

# Beschluss

## **des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Trifluridin/Tipiracil (Neubewertung nach Fristablauf: metastasiertes kolorektales Karzinom)**

Vom 1. Oktober 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. Oktober 2020 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 17. September 2020 (BAnz AT 28.10.2020 B4), wie folgt zu ändern:

### **I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:**

1. Die Angaben zu Trifluridin/Tipiracil in der Fassung des Beschlusses vom 2. Februar 2017 (BAnz AT 13.03.2017 B3) zuletzt geändert am 5. Juli 2018 (BAnz AT 02.08.2018 B3) werden aufgehoben.
2. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Trifluridin/Tipiracil gemäß dem Beschluss vom 2. April 2020 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:

## **Trifluridin/Tipiracil**

Beschluss vom: 1. Oktober 2020

In Kraft getreten am: 1. Oktober 2020

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### **Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 25. April 2016):**

Lonsurf wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (KRK), die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen.

### **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Erwachsene Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (KRK), die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen.

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

Best-Supportive-Care

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Trifluridin/Tipiracil gegenüber Best-Supportive-Care:**

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

#### **Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>**

Studie RECURSE (RCT): Trifluridin/Tipiracil vs. Best-Supportive-Care

Studie TERRA (RCT): Trifluridin/Tipiracil vs. Best-Supportive-Care (relevante Teilpopulation: Patienten, die nach europäischer Zulassung, zulassungskonform vorbehandelt wurden (mITT))

---

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-35) und dem Addendum (A20-72) sofern nicht anders indiziert.

Endpunkt Studie	Trifluridin/Tipiracil + BSC		BSC		Trifluridin/ Tipiracil + BSC vs. BSC
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]  <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI]  <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>s</sup>
<b>Mortalität</b>					
<b>Gesamtüberleben (OS)</b>					
RECOURSE <sup>a</sup>	534	7,2 [6,6; 7,8] 463 (86,7)	266	5,2 [4,6; 5,9] 249 (93,6)	0,69 [0,59; 0,81] < 0,001 <sup>b</sup> AD: 2,0 Monate
TERRA <sup>c</sup>	61	8,0 [6,3; 9,2] 53 (86,9)	33	4,4 [3,2; 7,2] 29 (87,9)	0,69 [0,43; 1,10] 0,118 <sup>d</sup>
Gesamt					0,70 [0,60; 0,81] < 0,001 <sup>e</sup>
<b>Morbidität</b>					
<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)<sup>t</sup></b>					
RECOURSE	534	2,0 [1,9; 2,1] 496 (92,9)	266	1,7 [1,7; 1,8] 254 (95,5)	0,49 [0,42; 0,58] < 0,001 AD: 0,3 Monate
TERRA	61	2,2 [1,9; 3,5] 58 (95,1)	33	1,8 [1,7; 1,9] 27 (81,8)	0,46 [0,28; 0,75] 0,002 AD: 0,4 Monate
Gesamt					0,48 [0,41; 0,56] < 0,001
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
Keine verwertbaren Daten					

(Fortsetzung)

Endpunkt Mit/ohne Progression bzw. Manifestation spezifischer UEs  Studie	Trifluridin/Tipiracil		BSC		Trifluridin/ Tipiracil + BSC vs. BSC
	N	Median in Monaten [95 %-KI]  <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI]  <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert
<b>Nebenwirkungen</b>					
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt</b>					
mit Progression der Grunderkrankung					
RECOURSE <sup>a</sup>	533	0,2 [0,2; 0,3] 524 (98,3)	265	0,4 [0,3; 0,4] 249 (94,0)	—
TERRA <sup>f</sup>	61	0,4 [0,3; 0,4] 61 (100)	33	0,4 [0,2; 0,9] 29 (87,9)	—
ohne Progression der Grunderkrankung <sup>g</sup>					
RECOURSE <sup>a</sup>	553	0,3 [0,2; 0,3] 520 (97,6)	265	0,4 [0,4; 0,4] 244 (92,1)	—
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>					
mit Progression der Grunderkrankung					
RECOURSE <sup>a</sup>	533	11,6 [8,7; n. e.] 162 (30,4)	265	5,4 [5,1; n. e.] 89 (33,6)	0,72 [0,55; 0,94] 0,014 <sup>b</sup>
TERRA <sup>f</sup>	61	n. e. [n. e.; n. e.] 15 (24,6)	33	n. e. [n. e.; n. e.] 12 (36,4)	0,53 [0,25; 1,14] 0,098 <sup>d</sup>
Gesamt					0,69 [0,54; 0,89] 0,004 <sup>e</sup>
ohne Progression der Grunderkrankung <sup>g</sup>					
RECOURSE <sup>a</sup>	553	n. e. [n. e.; n. e.] 118 (22,1)	265	n. e. [n. e.; n. e.] 45 (17,0)	1,02 [0,72; 1,45] 0,904 <sup>b</sup>
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</b>					
mit Progression der Grunderkrankung					
RECOURSE <sup>a</sup>	533	1,5 [1,3; 1,8] 372 (69,8)	265	2,5 [2,0; 3,3] 138 (52,1)	1,44 [1,18; 1,77] < 0,001 <sup>b</sup>
TERRA <sup>f</sup>	61	2,3 [1,9; 6,1] 34 (55,7)	33	1,4 [0,5; n. e.] 18 (54,5)	0,75 [0,42; 1,35] 0,342 <sup>d</sup>
Gesamt					1,36 [1,12; 1,64] 0,002 <sup>e</sup>
ohne Progression der Grunderkrankung <sup>g</sup>					
RECOURSE <sup>a</sup>	533	1,8 [1,6; 2,0] 343 (64,4)	265	3,8 [2,8; 18,6] 110 (41,5)	1,74 [1,40; 2,17] < 0,001 <sup>b</sup>

Endpunkt Mit/ohne Progression bzw. Manifestation spezifischer UEs Studie	Trifluridin/Tipiracil		BSC		Trifluridin/ Tipiracil + BSC vs. BSC
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert
<b>Nebenwirkungen (Fortsetzung)</b>					
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen</b>					
mit Progression der Grunderkrankung					
RECOURSE <sup>a</sup>	533	n. e. [n. e.; n. e.] 57 (10,7)	265	n. e. [n. e.; n. e.] 36 (13,6)	0,63 [0,41; 0,96] 0,030 <sup>b</sup>
TERRA <sup>f</sup>	61	n. e. [n. e.; n. e.] 5 (8,2)	33	n. e. [n. e.; n. e.] 7 (21,2)	0,36 [0,12; 1,15] 0,072 <sup>d</sup>
Gesamt					0,59 [0,39; 0,87] 0,009 <sup>e</sup>
ohne Progression der Grunderkrankung <sup>g</sup>					
RECOURSE <sup>a</sup>	533	n. e. [n. e.; n. e.] 16 (3,0)	265	n. e. [n. e.; n. e.] 4 (1,5)	1,64 [0,54; 4,98] 0,376 <sup>b</sup>
<b>Spezifische unerwünschte Ereignisse</b>					
gastrointestinale Toxizität, operationalisiert als Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE) <sup>h</sup>					
RECOURSE <sup>a</sup>	533	0,5 [0,4; 0,5] 414 <sup>k</sup> (77,7)	265	1,5 [1,1; 1,9] 162 <sup>k</sup> (61,1)	1,62 [1,34; 1,95] <sup>i</sup> < 0,001 <sup>i</sup>
TERRA <sup>f</sup>	61	1,0 [0,4; 1,3] 43 (70,5)	33	1,8 [1,5; 5,1] 20 (60,6)	1,49 [0,85; 2,59] <sup>i</sup> 0,159 <sup>j</sup>
Gesamt					1,56 [1,31; 1,86] < 0,001 <sup>e</sup>
Diarrhö (PT, UE) <sup>h, l</sup>					
RECOURSE <sup>a</sup>	533	10,3 [7,7; 18,2] 173 (32,5)	265	n. e. [n. e.; n. e.] 33 (12,5)	2,58 [1,78; 3,76] <sup>i</sup> < 0,001 <sup>i</sup>
TERRA <sup>f</sup>	61	n. e. [n. e.; n. e.] 9 (14,8)	33	5,1 [5,1; n. e.] 3 (9,1)	1,42 [0,38; 5,31] <sup>i</sup> 0,598 <sup>j</sup>
Gesamt					2,50 [1,75; 3,59] < 0,001 <sup>e</sup>
Übelkeit (PT, UE) <sup>h, l</sup>					
RECOURSE <sup>a</sup>	533	3,4 [2,2; 13,5] 261 (49,0)	265	17,7 [n. e.; n. e.] 64 (24,2)	2,38 [1,81; 3,14] <sup>i</sup> < 0,001 <sup>i</sup>
TERRA <sup>f</sup>	61	5,3 [1,3; n. e.] 28 (45,9)	33	n. e. [n. e.; n. e.] 5 (15,2)	3,47 [1,34; 9,00] <sup>i</sup> 0,006 <sup>j</sup>

Endpunkt Mit/ohne Progression bzw. Manifestation spezifischer UEs  Studie	Trifluridin/Tipiracil		BSC		Trifluridin/ Tipiracil + BSC vs. BSC
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert
<b>Nebenwirkungen (Fortsetzung)</b>					
Übelkeit (PT, UE) <sup>h, l</sup>					
Gesamt					2,41 [1,85; 3,14] < 0,001 <sup>e</sup>
Erbrechen (PT, UE) <sup>h</sup>					
RECOURSE <sup>a</sup>	533	n. e. [n. e.; n. e.] 151 (28,3)	265	17,7 [n. e.; n. e.] 39 (14,7)	1,93 [1,35; 2,77] <sup>i</sup> < 0,001 <sup>i</sup>
TERRA <sup>f</sup>	61	n. e. [n. e.; n. e.] 15 (24,6)	33	n. e. [n. e.; n. e.] 6 (18,2)	1,26 [0,48; 3,29] <sup>i</sup> 0,633 <sup>j</sup>
Gesamt					1,78 [1,28; 2,49] < 0,001 <sup>e</sup>
Myelosuppression, operationalisiert als Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, CTCAE-Grad ≥ 3) <sup>h</sup>					
RECOURSE <sup>a</sup>	533	6,9 [4,7; 9,7] 193 (36,2)	265	n. e. [n. e.; n. e.] 11 (4,2)	8,77 [4,77; 16,13] <sup>i</sup> < 0,001 <sup>i</sup>
TERRA <sup>f</sup>	61	n. e. [n. e.; n. e.] 17 (27,9)	33	n. e. [n. e.; n. e.] 5 (15,2)	1,57 [0,57; 4,30] <sup>i</sup> 0,377 <sup>j</sup>
Gesamt					5,57 [3,30; 9,38] < 0,001 <sup>e</sup>
Anämie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3) <sup>h</sup>					
RECOURSE <sup>a</sup>	533	17,9 [15,8; n. e.] 92 (17,3)	265	n. e. [n. e.; n. e.] 7 (2,6)	5,49 [2,53; 11,89] <sup>i</sup> < 0,001 <sup>i</sup>
TERRA <sup>f</sup>	61	n. e. [n. e.; n. e.] 7 (11,5)	33	n. e. [n. e.; n. e.] 5 (15,2)	0,70 [0,22; 2,22] <sup>i</sup> 0,546 <sup>j</sup>
Gesamt					2,97 [1,56; 5,65] 0,004 <sup>e</sup>
Febrile Neutropenie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3) <sup>h</sup>					
RECOURSE <sup>a</sup>	533	n. e. [n. e.; n. e.] 21 (3,9)	265	n. e. [n. e.; n. e.] 0 (0,0)	RR: 21,42 [1,30; 352,23] 0,001 <sup>m</sup>
TERRA <sup>f</sup>	61	k. A.	33	k. A.	k. A.
Leukopenie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3) <sup>h</sup>					
RECOURSE <sup>a</sup>	533	n. e. [n. e.; n. e.] 15 (2,8)	265	n. e. [n. e.; n. e.] 0 (0,0)	RR: 15,44 [0,93; 257,08] 0,006 <sup>m</sup>

Endpunkt Mit/ohne Progression bzw. Manifestation spezifischer UEs Studie	Trifluridin/Tipiracil		BSC		Trifluridin/ Tipiracil + BSC vs. BSC
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	HR [95 %-KI] p-Wert
<b>Nebenwirkungen (Fortsetzung)</b>					
Leukopenie (PT, CTCAE-Grad $\geq 3$ ) <sup>h</sup>					
TERRA <sup>f</sup>	61	k. A.	33	k. A.	k. A.
Neutropenie (PT, CTCAE-Grad $\geq 3$ ) <sup>h</sup>					
RECOURSE <sup>a</sup>	533	n. e. [n. e.; n. e.] 110 (20,6)	265	n. e. [n. e.; n. e.] 0 (0,0)	RR: 110,09 [6,87; 1764] < 0,001
TERRA <sup>f</sup>	61	n. e. [n. e.; n. e.] 10 (16,4)	33	n. e. [n. e.; n. e.] 0 (0,0)	RR: 11,52 [0,70; 190,52] 0,0878
Gesamt					RR: 61,61 [8,53; 445] < 0,001 <sup>n</sup>
psychiatrische Erkrankungen (SOC, UE) <sup>h</sup>					
RECOURSE <sup>a</sup>	533	n. e. [n. e.; n. e.] 51 (9,6)	265	n. e. [n. e.; n. e.] 42 (15,8)	0,48 [0,32; 0,73] <sup>i</sup> < 0,001 <sup>i</sup>
TERRA <sup>f</sup>	61	k. A.	33	k. A.	k. A.
Hypertonie (PT, CTCAE-Grad $\geq 3$ ) <sup>h</sup>					
RECOURSE <sup>a</sup>	533	n. e. [n. e.; n. e.] 8 (1,5)	265	n. e. [n. e.; n. e.] 10 (3,8)	0,33 [0,13; 0,86] <sup>i</sup> 0,017 <sup>i</sup>
TERRA <sup>f</sup>	61	k. A.	33	k. A.	k. A.
<p>a. Datenschnitt 08.10.2014</p> <p>b. Log-Rank-Test, stratifiziert nach KRAS-Status, Zeit seit Diagnose der ersten Metastase und Region</p> <p>c. Datenschnitt 16.02.2016</p> <p>d. Log-Rank-Test, stratifiziert nach KRAS-Status und Land</p> <p>e. Modell mit festem Effekt auf Grundlage individueller Patientendaten, stratifiziert nach KRAS-Status</p> <p>f. Datenschnitt 23.12.2015</p> <p>g. UEs, die nach Einschätzung des Prüfarztes im Zusammenhang mit der Progression der Grunderkrankung standen, wurden in den hier abgebildeten Auswertungen der Gesamtraten nicht berücksichtigt.</p> <p>h. mit Progression der Grunderkrankung</p> <p>i. Effekt und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, adjustiert nach Region, ECOG-PS zu Studienbeginn und vorheriger Ramucirumab-Behandlung</p> <p>j. Log-Rank-Test, adjustiert nach Region, ECOG-PS zu Studienbeginn und vorheriger Ramucirumab-Behandlung</p> <p>k. Widersprüchliche Angaben zu Häufigkeiten. An anderer Stelle im Modul 4A werden andere Häufigkeiten genannt (Trifluridin/Tipiracil + BCS: n = 413 vs. Placebo + BCS: n = 161).</p> <p>l. SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen</p>					

- m. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [33])
- n. eigene Berechnung, Modell mit festem Effekt (Methode nach Mantel-Haenszel). Bei der Berechnung wurde in beiden Studien der Korrekturfaktor 0,5 zu jeder Zellohäufigkeit der Vierfeldertafel addiert.
- s. Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung
- t. Ergebnisse aus Dossier Modul 4A vom 30.03.2020

Verwendete Abkürzungen:

AD = Absolute Differenz; BCS = Best supportive Care; CTCAE = Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); ECOG-PS = Eastern Cooperative Oncology Group- Performance Status; HR = Hazard Ratio; k. A. = keine Angabe  
 KI = Konfidenzintervall; KRAS = Kirsten Rat Sarcoma viral oncogene homolog; N = Anzahl ausgewerteter Patienten; n = Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; n. e. = nicht erreicht; vs. = versus; PT = bevorzugter Begriff; RCT = randomisierte kontrollierte Studie; RR = relatives Risiko; SOC = Systemorganklasse; UE = unerwünschtes Ereignis

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor.
Nebenwirkungen	↔	Es liegen Vor- und Nachteile bei den Nebenwirkungen vor.

Erläuterungen:

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



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

Ca. 6.900 bis 12.200 Patienten

**3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Lonsurf (Wirkstoff: Trifluridin/Tipiracil) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 7. Mai 2020):

[https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/lonsurf-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/lonsurf-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil soll durch in der Therapie von Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Innere Medizin und Gastroenterologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

**4. Therapiekosten**

**Jahrestherapiekosten:**

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Trifluridin/Tipiracil	42.876,08 €
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Best-Supportive-Care	Patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Tab: 15. September 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 1. Oktober 2020 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 1. Oktober 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken