patientinnen und Patienten. Dies war überwiegend durch Todesfälle bedingt (69 % vs. 75 %). Darüber hinaus zogen etwa 3 % der Patientinnen und Patienten ihre Einverständniserklärung zurück.

Behandlungs- und Beobachtungsdauer

Tabelle 10 zeigt die mittlere und mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und (soweit verfügbar) die mittlere und mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Fruquintinib + BSC N = 461	Placebo + BSC N = 230
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie / Endpunkt		
FRESCO-2		
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Q1; Q3]	3,1 [1,8; 5,6] ^a	1,8 [1,0; 2,3]
Mittelwert (SD)	4,0 (3,1) ^a	2,0 (1,4)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben ^b		
Median [Q1; Q3]	11,3 [9,0; 14,2]	11,2 [8,7; 15,5]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Morbidität		
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) ^c		
Median [Min; Max]	2,8 [0,0; 18,9]	1,9 [0,0; 11,6]
Mittelwert (SD)	3,9 (3,1)	1,8 (1,5)
Symptomatik (EORTC QLQ-C30) ^c		
Median [Min; Max]	2,8 [0,0; 18,9]	1,9 [0,0; 11,6]
Mittelwert (SD)	3,8 (3,1)	1,8 (1,5)
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) ^c		
Median [Min; Max]	2,8 [0,0; 18,9]	1,9 [0,0; 11,6]
Mittelwert (SD)	3,8 (3,1)	1,8 (1,5)
Nebenwirkungen ^d		
Median [Min; Max]	3,9 [0,6; 20,1] ^a	2,8 [0,2; 13,0]
Mittelwert (SD)	5,0 (3,2) ^a	2,9 (1,5)
a. Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten: N = 456 b. berechnet mittels reverser Kaplan-Meier-Methode. Die Beobachtungsdauer ist laut pU definiert als die Zeit zwischen dem Datum der Randomisierung und dem letzten bekannten Datum, an dem die Patientin / der Patient noch lebte. Patientinnen und Patienten, die als verstorben gemeldet wurden, wurden zum Todesdatum zensiert. c. berechnet als (Zeitpunkt der letzten Messung – Zeitpunkt der Randomisierung +1)/30,4375 d. berechnet als (37 Tage nach Erhalt der letzten Dosis der Studienmedikation - Zeitpunkt der ersten Einnahme der Studienmedikation)/30,4375 BSC: Best supportive Care; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala		

Die mediane Behandlungsdauer war im Interventionsarm deutlich länger als im Vergleichsarm (3,1 Monate für Fruquintinib + BSC vs. 1,8 Monate für Placebo + BSC).

Die Beobachtungszeit für das Gesamtüberleben lag im Median in beiden Behandlungsarmen bei etwa 11 Monaten. Für die Endpunkte zur Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen waren die Beobachtungsdauern an das Behandlungsende gekoppelt und dadurch im Vergleichsarm deutlich kürzer als im Interventionsarm. Zudem sind die Beobachtungszeiten für diese Endpunkte im Vergleich zur medianen Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben daher stark verkürzt. Für die Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität war die Nachbeobachtung bis zu 7 Tage nach Behandlungsende, für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen bis zu 37 Tage nach Behandlungsende oder Beginn einer neuen antineoplastischen Therapie geplant (siehe Tabelle 8). Für diese Endpunkte lassen sich daher nur Aussagen zu der Zeit bis 7 Tage bzw. 37 Tage nach Ende der Behandlung treffen.

Angaben zu Folgetherapien

Tabelle 11 zeigt, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 11: Angaben zu Folgetherapien^a – RCT, direkter Vergleich: Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC (Studie FRESCO-2)

Studie Wirkstoffklasse ^b Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Intervention N = 456 ^c	Vergleich N = 230 ^c
FRESCO-2		
Gesamt	134 (29,4)	79 (34,3)
Antineoplastische Mittel	132 (28,9)	78 (33,9)
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)
Alle anderen therapeutischen Substanzen	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)
a. Folgetherapien, die bei mindestens drei Patientinnen und Patienten in mindestens einem Studienarm eingesetzt wurden b. ATC-Subgruppe c. Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch; BSC: Best supportive Care; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

In der Studie FRESCO-2 gab es keine Einschränkungen zur Gabe von Folgetherapien. Die Anteile der als Folgetherapie eingesetzten Wirkstoffe sind zwischen den Behandlungsarmen weitgehend ausgeglichen. Insgesamt erhielten 28,9 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 33,9 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine antineoplastische Folgetherapie. Die am häufigsten eingesetzten Wirkstoffe waren

5-Fluorouracil (7,7 % vs. 9,6 %), Regorafenib (7,5 % vs. 7,8 %) und Oxaliplatin (6,4 % vs. 6,5 %). Darüber hinaus erhielten 5,5 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 9,6 % im Vergleichsarm eine Radiotherapie. Insgesamt brachen 95 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 99 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm die Therapie ab (siehe Tabelle 9). Etwa ein Drittel dieser Patientinnen und Patienten hat eine antineoplastische Folgetherapie erhalten, darunter zum Großteil die Wirkstoffe, die zu den notwendigen Vortherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet gehören. Gemäß S3-Leitlinie zum kolorektalen Karzinom ist eine Re-Induktion von antineoplastischen Substanzen, deren Effektivität in frühen Therapielinien nachgewiesen wurde, zwar eine in der Onkologie bewährte Therapiestrategie, Nachweise für die klinische Effektivität dieses Vorgehens sind jedoch limitiert [14]. Weitere Medikamente, die nach Durchlaufen der Standardtherapien im Rahmen der Zulassung in Betracht kommen, sind gemäß Angaben in der Leitlinie nicht verfügbar. Wie bereits im Abschnitt zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Gabe von Folgetherapien beschrieben zeigt der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie(n) jedoch, dass nach dem Ende der randomisierten Studienmedikation ein weiterer Behandlungsbedarf auch an systemischen Therapien bestand. Es bleibt unklar, ob die Gabe zusätzlicher Therapieoptionen, ggf. auch in Form einer Re-Induktion bereits verabreichter antineoplastischen Substanzen, im Vergleichsarm der Studie möglicherweise schon während der randomisierten Studienbehandlung angezeigt gewesen wäre. Wie zuvor beschrieben wird diese Unsicherheit bei der Beurteilung der Aussagesicherheit berücksichtigt (siehe Abschnitt I 4.2).

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 12 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
FRESCO-2	ja	ja	ja	ja	ja	nein ^a	hoch
<p>a. Im Studienverlauf kam es bei einem hohen Anteil an Patientinnen und Patienten zu ≥ 1 wichtigen Protokollverletzung, teilweise mit Differenzen zwischen den Studienarmen (siehe Tabelle 19 in I Anhang B). Da unklar bleibt, inwiefern von der Studienplanung abgewichen wurde und wie sich die Abweichungen auf die vorliegenden Auswertungen der Studie FRESCO-2 auswirken, ergibt sich auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial.</p> <p>BSC: Best supportive Care; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>							

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie FRESCO-2 als hoch eingestuft. Grund hierfür ist die hohe Anzahl an wichtigen Protokollverletzungen in der Studie, für die unklar bleibt, inwiefern von der Studienplanung abgewichen wurde und wie sich die Abweichungen auf die Behandlung im Rahmen der Studie oder die Erhebung patientenrelevanter Endpunkte und damit die vorliegenden Auswertungen der Studie FRESCO-2 auswirken (zur detaillierten Erläuterung siehe Textabschnitt Studiendurchführung [Protokollverletzungen] im vorliegenden Abschnitt).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU beschreibt, dass an der für die europäische Zulassung pivotalen Studie FRESCO-2 insgesamt 691 Patientinnen und Patienten aus 14 Ländern teilnahmen, wobei die überwiegende Mehrheit mit einem Anteil von 71,6 % der Patientinnen und Patienten in europäischen Zentren rekrutiert wurde, darunter 19 Patientinnen und Patienten in Deutschland. Er beschreibt zudem, dass das Behandlungsschema gemäß den Vorgaben der Fachinformation, dem deutschen Praxisalltag entspricht.

Darüber hinaus führt der pU aus, dass das mediane Alter der Studienpopulation repräsentativ für Patientinnen und Patienten mit refraktärem metastasiertem Darmkrebs in der deutschen Versorgung sei. Der pU bezieht sich dabei in Modul 4 A des Dossiers auf das mediane Alter der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten von 64 Jahren und gibt hierzu an, dass dies dem medianen Alter der Patientinnen und Patienten entspreche, die im deutschen Versorgungskontext mit Trifluridin/Tipiracil behandelt werden. Hierzu verweist er auf die im Abschnitt Eignung der Studienpopulation für die vorliegende Nutzenbewertung genannte Untersuchung des InGef zur Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil [8] sowie auf eine nicht interventionelle Studie zur Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil in der Versorgung in Deutschland [10]. In diesen Studien lag das mediane Alter der Patientinnen und Patienten bei etwa 63-67 bzw. 68 Jahren.

Nach Einschätzung des pU ist auch die Tatsache, dass Patientinnen und Patienten in der Studie FRESCO-2 häufiger männlichen Geschlechts waren und mehrheitlich einen ECOG-PS von 1 aufwiesen, ebenfalls repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext. Weiterhin beschreibt der pU, dass der Primärtumor in den meisten Fällen im linksseitigen Kolon lokalisiert war und viele Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn Lebermetastasen hatten, mehr als jede/r dritte Patientin und Patient einen RAS-Wildtyp aufwies, wohingegen nur bei wenigen Patientinnen und Patienten eine BRAF V600E-Mutation oder ein mikrosatelliteninstabiler Tumor vorlag.

Weiterhin diskutiert der pU auch die Vorbehandlung der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer im Vergleich zur Vorbehandlung im deutschen Versorgungskontext.

In der Gesamtschau lässt sich laut pU feststellen, dass die Studie FRESCO-2 die Behandlungssituation in Deutschland in Bezug auf die Behandlung, die Patientencharakteristika und die Vortherapien sehr gut abbildet. Daher sei laut pU von einer uneingeschränkten Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen.

Für weitere Details zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse bezüglich der oben beschriebenen Aspekte siehe auch Textabschnitt Eignung der Studienpopulation für die vorliegende Nutzenbewertung sowie Textabschnitt Charakterisierung der Studienpopulation. Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Gesundheitszustand, erhoben mit der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D
 - Symptomatik, erhoben anhand des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire - Core 30 (EORTC QLQ-C30)
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben anhand des EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events [CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - gastrointestinale Perforation (standardisierte Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung [MedDRA]-Abfrage [SMQ], UEs)
 - Diarrhö (bevorzugter Begriff [PT], UEs)
 - Hand-Fuß-Syndrom (PT, schwere UEs)
 - Blutungen (SMQ, UEs, schwere UEs)
 - Bluthochdruck (SMQ, schwere UEs)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht.

Tabelle 13 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Endpunkte														
	Gesamtüberleben	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)		Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)		SUEs	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs	Gastrointestinale Perforation (SMQ, UEs)	Diarrhö (PT, UEs)	Hand-Fuß-Syndrom ^b (PT, schwere UEs ^a)	Blutungen (SMQ, UEs, schwere UEs ^a)	Bluthochdruck (SMQ, schwere UEs ^a)	Weitere spezifische UEs ^c
FRESCO-2	ja	nein ^d	nein ^d	nein ^d	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja

a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3 .
 b. operationalisiert über schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) des PT Palmar-plantares Erythrodyssästhesiesyndrom codiert nach MedDRA
 c. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Mukosale Inflammation (PT, UEs), Stomatitis (PT, UEs), Dysphonie (PT, UEs) und Abnormale Leberfunktion (operationalisiert über SMQ „Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber –umfassende Suche“, SUEs).
 d. keine geeigneten Daten; zur Begründung siehe den der Tabelle folgenden Textabschnitt

BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala

Gesundheitszustand, Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Der pU legt für die patientenberichteten Endpunkte (Gesundheitszustand, erhoben mit EQ-5D VAS; Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, jeweils erhoben anhand des EORTC QLQ-C30) sowohl Responderanalysen, operationalisiert als Zeit bis zur ersten Verbesserung / Verschlechterung, als auch stetige Auswertungen vor. Die Erhebung sollte jeweils zu Beginn eines Behandlungszyklus erfolgen. In beiden Therapiearmen lag jedoch jeweils bereits sehr frühzeitig im Studienverlauf ein stark sinkender Rücklauf von Fragebogen vor. Entsprechend liegen die Rücklaufquoten in beiden Behandlungsarmen schon ab der 2. Erhebung nach Baseline deutlich unter 70 %, wobei sich zudem deutliche Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zeigen (Rücklaufquoten zu Beginn von Zyklus 3: 59,1 % vs.

30,2 % für die EQ-5D VAS und 58,7 % vs. 29,1 % für den EORTC QLQ-C30). Folglich liegt für den Großteil der Patientinnen und Patienten ausschließlich eine Folgerhebung nach Studienbeginn zu Zyklus 2 vor, wobei auch zu diesem Zeitpunkt bereits sinkende Rückläufe und Unterschiede zwischen den Studienarmen vorliegen (Rücklaufquoten zu Beginn von Zyklus 2: 82,3 % vs. 77,4 % für die EQ 5D-VAS und 81,0 % vs. 76,9 % für den EORTC QLQ-C30). Die Prozentangaben beziehen sich dabei auf die Patientinnen und Patienten, die zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt nicht verstorben waren. Aufgrund des geringen Anteils der Patientinnen und Patienten, für die Daten erhoben wurden, sind somit keine validen Aussagen zum Vergleich im Rahmen der Studie möglich. Die vom pU vorgelegten Auswertungen zu den patientenberichteten Endpunkten sind für die Nutzenbewertung daher nicht geeignet.

Insgesamt ist anzumerken, dass in der vorliegenden palliativen Situation, in der die Symptomatik und die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen und Patienten bei insgesamt schlechter Prognose eine zentrale Rolle spielt, aussagekräftige Daten zu diesen Endpunkten besonders bedeutsam sind. Um diese zu erhalten, wäre eine Erhebung – über das Ende der in der vorliegenden Situation kurzen Behandlungsdauer hinaus – erforderlich.

Qualitätsadjustierte Zeit ohne Symptome oder Toxizität

In Modul 4 A des Dossiers legt der pU Auswertungen zum Endpunkt qualitätsadjustierte Zeit ohne Symptome und Toxizität (Q-TWiST) vor. Laut pU beschreibt dieser Endpunkt die lebensqualitätsadjustierte Überlebenszeit der Patientinnen und Patienten, die anhand der Krankheitskontrolle und schweren UEs beurteilt wird. In den Endpunkt gehen zum einen Daten zur Zeit ohne Progression ein, die gemäß Response-Evaluation-Criteria-In-Solid-Tumors(RECIST)-Kriterien Version 1.1 auf Basis von bildgebenden Verfahren erhoben wurden. Zum anderen gehen Daten zur Dauer des Gesamtüberlebens und der Zeit ohne das Auftreten von schweren UEs gemäß CTCAE-Grad 3 oder 4 ein (wobei die Überlebenszeit nach Progress sowie die Zeit des Auftretens von schweren UEs bis zum Progress geringer gewichtet wird).

Für die Abbildung der Zeit ohne Symptome gehen in den Endpunkt Daten zur Progression auf Basis der RECIST-Kriterien Version 1.1 ein, die ausschließlich auf bildgebenden Verfahren beruhen und damit nicht unmittelbar mit einer für die Patientinnen oder Patienten wahrnehmbaren Symptomatik einhergehen müssen. Damit umfasst die Operationalisierung des Endpunkts auch nicht unmittelbar patientenrelevante Komponenten und ist allein schon aus diesem Grund nicht geeignet. Der Endpunkt Q-TWiST wird daher für die Nutzenbewertung nicht herangezogen. Darüber hinaus werden Analysen zum Gesamtüberleben und schweren UEs in der vorliegenden Bewertung über die jeweiligen Endpunkte Gesamtüberleben und schwere UEs berücksichtigt.

Unzureichende Aufbereitung der Daten zu häufigen unerwünschten Ereignissen

In Modul 4 A des Dossiers legt der pU unzureichend aufbereitete Angaben zu den UEs vor. Gemäß Dossiervorlage sind neben den UE-Gesamtraten auch Ergebnisse zu allen UEs (operationalisiert als Systemorganklasse [SOCs] und PTs nach MedDRA) darzustellen, sofern sie eine bestimmte Mindesthäufigkeit überschreiten [15]. In Modul 4 A seines Dossiers stellt der pU jedoch lediglich eine Teilmenge dieser UEs dar. Dargestellt werden UEs unabhängig vom Schweregrad, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind. Für schwere UEs und SUEs legt der pU jeweils Auswertungen zum Schwellenwert $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm vor. Gemäß Dossiervorlage sind außerdem unabhängig vom Schweregrad alle Ereignisse zu berichten, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten und bei $\geq 1\%$ der Patientinnen und Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind [15].

Darüber hinaus sind die vom pU in Modul 4 A des Dossiers vorgelegten Angaben zu UEs, SUEs und schweren UEs auf SOC und PT-Ebene mit der vom pU berücksichtigten (teils abweichenden) Häufigkeitsschwelle beim Abgleich mit den Studienunterlagen in Modul 5 des Dossiers nicht vollständig. Für einzelne UEs wie beispielsweise für das PT Fatigue (schwere UEs) und das PT Diarrhö (schwere UEs) liegen somit lediglich Angaben zu den Häufigkeiten anhand der Angaben aus dem Studienbericht vor, jedoch keine Ereigniszeitanalysen. Nach Abgleich mit den Studienunterlagen liegen für den überwiegenden Anteil der UEs, die zwischen den Studienarmen unterschiedlich häufig aufgetreten sind, dennoch Ereigniszeitanalysen in Modul 4 A des Dossiers vor. Daher wird in der vorliegenden Datensituation trotz der unzureichenden Aufarbeitung durch den pU nicht davon ausgegangen, dass sich Konsequenzen für die vorliegende Nutzenbewertung ergeben.

I 4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 14 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Studienebene	Endpunkte												
		Gesamtüberleben	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs ^a	Abbruch wegen UEs	Gastrointestinale Perforation (SMQ, UEs)	Diarrhö (PT, UEs)	Hand-Fuß-Syndrom ^b (PT, schwere UEs ^a)	Blutungen (SMQ, UEs, schwere UEs ^a)	Bluthochdruck (SMQ, schwere UEs ^a)	Weitere spezifische UEs ^c
FRESCO-2	H	H ^d	– ^e	– ^e	– ^e	H ^{d, f}	H ^{d, f}	H ^d	H ^{d, f}	H ^{d, f}	H ^{d, f}	H ^{d, f}	H ^{d, f}	H ^{d, f}
<p>a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3. b. operationalisiert über schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) des PT Palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom codiert nach MedDRA c. Betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): Mukosale Inflammation (PT, UEs), Stomatitis (PT, UEs), Dysphonie (PT, UEs) und Abnormale Leberfunktion (operationalisiert über SMQ „Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber – umfassende Suche“, SUEs). d. endpunktübergreifend hohes Verzerrungspotenzial e. keine geeigneten Daten, zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 f. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen</p> <p>BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>														

Aufgrund der hohen Anzahl an Protokollverletzungen in der Studie für die unklar bleibt, inwiefern von der Studienplanung abgewichen wurde und wie sich die Abweichungen auf die Behandlung im Rahmen der Studie oder die Erhebung patientenrelevanter Endpunkte und damit die vorliegenden Auswertungen auswirken, ist das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial für die Studie FRESCO-2 hoch (zur detaillierten Erläuterung siehe Abschnitt I 3.2). Daraus ergibt sich für die Ergebnisse zu allen Endpunkten der Studie entsprechend ein hohes Verzerrungspotenzial.

Wie in Abschnitt I 3.2 beschrieben liegen darüber hinaus Unterschiede in der Behandlungs- bzw. Beobachtungsdauer zwischen den Studienarmen vor. Daraus ergibt sich eine Unsicherheit, da unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vorliegen, die ebenfalls zum hohen Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen (außer Abbruch wegen UEs) beitragen. Die geplante Beobachtung bis Behandlungsende (plus 37 Tage) bei diesen Endpunkten führte zu deutlichen Unterschieden in der medianen Beobachtungsdauer zwischen den Behandlungsgruppen (3,9 vs. 2,8 Monate). Die Beobachtungszeit wird somit durch die Therapieabbruchgründe (maßgeblich durch die Progression der Erkrankung oder UEs) gesteuert, wobei sich der Zeitpunkt des Auftretens der Ereignisse zwischen den Studienarmen deutlich unterscheidet.

Für weitere Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten aufgrund von zu hohen Anteilen an fehlenden Werten vor (Details siehe Abschnitt I 4.1). Eine Einschätzung zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse entfällt daher für diese Endpunkte.

Zusammenfassende Einschätzung der Aussagesicherheit

Für die Ergebnisse der Studie FRESCO-2 bleibt unklar, ob sich diese uneingeschränkt auf die Zielpopulation im deutschen Versorgungskontext übertragen lassen. Dies ist darin begründet, dass in die Studie Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, die bezüglich der Vortherapie nicht der Population der vorliegenden Fragestellung entsprechen. Des Weiteren bleibt unklar, ob BSC in der Studie FRESCO-2 vollständig umgesetzt wurde (zur detaillierten Erläuterung siehe Abschnitt I 3.2). Zudem wird für die Studie FRESCO-2 aufgrund einer hohen Anzahl an Protokollabweichungen das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial als hoch angesehen, da unklar bleibt, ob sich die Abweichungen auf die Ergebnisse der Studie auswirken (zur detaillierten Erläuterung, siehe Abschnitt I 3.2). Die Aussagesicherheit der Studienergebnisse für die vorliegende Fragestellung ist daher insgesamt reduziert. Auf Basis der Studie FRESCO-2 können für alle dargestellten Endpunkte maximal Anhaltspunkte, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

I 4.3 Ergebnisse

Tabelle 15 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Fruquintinib + BSC mit Placebo + BSC bei vorbehandelten Patientinnen und Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Ereigniszeitanalysen sind in I Anhang C und die Tabellen zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs sind in I Anhang D dargestellt.

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Fruquintinib + BSC		Placebo + BSC		Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
FRESCO-2					
Mortalität					
Gesamtüberleben	461	7,4 [6,7; 8,2] 317 (68,8)	230	4,8 [4,0; 5,8] 173 (75,2)	0,66 [0,55; 0,80]; < 0,001 ^b
Morbidität					
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine geeigneten Daten ^c				
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	keine geeigneten Daten ^c				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC QLQ-C30	keine geeigneten Daten ^c				
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt) ^d	456	0,3 [0,2; 0,3] 450 (98,7)	230	0,5 [0,4; 0,6] 211 (91,7)	–
SUEs ^d	456	11,0 [7,8; n. b.] 154 (33,8)	230	n. e. [5,4; n. b.] 72 (31,3)	0,77 [0,58; 1,03]; 0,102
schwere UEs ^{d, e}	456	2,9 [2,5; 3,7] 277 (60,7)	230	4,1 [3,4; 5,6] 103 (44,8)	1,20 [0,96; 1,51]; 0,078
Abbruch wegen UEs ^d	456	n. e. 85 (18,6)	230	n. e. 40 (17,4)	0,70 [0,47; 1,03]; 0,083
Gastrointestinale Perforation (SMQ, UEs)	456	n. e. 16 (3,5)	230	n. e. 1 (0,4)	4,71 [0,61; 36,47]; 0,094
Diarrhö (PT, UEs)	456	n. e. [10,9; n. b.] 110 (24,1)	230	n. e. 24 (10,4)	2,05 [1,31; 3,20]; 0,001
Hand-Fuß-Syndrom (PT, schwere UEs) ^f	456	n. e. 29 (6,4)	230	n. e. 0 (0)	n. b. ^g ; < 0,001
Blutungen (SMQ, UEs)	456	n. e. 65 (14,3)	230	n. e. [5,7; n. b.] 22 (9,6)	1,18 [0,72; 1,92]; 0,507
Blutungen (SMQ, schwere UEs ^e)	456	n. e. 8 (1,8)	230	n. e. 4 (1,7)	0,49 [0,14; 1,73]; 0,309

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Fruquintinib + BSC		Placebo + BSC		Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
Bluthochdruck (SMQ, schwere UEs ^e)	456	n. e. 64 (14,0)	230	n. e. 2 (0,9)	16,62 [4,07; 67,94]; < 0,001
Mukosale Inflammation (PT, UEs)	456	n. e. [13,2; n. b.] 62 (13,6)	230	n. e. 6 (2,6)	4,91 [2,12; 11,38]; < 0,001
Stomatitis (PT, UEs)	456	n. e. [18,0; n. b.] 67 (14,7)	230	n. e. 8 (3,5)	4,09 [1,96; 8,53]; < 0,001
Dysphonie (PT, UEs)	456	n. e. 74 (16,2)	230	n. e. 12 (5,2)	3,32 [1,80; 6,13]; < 0,001
Abnormale Leberfunktion (SMQ, SUEs) ^h	456	n. e. 11 (2,4)	230	n. e. 11 (4,8)	0,43 [0,18; 0,99]; 0,041

- a. HR und KI: unstratifiziertes Cox-Regressionsmodell mit den Stratifikationsfaktoren und Behandlungsgruppe als Kovariate; p-Wert: stratifizierter Log-Rank-Test. Stratifikationsfaktoren: Vorherige Therapie (Trifluridin/Tipiracil vs. Regorafenib vs. Trifluridin/Tipiracil und Regorafenib), RAS-Status (Wildtyp vs. Mutation), Dauer der metastasierten Erkrankung (≤ 18 Monate vs. > 18 Monate).
- b. HR und KI: stratifiziertes Cox-Regressionsmodell; p-Wert: stratifizierter Log-Rank-Test. Stratifikationsfaktoren wie in Fußnote a.
- c. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung
- d. ohne erkrankungsbezogene Ereignisse (nicht berücksichtigt wurden die PTs Krankheitsprogression, Maligne neoplastische Progression, Neoplastische Progression, Metastasiertes Kolorektalkarzinom, Tumorschmerz, Tumorinvasion, Metastase, Meningeosis neoplastica, Lebermetastasen, ZNS-Metastasen, Krebschmerzen und Metastasierter Lungenkrebs)
- e. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3
- f. operationalisiert über schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) des PT Palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom codiert nach MedDRA
- g. Eine Effektschätzung war über das vom pU vorgelegte Cox-Regressionsmodell nicht berechenbar. Für schwere UEs der übergeordneten SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes, die überwiegend das PT Palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom umfassen, zeigt sich folgendes Ergebnis: 31 (6,8 %) vs. 1 (0,4 %); HR: 11,78 [1,60; 86,84]; p = 0,002.
- h. operationalisiert über SUEs der SMQ „Durch Arzneimittel bedingte Erkrankungen der Leber – umfassende Suche“ codiert nach MedDRA

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Fruquintinib + BSC		Placebo + BSC		Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
<p>BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RAS: Rat Sarcoma viral oncogene homolog; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden (siehe Abschnitt I 4.2).

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Fruquintinib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Fruquintinib im Vergleich zu BSC.

Morbidität

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

Für die Endpunkte Gesundheitszustand (erhoben mittels EQ-5D VAS) und Symptomatik (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) liegen keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Fruquintinib im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben anhand des EORTC QLQ-C30)

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) liegen keine geeigneten Daten vor (zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1). Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Fruquintinib im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, schwere UEs, Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs, schwere UEs und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Fruquintinib im Vergleich zu BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Spezifische UEs

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

Für die Endpunkte Gastrointestinale Perforation (SMQ, UEs) und Blutungen (SMQ, UEs, schwere UEs) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Fruquintinib im Vergleich zu BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

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

Für die Endpunkte Diarrhö (PT, UEs), Hand-Fuß-Syndrom (PT, schwere UEs), Bluthochdruck (SMQ, schwere UEs), Mukosale Inflammation (PT, UEs), Stomatitis (PT, UEs) und Dysphonie (PT, UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Fruquintinib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Fruquintinib im Vergleich zu BSC.

Abnormale Leberfunktion (SMQ, SUEs)

Für den Endpunkt Abnormale Leberfunktion (SMQ, SUEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Fruquintinib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Fruquintinib im Vergleich zu BSC.

I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Nutzenbewertung werden die folgenden potenziellen Effektmodifikatoren betrachtet:

- Alter (< 65 vs. ≥ 65)
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Für die Endpunkte, für die geeignete Daten vorliegen, wurde gemäß der beschriebenen Methodik keine relevante Effektmodifikation durch die Merkmale Alter oder Geschlecht identifiziert.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [16].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Kapitel I 4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Fruquintinib vs. BSC (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer		
Mortalität		
Gesamtüberleben	7,4 vs. 4,8 HR: 0,66 [0,55; 0,80]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: Mortalität KI ₀ < 0,85 Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer		
Morbidität		
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	keine geeigneten Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	keine geeigneten Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC QLQ-C30	keine geeigneten Daten	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs	11,0 vs. n. e. HR: 0,77 [0,58; 1,03]; p = 0,102	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	2,9 vs. 4,1 HR: 1,20 [0,96; 1,51]; p = 0,078	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	n. e. vs. n. e. HR: 0,70 [0,47; 1,03]; p = 0,083	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Gastrointestinale Perforation (UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 4,71 [0,61; 36,47]; p = 0,094	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Diarrhö (UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 2,05 [1,31; 3,20]; HR: 0,49 [0,31; 0,76] ^c ; p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Fruquintinib vs. BSC (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Hand-Fuß-Syndrom (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: n. b. ^d ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5% höherer Schaden, Ausmaß: erheblich ^d
Blutungen (UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 1,18 [0,72; 1,92]; p = 0,507	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Blutungen (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,49 [0,14; 1,73]; p = 0,309	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Bluthochdruck (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 16,62 [4,07; 67,94]; HR: 0,06 [0,01; 0,25] ^c ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75, Risiko ≥ 5% höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Mukosale Inflammation (UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 4,91 [2,12; 11,38]; HR: 0,20 [0,09; 0,47] ^c ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Stomatitis (UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 4,09 [1,96; 8,53]; HR: 0,24 [0,12; 0,51] ^c ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Dysphonie (UEs)	n. e. vs. n. e. HR: 3,32 [1,80; 6,13]; HR: 0,30 [0,16; 0,56] ^c ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Abnormale Leberfunktion (SUEs)	n. e. vs. n. e. HR: 0,43 [0,18; 0,99]; p = 0,041 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 geringerer Schaden, Ausmaß: gering

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Fruquintinib vs. BSC (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>c. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>d. Eine Effektschätzung war über das vom pU vorgelegte Cox-Regressionsmodell nicht berechenbar. Zur Ableitung des Zusatznutzens wird daher behelfsweise die übergeordnete SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (schwere UEs) herangezogen, deren Ereignisse überwiegend das PT Palmar-plantares Erythrodyästhesiesyndrom umfassen: 31 (6,8 %) vs. 1 (0,4 %); HR: 11,78 [1,60; 86,84]; umgedrehte Effektrichtung (eigene Berechnung): 0,08 [0,01; 0,63]; p = 0,002.</p> <p>BSC: Best supportive Care; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; pU: pharmazeutischer Unternehmer; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 17 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Fruquintinib im Vergleich mit BSC

Positive Effekte	Negative Effekte
Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer	
Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich 	–
Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer	
–	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Hand-Fuß-Syndrom (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ Bluthochdruck (schwere UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich
nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Abnormale Leberfunktion (SUEs): Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering 	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ Diarrhö (UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Mukosale Inflammation (UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Stomatitis (UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Dysphonie (UEs): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
Für die Endpunkte Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten vor.	
BSC: Best supportive Care; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen. Demgegenüber stehen eine Reihe negativer Effekte für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen (in unterschiedlichen Schweregradkategorien) mit beträchtlichem bis erheblichem Ausmaß. Gleichzeitig liegen keine geeigneten Daten zu den patientenberichteten Endpunkten Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität vor. Die negativen Effekte und die fehlenden Daten zu den patientenberichteten Endpunkten stellen den positiven Effekt im Endpunkt Gesamtüberleben nicht gänzlich infrage, beeinflussen aber in der Gesamtabwägung das Ausmaß des Zusatznutzen.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom, die bereits früher mit verfügbaren Standardtherapien, einschließlich Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierten Chemotherapien, Anti-VEGF-Arzneimitteln und Anti-EGFR-Arzneimitteln behandelt wurden und bei denen die Erkrankung nach der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib fortgeschritten ist, oder die

diese Behandlung nicht vertragen, einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Fruquintinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

Tabelle 18 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Fruquintinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 18: Fruquintinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit metastasierendem Kolorektalkarzinom, <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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^b fortgeschritten ist, oder die diese Behandlung nicht vertragen^c 	BSC ^d	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ^e
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. in Deutschland außer Verkehr c. Der G-BA beschreibt, dass entsprechend der Einschlusskriterien der für die Zulassung maßgeblichen Studie die Patientinnen und Patienten bereits mit verfügbaren Therapien behandelt worden sein müssen, einschließlich Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierter Chemotherapie, Anti-VEGF-Therapie, Anti-EGFR-Therapie (bei RAS-Wildtyp), sowie Trifluridin/Tipiracil und / oder Regorafenib. Ferner wird gemäß G-BA vorausgesetzt, dass Patientinnen und Patienten mit einer BRAF V600E-Mutation mit einem BRAF-Inhibitor und Patientinnen und Patienten mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) mit einem Checkpointinhibitor behandelt wurden. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten alle genannten Therapien erhalten haben oder für diese nicht geeignet sind. d. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. e. In die Studie FRESCO-2 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können. BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B; BSC: Best supportive Care; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; RAS: Rat Sarcoma viral oncogene homolog; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der basierend auf den Ergebnissen der Studie FRESCO-2 einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Fruquintinib gegenüber BSC ableitet.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. 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.
3. Clinicaltrials.gov. A Study of Efficacy and Safety of Fruquintinib (HMPL-013) in Participants With Metastatic Colorectal Cancer (FRESCO-2) [online]. 2023 [Zugriff: 23.09.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04322539>.
4. EU Clinical Trials Register. 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 (FRESCO-2) [online]. 2020 [Zugriff: 23.09.2024]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2020-000158-88/DE>.
5. Dasari A, Lonardi S, Garcia-Carbonero R et al. Fruquintinib versus placebo in patients with refractory metastatic colorectal cancer (FRESCO-2); an international, multicentre, randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2023; 402(10395): 41-53. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(23\)00772-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(23)00772-9).
6. Dasari A, Sobrero A, Yao J et al. FRESCO-2; a global Phase III study investigating the efficacy and safety of fruquintinib in metastatic colorectal cancer. *Future Oncol* 2021; 17(24): 3151-3162. <https://doi.org/10.2217/fon-2021-0202>.
7. Takeda. FRUZAQLA Hartkapseln [online]. 2024 [Zugriff: 08.07.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
8. Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin. Studienergebnisse – Epidemiology and treatment of colorectal carcinoma with Lonsurf. 2024.
9. Leitlinienprogramm Onkologie. Erweiterte S3 Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung; Langversion 2.2 [online]. 2020 [Zugriff: 12.07.2024]. URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin/>.
10. Kröning H, Göhler T, Decker T 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. *Int J Cancer* 2023; 153(6): 1227-1240. <https://doi.org/10.1002/ijc.34603>.

11. European Medicines Agency. Assessment report Fruzaqla [online]. 2024 [Zugriff: 11.07.2024]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fruzaqla>.
12. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. onkopedia leitlinien - Kolonkarzinom; Stand: Januar 2024. 2024.
13. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. onkopedia leitlinien - Rektumkarzinom; Stand: April 2024. 2024.
14. Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF. Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom; Langversion 2.1, 2019; AWMF Registrierungsnummer: 021/007OL [online]. 2019 [Zugriff: 15.06.2023]. URL: <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/>.
15. Gemeinsamer Bundesausschuss. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4; Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021 [online]. [Zugriff: 30.08.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4825/2019-02-21_An12_6_Modul4.pdf.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 7.0 [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf.

I Anhang A Suchstrategien

Studienregister

1. *ClinicalTrials.gov*

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(colorectal neoplasms OR colorectal cancer OR colorectal carcinoma) [Condition] AND (fruquintinib OR HMPL-013) [Intervention]

2. *EU Clinical Trials Register*

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
fruquintinib* OR HMPL-013 OR (HMPL 013) OR HMPL013

I Anhang B Protokollverletzungen in der Studie FRESCO-2

Tabelle 19: Überblick über wichtige Protokollverletzungen in der Studie FRESCO-2

Protokollverletzung Kategorie^a	Fruquintinib + BSC (N = 461)	Placebo + BSC (N = 230)
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 wichtigen Protokollverletzung, n (%)	417 (90)	196 (85)
Concomitant Medication / Administration of Prohibited Medication	45 (10)	25 (11)
Inclusion or exclusion criteria	168 (36) ^b	80 (35) ^b
ICF not signed or signed late	7 (2)	5 (2)
ICF / other	6 (1)	1 (< 1)
Incorrect IP kit given to patient	4 (< 1)	1 (< 1)
IP dosing	233 (51)	93 (40)
IP / other	9 (2)	5 (2)
Met withdrawal criteria but was not withdrawn	9 (2)	2 (< 1)
Patient privacy / other	1 (< 1)	0 (0)
Randomization / other	0 (0)	2 (< 1)
Randomized not treated	3 (< 1)	2 (< 1)
SAE not reported or reported late	24 (5)	21 (9)
Missed study procedure	246 (53)	101 (44)
Study procedure / other	151 (33)	63 (27)
Study procedure / site staff authorization, delegation, training	0 (0)	1 (< 1)
Study procedure / visit missing	63 (14)	44 (19)
Visit window	69 (15)	26 (11)
<p>a. Bezeichnungen der Kategorien ohne Anpassung aus den Studienunterlagen übernommen</p> <p>b. In beiden Behandlungsarmen wurde jeweils bei einer weiteren Patientin / einem weiteren Patienten nach Datenbankschluss eine wichtige Protokollverletzung in der Kategorie „inclusion or exclusion criteria“ festgestellt.</p> <p>BSC: Best supportive Care; ICF: informed consent form; IP: investigational product; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; SAE: serious adverse event</p>		

I Anhang C Kaplan-Meier-Kurven

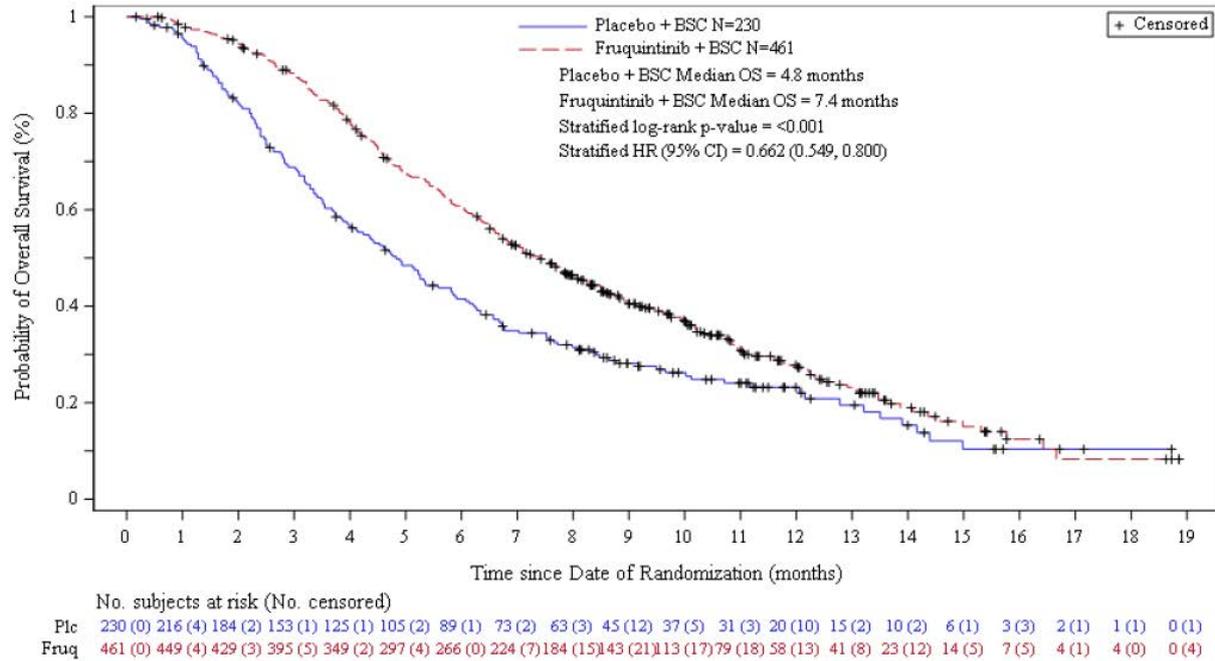


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben

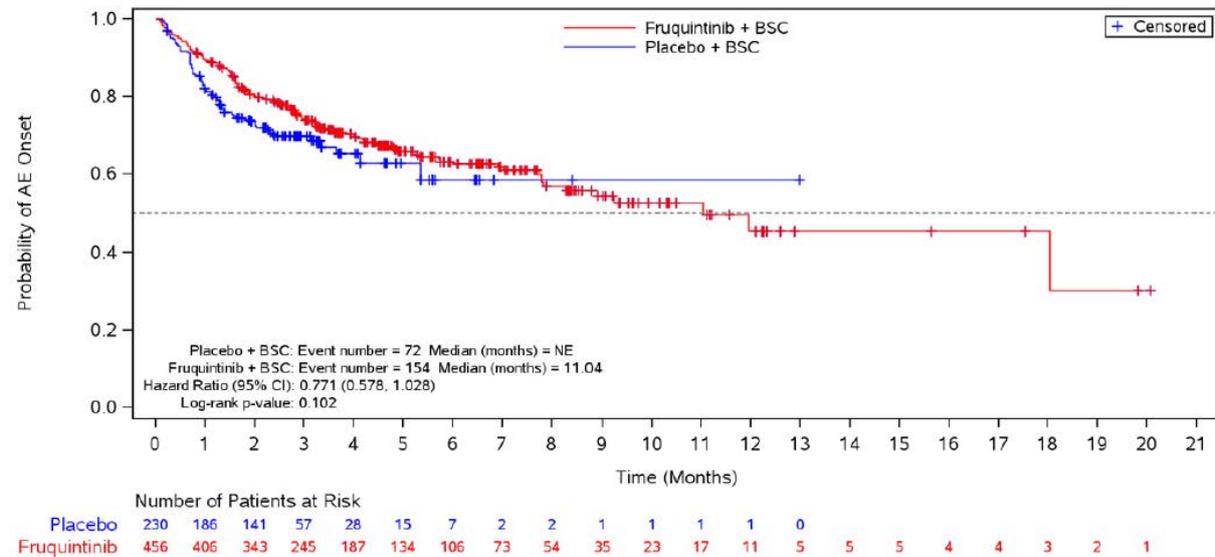


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtrate SUEs, ohne erkrankungsbezogene Ereignisse

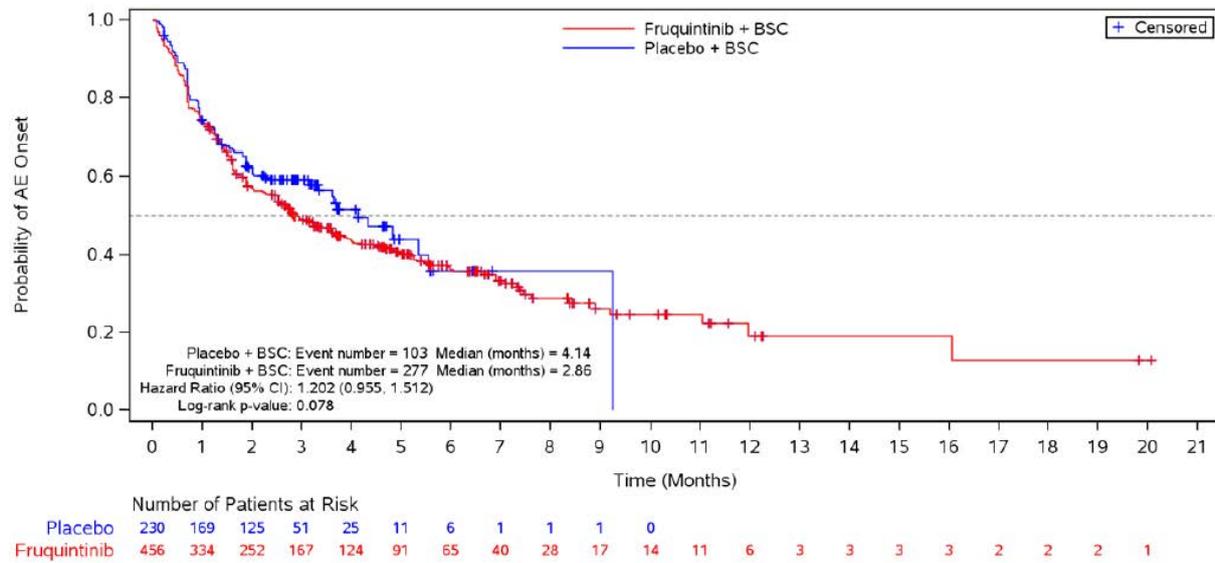


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), ohne erkrankungsbezogene Ereignisse

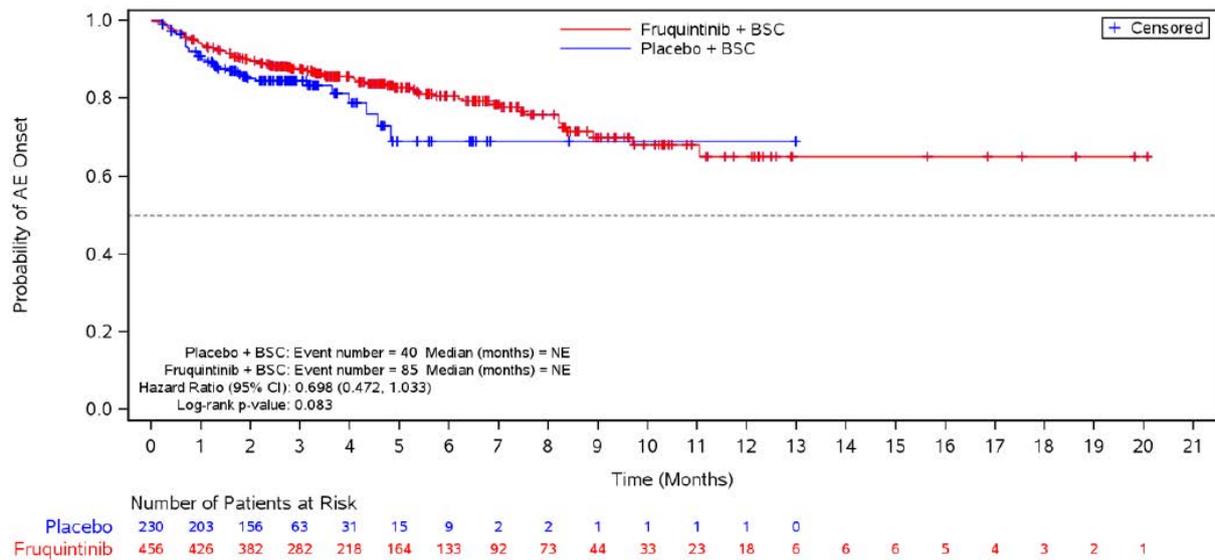


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abbruch wegen UEs, ohne erkrankungsbezogene Ereignisse

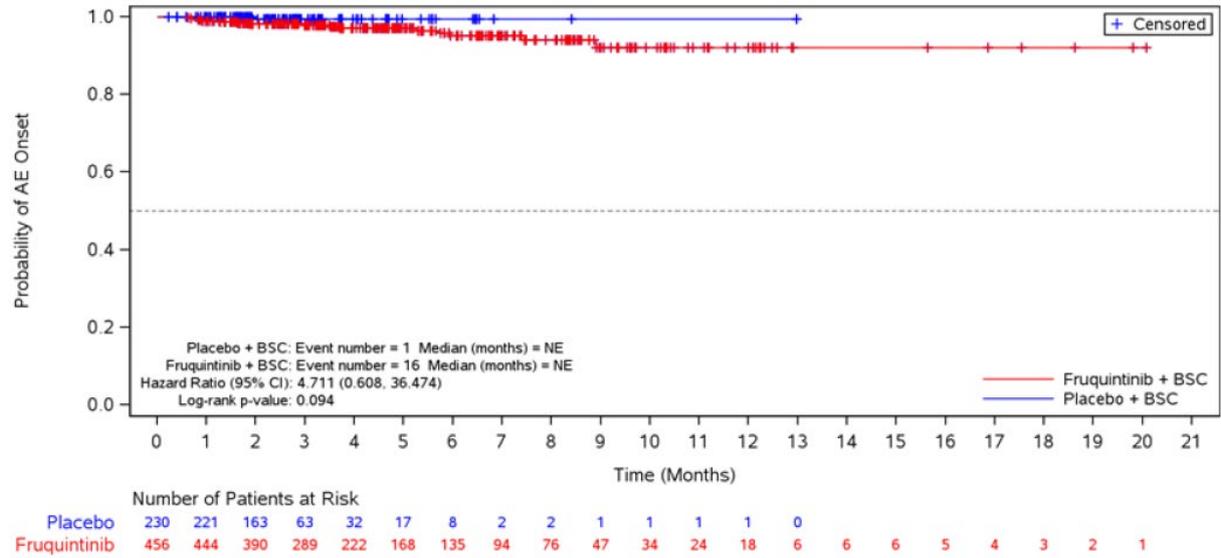


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt gastrointestinale Perforation (SMQ, UEs)

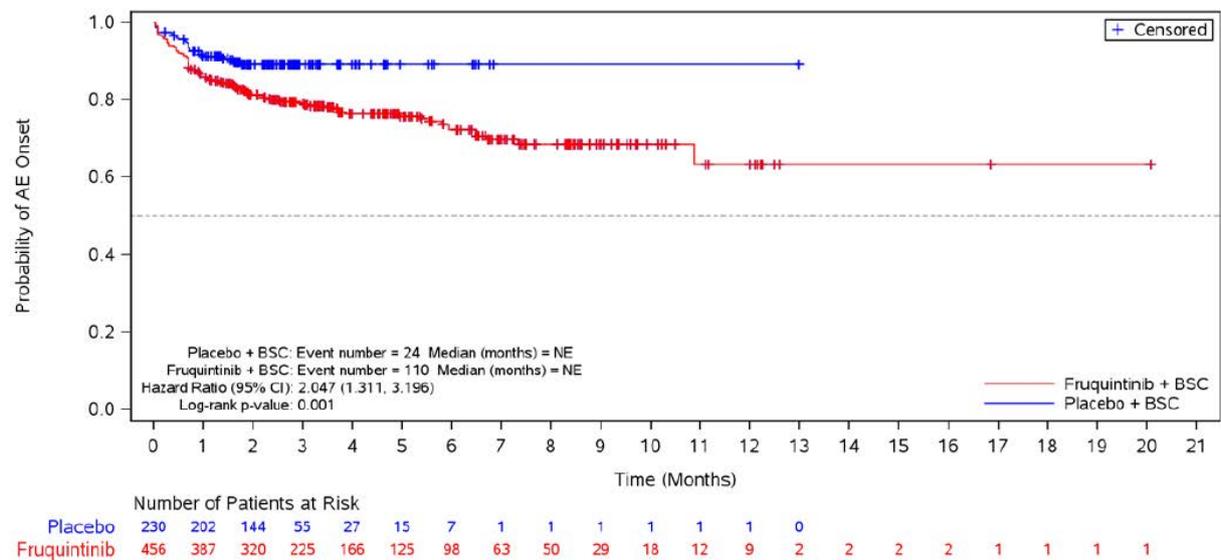


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Diarrhö (PT, UEs)

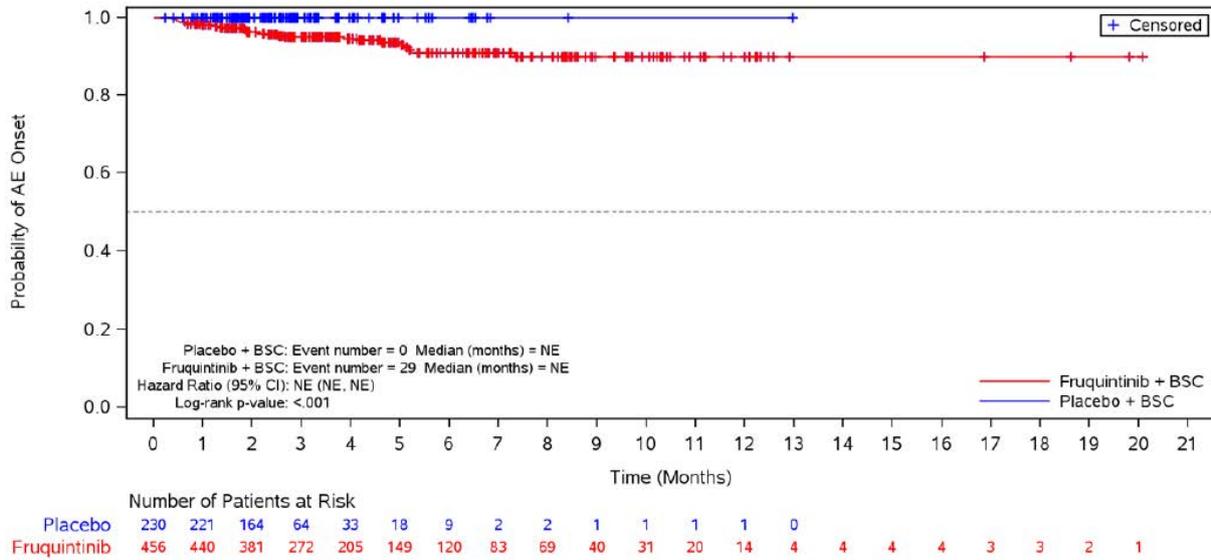


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Hand-Fuß-Syndrom (PT, schwere UEs)

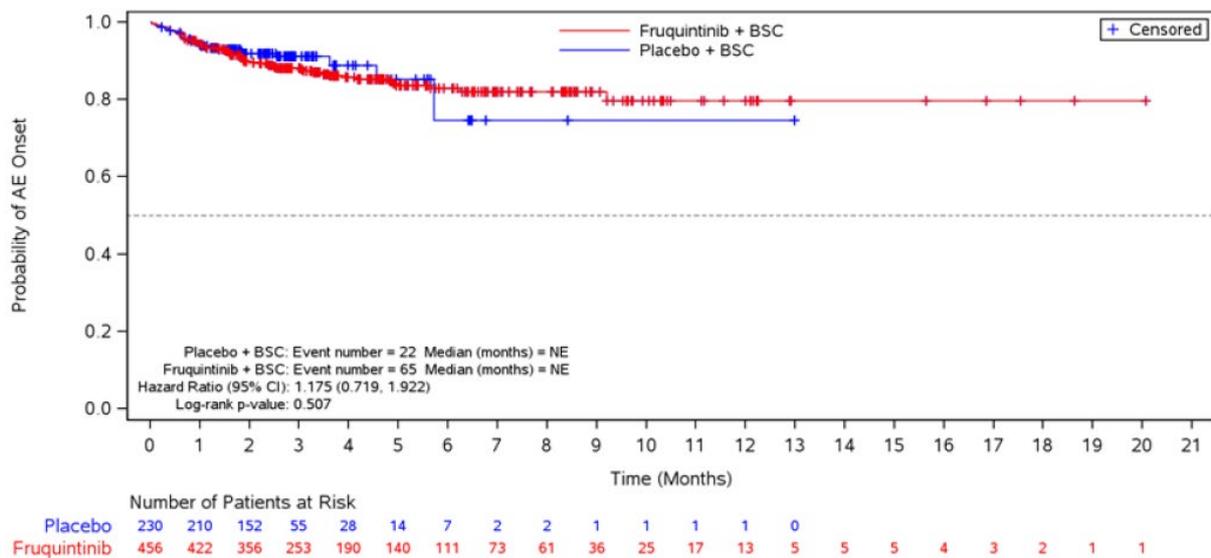


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Blutungen (SMQ, UEs)

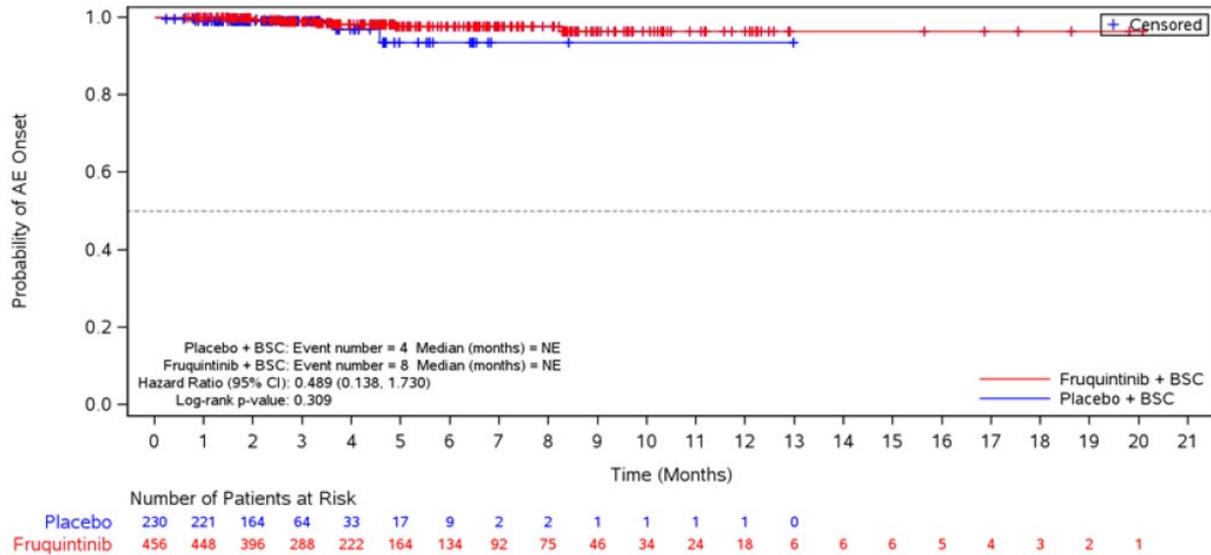


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Blutungen (SMQ, schwere UEs)

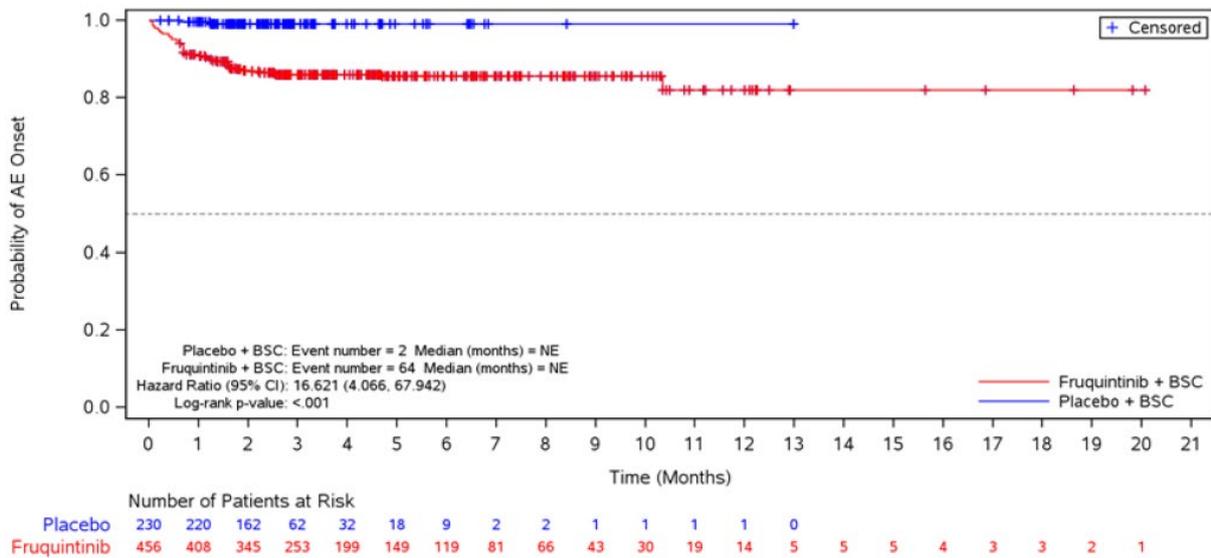


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Bluthochdruck (SMQ, schwere UEs)

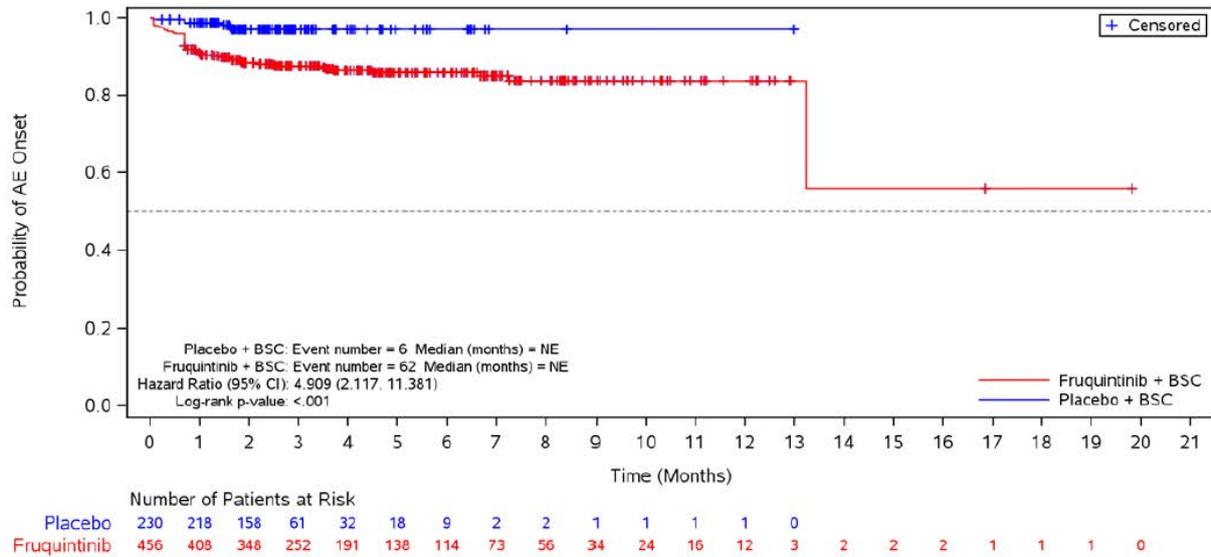


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Mukosale Inflammation (PT, UEs)

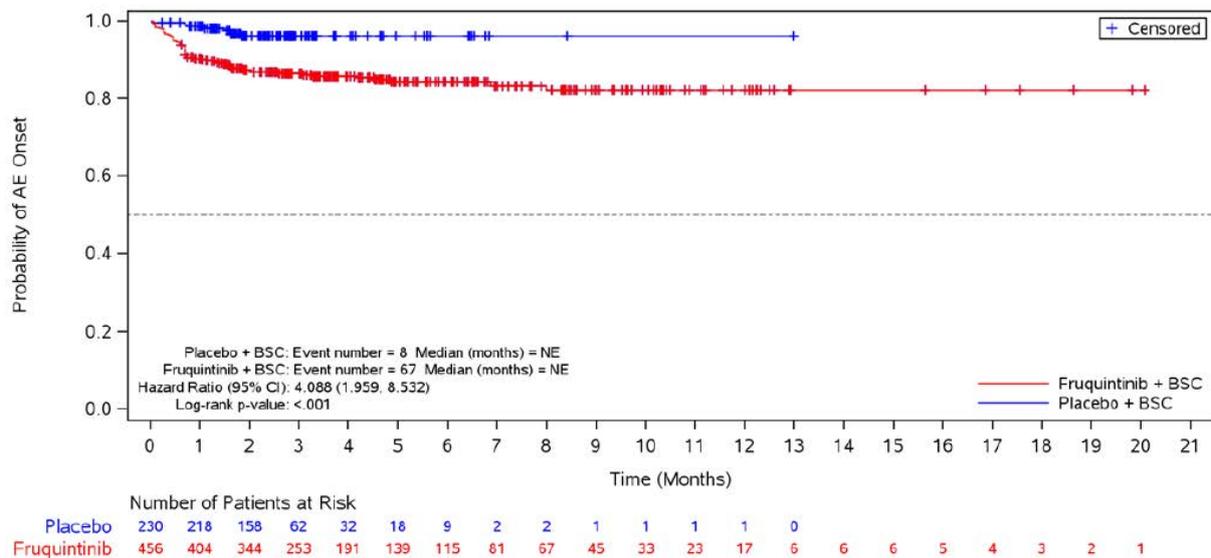


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Stomatitis (PT, UEs)

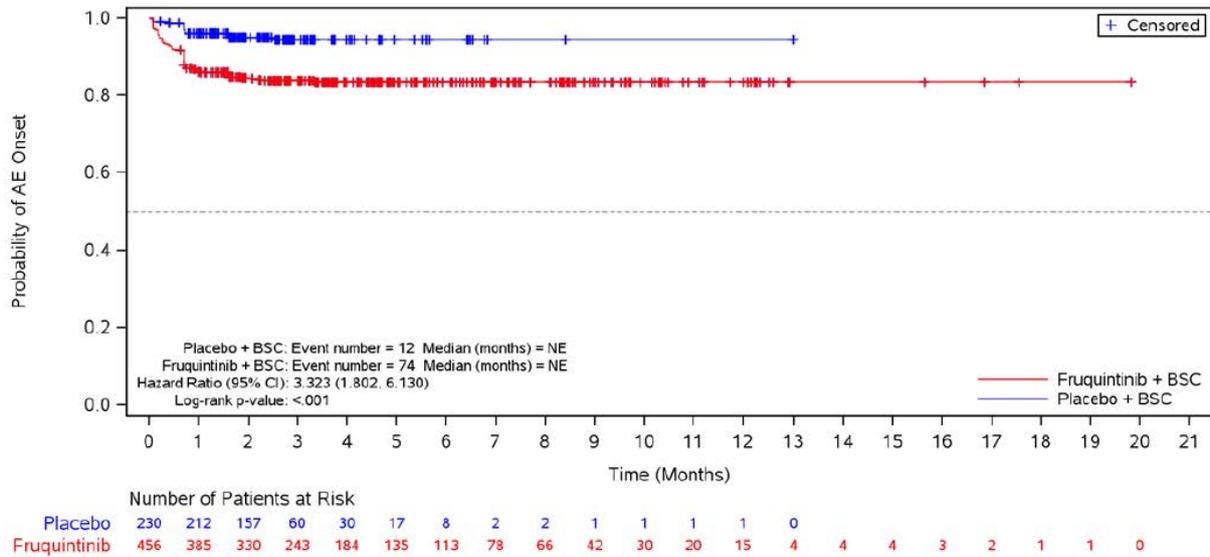


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Dysphonie (PT, UEs)

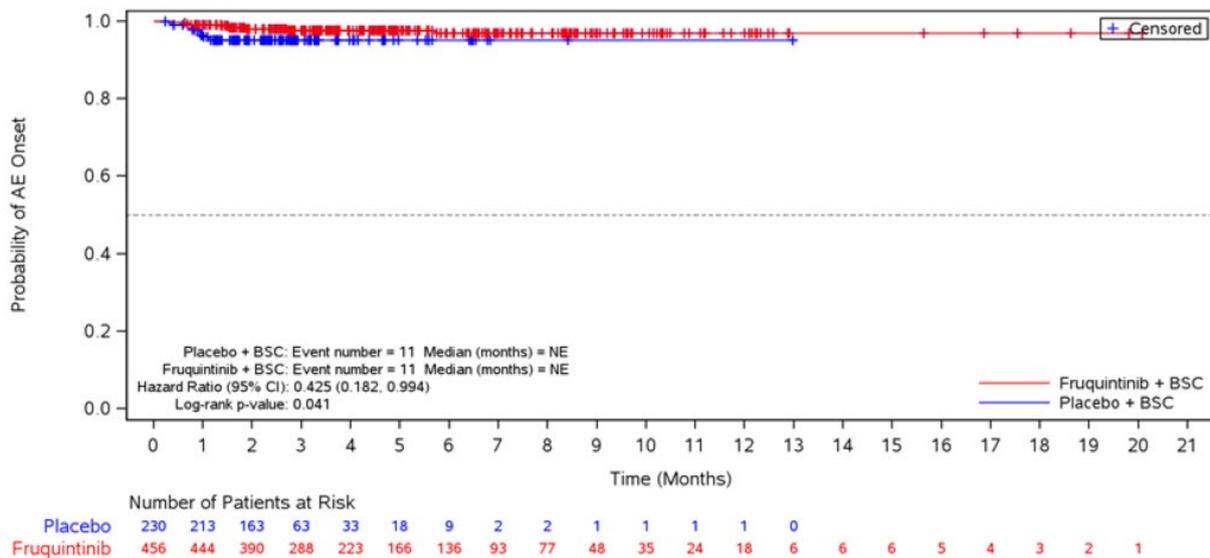


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Abnormale Leberfunktion (SMQ, SUEs)

I Anhang D Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß MedDRA jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 20: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Fruquintinib + BSC N = 456	Placebo + BSC N = 230
FRESCO-2		
Gesamtrate UEs	451 (98,9)	213 (92,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	315 (69,1)	129 (56,1)
Asthenie	155 (34,0)	52 (22,6)
Fatigue	91 (20,0)	37 (16,1)
Fieber	46 (10,1)	23 (10,0)
Mukosale Inflammation	62 (13,6)	6 (2,6)
Krankheitsprogression	27 (5,9)	28 (12,2)
Peripheres Ödem	22 (4,8)	17 (7,4)
Allgemeine Beeinträchtigung der körperlichen Gesundheit	16 (3,5)	5 (2,2)
Verschlechterter Zustand	11 (2,4)	4 (1,7)
Schüttelfrost	11 (2,4)	2 (0,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	309 (67,8)	131 (57,0)
Diarrhoe	110 (24,1)	24 (10,4)
Übelkeit	79 (17,3)	42 (18,3)
Bauchschmerz	83 (18,2)	37 (16,1)
Verstopfung	78 (17,1)	22 (9,6)
Erbrechen	66 (14,5)	28 (12,2)
Stomatitis	67 (14,7)	8 (3,5)
Oberbauchschmerz	34 (7,5)	8 (3,5)
Proktalgie	16 (3,5)	4 (1,7)
Trockener Mund	11 (2,4)	4 (1,7)
Aszites	3 (0,7)	11 (4,8)
Dyspepsie	13 (2,9)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	196 (43,0)	63 (27,4)
Verringerter Appetit	124 (27,2)	40 (17,4)
Hypokalämie	28 (6,1)	4 (1,7)
Hyponaträmie	20 (4,4)	5 (2,2)
Hyperurikämie	14 (3,1)	4 (1,7)
Hypoalbuminämie	15 (3,3)	3 (1,3)
Hypomagnesiämie	18 (3,9)	0 (0)
Dehydrierung	13 (2,9)	3 (1,3)
Hyperglykämie	13 (2,9)	2 (0,9)
Hypertriglyceridämie	11 (2,4)	3 (1,3)

Tabelle 20: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Fruquintinib + BSC N = 456	Placebo + BSC N = 230
SOC^b		
PT^b		
Hypophosphatämie	11 (2,4)	1 (0,4)
Untersuchungen	186 (40,8)	63 (27,4)
Gewichtsabnahme	56 (12,3)	21 (9,1)
Aspartat-Aminotransferase erhöht	48 (10,5)	11 (4,8)
Alanin-Aminotransferase erhöht	47 (10,3)	9 (3,9)
Bilirubin erhöht	36 (7,9)	11 (4,8)
Thyreoidea stimulierendes Hormon erhöht	32 (7,0)	3 (1,3)
Alkalische Phosphatase erhöht	24 (5,3)	10 (4,3)
Verringerte Thrombozytenzahl	27 (5,9)	2 (0,9)
Kreatinin erhöht	20 (4,4)	5 (2,2)
Amylase erhöht	13 (2,9)	1 (0,4)
Lipase erhöht	11 (2,4)	2 (0,9)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	175 (38,4)	57 (24,8)
Dysphonie	74 (16,2)	12 (5,2)
Dyspnoe	43 (9,4)	22 (9,6)
Husten	38 (8,3)	21 (9,1)
Epitaxis	18 (3,9)	3 (1,3)
Oropharyngealer Schmerz	10 (2,2)	2 (0,9)
Gefäßerkrankungen	179 (39,3)	34 (14,8)
Bluthochdruck	168 (36,8)	20 (8,7)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	153 (33,6)	48 (20,9)
Rückenschmerz	47 (10,3)	17 (7,4)
Arthralgie	50 (11,0)	10 (4,3)
Schmerzen in den Extremitäten	26 (5,7)	5 (2,2)
Myalgie	14 (3,1)	5 (2,2)
Muskuloskeletaler Brustschmerz	12 (2,6)	2 (0,9)
Muskelkrämpfe	11 (2,4)	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	157 (34,4)	27 (11,7)
Hand-Fuß-Syndrom	88 (19,3)	6 (2,6)
Ausschlag	18 (3,9)	8 (3,5)
Trockene Haut	13 (2,9)	3 (1,3)
Erkrankungen des Nervensystems	115 (25,2)	37 (16,1)
Kopfschmerz	41 (9,0)	11 (4,8)
Dysgeusie	10 (2,2)	7 (3,0)

Tabelle 20: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Fruquintinib + BSC N = 456	Placebo + BSC N = 230
Schwindel	12 (2,6)	4 (1,7)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	112 (24,6)	30 (13,0)
Proteinurie	79 (17,3)	12 (5,2)
Hämaturie	10 (2,2)	5 (2,2)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	96 (21,1)	29 (12,6)
Harnwegsinfekt	19 (4,2)	8 (3,5)
COVID-19	12 (2,6)	6 (2,6)
Pneumonie	11 (2,4)	1 (0,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	67 (14,7)	37 (16,1)
Anämie	36 (7,9)	28 (12,2)
Thrombozytopenie	30 (6,6)	3 (1,3)
Endokrine Erkrankungen	100 (21,9)	1 (0,4)
Hypothyreose	94 (20,6)	1 (0,4)
Psychiatrische Erkrankungen	58 (12,7)	17 (7,4)
Schlafstörungen	26 (5,7)	12 (5,2)
Angststörung	11 (2,4)	2 (0,9)
Verwirrtheit	11 (2,4)	2 (0,9)
Leber- und Gallenerkrankungen	50 (11,0)	24 (10,4)
Hypertransaminasämie	19 (4,2)	3 (1,3)
Hyperbilirubinämie	14 (3,1)	2 (0,9)
Herzerkrankungen	27 (5,9)	5 (2,2)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	20 (4,4)	11 (4,8)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	21 (4,6)	8 (3,5)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	14 (3,1)	1 (0,4)

a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind
 b. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen
 BSC: Best supportive Care; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der
 Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl
 ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie;
 SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 21: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Fruquintinib + BSC N = 456	Placebo + BSC N = 230
FRESCO-2		
Gesamtrate SUEs	171 (37,5)	88 (38,3)
Gastrointestinal disorders	55 (12,1)	25 (10,9)
General disorders and administration site conditions	48 (10,5)	38 (16,5)
Disease progression	26 (5,7)	28 (12,2)
General physical health deterioration	10 (2,2)	5 (2,2)
Infections and infestations	25 (5,5)	12 (5,2)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	16 (3,5)	10 (4,3)
Renal and urinary disorders	15 (3,3)	3 (1,3)
Hepatobiliary disorders	14 (3,1)	10 (4,3)
Nervous system disorders	13 (2,9)	3 (1,3)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen BSC: Best supportive Care; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 22: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Fruquintinib + BSC N = 456	Placebo + BSC N = 230
FRESCO-2		
Gesamtrate schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	286 (62,7)	116 (50,4)
General disorders and administration site conditions	91 (20,0)	44 (19,1)
Asthenia	35 (7,7)	9 (3,9)
Disease progression	27 (5,9)	28 (12,2)
Fatigue	18 (3,9)	2 (0,9)
General physical health deterioration	11 (2,4)	5 (2,2)
Gastrointestinal disorders	78 (17,1)	32 (13,9)
Diarrhoea	16 (3,5)	0 (0)
Abdominal pain	14 (3,1)	7 (3,0)
Vascular disorders	67 (14,7)	4 (1,7)
Hypertension	62 (13,6)	2 (0,9)
Investigations	45 (9,9)	19 (8,3)
Alanine aminotransferase increased	14 (3,1)	1 (0,4)
Blood bilirubin increased	11 (2,4)	6 (2,6)
Aspartate aminotransferase increased	10 (2,2)	3 (1,3)
Metabolism and nutrition disorders	32 (7,0)	12 (5,2)
Decreased appetite	11 (2,4)	3 (1,3)
Skin and subcutaneous tissue disorders	31 (6,8)	1 (0,4)
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	29 (6,4)	0 (0)
Infections and infestations	30 (6,6)	13 (5,7)
Pneumonia	10 (2,2)	1 (0,4)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	24 (5,3)	12 (5,2)
Dyspnoea	10 (2,2)	4 (1,7)
Renal and urinary disorders	23 (5,0)	6 (2,6)
Nervous system disorders	18 (3,9)	2 (0,9)
Hepatobiliary disorders	17 (3,7)	13 (5,7)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	16 (3,5)	4 (1,7)
Blood and lymphatic system disorders	7 (1,5)	11 (4,8)

a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind
b. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen

Tabelle 22: Häufige schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)^a – RCT, direkter Vergleich: Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Fruquintinib + BSC N = 456	Placebo + BSC N = 230
SOC ^b PT ^b		

BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 23: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Fruquintinib + BSC N = 456	Placebo + BSC N = 230
FRESCO-2		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	93 (20,4)	49 (21,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	22 (4,8)	16 (7,0)
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)
Fieber	1 (0,2)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	21 (4,6)	7 (3,0)
Bauchschmerz	3 (0,7)	0 (0)
Diarrhoe	3 (0,7)	0 (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 (0,2)	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)
Erkrankungen des Nervensystems	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)

Tabelle 23: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Fruquintinib + BSC N = 456	Placebo + BSC N = 230
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)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	8 (1,8)	7 (3,0)
Lungenembolie	4 (0,9)	0 (0)
Dyspnoe	2 (0,4)	3 (1,3)
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)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6 (1,3)	2 (0,9)
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)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	6 (1,3)	0 (0)
Proteinurie	4 (0,9)	0 (0)
Hydronephrose	1 (0,2)	0 (0)
Vesiko-kutane Fistel	1 (0,2)	0 (0)
Leber- und Gallenerkrankungen	4 (0,9)	6 (2,6)
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)

Tabelle 23: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Fruquintinib + BSC N = 456	Placebo + BSC N = 230
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	4 (0,9)	0 (0)
Hand-Fuß-Syndrom	3 (0,7)	0 (0)
Ausschlag	1 (0,2)	0 (0)
Gefäßerkrankungen	4 (0,9)	0 (0)
Bluthochdruck	2 (0,4)	0 (0)
Tiefe Venenthrombose	1 (0,2)	0 (0)
Hypertensive Krise	1 (0,2)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	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)
Untersuchungen	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)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	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)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	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)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (0,2)	0 (0)
Thrombozytopenie	1 (0,2)	0 (0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (0,2)	0 (0)
Gelenkverletzung	1 (0,2)	0 (0)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (0,2)	0 (0)
Verwirrtheit	1 (0,2)	0 (0)

Tabelle 23: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Fruquintinib + BSC vs. Placebo + BSC (mehrsseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Fruquintinib + BSC N = 456	Placebo + BSC N = 230
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	1 (0,2)	0 (0)
Intermenstruelle Blutung	1 (0,2)	0 (0)
Herzkrankungen	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)
a. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 A übernommen BSC: Best supportive Care; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

I Anhang E Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung aus der Fachinformation zu FRUZAQLA®“

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

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

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

Folgende Empfehlungen zur Dosisanpassung gelten für besondere Patientengruppen:

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

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

Die gleichzeitige Verabreichung von Fruquintinib mit Rabeprazol (einem Protonenpumpenhemmer) 40 mg einmal täglich ergab keine klinisch relevanten

Veränderungen der AUC von Fruquintinib. Bei gleichzeitiger Anwendung von Magensäureblockern ist keine Dosisanpassung von Fruquintinib erforderlich.

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

Die gleichzeitige Verabreichung einer Einmaldosis Rosuvastatin 10-mg (einem BCRP-Substrat) mit einer Einmaldosis Fruquintinib 5 mg verringerte die AUC von Rosuvastatin um 19 %. Bei gleichzeitiger Anwendung von Fruquintinib wird keine Dosisanpassung von BCRP-Substraten empfohlen.

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

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

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

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

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

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

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

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

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

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.10
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.13
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.13
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.14
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...	II.15
II 2.1 Behandlungsdauer	II.15
II 2.2 Verbrauch.....	II.15
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.16
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.16
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.16
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.17
II 2.7 Versorgungsanteile	II.18
II 3 Literatur.....	II.19

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
Tabelle 2: In der GKV-Routinedatenanalyse berücksichtigte Wirkstoffe für eine Folgetherapie und deren ATC- bzw. OPS-Codes.....	II.10
Tabelle 3: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.14
Tabelle 4: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.17

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-therapeutisch-chemischer-Code
BRAF	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B
BSC	Best supportive Care
dMMR	Mismatch-Reparatur-Defizienz
EGFR	epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin GmbH
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KRK	Kolonkarzinom
mKRK	metastasierendes Kolonkarzinom
MSI-H	hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RAS	Rat-Sarcoma-viral-oncogene-homolog
VEGF	vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung des metastasierenden Kolorektalkarzinoms (mKRK) nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Fruquintinib [1]. Demnach wird Fruquintinib als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mKRK angewendet, die bereits früher mit verfügbaren Standardtherapien, einschließlich Fluoropyrimidin, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierten Chemotherapien, Anti-vaskulärer-endothelialer-Wachstumsfaktor(VEGF)-Arzneimitteln und Anti-Epidermal-Growth-Factor-Receptor(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.

Gemäß den Angaben des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) müssen die Patientinnen und Patienten bereits mit verfügbaren Therapien behandelt worden sein, einschließlich Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierter Chemotherapie, Anti-VEGF-Therapie, Anti-EGFR-Therapie (bei Rat-Sarcoma-viral-oncogene-homolog[RAS]-Wildtyp), sowie Trifluridin/Tipiracil und / oder Regorafenib. Ferner wird gemäß G-BA vorausgesetzt, dass Patientinnen und Patienten mit einer Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B (BRAF) V600E-Mutation mit einem BRAF-Inhibitor und Patientinnen und Patienten mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) mit einem Checkpointinhibitor behandelt wurden. Der G-BA geht davon aus, dass die Patientinnen und Patienten alle genannten Therapien erhalten haben oder für diese nicht geeignet sind.

Der G-BA gibt zusätzlich den Hinweis, dass Regorafenib in Deutschland außer Verkehr ist.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU führt aus, dass Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet alle zur Verfügung stehenden Therapieoptionen ausgeschöpft hätten und mit einer relativ kurzen Überlebenszeit eine schlechte Prognose sowie eine durch Krankheitsleid und Nebenwirkungen bisheriger Therapien stark beeinträchtigte Lebensqualität aufwiesen. Den Patientinnen und Patienten verbliebe ausschließlich die Möglichkeit einer palliativen

Therapie. Ziel einer neuen Behandlungsoption sei daher eine bestmögliche Krankheitskontrolle sowie eine Verlängerung der verbleibenden Lebenszeit.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in der folgenden Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Die Beschreibung des Vorgehens des pU basiert auf der Darstellung in Modul 3 A des Dossiers. Im Falle unzureichender Beschreibungen wurden die Ausführungen im Studienreport des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef) [2,3] zugrunde gelegt.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Hochrechnungs faktor bzw. Anteil ^a	Ergebnis (Patientenzahl) ^a
Ausgangsbasis	Versicherte im Alter ≥ 18 Jahre in der Forschungsdatenbank des InGef aus den Jahren 2017 bis 2022		
1	Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Verordnung Trifluridin/Tipiracil	–	213–268 ^b
2	Hochrechnung auf die GKV-Population	12,91–12,35	2750–3310
3	Patientinnen und Patienten, für die eine Folgetherapie infrage kommt	23,4 %–65,9 %	644–2181
a. Angaben des pU b. Die Untergrenze bezieht sich auf das Studienjahr 2017, die Obergrenze auf das Studienjahr 2020. GKV: gesetzliche Krankenversicherung; InGef: Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

Ausgangsbasis: Versicherte im Alter ≥ 18 Jahre in der Forschungsdatenbank des InGef aus den Jahren 2017 bis 2022

Die Ausgangsbasis zur Herleitung der GKV-Zielpopulation bildet eine vom pU beauftragte retrospektive Analyse von GKV-Abrechnungsdaten, basierend auf der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef) [2,3]. Diese ist laut Aussage des pU bezüglich Alter und Geschlecht für die deutsche Gesamtbevölkerung repräsentativ. Für die Ausgangsbasis wurde jedes Kalender- bzw. Studienjahr von 2017 bis 2022 einzeln analysiert. Berücksichtigt wurden Versicherte mit

- ununterbrochener Versicherung vom 01. Januar bis 31. Dezember oder bis zum Tod innerhalb des jeweiligen Studienjahres und

- ununterbrochener Versicherung vom 01. Januar bis 31. Dezember im Jahr vor dem jeweiligen Studienjahr und
- bei denen ein Mindestalter von 18 Jahren am 01. Januar des jeweiligen Studienjahres vorlag.

Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Verordnung Trifluridin/Tipiracil

Der pU führt zunächst aus, dass für das vorliegende Anwendungsgebiet im Wesentlichen diejenigen Patientinnen und Patienten mit mKRK relevant seien, die mit dem Wirkstoff Trifluridin/Tipiracil vorbehandelt sind oder bei denen die Erkrankung unter der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib fortgeschritten ist oder die diese nicht vertragen haben. Er gibt in Übereinstimmung mit der Fachinformation [4] an, dass Trifluridin/Tipiracil unter anderem als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mKRK angewendet wird, die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder für die diese nicht geeignet sind. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und irinotecanbasierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen. Der Wirkstoff Regorafenib war in Deutschland im Zeitraum der Analyse nicht mehr verfügbar. Entsprechend konnten im Rahmen der InGef-Analyse keine Behandlungsfälle mit diesem Wirkstoff identifiziert werden [3].

Der pU führt aus, dass zur Herleitung der Zielpopulation zunächst alle Patientinnen und Patienten selektiert wurden, die aufgrund der Diagnose Kolorektalkarzinom (KRK) mindestens 1 Verordnung bzw. Verabreichung von Trifluridin/Tipiracil erhalten haben.

Im Rahmen der Prävalenz- und Inzidenzrechnung des pU wurde die Diagnose über die Codierungen C18.- (bösartige Neubildung des Kolons) bis C20.- (bösartige Neubildung des Rektums) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM) entweder als stationäre Haupt- oder Nebendiagnose oder als 2 gesicherte ambulante Diagnosen in 2 unterschiedlichen Quartalen im jeweiligen Studienjahr operationalisiert.

Weiterhin musste laut pU mindestens 1 Verordnung bzw. Verabreichung von Trifluridin/Tipiracil im Studienjahr vorliegen. Diese wurde entweder anhand des Anatomisch-therapeutisch-chemischen(ATC)-Codes L01BC59 (Trifluridin, Kombinationen) oder für die Verabreichung im Krankenhaus anhand der Codierung 6-009.n gemäß Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) („Applikation von Medikamenten, Liste 9: Trifluridin-Tipiracil, oral“) identifiziert.

Für die betrachteten Studienjahre weist der pU folgende Fallzahlen aus der InGef-Datenbank aus:

- 2017: 213; 2018: 243; 2019: 248; 2020: 268; 2021: 248; 2022: 230

Schritt 2: Hochrechnung auf die GKV-Population

Die Hochrechnung der Population in der InGef-Datenbank auf die GKV-Population nimmt der pU in mehreren Schritten vor. Zunächst gibt der pU an, die Prävalenz der Patientinnen und Patienten mit mKRK auf erwachsene GKV-Versicherte mit mKRK in Deutschland hochzurechnen. Um Patientinnen und Patienten mit einem mKRK zu identifizieren, musste zusätzlich zur Diagnose eines KRK (siehe Schritt 1) 1 der folgenden ICD-10-GM-Codes entweder als stationäre Haupt- oder Nebendiagnose oder als gesicherte ambulante Diagnose innerhalb desselben Studienjahres vorliegen:

- C77.- (sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung der Lymphknoten)
- C78.- (sekundäre bösartige Neubildung der Atmungs- und Verdauungsorgane)
- C79.- (sekundäre bösartige Neubildung an sonstigen und nicht näher bezeichneten Lokalisationen)
- C80.- (bösartige Neubildung ohne Angabe der Lokalisation)

Für die Prävalenz des mKRK lassen sich aus der InGef-Datenbank folgende Fallzahlen ermitteln:

- 2017: 7500; 2018: 7880; 2019: 8257; 2020: 8074; 2021: 7676; 2022: 7876

Laut pU wurden im Anschluss für die Hochrechnung auf die GKV-Population jeweils nach Altersgruppen und Geschlecht stratifizierte gewichtete Mittelwerte berechnet. Für die Anzahl der Personen je Stratum der Standardpopulation wurde nach Ausführung des pU die KM6-Statistik des Bundesgesundheitsministeriums [5] zugrunde gelegt. Die Gewichte ergeben sich laut pU pro Altersgruppe und Geschlecht als Quotient aus der Anzahl der jeweiligen Alters-/Geschlechtsgruppe der GKV-Versicherten zur entsprechenden Anzahl der Alters-/Geschlechtsgruppe in der InGef-Datenbank.

Aus der Fallzahl der Patientinnen und Patienten mit mKRK in der InGef-Datenbank erfolgt mittels der errechneten Gewichte laut pU eine Hochrechnung auf die GKV-Population. Abschließend wird zusätzlich ein Hochrechnungsfaktor als Quotient aus dem Verhältnis von hochgerechneten mKRK-Patientinnen und Patienten in der GKV-Population zur Fallzahl von mKRK in der InGef-Datenbank gebildet. Für die jeweils höchste und niedrigste Fallzahl zur Trifluridin/Tipiracil-Gabe aus den Jahren 2017 und 2020 (siehe Schritt 1) ergeben sich folgende Hochrechnungsfaktoren:

- Untergrenze bezogen auf das Jahr 2017: $96\,819 / 7500 = 12,91$
- Obergrenze bezogen auf das Jahr 2020: $99\,736 / 8074 = 12,35$

Diese Hochrechnungsfaktoren werden jeweils mit der Fallzahl der Patientinnen und Patienten mit Trifluridin/Tipiracil-Gabe (Schritt 1) aus den Jahren 2017 (n = 213 Fälle) und 2020 (n = 268 Fälle) multipliziert, um die Fallzahl derjenigen Patientinnen und Patienten in der GKV zu erhalten, die auf Basis einer KRK Diagnose mindestens 1 Trifluridin/Tipiracil-Gabe erhalten haben. Als Ergebnis weist der pU auf Basis seiner Hochrechnung eine Anzahl von 2750 bis 3310 Patientinnen und Patienten in der GKV aus und legt diese Spanne auch für das Jahr 2024 zugrunde.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten, für die eine Folgetherapie infrage kommt

In einem nächsten Schritt gibt der pU an, diejenigen Patientinnen und Patienten zu ermitteln, für die eine Folgetherapie mit Fruquintinib infrage kommt.

Nach Angaben des pU stützt sich die Analyse auf 1084 Patientinnen und Patienten mit der Diagnose KRK (ICD-10-Code: C18-C20), die im Zeitraum von 2017 bis 2021 mit der Substanz Trifluridin/Tipiracil (ATC-Code: L01BC59 bzw. OPS-Code: 6-009.n) behandelt und hinsichtlich ihres Überlebens und Folgetherapien nachbeobachtet wurden. Die Nachbeobachtung erfolgte über einen Zeitraum von 180 Tagen nach der letztmaligen Verordnung bzw. Verabreichung von Trifluridin/Tipiracil. Laut pU wurden zu den Zeitpunkten 60 Tage, 90 Tage, 120 Tage und 180 Tage jeweils nach der letztmaligen Trifluridin/Tipiracil-Verordnung bzw. -Verabreichung die Anzahl an verstorbenen Patientinnen und Patienten, die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie sowie die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit unterstützenden palliativen Maßnahmen, die der pU unter Best supportive Care (BSC) fasst, bestimmt. Folgetherapien umfassten laut pU sämtliche antineoplastischen Therapien, die zur Behandlung des KRK zugelassen sind (siehe Tabelle 2). Patientinnen und Patienten, die zum jeweiligen Zeitpunkt am Leben waren und keine Folgetherapie erhielten, wurden ebenfalls der Gruppe BSC zugeordnet.

Tabelle 2: In der GKV-Routinedatenanalyse berücksichtigte Wirkstoffe für eine Folgetherapie und deren ATC- bzw. OPS-Codes^a

ATC-Code	OPS-Code	Wirkstoff
L01XX44	6-007.2 oder 6-007.3	Aflibercept
L01FG01	6-002.99	Bevacizumab
L01BC06	N/A	Capecitabin
L01FE01	6-001.a	Cetuximab
L01EC03	6-00b.9	Encorafenib
L01BC02	N/A	5-Fluorouracil
L01FX04	6-006.j	Ipilimumab
L01CE02	6-009.e	Irinotecan
L01DC03	N/A	Mitomycin
L01XA03	N/A	Oxaliplatin
L01FE02	6-004.7	Panitumumab
L01FF02	6-009.p	Pembrolizumab
L01FF01	6-008.m	Nivolumab
L01FG02	6-007.m	Ramucirumab
L01EX05	6-007.c	Regorafenib
L01BC73	N/A	Tegafur, Gimeracil, Oteracil (S1)
N/A	8-542	Nicht komplexe Chemotherapie
N/A	8-543	Mittelgradig komplexe und intensive Blockchemotherapie

a. Angaben des pU aus Abschnitt 3.2.4 des vorgelegten Dossiers
 ATC-Code: Anatomisch-therapeutisch-chemischer-Code; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; N/A: nicht verfügbar; OPS: Operationen- und Prozedurenschlüssel

Der pU gibt an, dass 254 der 1084 Patientinnen und Patienten (23,4 %) zum Zeitpunkt 60 Tage nach der Gabe von Trifluridin/Tipiracil eine weitere antineoplastische Therapie als Folgebehandlung erhielten und setzt diesen Anteil als Untergrenze einer Spanne fest. Weitere 460 der 1084 Patientinnen und Patienten (42,4 %) erhielten bis zum Zeitpunkt 60 Tage nach der Gabe von Trifluridin/Tipiracil BSC. Die Summe der Anteile aus Patientinnen und Patienten mit antineoplastischer Therapie und BSC (65,9 %) zieht der pU als Obergrenze heran. Der pU wendet diese Anteilsspanne auf die Fallzahlen aus Schritt 2 an und erhält für die GKV-Zielpopulation eine Anzahl von 644 bis 2181 Patientinnen und Patienten mit mKRR, für die nach einer Gabe von Trifluridin/Tipiracil eine Folgetherapie infrage kommt.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch nur teilweise nachvollziehbar. Die Angabe des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist unterschätzt und in

einzelnen Schritten zusätzlich mit Unsicherheit behaftet. Maßgebliche Gründe und ergänzende Anmerkungen werden nachfolgend dargelegt:

Allgemeine Hinweise zur Darstellung der Routinedatenanalyse

Für die Herleitung der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation greift der pU auf eine von ihm beauftragte Analyse von GKV-Routinedaten des InGef zurück. Hierbei ist v. a. darauf hinzuweisen, dass die vom pU berichtete Methodik in Modul 3 A zur Herleitung der Zielpopulation auch unter Hinzuziehung der Quellen des InGef [2,3] nicht vollständig nachvollziehbar ist. Für eine transparente Darstellung von Routinedatenanalysen sei auf Berichtsstandards wie z. B. die standardisierte Berichtsroutine für Sekundärdatenanalysen (STROSA) verwiesen [6].

Anhand des InGef-Studienprotokolls [2] sowie der Darstellung in Modul 3 A kann u. a. nicht nachvollzogen werden, ob eine gesicherte ambulante KRK-Diagnose in genau 2 oder in mindestens 2 unterschiedlichen Quartalen (M2Q) im jeweiligen Studienjahr berücksichtigt wurde. Hierdurch können gegebenenfalls Patientinnen und Patienten unberücksichtigt geblieben sein, bei denen mehr als 2 gesicherte ambulante Diagnosen vorliegen.

Aus Modul 3 A ist weiterhin zu entnehmen, dass 2 gesicherte ambulante Diagnosen im selben Studienjahr codiert sein sollen. Diese Sicht auf einzelne Studienjahre führt zu einer Unterschätzung der Fallzahlen, da 2 ambulante Diagnosen studienjahübergreifend vorliegen können. Vor dem Hintergrund, dass sich Patientinnen und Patienten mit mKRK in einer palliativen Behandlungssituation mit geringer Restüberlebenszeit befinden, wären mKRK-Patientinnen und Patienten mit ambulanter Erstdiagnose im Vorjahr sowie lediglich 1 ambulanten Diagnose im 1. Quartal des Studienjahres von der Analyse ausgeschlossen.

Zu Schritt 1 und 2: Hochrechnung der Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Verordnung Trifluridin/Tipiracil auf die GKV

Das Vorgehen des pU im Rahmen der Hochrechnung lässt sich nicht reproduzieren. Zudem sind die im Rahmen der Hochrechnung im Dossier angegebenen Formeln für die Prävalenzbestimmung nicht nachvollziehbar, da die Summierung der mit den jeweiligen Fallzahlen multiplizierten Gewichte der einzelnen Alters- und Geschlechtsgruppen in den Formeln nicht abgebildet ist.

Die Hochrechnung in Schritt 2 erfolgte laut pU auf Grundlage von Patientinnen und Patienten mit mKRK, während die Herleitung in Schritt 1 auf Basis von KRK-Diagnosen erfolgte. Dies führt zu Unsicherheit, da unklar ist, ob in jedem Fall einer Metastasierung das vom pU im Rahmen der Prävalenzberechnung geforderte Kriterium einer dokumentierten ICD-10-GM-Diagnose C77, C78, C79 oder C80 vorliegt.

Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten, für die eine Folgetherapie infrage kommt

Der pU operationalisiert die Patientinnen und Patienten mit einem Fortschreiten der Erkrankung über den Anteil derjenigen Patientinnen und Patienten, für die nach einer Trifluridin/Tipiracil Gabe eine Folgetherapie oder BSC infrage kommt. Die Untergrenze entspricht dem Anteil derjenigen Patientinnen und Patienten, die 60 Tage nach der letztmaligen Verordnung von Trifluridin/Tipiracil eine weitere antineoplastische Therapie erhielten. Für die Obergrenze wurden zusätzlich Patientinnen und Patienten mit BSC berücksichtigt.

Generell ist bei diesem Vorgehen des pU auf Aspekte hinzuweisen, die zu einer Unterschätzung beitragen: Vor dem Hintergrund der begrenzten Überlebenszeit bleiben verstorbene Patientinnen und Patienten mit mKRK unberücksichtigt, die vor dem ersten Beobachtungszeitpunkt von 60 Tagen eine antineoplastische Therapie oder BSC erhalten haben. Außerdem wird ein Anteil an Patientinnen und Patienten in der Nachbeobachtung nicht mehr erfasst und fällt in die vom pU gebildete Kategorie „Lost to Follow-up“. Diese werden vom pU komplett ausgeschlossen, obwohl sie in eine der 3 Kategorien (Verstorben, BSC, Folgetherapie) fallen und damit die Anteilswerte höher ausgefallen wären.

Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren

Es existiert bisher kein anderes Nutzenbewertungsverfahren mit identischem Anwendungsgebiet zu Fruquintinib. Für Patientinnen und Patienten mit mKRK, die bereits verfügbare Therapien erhalten haben, sind mit Regorafenib [7,8], Trifluridin/Tipiracil in der Monotherapie [9-12] und Trifluridin/Tipiracil in Kombination mit Bevacizumab [13,14] vergleichbare Verfahren durchgeführt worden. Die Angaben im vorliegenden Dossier (644 bis 2181 Patientinnen und Patienten) liegen deutlich niedriger als die Angaben aus den Beschlüssen zu Regorafenib und Trifluridin/Tipiracil (6900 bis 12 200 Patientinnen und Patienten [7,9,12]) sowie im Beschluss zu Trifluridin/Tipiracil in Kombination mit Bevacizumab (3530 bis 6230 Patientinnen und Patienten) [14]. Laut Fachinformation von Fruquintinib [1] stellt die Behandlung mit Regorafenib oder Trifluridin/Tipiracil die direkte Vortherapie zur Behandlung mit Fruquintinib dar, aus welcher dann diejenigen Patientinnen und Patienten zu identifizieren sind, bei denen die Erkrankung nach der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib fortgeschritten ist, oder die diese Behandlung nicht vertragen. Zudem wurden in den vorangegangenen Verfahren diejenigen Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation geschätzt, für die eine Behandlung mit Regorafenib bzw. Trifluridin/Tipiracil infrage kommt. Im vorliegenden Verfahren basiert die Herleitung der Zielpopulation hingegen auf tatsächlichen Verordnungszahlen von Trifluridin/Tipiracil.

Vor diesem Hintergrund stellt die vom pU ermittelte GKV-Zielpopulation von 644 bis 2181 Patientinnen und Patienten trotz der angenommenen Unterschätzung die aktuell beste Abschätzung dar.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU prognostiziert die zukünftigen Fallzahlen zur Inzidenz und Prävalenz des kolorektalen Karzinoms, indem er zunächst durch eine Datenbankabfrage beim Zentrum für Krebsregisterdaten am Robert Koch-Institut die jährlichen Fallzahlen zur Prävalenz und Inzidenz der Jahre 2015 bis 2019 für die Diagnosecodes C18 bis C20 abrufen [15]. Aus diesen berechnet der pU die jährlichen Steigerungsraten der Inzidenz sowie der 5- und 10-Jahres-Prävalenz und nutzt diese für die Fortschreibung der Fallzahlen bis zum Jahr 2028. Insgesamt geht der pU von leicht abnehmenden Fallzahlen der Inzidenz sowie der 5- und 10-Jahres-Prävalenz aus.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 3: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Fruquintinib	Erwachsene mit mKRK, 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 ^b	644–2181	Die Angaben des pU sind in einzelnen Schritten mit Unsicherheit behaftet und insgesamt unterschätzt. Maßgebliche Kritikpunkte sind: <ul style="list-style-type: none"> ▪ unklare Beschreibung der methodischen Vorgehensweise ▪ Unterschätzung der Anteilsspanne der Patientinnen und Patienten, für die eine Folgetherapie infrage kommt

a. Angaben des pU

b. Der G-BA beschreibt, dass entsprechend der Einschlusskriterien der für die Zulassung maßgeblichen Studie die Patientinnen und Patienten bereits mit verfügbaren Therapien behandelt worden sein, einschließlich Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierter Chemotherapie, Anti-VEGF-Therapie, Anti-EGFR-Therapie (bei RAS-Wildtyp), sowie Trifluridin/Tipiracil und / oder Regorafenib. Ferner wird gemäß G-BA vorausgesetzt, dass Patientinnen und Patienten mit einer BRAF V600E-Mutation mit einem BRAF-Inhibitor und Patientinnen und Patienten mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) mit einem Checkpointinhibitor behandelt wurden. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten alle genannten Therapien erhalten haben oder für diese nicht geeignet sind.

BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; mKRK: metastasierendes Kolorektalkarzinom; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RAS: Rat Sarcoma viral oncogene homolog; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Best supportive Care (BSC)

Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Der pU gibt an, dass die Kosten für BSC patientenindividuell unterschiedlich sind. Dies ist nachvollziehbar. Daher entfällt eine weitere Kommentierung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in den Abschnitten II 2.1 bis II 2.3.

Es wird davon ausgegangen, dass auch Patientinnen und Patienten der Zielpopulation, die mit Fruquintinib behandelt werden, zusätzlich BSC erhalten und dementsprechend zusätzliche Kosten für BSC anfallen. Im Folgenden werden nur die Kosten von Fruquintinib bewertet.

II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Fruquintinib entsprechen der Fachinformation [1]. Die Gabe von Fruquintinib erfolgt an Tag 1 bis Tag 21 eines 28-Tage-Zyklus. Der Fachinformation [1] zufolge sollte die Behandlung mit Fruquintinib bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität fortgesetzt werden. Da in der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Für Fruquintinib gibt der pU die Anzahl der Zyklen pro Jahr auf 2 Nachkommastellen gerundet an und berechnet daraus die Anzahl von 13,04 Behandlungszyklen pro Jahr. Bei Berechnung der Zyklen auf 1 Nachkommastelle gerundet und auf Grundlage von 365 Tagen pro Jahr ergibt sich eine geringfügig niedrigere Anzahl von 13,0 Behandlungstagen pro Jahr, die der pU letztlich bei der Berechnung der Arzneimittelkosten ansetzt.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Fruquintinib entsprechen der Fachinformation [1].

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten zu Fruqintinib geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.07.2024, der erstmaligen Listung, wieder.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU setzt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, da für die Inanspruchnahme dieser Leistungen kein regelhafter Unterschied zwischen Fruqintinib und BSC bestehe. Dies ist nachvollziehbar.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Eine Übersicht über die vom pU berechneten Kosten findet sich in Tabelle 4 in Abschnitt II 2.6.

Der pU ermittelt für Fruqintinib Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 86 069,49 €. Diese bestehen ausschließlich aus Arzneimittelkosten und sind plausibel. Es wird davon ausgegangen, dass auch Patientinnen und Patienten der Zielpopulation, die mit Fruqintinib behandelt werden, zusätzlich BSC erhalten und dementsprechend zusätzliche Kosten für BSC anfallen.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie (BSC) gibt der pU an, dass die Jahrestherapiekosten patientenindividuell unterschiedlich sind. Dies ist plausibel.

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 4: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahrestherapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Fruquintinib ^b	Erwachsene mit mKRK, die bereits früher mit verfügbaren Standardtherapien, einschließlich Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierten Chemotherapien, Anti-VEGF-Arzneimitteln und Anti-EGFR-Arzneimitteln, behandelt wurden und bei denen die Erkrankung nach der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib fortgeschritten ist, oder die diese Behandlung nicht vertragen	86 069,49	0	0	86 069,49	Die Angaben des pU zu den Jahrestherapiekosten sind plausibel.
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
BSC ^c	siehe oben	patientenindividuell unterschiedlich	0	0	patientenindividuell unterschiedlich	Die Angaben sind nachvollziehbar.
<p>a. Angaben des pU</p> <p>b. Bei einem Vergleich von Fruquintinib gegenüber Best supportive Care allein sind Kosten von Best supportive Care auch für Fruquintinib zusätzlich zu berücksichtigen.</p> <p>c. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; mKRK: metastasierendes Kolorektalkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU führt aus, dass aufgrund eingeschränkter Therapieoptionen und dem hohen therapeutischen Bedarf Fruquintinib ein aus seiner Sicht wichtiger Bestandteil in der Versorgung von Patientinnen und Patienten mit mKRK sein wird. Demnach sei ein signifikanter Versorgungsanteil mit Fruquintinib erwartbar, auf dessen Quantifizierung der pU aber verzichtet. Der pU beschreibt, dass keine Kontraindikationen vorlägen und erwähnt ebenso die Wichtigkeit der Berücksichtigung von Patientenpräferenzen.

II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Takeda. Fruzaqla; Stand: Juni 2024 [online]. 2024 [Zugriff: 16.09.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
2. Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin Gmb H. Studienprotokoll – Epidemiology and treatment of colorectal carcinoma with Lonsurf. 2024. 2023.
3. Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin Gmb H. Studienergebnisse – Epidemiology and treatment of colorectal carcinoma with Lonsurf. 2024. 2024.
4. Servier Deutschland. Lonsurf; Stand: Juli 2023 [online]. 2023 [Zugriff: 16.09.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
5. Bundesministerium für Gesundheit. Mitglieder und Versicherte der Gesetzlichen Krankenversicherung [online]. 2023 [Zugriff: 01.03.2024]. URL: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html>.
6. Swart E, Bitzer EM, Gothe H et al. Standardisierte BerichtsROutine für Sekundärdaten Analysen (STROSA) – ein konsentierter Berichtsstandard für Deutschland, Version 2. Gesundheitswesen 2016; 78(Suppl 1): e145-e160. <https://doi.org/10.1055/s-0042-108647>.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Regorafenib; Stand: 17.03.2016. [online]. 2016 [Zugriff: 17.09.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2530/2016-03-17_AM-RL-XII_Regorafenib_2015-10-01-D-189_BAnz.pdf.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Regorafenib; Stand: 17.03.2016. [online]. 2016 [Zugriff: 17.09.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3667/2016-03-17_AM-RL-XII_Regorafenib_2015-10-01-D-189_TrG.pdf.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Trifluridin/Tipiracil; Stand: 02.02.2017. [online]. 2017 [Zugriff: 17.09.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2852/2017-02-02_AM-RL-XII_Trifluridin-Tipiracil_D-252_BAnz.pdf.

10. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Trifluridin/Tipiracil; Stand: 02.02.2017 [online]. 2017 [Zugriff: 17.09.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4189/2017-02-02_AM-RL-XII_Trifluridin-Tipiracil_D-252_TrG.pdf.

11. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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.

12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Trifluridin/Tipiracil (Neubewertung nach Fristablauf: metastasiertes kolorektales Karzinom); Stand: 01.10.2020. [online]. 2020 [Zugriff: 17.09.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-6907/2020-10-01_AM-RL-XII_Trifluridin-Tipiracil_D-535_TrG.pdf.

13. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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); Stand: 15.02.2024. [online]. 2024 [Zugriff: 17.09.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10240/2024-02-15_AM-RL-XII_Trifluridin_Tipiracil_D-968_TrG.pdf.

14. Gemeinsamer Bundesausschuss. 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); Stand: 15.02.2024. [online]. 2024 [Zugriff: 17.09.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6475/2024-02-15_AM-RL-XII_Trifluridin_Tipiracil_D-968_BAnz.pdf.

15. Robert Koch-Institut. Zentrum für Krebsregisterdaten - Online Datenabfrage zur Epidemiologie des Kolorektalkarzinoms vom 08.05.2024; Datenstand: 13.09.2022. 2024.