



# Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a SGB V**

Trifluridin/Tipiracil

Vom 1. Oktober 2020

## **Inhalt**

<b>A. Tragende Gründe und Beschluss</b> .....	<b>3</b>
1. Rechtsgrundlage .....	3
2. Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3. Bürokratiekosten .....	16
4. Verfahrensablauf .....	16
5. Beschluss .....	19
6. Anhang .....	28
6.1. Veröffentlichung im Bundesanzeiger .....	28
<b>B. Bewertungsverfahren</b> .....	<b>35</b>
1. Bewertungsgrundlagen .....	35
2. Bewertungsentscheidung .....	35
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	35
2.2 Nutzenbewertung .....	35
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	35
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen .....	35
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	35
2.2.4 Therapiekosten .....	35
<b>C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens</b> ....	<b>36</b>
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens .....	37
2. Ablauf der mündlichen Anhörung .....	42
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	43

4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	43
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	45
5.1	Stellungnahme der Servier Deutschland GmbH .....	45
5.2	Stellungnahme: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.....	127
5.3	Stellungnahme vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	134
5.4	Stellungnahme: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie;DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten.....	143
5.5	Stellungnahme der Merck Serono GmbH .....	160
5.6	Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH .....	166
5.7	Stellungnahme der Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH.....	171
5.8	Stellungnahme Prof. V. Heinemann. LMU Klinikum München .....	176
<b>D.</b>	<b>Anlagen .....</b>	<b>188</b>
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	188
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	205

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Der pharmazeutische Unternehmer hat für die zu bewertende Wirkstoffkombination Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) erstmalig am 2. August 2016 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. Für den in diesem Verfahren vom G-BA getroffenen Beschluss vom 2. Februar 2017 wurde eine Befristung bis zum 31. Januar 2019 ausgesprochen. Diese Befristung wurde auf Antrag des pharmazeutischen Unternehmers mit Beschluss des G-BA vom 5. Juli 2018 bis zum 1. April 2020 verlängert.

Gemäß § 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Lonsurf® am Tag des Fristablaufs erneut.

Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 5 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO am 31. März 2020 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Juli 2020 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Trifluridin/Tipiracil nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf ®) gemäß Fachinformation**

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.

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für erwachsene Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mCRC), welche bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder nicht für diese geeignet sind, wie Fluoropyrimidin- Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, sowie Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Therapien, wurde wie folgt bestimmt:

Best-Supportive-Care

Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, Patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Dabei wird in Bezug auf das vorliegende Anwendungsgebiet von einem fortgeschrittenen Behandlungsstadium ausgegangen, in dem die derzeit empfohlenen und zugelassenen Standardtherapien für die Behandlung im metastasierten Stadium bereits ausgeschöpft worden sind und für das weitere anti-neoplastische Therapien nicht regelhaft infrage kommen. Mit der Bestimmung von Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie wird von einer ausschließlich palliativen Zielsetzung der Behandlung ausgegangen.

### Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

---

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

#### Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Trifluridin/ Tipiracil Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen zugelassen: 5-Fluorouracil, Aflibercept, Bevacizumab, Calciumfolinat, Capecitabin, Cetuximab, Irinotecan, Mitomycin, Oxaliplatin, Panitumumab, Ramucirumab und Regorafenib, Encorafenib.

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

zu 3. Es liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet vor:

Ramucirumab: Beschluss vom 1. September 2016

Regorafenib: Beschluss vom 17. März 2016

Aflibercept: Beschluss vom 15. August 2013

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Zur Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms mit palliativer Zielsetzung stehen verschiedene Therapielinien zur Verfügung. Gemäß nationaler und internationaler Leitlinien werden die Wirkstoffe 5-Fluoropyrimidin (oder ein anderes Fluoropyrimidin), Irinotecan, Oxaliplatin, Anti-VEGF- sowie Anti-EGFR-Wirkstoffe als Bestandteil verschiedener Kombinationen oder teilweise als Monotherapie angewendet. Auch der MAP-Kinase Inhibitor Encorafenib kann für Patienten mit BRAF-Mutation eingesetzt werden. Zurzeit wird für diesen Wirkstoff ein Nutzenbewertungsverfahren durchgeführt.

Für die initiale Behandlung soll grundsätzlich ein Fluoropyrimidin-basiertes Therapieregime gewählt werden. Bei sequentieller Therapie mit den empfohlenen Therapieregimen kommt es in der Regel zur Anwendung aller genannten Wirkstoffe, sofern diese patientenindividuell geeignet sind, wobei bislang die Überlegenheit einer bestimmten Sequenz nicht nachgewiesen wurde.

Das Anwendungsgebiet für Trifluridin/ Tipiracil beschreibt ein Behandlungsstadium des metastasierenden kolorektalen Karzinoms, in dem die Patienten zuvor mit Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin-, Irinotecan-basierten Chemotherapien, sowie Anti-VEGF und Anti-EGFR Therapien behandelt worden sind oder für diese nicht geeignet sind. Es wird daher von einem weit fortgeschrittenen Behandlungsstadium ausgegangen, in dem die empfohlenen Therapieregime bereits durchlaufen worden sind.

Somit kommt angesichts der fortgeschrittenen palliativen Therapiesituation eine Best-Supportive-Care als Vergleichstherapie in Betracht.

Der Wirkstoff Regorafenib befindet sich in Deutschland außer Verkehr und kommt daher nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil wie folgt bewertet:

Für erwachsene Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (KRK), die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden, welche Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen umfassen oder die für diese nicht geeignet sind, liegt ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen vor.

#### Begründung:

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer die Ergebnisse der randomisierten Studien RECURSE und TERRA sowie die nicht-randomisierte Studie TALLISUR vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse der randomisierten Studien RECURSE und TERRA herangezogen.

#### Studie RECURSE

Bei der Studie RECURSE handelt es sich um eine internationale, randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie, in der Trifluridin/ Tipiracil direkt gegenüber Placebo verglichen wurde und BSC in beiden Behandlungsgruppen Bestandteil der Therapie war. Eingeschlossen wurden 800 Patienten mit einem histologisch oder zytologisch bestätigtem metastasiertem Adenokarzinom des Kolons oder des Rektums mit Tumorprogress nach mindestens zwei vorangegangenen Standardtherapieregimen, die dem Zulassungstext entsprechend Fluoropyrimidin, Oxaliplatin, Irinotecan, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen enthalten haben sollten. Bei den eingeschlossenen Patienten sollte der Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog (KRAS)-Gen-Status bestimmt worden sein und der Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) durfte zu Studienbeginn maximal 1 betragen. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 in den Trifluridin/Tipiracil-Arm (534 Patienten) und den Vergleichsarm (266 Patienten) sowie stratifiziert nach KRAS-Mutationsstatus, Zeit seit Diagnose der ersten Metastase und geographischer Region (Asien [Japan] versus Westen [Europa, Australien, USA])

Der primäre Endpunkt der Studie RECURSE bildet das Gesamtüberleben mit dem finalen Datenschnitt am 08.10.2014. Die Studie wurde im Mai 2014 entblindet, woraufhin zwei Patienten vor dem zweiten Datenschnitt zum Gesamtüberleben vom Vergleichs- in den Verum-Arm wechselten. Der Datenschnitt für die Nebenwirkungen, die den sekundären Endpunkt der Studie bildeten, erfolgte zum Ende der Beobachtungszeit bis 30 Tage nach Studienbehandlung oder Beginn einer neuen Krebstherapie (31.01.2014). Nach Beenden der Studienbehandlung erhielten 41,6 % bzw. 42,5 % der Patienten im Trifluridin/Tipiracil- bzw. Vergleichsarm in der Nachbeobachtungsphase eine oder mehrere medikamentöse Krebstherapien.

#### Studie TERRA

Die Studie TERRA ist eine in Asien durchgeführte, doppelblinde RCT zum Vergleich von Trifluridin/Tipiracil + BSC mit Placebo + BSC. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit einem vorbehandelten mKRK mit Adenokarzinom und einem ECOG-PS von  $\leq 1$ . Patienten sollten mindestens 2 Standardtherapieregime für das metastasierte Stadium

erhalten haben, welche die Wirkstoffe Fluoropyrimidin, Oxaliplatin und Irinotecan sowie einen anti-VEGF-monoklonalen Antikörper enthalten. Die Vorbehandlung mit einem anti-EGFR-monoklonalen Antikörper beim Vorliegen eines KRAS-Wildtyps war weder Ein- noch Ausschlusskriterium. Es wurden 406 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 2:1 randomisiert. Stratifizierungsfaktoren waren der KRAS-Mutationsstatus und das Land (China, Korea und Thailand). Es wurden nur Daten der Patienten vorgelegt, die zulassungskonform vorbehandelt wurden (94 Patienten (n = 61 für Trifluridin/Tipiracil vs. 33 im Behandlungsarm). Die Bildung dieser Teilpopulation ist aufgrund der fehlenden Daten der nicht eingeschlossenen Patienten nicht vollständig nachvollziehbar. Eine palliative Radiotherapie war im Rahmen der BSC in der Studie TERRA zur Schmerzlinderung von Knochenmetastasen erlaubt. Eine Auflistung der medikamentösen Folgetherapien wurde vom pharmazeutischen Unternehmer mit der Stellungnahme nachgereicht.

Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben. Der 1. Datenschnitt war für den Zeitpunkt des 288. Todesfalls geplant, der am 22.12.2015 eintrat. Nach diesem Datum wurde die Erhebung der Daten zu Nebenwirkungen eingestellt; die Datenerhebung für das Gesamtüberleben endete jedoch erst am 16.02.2016 (2. Datenschnitt), wobei die Gründe für den 2. Datenschnitt unklar bleiben. Die Ergebnisse des 1. Datenschnitts werden für die Endpunkte der Nebenwirkungen und die Ergebnisse des 2. Datenschnitts für die Ergebnisse des Gesamtüberlebens herangezogen.

Die Studien RECURSE und TERRA eignen sich für eine metaanalytische Zusammenfassung. Die Ergebnisse der Metaanalyse werden der vorliegenden Bewertung zugrunde gelegt.

#### *Zur Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext:*

Hinsichtlich der Best-Supportive-Care (BSC) war in beiden Armen der Studien RECURSE und TERRA eine palliative Strahlentherapie in der Studie RECURSE gänzlich und in der Studie TERRA außer zur Schmerzlinderung von Knochenmetastasen ausgeschlossen.

Dies entspricht nicht der Versorgungsrealität und den Empfehlungen für den Einsatz der Strahlentherapie zur Symptomlinderung beim metastasiertem kolorektalen Karzinom. Somit kann nicht von einer optimalen Versorgung der Patienten im Rahmen der BSC ausgegangen werden, sodass insbesondere in der Studie RECURSE auch eine Unterversorgung der Patienten vorliegen kann.

Das mediane Alter der Studienpopulation liegt mit 63 Jahren in der Studie RECURSE und 56 Jahren in der Studie TERRA deutlich unter dem mittleren Erkrankungsalter für das vorbehandelte metastasierte Kolorektalkarzinom in Deutschland, weshalb davon auszugehen ist, dass die Patienten im Anwendungsgebiet durchschnittlich älter sind als die in der Studie untersuchten Patienten. Zudem waren in beiden Studien Patienten mit einem ECOG-PS von > 1 ausgeschlossen.

In den Studien RECURSE und TERRA wurden nur Patienten mit Adenokarzinom eingeschlossen, wobei dieser histologische Typ mit über 95% den überwiegenden Anteil dieser Erkrankung bildet.

Aufgrund der angeführten Aspekte resultieren relevante Unsicherheiten in der Bewertung des Zusatznutzens von Trifluridin/ Tipiracil im Vergleich zu BSC bezüglich der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext.

#### *Zur Umsetzung der Befristungsaufgaben:*

##### Daten zu allen patientenrelevanten Endpunkten

Da aus den beiden Studien RECURSE und TERRA keine Ergebnisse zu den Endpunkten Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität vorliegen, wurde zur Erfüllung der Befristungsaufgaben aus der Erstbewertung die Studie TALLISUR eingereicht.

### Studie TALISSUR

Die Studie TALISSUR ist eine in Deutschland durchgeführte nicht randomisierte Studie, die zum Vergleich von Trifluridin/Tipiracil + BSC mit BSC in den Endpunktkategorien Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität durchgeführt wurde. Die nicht-randomisierte Zuweisung führte zu einem großen Ungleichgewicht in den Patientenzahlen und Patientencharakteristika zwischen den Studienarmen. So wurden zwar 185 Patienten im Trifluridin/Tipiracil + BSC-Arm eingeschlossen aber nur 9 Patienten in den Vergleichsarm. In den Patientencharakteristika zeigten sich die relevantesten Unterschiede im mittleren Alter (67 vs. 78 Jahre), der medianen Dauer der Erkrankung (34 vs. 50 Monate) sowie dem ECOG-Status (40 vs. 0 % mit ECOG-PS von 0). Auch die Rücklaufquoten zu den verwendeten Instrumenten zur Erfassung der Morbidität / Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität waren, unter den im Studienprotokoll präspezifizierten Rücklaufzeiten, zu gering, um eine Interpretation der Daten zu ermöglichen.

Daher können aus den vorliegenden Ergebnisse der Studie TALISSUR insgesamt keine belastbaren Aussagen für eine Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Symptomatik von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu BSC abgeleitet werden.

In den Stellungnahmen im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren wurde die Schwierigkeit eines randomisierten Vergleichs bzw. die fragliche Machbarkeit einer solchen Studie in der Zeit nach der Zulassung von Trifluridin/Tipiracil betont. Dies ist auch aus Sicht des G-BA grundsätzlich nachvollziehbar und vom G-BA wurde bereits in der Befristungsaufgabe aus der Erstbewertung nicht zwingend auf einen randomisierten Vergleich abgestellt, sondern konstatiert, dass sofern eine Randomisierung nicht in Betracht kommt, eine bestmögliche Vergleichbarkeit bzw. Ähnlichkeit der Patientencharakteristika in den Behandlungsgruppen angestrebt werden soll.

### Weitere Daten zu Nebenwirkungen

Die Befristungsaufgabe hinsichtlich der Vorlage von Daten zu den Nebenwirkungen unter Berücksichtigung der Erfassung von unerwünschten Ereignissen ohne Progressionssymptome, der Aufschlüsselung unerwünschter Ereignisse nach allen Schweregraden (CTCAE-Graden) sowie der Darstellung von spezifischen unerwünschten Ereignissen wurde umgesetzt. Allerdings können die Auswertungen der unerwünschten Ereignisse ohne Progressionssymptome aus der Studie TERRA nicht herangezogen werden, da vom pharmazeutischen Unternehmer ein vom Studienprotokoll abweichendes Vorgehen vorgenommen wurde, für das eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hier nicht auszuschließen ist.

### Studienpopulation entsprechend der deutschen Versorgungsrealität

Gemäß den Befristungsaufgaben sollte die Studienpopulation der deutschen Versorgungsrealität hinreichend entsprechen, weshalb insbesondere auch Patienten mit einem ECOG-Performance Status von 2 oder höher zu berücksichtigen sind. In der Studie TALLISUR wurden auch Patienten mit ECOG > 1 aufgenommen. Die Daten sind jedoch aus den bereits genannten Gründen nicht verwertbar.

### Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

#### Mortalität

#### Gesamtüberleben



In der Metaanalyse aus den Studien RECURSE und TERRA zeigt sich eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens durch die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu BSC. Unter Berücksichtigung des fortgeschrittenen Krankheits- und Behandlungsstadiums wird die erzielte Verlängerung in der Überlebenszeit als eine relevante, jedoch nicht über ein geringes Ausmaß hinausgehende Verbesserung bewertet.

Für das Subgruppenmerkmal „Anzahl vorangegangener Therapieregimes (2 vs  $\geq 3$ )“ zeigt sich für die Studie RECURSE in der vom IQWiG zu diesem Merkmal zusätzlich herangezogenen Subgruppenanalyse eine Effektmodifikation für den Endpunkt Gesamtüberleben. Entsprechende Analysen zur Studie TERRA lagen aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers nicht vor. Diese wurden vom pharmazeutischen Unternehmer in seiner schriftlichen Stellungnahme für die Studie TERRA sowie eine entsprechende Metaanalyse zu dieser Subgruppenanalyse vorgelegt. Für die vorliegende Bewertung werden diese Analysen zugrunde gelegt, die keine Effektmodifikation nach Anzahl der vorangegangenen Therapieregime aufzeigen.

### Morbidität

#### Symptomatik

In den Studien RECURSE und TERRA wurde die Symptomatik nicht erhoben.

#### Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das PFS wurde in den Studien RECURSE und TERRA als sekundärer Endpunkt erhoben und war als Zeit zwischen Randomisierung und dem radiologisch bestätigten Fortschreiten der Erkrankung (nach den RECIST-Kriterien in der Version 1.1) oder dem Tod aus jeglicher Ursache definiert.

In der Metaanalyse zeigt sich eine statistisch signifikante Verlängerung des PFS für die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil + BSC gegenüber BSC.

Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in den vorliegenden Studien RECURSE und TERRA über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente „Tumorprogression“ erfolgte in den vorliegenden Studien allein mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien). Somit erfolgt die Erhebung der Morbidität nicht primär anhand von Krankheitssymptomen, sondern allein auf Basis von asymptomatischen, nicht unmittelbar patientenrelevanten Befunden.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.

### Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studien RECURSE und TERRA nicht untersucht.

Die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus der Studie TALLISUR sind in ihrer Interpretierbarkeit stark eingeschränkt und können für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden.

### Nebenwirkungen

Für Endpunkte zu den Gesamtraten der Nebenwirkungen aus der Studie RECURSE legt der pharmazeutische Unternehmer in seinem Dossier Auswertungen zu unerwünschten

Ereignissen (UE) sowohl mit als auch ohne Ereignisse, die auf eine Krankheitsprogression zurückzuführen sind, vor. Für die Studie TERRA wurde für die vorgelegten Auswertungen die Einteilung, ob ein UE auf die Progression der Grunderkrankung zurückzuführen ist oder nicht, anhand einer Liste durchgeführt, deren Kriterien nicht nachvollziehbar sind, weswegen die Auswertungen der Studie TERRA ohne UEs, die auf eine Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind, nicht berücksichtigt werden können.

Da jedoch im vorliegenden Fall besonders große methodische als auch inhaltliche Unsicherheiten bei der Trennung der UE mit und ohne Ereignisse, die auf eine Krankheitsprogression bzw. Symptome zurückzuführen sind, bestehen, werden für die Nutzenbewertung maßgeblich die UE mit Progression der Grunderkrankung herangezogen und als eine Mischung aus Progression / Symptomatik sowie Nebenwirkung interpretiert. Da für die Symptomatik keine Daten vorliegen, erfolgt somit auch keine Mehrfachbewertung. Für die Bewertung der Nebenwirkungen erfolgt auf Endpunktebene eine deskriptive Einschätzung, inwieweit diese Effekte ggf. als reine Nebenwirkungen ohne Progression der Grunderkrankung interpretiert werden können.

#### Unerwünschte Ereignisse (gesamt)

Unerwünschte Ereignisse (mit und ohne Progression der Grunderkrankung) traten in den Studien RECURSE und TERRA bei fast allen Patienten mindestens einmal auf, sodass sich im Vergleich der beiden Studienarme keine Aussagen für die Bewertung des Zusatznutzens ableiten lassen.

#### Schwerwiegende UE (SUE)

In der Metaanalyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Trifluridin/Tipiracil gegenüber BSC.

In der Auswertung der SUEs ohne Ereignisse, die auf eine Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind, zeigt sich für die Studie RECURSE jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Dies legt nahe, dass sich dieser Vorteil maßgeblich durch die Verzögerung von Progressionsereignissen ergibt und nicht durch therapiebedingte UEs.

#### Schwere UE (CTCAE-Grad $\geq 3$ )

In der Metanalyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Trifluridin/Tipiracil gegenüber BSC.

Auch die Auswertung der schweren UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) ohne Ereignisse, die auf eine Verschlechterung der Grunderkrankung zurückzuführen sind, aus der Studie RECURSE zeigt einen statistisch signifikanten Nachteil für den Interventionsarm mit Trifluridin/Tipiracil. Dies legt nahe, dass sich dieser Nachteil durch therapiebedingte UEs und nicht durch die Verhinderung von Progressionsereignissen ergibt.

#### Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil gegenüber BSC.

In der Auswertung des Endpunkts ohne Ereignisse, die auf eine Verschlechterung der Grunderkrankung zurückzuführen sind, zeigt sich in der Studie RECURSE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Dies legt nahe, dass sich der Vorteil im Endpunkt Abbruch wegen UE maßgeblich durch die Verzögerung von Progressionsereignissen ergibt und nicht durch therapiebedingte UEs.

#### Spezifische UEs

Im Detail zeigt sich ein statistisch signifikanter Nachteil für Trifluridin/Tipiracil bei den spezifischen UE für den Endpunkt „Myelosuppression (CTCAE-Grad  $\geq 3$ )“, mit den häufigen Manifestationen Anämie, febrile Neutropenie, Leukopenie und Neutropenie sowie ein statistisch signifikanter Nachteil für Trifluridin/Tipiracil für den Endpunkt „Gastrointestinale Toxizität (SOC gastrointestinale Erkrankungen)“, mit den häufigen Manifestationen Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen. Dabei zeigen sich jeweils deutliche Unterschiede im Vergleich zu BSC.

Für die Endpunkte „psychiatrische Erkrankungen (SOC, UEs)“ und „Hypertonie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad  $\geq 3$ ])“ wurde das Häufigkeitskriterium nur in der Studie RECURSE aber nicht in der Studie TERRA überschritten, weshalb nur die Ergebnisse der Studie RECURSE herangezogen werden. Für die beiden Endpunkte zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Trifluridin/Tipiracil gegenüber BSC.

### Gesamtbewertung

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Trifluridin/Tipiracil im Vergleich zu Best-Supportive-Care liegen aus den Studien RECURSE und TERRA Ergebnisse zur Mortalität (Gesamtüberleben) und zu Nebenwirkungen vor.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich eine Verlängerung in der Überlebenszeit durch die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil im Vergleich zu Best-Supportive-Care, die als eine relevante, jedoch nicht über ein geringes Ausmaß hinausgehende Verbesserung bewertet wird.

Die Symptomatik sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den Studien RECURSE und TERRA nicht erhoben. Aussagen zur Lebensqualität werden in der vorliegenden fortgeschrittenen palliativen Therapiesituation ein besonders hoher Stellenwert beigemessen. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden Daten zur Lebensqualität aus der Studie TALLISUR vorgelegt, deren Interpretierbarkeit jedoch stark eingeschränkt ist und die daher nicht für die Bewertung herangezogen werden können.

In Endpunkten zu den Nebenwirkungen sind in einem relevanten Ausmaß auch unerwünschte Ereignisse erfasst, die auf eine Krankheitsprogression bzw. Symptome zurückzuführen sind. Diesbezüglich liegen zusätzliche Auswertungen vor, die eine Einschätzung dahingehend erlauben, inwieweit die Effekte als Nebenwirkungen ohne Progression der Grunderkrankung interpretiert werden können. Im vorliegenden Fall sind jedoch die Auswertungen ohne Auftrennung der Ereignisse maßgeblich für die Bewertung, die als eine Mischung aus Krankheitsprogression bzw. Symptomatik sowie Nebenwirkung interpretiert werden.

Insgesamt liegen in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen uneinheitliche Ergebnisse vor: ein positiver Effekt durch die verlängerte Zeit bis zum Eintreten eines SUE sowie ein negativer Effekt bei schweren UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), die im Trifluridin/Tipiracil-Arm früher auftraten. Bei den Therapieabbrüchen wegen UE zeigt sich ein Vorteil, der sich jedoch maßgeblich durch die Verzögerung von Progressionsereignissen ergibt und nicht durch therapiebedingte UE. In den Ergebnissen zu den spezifischen UE überwiegen die Nachteile. In der Gesamtschau der Ergebnisse der Nebenwirkungen ist weder ein Vor- noch Nachteil abzuleiten.

In der Gesamtbewertung wird eine moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens und damit ein geringer Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil gegenüber Best-Supportive-Care festgestellt.

### Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens)

Die vorliegende Bewertung basiert auf den metaanalytisch ausgewerteten Ergebnissen der randomisierten, doppelblinden Phase III-Studien RECURSE und TERRA. Das Verzerrungspotential wird auf Studienebene für beiden Studien als niedrig eingestuft.

Die Ergebnissicherheit der Ergebnisse zu allen Endpunkten wird, basierend auf dem jeweiligen hohen Verzerrungspotenzial – außer den Endpunkten Gesamtüberleben in der Studie REOURSE und Abbruch wegen UEs – als eingeschränkt eingestuft.

In den Endpunkten zu den Nebenwirkungen sind in einem relevanten Ausmaß auch unerwünschte Ereignisse erfasst, die auf eine Krankheitsprogression bzw. Symptome zurückzuführen sind. Die vorgelegten Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen ohne Ereignisse, die auf eine Krankheitsprogression zurückzuführen sind, sind mit inhaltlichen und methodischen Unsicherheiten behaftet. Daher wird die Ergebnissicherheit für die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen als eingeschränkt eingestuft.

Für die Gesamtbewertung des Zusatznutzens liegen keine belastbaren Daten weder zur Morbidität noch zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vor. Diesbezüglich aussagekräftigen Daten werden insbesondere unter Berücksichtigung des vorliegenden fortgeschrittenen Erkrankungs- und Behandlungsstadiums eine hohe Bedeutung beigemessen.

Bezüglich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext liegen relevante Unsicherheiten vor, die sich insbesondere aus der Umsetzung der Best-Supportive-Care in den Studien (kein bzw. eingeschränkter Einsatz einer palliativen Strahlentherapie) sowie dem im Vergleich zur Versorgungsrealität deutlich geringerem Alter der Patienten in den Studien ergeben.

Für die Studie TERRA kommt als weiterer Unsicherheitsfaktor hinzu, dass die Bildung der vom pharmazeutischen Unternehmer berücksichtigten Teilpopulation nicht ausreichend beschrieben ist.

Zudem wurde ein relevanter Anteil sowohl der Patienten, die mit Trifluridin/Tipiracil behandelt worden waren, als auch der Patienten, die eine Best-Supportive-Care erhalten haben, im Anschluss an die Studien mit medikamentösen Krebstherapien behandelt, so dass Unsicherheiten bestehen, ob für die Patienten in der Studienpopulation nur noch eine BSC als Therapie infrage kam und inwiefern diese dem Zulassungstext entsprechend bereits mit allen (damalig) verfügbaren Therapien vortherapiert waren.

Obwohl eine Metaanalyse zu 2 Studien vorliegt wird aus diesen Gründen die Aussagesicherheit (Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens) für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen als Anhaltspunkt eingestuft.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Trifluridin/Tipiracil aufgrund des Ablaufes der Befristung des Beschlusses vom 02. Februar 2017.

Die Bewertung bezieht sich auf die folgenden Patientenpopulationen: Erwachsene Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mCRC), welche bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder nicht für diese geeignet sind, wie Fluoropyrimidin- Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, sowie Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Therapien. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Best-Supportive-Care vom G-BA bestimmt.

Für diese Patientengruppe legt der pharmazeutische Unternehmer die RCTs RECOURSE und TERRA vor, in denen Trifluridin/Tipiracil + Best-Supportive-Care mit Placebo + Best-Supportive-Care verglichen wurden. Darüber hinaus wurde die nicht-randomisierte Studie TALLISUR vorgelegt, in der auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität untersucht wurde. Die Interpretierbarkeit der Daten aus der Studie TALLISUR ist jedoch stark eingeschränkt und kann daher nicht für die Bewertung herangezogen werden. Für die Studie TERRA wird nur die Patientenpopulation herangezogen, die zulassungskonform vorbehandelt wurde (mITT). In der Studie RECOURSE sind die Ergebnisse der Gesamtpopulation aus dem finalen Datenschnitt für die Bewertung relevant. Alle Studien sind abgeschlossen.

Beim Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich ein relevanter, jedoch nicht über ein geringes Ausmaß hinausgehende Verbesserung von Trifluridin/Tipiracil gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Zur Symptomatik und Lebensqualität liegen keine für die Nutzenbewertung geeigneten Daten vor.

In den Endpunkten zu den Nebenwirkungen sind in einem relevanten Ausmaß auch unerwünschte Ereignisse erfasst, die auf eine Krankheitsprogression bzw. Symptome zurückzuführen sind und werden hier als eine Mischung aus Krankheitsprogression bzw. Symptomatik sowie Nebenwirkung interpretiert. In der Gesamtschau der Ergebnisse der Nebenwirkungen lässt sich weder ein Vor- noch Nachteil ableiten.

Es verbleiben erhebliche Unsicherheiten aus dem hohen Verzerrungspotential auf Endpunktebene sowie den Unsicherheiten hinsichtlich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Versorgungsrealität, sowie einer potentiellen Unterversorgung der Patienten in den Studien.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil gegenüber Best-Supportive-Care festgestellt.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Die in der Neubewertung vom pharmazeutischen Unternehmer ausgewiesene Anzahl von 6454 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist insgesamt eine Unterschätzung, insbesondere, weil Patienten mit weniger als drei Vortherapien nicht berücksichtigt wurden, die Herleitung nicht vollständig nachvollziehbar ist und eine obere Spanne nicht mehr angegeben wird. Da die Berechnung der Patientenzahlen der Erstbewertung plausibel und nachvollziehbar sind wurden diese erneut herangezogen.

## 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu 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.

## 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. August 2020).

### Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Die Therapiekosten für eine Best-Supportive-Care sind patientenindividuell unterschiedlich.

Da Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt worden ist, wird Best-Supportive-Care auch bei dem zu bewertenden Arzneimittel abgebildet.

Dabei kann die Best-Supportive-Care in Art und Umfang bei dem zu bewertenden Arzneimittel und der Vergleichstherapie in einem unterschiedlichen Ausmaß anfallen.

### Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Trifluridin/Tipiracil	2 x täglich an Tag 1-5 und Tag 8-12 eines 28-Tage Zyklus	13 Zyklen	10	130
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/ Jahr
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich			

### Verbrauch:

Da Trifluridin/ Tipiracil in Abhängigkeit von der Körperoberfläche (KOF) dosiert wird, werden die durchschnittlichen Körpermaße der Berechnung zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg)<sup>2</sup>. Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916). Da es mit den handelsüblichen Dosisstärken nicht immer möglich ist, die genaue berechnete Dosis pro Tag zu erzielen, wird in diesen Fällen auf die nächste höhere oder niedrigere verfügbare Dosis, die mit den handelsüblichen Dosisstärken sowie der Skalierbarkeit der jeweiligen Darreichungsform erzielt werden kann, wie in der Fachinformation vorgegeben, auf- oder abgerundet.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Trifluridin/Tipiracil	35 mg/m <sup>2</sup> = 66,5 mg	133mg	6 x 15 mg +	130	780 x 15 mg +
			2 x 20 mg		260 x 20 mg
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				

### Kosten:

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der ermittelten Anzahl der benötigten Packungen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreise als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a) und nach § 130 Abs. 1 SGB V erhoben.

<sup>2</sup> Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

### Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Trifluridin/Tipiracil 15 mg	60 FTA	2.289,28 €	1,77 €	0,00 €	2.287,51 €
Trifluridin/Tipiracil 20 mg	60 FTA	3.033,72 €	1,77 €	0,00 €	3.031,95 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich				
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten					

Stand Lauer-Taxe: 15. September 2020

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

### **3. Bürokratiekosten**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

### **4. Verfahrensablauf**

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 24. November 2015 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 31. März 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 5 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Trifluridin/Tipiracil beim G-BA eingereicht.



Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 31. März 2020 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Trifluridin/Tipiracil beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. Juni 2020 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Juli 2020 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Juli 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 10. August 2020 statt.

Mit Schreiben vom 10. August 2020 und 11. August 2020 wurde das IQWiG mit ergänzenden Bewertungen von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 11. September 2020 übermittelt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 22. September 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. Oktober 2020 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

### **Zeitlicher Beratungsverlauf**

<b>Sitzung</b>	<b>Datum</b>	<b>Beratungsgegenstand</b>
Unterausschuss Arzneimittel	24. November 2015	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. August 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	10. August 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	18. August 2020 1. September 2020 15. September 2020	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	22. September 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	1. Oktober 2020	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 1. Oktober 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## 5. Beschluss



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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 13.11.2020 B1

### **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>3</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>3</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	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
Mit/ohne Progression bzw. Manifestation spezifischer UEs					
Studie					
<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 ≥ 3) <sup>h</sup>					
TERRA <sup>f</sup>	61	k. A.	33	k. A.	k. A.
Neutropenie (PT, CTCAE-Grad ≥ 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 ≥ 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>j</sup>
TERRA <sup>f</sup>	61	k. A.	33	k. A.	k. A.
a. Datenschnitt 08.10.2014 b. Log-Rank-Test, stratifiziert nach KRAS-Status, Zeit seit Diagnose der ersten Metastase und Region c. Datenschnitt 16.02.2016 d. Log-Rank-Test, stratifiziert nach KRAS-Status und Land e. Modell mit festem Effekt auf Grundlage individueller Patientendaten, stratifiziert nach KRAS-Status f. Datenschnitt 23.12.2015 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. h. mit Progression der Grunderkrankung i. Effekt und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, adjustiert nach Region, ECOG-PS zu Studienbeginn und vorheriger Ramucirumab-Behandlung j. Log-Rank-Test, adjustiert nach Region, ECOG-PS zu Studienbeginn und vorheriger Ramucirumab-Behandlung 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). l. SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen					

- 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-Taxe: 15. September 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

- I. 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

## **6. Anhang**

### **6.1. Veröffentlichung im Bundesanzeiger**



## Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung  
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses  
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:  
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen  
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)  
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), die zuletzt durch die Bekanntmachung vom 17. September 2020 (BAnz AT 28.10.2020 B4) geändert worden ist, 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) der zuletzt durch Bekanntmachung vom 5. Juli 2018 (BAnz AT 02.08.2018 B3) geändert worden ist, werden aufgehoben.
2. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Trifluridin/Tipiracil gemäß dem Beschluss vom 2. April 2020 nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

**Trifluridin/Tipiracil**

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:\*

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

\* Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A20-35) und dem Addendum (A20-72) sofern nicht anders indiziert.



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

Endpunkt Studie	Trifluridin/Tipiracil + BSC		BSC		Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. BSC
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>e</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>†</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					
Endpunkt Mit/ohne Progression bzw. Manifestation spezifischer UEs Studie	Trifluridin/Tipiracil		BSC		Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. BSC
	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert
<b>Nebenwirkungen</b>					
<b>Unerwünschte Ereignisse gesamt</b>					
<b>mit Progression der Grunderkrankung</b>					
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)	–
<b>ohne Progression der Grunderkrankung<sup>g</sup></b>					
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>					
<b>mit Progression der Grunderkrankung</b>					
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>



Endpunkt Mit/ohne Progression bzw. Manifestation spezifischer UEs Studie	Trifluridin/Tipiracil		BSC		Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. BSC
	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert
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>
Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)					
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>
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
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>
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
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>l</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>l</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>l</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>l</sup>
Gesamt					2,50 [1,75; 3,59] < 0,001 <sup>e</sup>



Endpunkt Mit/ohne Progression bzw. Manifestation spezifischer UEs Studie	Trifluridin/Tipiracil		BSC		Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. BSC
	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert
<b>Übelkeit (PT, UE)<sup>h, l</sup></b>					
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>i</sup>
Gesamt					2,41 [1,85; 3,14] < 0,001 <sup>e</sup>
<b>Erbrechen (PT, UE)<sup>h</sup></b>					
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>i</sup>
Gesamt					1,78 [1,28; 2,49] < 0,001 <sup>e</sup>
<b>Myelosuppression, operationalisiert als Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, CTCAE-Grad ≥ 3)<sup>h</sup></b>					
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>
<b>Anämie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)<sup>h</sup></b>					
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>
<b>Febrile Neutropenie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)<sup>h</sup></b>					
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.
<b>Leukopenie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)<sup>h</sup></b>					
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>
TERRA <sup>f</sup>	61	k. A.	33	k. A.	k. A.
<b>Neutropenie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3)<sup>h</sup></b>					
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>





Endpunkt Mit/ohne Progression bzw. Manifestation spezifischer UEs Studie	Trifluridin/Tipiracil		BSC		Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. BSC
	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Median in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert
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>j</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>j</sup>
TERRA <sup>f</sup>	61	k. A.	33	k. A.	k. A.

- a: Datenschnitt 8. Oktober 2014  
b: Log-Rank-Test, stratifiziert nach KRAS-Status, Zeit seit Diagnose der ersten Metastase und Region  
c: Datenschnitt 16. Februar 2016  
d: Log-Rank-Test, stratifiziert nach KRAS-Status und Land  
e: Modell mit festem Effekt auf Grundlage individueller Patientendaten, stratifiziert nach KRAS-Status  
f: Datenschnitt 23. Dezember 2015  
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.  
h: mit Progression der Grunderkrankung  
i: Effekt und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, adjustiert nach Region, ECOG-PS zu Studienbeginn und vorheriger Ramucirumab-Behandlung  
j: Log-Rank-Test, adjustiert nach Region, ECOG-PS zu Studienbeginn und vorheriger Ramucirumab-Behandlung  
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).  
l: SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen  
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. März 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-Steuer: 15. September 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

## II.

Der Beschluss tritt am 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

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 31. März 2020 ein Dossier zu der Wirkstoffkombination Trifluridin/Tipiracil eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Juli 2020 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 11. September 2020 übermittelt.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

#### **2.2 Nutzenbewertung**

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"*

##### **2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"*

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"*

##### **2.2.4 Therapiekosten**

*Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"*

### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

## **1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens**



## Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Trifluridin/Tipiracil (Neubewertung nach Fristablauf: Kolorektalkarzinom, vorbehandelte Patienten)

### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Trifluridin/Tipiracil
- **Handelsname:** Lonsurf®
- **Therapeutisches Gebiet:** Kolorektalkarzinom (onkologische Erkrankungen)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Servier Deutschland GmbH

### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.04.2020
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.07.2020
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.07.2020
- **Beschlussfassung:** Anfang Oktober 2020
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

## Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 VerfO

### **Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19**

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

## Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2020-04-01-D-535)

### **Modul 1**

(PDF 1.64 MB)

### **Modul 2**

(PDF 832.47 kB)

### **Modul 3**

(PDF 1.55 MB)

### **Modul 4**

(PDF 111.44 MB)

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

### **Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

(PDF 1.04 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/541/>

01.07.2020 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Trifluridin/Tipiracil (Neubewertung nach Fristablauf: Kolorektalkarzinom, vor 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.

## Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für erwachsene Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mCRC), welche bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder nicht für diese geeignet sind, wie Fluoropyrimidin- Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, sowie Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Therapien, ist:

Best-Supportive-Care.

Als Best-Supportive-Care wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, Patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Dabei wird in Bezug auf das vorliegende Anwendungsgebiet von einem fortgeschrittenen Behandlungsstadium ausgegangen, in dem die derzeit empfohlenen und zugelassenen Standardtherapien für die Behandlung im metastasierten Stadium bereits ausgeschöpft worden sind und für das weitere anti-neoplastische Therapien nicht regelhaft infrage kommen. Mit der Bestimmung von Best-Supportive-Care als zweckmäßige Vergleichstherapie wird von einer ausschließlich palliativen Zielsetzung der Behandlung ausgegangen.

Stand der Information: November 2015

*Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.*

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.07.2020 veröffentlicht:

### **Nutzenbewertung IQWiG**

(PDF 1.86 MB)

## Stellungnahmen



### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.07.2020
  - Mündliche Anhörung: 10.08.2020
- Bitte melden Sie sich bis zum 03.08.2020 **per E-Mail** an.

### Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

#### **Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word**

(Word 155,50 kB)

### Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.07.2020** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Trifluridin/Tipiracil - 2020-04-01-D-535*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 10.08.2020 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 03.08.2020 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang Oktober 2020). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Beschlüsse

### Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 15.08.2016 \(Verfahren abgeschlossen\)](#)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/541/>

01.07.2020 - Seite 3 von 4



Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Trifluridin/Tipiracil (Neubewertung nach Fristablauf: Kolorektalkarzinom, vorl  
Verfahren vom 15.10.2019 (Verfahren abgeschlossen)

**Letzte Änderungen | als RSS-Feed**

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 10.08.2020 um 12:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA  
Wirkstoffkombination Trifluridin/Tipiracil**

#### Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Servier Deutschland GmbH	22.07.2020
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	14.07.2020
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.07.2020
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten	22.07.2020
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH	22.07.2020
Merck Serono GmbH	22.07.2020
MSD SHARP & DOHME GMBH	22.07.2020
Prof. V. Heinemann. LMU Klinikum München	20.07.2020

### 4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Servier Deutschland GmbH						
Ezernieks, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Glaser, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Klein, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Wodtke, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.						
Wilken, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Menacher, Fr.	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Werner, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten						
Wörmann, Hr. Prof. Dr. (DGHO)	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Arnold, Hr. Prof. Dr. (DGHO)	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Pox, Hr. PD Dr. (DGVS)	nein	nein	ja	nein	nein	nein
medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH						

Greßmann, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Henk, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Merck Serono GmbH						
Giesl, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Reinke, Fr	ja	nein	nein	nein	nein	ja
MSD SHARP & DOHME GMBH						
Kaskel, Hr. Dr.	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Puchstein, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Prof. Heinemann. LMU Klinikum München						
Heinemann, Hr. Prof. Dr.	nein	ja	ja	ja	ja	nein

## **5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens**

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

### **5.1 Stellungnahme der Servier Deutschland GmbH**

Datum	22.07.2020
Stellungnahme zu	Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®)
Stellungnahme von	Servier Deutschland GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Servier

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)										
<p>Servier Deutschland GmbH (nachfolgend SD) nimmt im Folgenden Stellung zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) in der Indikation metastasiertes Kolorektalkarzinom (mKRK).</p> <p>Bei dem vorliegenden Bewertungsverfahren handelt es sich um eine Neubewertung von Lonsurf im Indikationsgebiet mKRK. Bei der Erstbewertung hatte der G-BA den Beschluss 2017 mit Auflage befristet. Die Frist war am 1.4.2020 abgelaufen.</p> <p>Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die Gliederung der Stellungnahme:</p> <p><i>Tabelle 1: Gliederung der Stellungnahme</i></p> <table border="1" data-bbox="203 826 1135 1318"> <thead> <tr> <th>Abschnitt</th> <th>Thema</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1.</td> <td>Zusammenfassung der wesentlichen Aspekte der Stellungnahme</td> </tr> <tr> <td>2.</td> <td>Getrennte Betrachtung des Zusatznutzens nach Effektmodifikation in post-hoc definierter Subgruppe „Anzahl vorangegangener Therapieregimen“ ist nicht angebracht</td> </tr> <tr> <td>3.</td> <td>Herabstufung der Aussagesicherheit bezüglich der Studie TERRA ist nicht angebracht</td> </tr> <tr> <td>4.</td> <td>Die zVT Best Supportive Care wurde adäquat umgesetzt und beeinträchtigt nicht die Aussagesicherheit der eingeschlossenen Studien</td> </tr> </tbody> </table>	Abschnitt	Thema	1.	Zusammenfassung der wesentlichen Aspekte der Stellungnahme	2.	Getrennte Betrachtung des Zusatznutzens nach Effektmodifikation in post-hoc definierter Subgruppe „Anzahl vorangegangener Therapieregimen“ ist nicht angebracht	3.	Herabstufung der Aussagesicherheit bezüglich der Studie TERRA ist nicht angebracht	4.	Die zVT Best Supportive Care wurde adäquat umgesetzt und beeinträchtigt nicht die Aussagesicherheit der eingeschlossenen Studien	
Abschnitt	Thema										
1.	Zusammenfassung der wesentlichen Aspekte der Stellungnahme										
2.	Getrennte Betrachtung des Zusatznutzens nach Effektmodifikation in post-hoc definierter Subgruppe „Anzahl vorangegangener Therapieregimen“ ist nicht angebracht										
3.	Herabstufung der Aussagesicherheit bezüglich der Studie TERRA ist nicht angebracht										
4.	Die zVT Best Supportive Care wurde adäquat umgesetzt und beeinträchtigt nicht die Aussagesicherheit der eingeschlossenen Studien										

Stellungnehmer: Servier

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
5.	Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse ist gewährleistet	
6.	Unerwünschte Ereignisse schränken in der Summe den klaren Vorteil im Gesamtüberleben nicht ein	
7.	Die in der TALLISUR erhobenen Daten zeigen den Erhalt der Lebensqualität unter der lebenszeitverlängernden Therapie mit Trifluridin/Tipiracil	
8.	Gesamtbefinden der Patienten unter Trifluridin/Tipiracil	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Servier

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>1. Zusammenfassung der wesentlichen Aspekte der Stellungnahme</b></p> <p>Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mKRK), 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 (Servier Deutschland GmbH, 2020a).</p> <p>Seit Einführung von Trifluridin/Tipiracil im deutschen Markt im August 2016 hat sich die Substanz bei Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom etabliert: mittlerweile wurden in Deutschland bereits mehr als 10.000 Patienten behandelt.</p> <p>Sowohl die S3-Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft als auch die Onkopedia-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) empfehlen den Einsatz von Trifluridin/Tipiracil ab der dritten Linie (DGHO, 2018a; DGHO, 2018b; Leitlinienprogramm Onkologie, 2019). Weitere Therapiemöglichkeiten wie z.B. eine Reinduktion oder Rechallenge mit Epidermalem Wachstumsfaktor (Epidermal Growth Factor)-Rezeptor (EGFR)-Antikörpern sollten laut Leitlinien aufgrund sehr kleiner Fallzahlen nur als hypothesengenerierend betrachtet werden. Der daneben noch beschriebene Multikinaseinhibitor Regorafenib</p>	



	<p>steht für den deutschen Versorgungsmarkt nicht mehr regelhaft zur Verfügung. So verbleibt als einzige, evidenzbasierte zugelassene und leitliniengerechte Therapieoption Trifluridin/Tipiracil.</p> <p>Die Grundlage für den weltweiten Einsatz von Trifluridin/Tipiracil wurde durch die Zulassung 2014 in Japan, der Food and Drug Administration 2015 und der European Medicines Agency (EMA) 2016 gelegt. Bis heute wurden mehr als 150 000 Patienten in 86 Ländern mit Trifluridin/Tipiracil therapiert, ohne dass neue Sicherheitssignale detektiert wurden. Das zeigt den sicheren und vorhersehbaren Umgang mit der Substanz. Auch eine weitere Zulassung für Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom im Herbst 2019 unterstreicht die Effektivität von Trifluridin/Tipiracil, dessen Wirkmechanismus sich von anderen Chemotherapeutika unterscheidet und somit eine wichtige, nicht zu ersetzende Option darstellt.</p>	
<p>S. 41 Z. 6-23</p>	<p><b>2. Getrennte Betrachtung des Zusatznutzens nach Effektmodifikation in post-hoc definierter Subgruppe „Anzahl vorangegangener Therapieregimen“ ist nicht angebracht</b></p> <p><b>Nutzenbewertung des IQWiG:</b></p> <p><i>Für den Endpunkt Gesamtüberleben hat sich im Addendum zur Erstbewertung [12] auf Basis der Studie RECURSE eine Effektmodifikation durch die Anzahl vorangegangener Therapieregimes (2 vs. ≥ 3) gezeigt. Zur Ableitung des Zusatznutzens werden die Ergebnisse aus der Subgruppenanalyse der Studie RECURSE herangezogen (siehe Abschnitt 2.4.4). Entsprechende Analysen zur Studie TERRA liegen nicht vor. Damit liegt für die interessierende Subgruppe keine für eine hohe Aussagesicherheit notwendige Bestätigung (Replikation) durch eine weitere Studie vor. Daher reduziert sich die maximale Aussagesicherheit für das Gesamtüberleben auf einen Anhaltspunkt.</i></p>	<p>Für das Subgruppenmerkmal „Anzahl vorangegangener Therapieregimes (2 vs ≥ 3)“ zeigt sich für die Studie RECURSE in der vom IQWiG zu diesem Merkmal zusätzlich herangezogenen Subgruppenanalyse eine Effektmodifikation für den Endpunkt Gesamtüberleben. Entsprechende Analysen zur Studie TERRA lagen aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers nicht vor. Diese wurden vom pharmazeutischen Unternehmer in seiner schriftlichen Stellungnahme für die Studie TERRA sowie eine entsprechende Metaanalyse zu dieser Subgruppenanalyse vorgelegt. Für die vorliegende Bewertung werden diese Analysen zugrunde gelegt, die keine Effektmodifikation nach Anzahl der vorangegangenen Therapieregime aufzeigen.</p>

*Aus den Subgruppenanalysen ergibt sich für die Patientinnen und Patienten mit 2 vorangegangenen Therapieregimes kein Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu BSC, für diese Patientinnen und Patienten ist ein Zusatznutzen nicht belegt. Für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit  $\geq 3$  vorangegangenen Therapieregimes ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu BSC.*

*Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der zu diesem Subgruppenmerkmal keine Subgruppenergebnisse zur Ableitung des Zusatznutzens heranzieht und auf Basis der Metaanalysen der Gesamtpopulationen der beiden Studien einen Beleg für einen Zusatznutzen ableitet.*

Die gleiche Thematik wird vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) auch auf S. 45 und S. 49-50 angesprochen.

**Anmerkung:**

Die vom IQWiG herangezogene Subgruppenanalyse nach der Anzahl vorangegangener Therapieregime (2 vs.  $\geq 3$ ) wurde im Stellungnahmeverfahren der Erstbewertung vom IQWiG post-hoc berechnet (IQWiG, 2017a) und im jetzigen Verfahren basierend auf der gleichen Datengrundlage (RECOURSE) erneut dargestellt. In seinem Beschluss zur Erstbewertung hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Zusatznutzensplit auf Basis dieser Subgruppenbildung mit folgender Begründung abgelehnt (G-BA, 2017):

*Die Subgruppe der Patienten mit 2 Vortherapien war jedoch in beiden Studienarmen relativ klein (95 Patienten [17,8 %] im Verum-Arm und 45 Patienten [16,9 %] im Vergleichsarm) und stünde einer*

deutlich größeren Gruppe der Patienten mit 3 oder mehr Vortherapien gegenüber (439 Patienten [82,2 %] im Verum-Arm und 221 Patienten [83,1 %] im Vergleichsarm). Aufgrund der unterschiedlichen Gruppengrößen ergeben sich Unsicherheiten für eine valide Ergebnisinterpretation. Außerdem ist das Kriterium „2 Vortherapien“ in diesem Therapiestadium – nicht zuletzt aufgrund der unterschiedlichen Eignung der Patienten für Anti-EGFR- und Anti-VEGF-Therapien und den sich daraus ergebenden multiplen Therapiealgorithmen in dieser Indikation – nicht eindeutig operationalisierbar.

Festzustellen ist, dass in der Studie RECOURSE die Subgruppenanalyse nach der Anzahl vorangegangener Therapieregime nicht für die Subgruppen 2 vs.  $\geq 3$  Therapieregime präspezifiziert war, sondern für die Ausprägungen 2 vs. 3 vs.  $\geq 4$  (Taiho Oncology Inc., 2014). Die vom IQWiG herangezogene Analyse erfolgte abweichend von der Präspezifizierung post-hoc und ohne Adjustierung für multiples Testen. Aufgrund der Vielzahl der im Dossier berechneten Subgruppenanalysen ist zu beachten, dass durch multiples Testen 5% der Tests rein zufällig einen p-Wert kleiner als 0,05 haben können, die dann zu falsch positiven Aussagen führen. Für die in Modul 4 198 durchgeführten Einzeltests sind daher schätzungsweise 10 ( $198 \cdot 0,05$ ) zu erwartende falsch-positive Ergebnisse des Interaktionstests zu erwarten. Das bedeutet, dass die Ergebnisse der post-hoc vom IQWiG definierten Subgruppe mit 2 Vortherapien rein zufällig entstanden sein können.

Das Problem des multiplen Testens in randomisierten Studien ist in der klinischen Forschung bekannt (Bender et al., 2007) und wird auch im Methodenpapier des IQWiG thematisiert (IQWiG, 2017b). A posteriori durchgeführte Subgruppenanalysen haben aus statistischer Sicht einen rein explorativen Charakter, unabhängig davon ob diese für multiples Testen adjustiert wurden. Ihre Aussagekraft sollte deshalb im Zusammenhang mit den Ergebnissen der anderen Endpunkte beurteilt werden und ohne medizinische oder

<p>andere Rationale nicht im Sinne einer confirmatorischen Analyse interpretiert werden.</p> <p>Eine getrennte Zusatznutzenableitung aufgrund des Subgruppenmerkmals Anzahl vorangegangener Therapieregime mit den Ausprägungen 2 vs. <math>\geq 3</math> ist deshalb nicht angebracht.</p> <p>Die in der Studie RECURSE präspezifizierte Subgruppenanalyse nach der Anzahl vorangegangener Therapieregime (2 vs. 3 vs. <math>\geq 4</math>) zeigte für den Endpunkt Gesamtüberleben für beide Datenschnitte keine statistisch signifikante Effektmodifikation: Der p-Wert des Interaktionstest betrug 0,3439 für den Event-getriebenen, finalen Datenschnitt des Gesamtüberlebens zum 24.01.2014 und 0,0620 für den von der EMA geforderten Datenschnitt zum 08.10.2014.</p> <p>Im Folgenden legt SD der Vollständigkeit halber die post-hoc berechnete Analyse für das Subgruppenmerkmal Anzahl vorangegangener Therapieregime (Ausprägungen: 2, 3, <math>\geq 4</math>) für das Gesamtüberleben für die labelkonform vorbehandelte Teilpopulation der Studie TERRA (angelehnt an das präspezifizierte Subgruppenmerkmal aus der Studie RECURSE) vor.</p> <p>Analog zum präspezifizierten Subgruppenmerkmal aus der Studie RECURSE zeigt sich für die post-hoc geforderte Subgruppenanalyse zum Endpunkt Gesamtüberleben für die Patienten in der labelkonform vorbehandelten Population (modified Intention to treat (ITT)-Population oder mITT) in der Studie TERRA keine Effektmodifikation (p-Wert des Interaktionstests: <math>p=0,4930</math>)</p> <p>Daneben legt SD die zugehörige Meta-Analyse der in RECURSE präspezifizierten und in TERRA post-hoc berechneten Subgruppenanalyse zum Merkmal Anzahl vorangegangener Therapieregime (2, 3, <math>\geq 4</math>) für das Gesamtüberleben vor. Auch auf Basis der Meta-Analyse zeigt sich für die Subgruppenanalyse zum Gesamtüberleben kein Hinweis auf eine Effektmodifikation (<math>p=0,2796</math>).</p>	
--	--

	<p>Die genannten Subgruppenanalysen finden sich in Anhang 1 und Anhang 2.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Es werden keine getrennten Zusatznutzenaussagen für Patienten mit zwei und Patienten mit mindestens drei Vortherapien gemacht.</p> <p>Die Aussagesicherheit beider randomisierten kontrollierten Studien (Randomized Controlled Trials, RCT) wird nicht herabgestuft.</p>	
<p>S. 23 Z. 14- 26</p>	<p><b>3. Herabstufung der Aussagesicherheit bezüglich der Studie TERRA ist nicht angebracht</b></p> <p><b>Nutzenbewertung des IQWiG:</b></p> <p><i>Laut pU ist nur der Anteil der Studienpopulation für die frühe Nutzenbewertung relevant, der gemäß Zulassung in Europa vorbehandelt wurde. Dies sind laut pU Patientinnen und Patienten mit dem KRAS-Wildtyp, die vor dem Studieneinschluss mit Cetuximab oder Panitumumab und mit Aflibercept oder Bevacizumab oder Ramucirumab behandelt worden waren, sowie Patientinnen und Patienten mit mutiertem KRAS, die vor dem Studieneinschluss mit Aflibercept oder Bevacizumab oder Ramucirumab behandelt worden waren. Damit hat der pU die Ergebnisse von 94 Patientinnen und Patienten berücksichtigt. Dies sind 61 Patientinnen und Patienten im Trifluridin/Tipiracil + BSC-Arm und 33 Patientinnen und Patienten im Placebo + BSC-Arm.</i></p> <p><i>Angaben, die die Bildung der relevanten Teilpopulation der Studie TERRA nachvollziehbar machen, legt der pU in Modul 4 A des Dossiers nicht vor. Auch die Angaben in der Publikation der Studie TERRA (Xu 2018 [15]) machen das Vorgehen nur teilweise</i></p>	<p>Für die Studie TERRA [...] ist die Bildung der vom pharmazeutischen Unternehmer berücksichtigten Teilpopulation nicht ausreichend beschrieben.</p>

<p>S. 35 Z. 23-24</p>	<p><i>nachvollziehbar. Es bleibt somit eine Unsicherheit, die bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt wird.</i></p> <p><i>[...]</i></p> <p><i>Für die Studie TERRA kommt als weiterer Unsicherheitsfaktor hinzu, dass die Bildung der vom pU berücksichtigten Teilpopulation nicht ausreichend beschrieben ist.</i></p>	
<p>S. 34 Z. 1-5</p>	<p><i>[...]</i></p> <p><i>Das Verzerrungspotenzial für das Gesamtüberleben wird in der Studie RECURSE als niedrig eingeschätzt. Dies entspricht der Einschätzung des pU. In der Studie TERRA hingegen wird das Verzerrungspotenzial für das Gesamtüberleben entgegen der Einschätzung des pU als hoch eingeschätzt, da keine Ergebnisse zum geplanten (1.) Datenschnitt vorliegen und unklar ist, nach welchen Kriterien der 2. Datenschnitt durchgeführt wurde.</i></p>	
<p><b>Anmerkung:</b></p> <p><b>Vorbehandlung in der Studie TERRA:</b></p> <p>Gemäß Fachinformation wird Lonsurf® als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mKRK) angewendet, 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.</p> <p>Anders als in der Studie RECURSE war in der Studie TERRA die Behandlung mit einer Anti-Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)-Substanz und – bei Vorliegen eines KRAS-Wildtyps – einer Anti-EGFR-Substanz nicht als Einschlusskriterium gefordert, d. h. nicht alle Patienten waren zulassungskonform vorbehandelt. Die Vorbehandlung mit Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-</p>		

<p>basierten Chemotherapien war hingegen auch in der Studie TERRA Einschlusskriterium.</p> <p>Patienten mit KRAS-Wildtyp müssen gemäß Zulassung sowohl mit einer Anti-VEGF-Substanz als auch mit einer Anti-EGFR-Substanz vorbehandelt sein. Zugelassene Anti-VEGF-Substanzen sind Aflibercept, Bevacizumab und Ramucirumab, zugelassene Anti-EGFR-Substanzen sind Cetuximab und Panitumumab. Patienten mit KRAS-Wildtyp müssen somit (neben der Vorbehandlung mit Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien) mit Cetuximab oder Panitumumab und mit Aflibercept oder Bevacizumab oder Ramucirumab vorbehandelt sein.</p> <p>Die Anti-EGFR-Substanzen Cetuximab und Panitumumab sind nur für Patienten mit KRAS-Wildtyp zugelassen. Patienten mit mutiertem KRAS sind daher für die Behandlung mit Cetuximab oder Panitumumab nicht geeignet. Zulassungsvoraussetzung ist daher für diese Patienten (neben der Vorbehandlung mit Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien) nur eine Vorbehandlung mit den Anti-VEGF-Substanzen Aflibercept, Bevacizumab oder Ramucirumab.</p> <p>Die für die betrachtete Teilpopulation vorgenommene Einschränkung auf Patienten mit dem KRAS-Wildtyp, die mit Cetuximab oder Panitumumab und mit Aflibercept oder Bevacizumab oder Ramucirumab vorbehandelt waren, sowie Patienten mit mutiertem KRAS, die mit Aflibercept oder Bevacizumab oder Ramucirumab vorbehandelt waren, entspricht daher exakt den Zulassungsvoraussetzungen für eine Behandlung mit Lonsurf®.</p> <p>Im Anhang 3 sind die Anti-Tumor-Vorbehandlungen der modifizierten ITT-Population der Studie TERRA, d. h. der zulassungskonform vorbehandelten Teilpopulation, aufgelistet.</p> <p><b><i>Eventgetriebener Datenschnitt der Studie TERRA:</i></b></p>	
--	--

<p>Die Primäranalyse für das Gesamtüberleben in der Studie TERRA wurde nach Erreichen des 288. Ereignisses (Todesfall) am 22. Dezember 2015 durchgeführt. Da der Stichtag ereignisgesteuert war, wurde der Stichtag der weiteren Studienendpunkte aus Gründen der Effizienz in unmittelbarer Nähe des 288. Todesfalles gelegt. Daher wurde der Stichtag für das Gesamtüberleben, wie auch für das progressionsfreie Überleben (Progression Free Survival, PFS), die Gesamtansprechrate (Overall Response Rate, ORR), die Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate, DCR) und Dauer des Ansprechens (Duration of Response, DOR), auf den 16.02.2016 gelegt.</p> <p>Der Stichtag für die Zeit bis zum Therapieversagen ist der 22. Dezember 2015, da die Informationen zum Abbruch nach dem 22. Dezember 2015 nicht mehr erfasst wurden. Der Stichtag für die Sicherheitsdaten ist ebenfalls der 22. Dezember 2015. Unerwünschte Ereignisse, die nach diesem Stichtag aufgetreten sind, wurden in den Daten nicht erfasst. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse wurden für die Sicherheitsdaten in Ausnahmefällen auch dann aufgenommen, wenn das Datum nach dem Stichtag vom 22. Dezember 2015 lag.</p> <p>Die Daten der Studie TERRA wurden für die labelkonform vorbehandelte Teilpopulation (modified ITT oder mITT Population) auf Basis der Definition des eventgetriebenen Datenschnittes des statistischen Analyseplans der Studie im Dossier vollständig und umfassend dargestellt.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Die Bildung der Teilpopulation mit labelkonform vorbehandelten Patienten der Studie TERRA ist sachgerecht.</p> <p>Die Daten der Studie TERRA wurden auf Basis der Definition des statistischen Analyseplans vollständig und umfassend dargestellt.</p>	
--	--



	<p>Eine Herabstufung der Aussagesicherheit bezüglich der Studie TERRA ist daher nicht angebracht.</p>	
<p>S. 29 Z 9-20</p>	<p><b>4. Die zVT Best Supportive Care wurde adäquat umgesetzt und beeinträchtigt nicht die Aussagesicherheit der eingeschlossenen Studien</b></p> <p><b>Nutzenbewertung des IQWiG:</b></p> <p><b>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie</b></p> <p><i>Wie bereits in Abschnitt 2.3.2.1 erwähnt, waren während der randomisierten Studienphase der Studien RECURSE und TERRA jegliche medikamentösen Krebstherapien ausgeschlossen. Palliative Radiotherapie war in der Studie RECURSE gänzlich und in der Studie TERRA außer zur Schmerzlinderung von Knochenmetastasen ausgeschlossen. Dieser Ausschluss steht im Widerspruch zur Leitlinie zur Palliativmedizin [23], 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.</i></p> <p>[...]</p> <p><b>Folgetherapien</b></p>	<p>Hinsichtlich der Best-Supportive-Care (BSC) war in beiden Armen der Studien RECURSE und TERRA eine palliative Strahlentherapie in der Studie RECURSE gänzlich und in der Studie TERRA außer zur Schmerzlinderung von Knochenmetastasen ausgeschlossen.</p> <p>Dies entspricht nicht der Versorgungsrealität und den Empfehlungen für den Einsatz der Strahlentherapie zur Symptomlinderung beim metastasiertem kolorektalen Karzinom. Somit kann nicht von einer optimalen Versorgung der Patienten im Rahmen der BSC ausgegangen werden, sodass insbesondere in der Studie RECURSE auch eine Unterversorgung der Patienten vorliegen kann.</p> <p>Zudem wurde ein relevanter Anteil sowohl der Patienten, die mit Trifluridin/Tipiracil behandelt worden waren, als auch der Patienten, die eine Best-Supportive-Care erhalten haben, im Anschluss an die Studien mit medikamentösen Krebstherapien behandelt, so dass Unsicherheiten bestehen, ob für die Patienten in der Studienpopulation nur noch eine BSC als Therapie infrage kam und inwiefern diese dem Zulassungstext entsprechend bereits mit allen (damalig) verfügbaren Therapien vortheraپیert waren.</p>

<p>S. 30 Z. 6-21</p>	<p><i>Der pU hat in Modul 4 A keine Angaben zu Folgetherapien gemacht. Die Angaben aus der Erstbewertung der Studie RECOURSE [12, 13] zeigen, dass mehr als 40 % der Patientinnen und Patienten in der Gesamtpopulation nach Beendigung der Studienmedikation weitere Behandlungen erhalten haben (siehe Tabelle 23 in Anhang A). Es fehlt jedoch die Angabe, welche Wirkstoffe nach dem Ende der Studienbehandlung angewendet wurden.</i></p> <p><i>Aus der Publikation der Studie TERRA [15] geht zwar hervor, dass ein Teil der Patientinnen und Patienten der Studie TERRA medikamentöse Krebstherapien als Folgetherapie erhielten, die nicht als Begleitbehandlung gegeben werden durften. Es liegen jedoch keine Angaben vor, wie hoch dieser Anteil in der vom pU betrachteten Teilpopulation war. Darüber hinaus liegen keine Angaben vor, ob nach dem Ende der randomisierten Studienbehandlung eine palliative Radiotherapie angewendet wurde und wie hoch der Anteil der Patientinnen und Patienten gegebenenfalls war.</i></p> <p><i>Der hohe Anteil der Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie(n) zeigt, dass nach dem Ende der randomisierten Studienmedikation ein weiterer Behandlungsbedarf bestand und dass die Gabe zusätzlicher Therapieoptionen möglicherweise schon während der randomisierten Studienbehandlung angezeigt gewesen wäre.</i></p>	
<p>S. 30 Z. 23-24</p>	<p><b>Zusammenfassung</b></p> <p><i>Die BSC wurde in den beiden Studien nicht adäquat umgesetzt. Dies führt bei der Ableitung des Zusatznutzens zu einer verringerten Aussagesicherheit (siehe Abschnitte 2.4.2 und 2.5.2).</i></p>	
<p>S. 35 Z. 19-22</p>	<p><i>[...]</i></p> <p><i>Zusätzlich zu den Einschränkungen aufgrund des Verzerrungspotenzials gilt für alle Endpunkte, dass unsicher ist, ob die zweckmäßige Vergleichstherapie adäquat umgesetzt wurde</i></p>	

*(siehe Abschnitt 2.3.2.5). Daraus ergibt sich in beiden Studien für alle Endpunkte eine eingeschränkte Aussagesicherheit.*

**Anmerkung:**

Im Rahmen der Beratung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) hat der G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet nach Ausschluss einer medikamentösen und nicht-medikamentösen Behandlung "Best Supportive Care" (BSC) als ZVT festgelegt (G-BA, 2015). Der G-BA geht dabei von einem fortgeschrittenen Behandlungsstadium aus, in dem die derzeit empfohlenen und zugelassenen Standardtherapien ausgeschöpft sind und für das weitere antineoplastische Therapien nicht regelhaft in Frage kommen. Der G-BA geht von einer ausschließlich palliativen Zielsetzung der Behandlung aus.

Unter BSC versteht der G-BA diejenige Therapie, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet (G-BA, 2015). Auch das IQWiG bezeichnet als BSC eine Behandlung, deren Hauptziel es ist, die Symptome einer schweren Erkrankung zu lindern und eine möglichst gute Lebensqualität zu stabilisieren. Die Behandlung orientiert sich dabei an den individuellen Bedürfnissen der Patienten und mildert die Folgen der Erkrankung, ohne sie zu bekämpfen (IQWiG, 2020a). Gleichzeitig wird seitens des IQWiG beschrieben, dass bei den vorgelegten Studien RECURSE und TERRA im Rahmen der BSC auch spezifische Tumortherapien zum Einsatz hätten kommen sollen.

Festzustellen ist, dass im Rahmen der frühen Nutzenbewertung Medikamente der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet zugelassen sein müssen. Keine der medikamentösen Krebstherapien hat jedoch eine solche Zulassung

Die vom IQWiG hierzu ins Feld geführte Leitlinie zur Palliativmedizin äußert sich explizit nicht zu tumorspezifischen Maßnahmen, auch wenn diese mit dem Ziel der Symptomlinderung angewendet

werden, sondern verweist u. a. auf die organspezifischen Leitlinien und die Leitlinie Supportive Therapie des Leitlinienprogramms Onkologie (Leitlinienprogramm Onkologie, 2020a).

Die S3-Leitlinie kolorektales Karzinom stellt fest, dass derzeit keine weiteren Medikamente verfügbar sind, die nach Durchlaufen der Standardtherapien im Rahmen der Zulassung in Betracht kommen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019).

Die Leitlinie zur supportiven Therapie bei Onkologiepatienten empfiehlt keine medikamentösen Krebstherapeutika zur supportiven Therapie (Leitlinienprogramm Onkologie, 2020b).

Palliative Radiotherapie war in der Studie RECURSE nicht erlaubt. Jedoch hat kein Patient in der Studie RECURSE nach Studienende eine palliative Radiotherapie erhalten (siehe Anhang 4). Dies zeigt, dass die Patienten für eine palliative Radiotherapie nicht geeignet waren. Der Ausschluss palliativer Radiotherapie in der Studie RECURSE hat somit keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial und schränkt die Aussagesicherheit nicht ein. In der Studie TERRA war palliative Radiotherapie zur Schmerzlinderung von Knochenmetastasen erlaubt. Die Häufigkeit der Radiotherapie nach Studienende wurde in der Studie TERRA nicht erfasst.

Auch in der Studie TALLISUR wurden nach Behandlungsende nur vier Patienten mit Radiotherapie behandelt. Dies zeigt, dass in der vorliegenden Behandlungssituation die Radiotherapie eine untergeordnete Rolle spielt und nicht als regelhafte Komponente einer BSC angesehen werden kann.

In den Studien RECURSE und TERRA wurde der Effekt von Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber BSC verglichen. Das Studiendesign erlaubte keine weiteren antineoplastischen Therapien zur Symptombehandlung. Andernfalls hätten Patienten im Trifluridin/Tipiracil-Arm eine Kombination aus Trifluridin/Tipiracil mit weiteren Chemotherapeutika bzw. anderen antineoplastischen Medikamenten in nicht zugelassener Indikation, Kombination und Dosierung bekommen können. Dies hätte ein unkalkulierbares

Risiko für die Patienten dargestellt und eine valide Auswertung unmöglich gemacht. Außerdem widerspräche es der Zulassung von Lonsurf® als Monotherapie. Eine begleitende Behandlung der Patienten im Rahmen der BSC, beispielsweise zur Sicherstellung einer adäquaten hämatologischen Unterstützung oder zur Linderung von Schmerz, Diarrhö und Übelkeit/Erbrechen u.a. mit dafür zugelassenen Medikamenten hingegen war in beiden Studien erlaubt und wurde eingesetzt. Nicht eingesetzt werden durften lediglich weitere Antitumorthérapien.

Bei den nach Studienende eingesetzten Antitumorthérapien handelt es sich um eine Vielzahl an Wirkstoffen und Kombinationen, die jeweils bei wenigen, oft nur bei einzelnen Patienten eingesetzt wurden. Diese stellen daher individuelle Therapieversuche dar und können nicht als regelhafte Komponenten einer BSC angesehen werden. Die nach Studienende eingesetzten Antitumorthérapien in der Studie RECOURSE und der zulassungskonform vorbehandelten Teilpopulation der Studie TERRA sind in Anhang 4 und Anhang 5 dargestellt.

Zusammenfassend erfüllt der Einsatz medikamentöser Krebstherapien als unterstützende Begleitbehandlung nicht die Kriterien einer ZVT, würde für Patienten ein nicht akzeptables Risiko darstellen und kann somit auch nicht Bestandteil einer ZVT (hier BSC) im Rahmen einer frühen Nutzenbewertung sein. Folglich wurde die ZVT BSC adäquat umgesetzt.

Auch in der mündlichen Anhörung zur Erstbewertung von Trifluridin/Tipiracil wurde von medizinischen Experten erläutert, dass im Endstadium des Kolonkarzinoms eine Strahlentherapie die Ausnahme war (G-BA, 2016).

**Vorgeschlagene Änderung:**

Die ZVT wurde adäquat umgesetzt. Die höchstmögliche Aussagesicherheit ist damit gegeben.

<p>S. 12 S. 58 S. 67</p>	<p><b>5. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse ist gewährleistet</b></p> <p><b>Nutzenbewertung des IQWiG:</b></p> <p><i>In die Studien RECURSE und TERRA 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 <math>\geq 2</math> übertragen werden können.</i></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Gemäß der aktuellen deutschen S3-Leitlinie ist die Frage der Therapiefähigkeit entscheidend für die Therapieentscheidung. Im Vordergrund für die Therapiewahl steht der Allgemeinzustand des Patienten. Eine intensive Therapie wird im palliativen Setting schon für die Erstlinie im Allgemeinen nur bei einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von 0-1 empfohlen. Die Therapieempfehlungen für Patienten mit eingeschränktem Allgemeinzustand (ECOG-PS <math>\geq 2</math>) sind dagegen bereits in der Erstlinie stark limitiert (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019). Davon unberührt bleiben individuelle Therapieentscheidungen bei Patienten in schlechterem Allgemeinzustand.</p> <p>Der geringe Anteil an Patienten mit einem ECOG-PS <math>\geq 2</math> spiegelt sich auch in der deutschen Studie TALLISUR wider. In dieser nicht randomisierten Studie wurden Patienten ohne Beschränkung des ECOG-PS eingeschlossen. Dennoch hatte mit 8,6% nur ein kleiner Teil der Patienten einen ECOG-PS <math>\geq 2</math>. Dies bestätigt die Aussage der S3-Leitlinie und die Beobachtung, dass in der deutschen Versorgungspraxis nur wenige Patienten mit ECOG-PS <math>\geq 2</math> jenseits der Zweitlinie behandelt werden. Damit ist der Anteil der Patienten mit ECOG-PS <math>\geq 2</math>, die tatsächlich in dieser Situation ohne evidenzbasierte Therapieoptionen behandelt werden, sehr niedrig. Die Daten der beiden RCT RECURSE und TERRA und somit auch</p>	<p>Bezüglich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext liegen relevante Unsicherheiten vor, die sich insbesondere aus der Umsetzung der Best-Supportive-Care in den Studien (kein bzw. eingeschränkter Einsatz einer palliativen Strahlentherapie) sowie dem im Vergleich zur Versorgungsrealität deutlich geringerem Alter der Patienten in den Studien ergeben.</p> <p>Gemäß den Befristungsaufgaben sollte die Studienpopulation der deutschen Versorgungsrealität hinreichend entsprechen, weshalb insbesondere auch Patienten mit einem ECOG-Performance Status von 2 oder höher zu berücksichtigen sind. In der Studie TALLISUR wurden auch Patienten mit ECOG <math>&gt; 1</math> aufgenommen. Die Daten sind jedoch nicht verwertbar.</p>
----------------------------------	--	--

	<p>die zugehörige Meta-Analyse aus diesen beiden Studien entsprechen in Bezug auf den ECOG-PS dem deutschen Versorgungskontext.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Die Aussagesicherheit der Ergebnisse der Einzelstudien RECURSE und TERRA ist nicht eingeschränkt. Die Aussagesicherheit der Meta-Analyse ist daher als Beleg einzustufen.</p>	
<p>S. 42 Z. 7-21</p>	<p><b>6. Unerwünschte Ereignisse schränken in der Summe den klaren Vorteil im Gesamtüberleben nicht ein</b></p> <p><b>Nutzenbewertung des IQWiG:</b></p> <p><i>Trennung UE/progressionsbezogener UE</i></p> <p><b><u>1. RCT TERRA</u></b></p> <p><i>In den Endpunkten zu den Gesamtraten der Nebenwirkungen – also UEs, SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) und Abbruch wegen UEs – sind neben therapiebezogenen UEs auch UEs enthalten, die auf eine Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind. Für diese Endpunkte legt der pU Auswertungen mit und ohne UEs vor, die auf eine Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind, und folgt damit den Kommentaren in der Dossierbewertung von Trifluridin/Tipiracil zur Behandlung des Magenkarzinoms [34]. Die Einschätzung, ob ein UE auf eine Progression der Grunderkrankung zurückzuführen ist, erfolgte in der Studie RECURSE durch die Prüffärztin / den Prüfarzt und wurde im elektronischen Fallberichtsbogen dokumentiert. Laut Studienprotokoll sollte in der Studie TERRA ebenso vorgegangen werden; für die vorgelegten Auswertungen erfolgte die Einteilung jedoch anhand einer Liste, die in Modul 4 A (Anhang G6.7) abgelegt ist. Der pU gibt in Modul 4 A nicht an, von wem diese Liste wann nach welchen Kriterien erstellt wurde. Da eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung durch dieses</i></p>	<p>Für Endpunkte zu den Gesamtraten der Nebenwirkungen aus der Studie RECURSE legt der pharmazeutische Unternehmer in seinem Dossier Auswertungen zu unerwünschten Ereignissen (UE) sowohl mit als auch ohne Ereignisse, die auf eine Krankheitsprogression zurückzuführen sind, vor. Für die Studie TERRA wurde für die vorgelegten Auswertungen die Einteilung, ob ein UE auf die Progression der Grunderkrankung zurückzuführen ist oder nicht, anhand einer Liste durchgeführt, deren Kriterien nicht nachvollziehbar sind, weswegen die Auswertungen der Studie TERRA ohne UEs, die auf eine Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind, nicht berücksichtigt werden können.</p> <p>Da jedoch im vorliegenden Fall besonders große methodische als auch inhaltliche Unsicherheiten bei der Trennung der UE mit und ohne Ereignisse, die auf eine Krankheitsprogression bzw. Symptome zurückzuführen sind, bestehen, werden für die Nutzenbewertung maßgeblich die UE mit Progression der Grunderkrankung herangezogen und als eine Mischung aus Progression / Symptomatik sowie Nebenwirkung interpretiert. Da für die Symptomatik keine Daten vorliegen, erfolgt somit auch keine Mehrfachbewertung. Für die Bewertung der Nebenwirkungen erfolgt auf Endpunktebene eine deskriptive Einschätzung, inwieweit diese Effekte ggf. als reine Nebenwirkungen ohne Progression der Grunderkrankung interpretiert werden können.</p>

<p>S. 42 Z. 33-38</p> <p>S. 43 Z. 26-31</p>	<p><i>Vorgehen nicht auszuschließen ist, werden die Auswertungen der Studie TERRA ohne UEs, die auf eine Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind, nicht berücksichtigt.</i></p> <p>[...]</p> <p><b><u>2. RCT RECOURSE</u></b></p> <p><i>SUE</i></p> <p><i>In der Auswertung der SUEs ohne Ereignisse, die auf eine Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind, zeigt sich auf Basis der Ergebnisse in der Studie RECOURSE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Dies legt nahe, dass sich in der Studie RECOURSE der Vorteil von Tipiracil/Trifluridin + BSC für den Endpunkt SUEs im Vergleich zu BSC maßgeblich durch Progressionsereignisse ergibt und nicht durch therapiebedingte UEs.</i></p> <p>[...]</p> <p><i>Abbruch wegen UE:</i></p> <p><i>In der Auswertung des Endpunkts Abbruch wegen UEs ohne Ereignisse, die auf eine Verschlechterung der Grunderkrankung zurückzuführen sind, zeigt sich auf Basis der Studie RECOURSE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Dies legt nahe, dass sich der Vorteil von Tipiracil/Trifluridin + BSC für den Endpunkt Abbruch wegen UEs im Vergleich zu BSC in der Studie RECOURSE maßgeblich durch Progressionsereignisse ergibt und nicht durch therapiebedingte UEs.</i></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p><b>1. RCT TERRA</b></p> <p>Zur Studie TERRA liegen, anders als für die Studie RECOURSE, keine Daten zu progressionsbedingten Ereignissen vor. Der Vollständigkeit halber wurde nachträglich eine entsprechende</p>	<p>Insgesamt liegen in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen uneinheitliche Ergebnisse vor: ein positiver Effekt durch die verlängerte Zeit bis zum Eintreten eines SUE sowie ein negativer Effekt bei schweren UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>), die im Trifluridin/Tipiracil-Arm früher auftraten. Bei den Therapieabbrüchen wegen UE zeigt sich ein Vorteil, der sich jedoch maßgeblich durch die Verzögerung von Progressionsereignissen ergibt und nicht durch therapiebedingte UE. In den Ergebnissen zu den spezifischen UE überwiegen die Nachteile. In der Gesamtschau der Ergebnisse der Nebenwirkungen ist weder ein Vor- noch Nachteil abzuleiten.</p>
---	--	--



Unterauswertung für die Studie TERRA in Anlehnung an die Studie RECOURSE vorgenommen.

Nichtsdestotrotz stimmen wir mit dem IQWiG überein, dass UEs und progressionsbedingte Ereignisse im Grunde nicht zu trennen sind.

## **2. RCT RECOURSE**

Der Einschätzung des IQWiG, dass der Vorteil von Trifluridin/Tipiracil+BSC für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UE) maßgeblich auf Progressionsereignissen beruht, wird nicht gefolgt. Zu dieser Einschätzung kommt auch das IQWiG in seinen Kommentaren der Dossierbewertung von Trifluridin/Tipiracil zur Behandlung des Magenkarzinoms ((IQWiG, 2020b) S. 10) sowie in der Dossierbewertung des der Stellungnahme zugrundeliegenden Verfahrens. Darin erläutert das IQWiG in der Kurzfassung der Nutzenbewertung (S. 8), dass in den Analysen zu Nebenwirkungen sowohl Ereignisse eingeschlossen sind, die auf die Progression als auch auf die Symptomatik der Grunderkrankung zurückzuführen sind. Bei der Auswertung des Endpunkts „Abbruch wegen UEs“ ist aufgrund des Anwendungsgebietes sowie des Wirkmechanismus von Trifluridin (Nukleosidanalogon) eine Einschätzung, inwieweit die jeweiligen Effekte der einzelnen Endpunkte auf Ereignissen der Progression/Symptomatik basieren, nicht möglich. Dies wird auch vom IQWiG insofern berücksichtigt, als die Endpunkte zu Nebenwirkungen als Mischung aus Progression/Symptomatik sowie Nebenwirkung interpretiert werden. Eine Zuweisung von eventuellen Vor- oder Nachteilen der Therapie mit Trifluridin/Tipiracil zu rein progressions- oder therapiebezogenen Ereignissen ist somit nicht möglich.

## **3. Meta-Analyse (RCT RECOURSE und RCT TERRA)**

Die für den Endpunkt schwere UE (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad  $\geq 3$ ) identifizierten Nachteile von

Trifluridin/Tipiracil+BSC basieren größtenteils auf UE zur Myelosuppression und gastrointestinalen Ereignissen. Das vermehrte Auftreten dieser UE ist dabei durch den Wirkmechanismus von Trifluridin/Tipiracil zu erklären. Trifluridin wird nach Eintreten in die Zelle als falscher Baustein in die DNA eingebaut, stört die Replikation der DNA und damit letztendlich die Zellteilung. Dieser Effekt ist bei allen sich schnell teilenden Zellen zu beobachten. Dazu gehören z.B. auch die Zellen aus dem Knochenmark (Neutropenie, Leukopenie, etc.) oder auch die Schleimhautzellen (Übelkeit, Erbrechen, etc.). Die häufigsten Manifestationen der Myelosuppression (Anämie, febrile Neutropenie, Leukopenie, Neutropenie) und der gastrointestinalen Toxizität (Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen) lassen sich durch eine enge Betreuung der Patienten mit rechtzeitig eingesetzter Begleitmedikation gut behandeln (EMA, 2019). Bei der Bewertung des Verträglichkeitsprofils von Trifluridin/Tipiracil ist neben den diskutierten Aspekten auch zu beachten, dass die Verträglichkeit eines aktiven, hochwirksamen onkologischen Wirkstoffes mit einer rein symptombezogenen unterstützenden Behandlung verglichen wird. Das Nebenwirkungsprofil von Trifluridin/Tipiracil ist bekannt und stabil. Dies zeigt sich auch daran, dass seit der Zulassung weltweit keine neuen Sicherheitssignale aufgetreten sind (Institut de Recherches Internationales Servier (I.R.I.S.), 2019).

**Vorgeschlagene Änderung:**

Die Endpunkte zu UE sind als Mischung aus Progression / Symptomatik sowie Nebenwirkung zu interpretieren.

Die UE schränken in der Summe den klaren Vorteil im Gesamtüberleben nicht ein. Dies zeigt sich insbesondere aus Patientensicht anhand der geringeren Abbruchraten unter der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC.

Dem klaren Vorteil im Gesamtüberleben steht somit kein Nachteil bei der Kombination aus Symptomatik und Nebenwirkungen entgegen.

<p>S. 16 Z. 10- S. 17 Z. 22</p>	<p><b>7. Die in der TALLISUR erhobenen Daten zeigen den Erhalt der Lebensqualität unter der lebenszeitverlängernden Therapie mit Trifluridin/Tipiracil</b></p> <p><b>Nutzenbewertung des IQWiG:</b></p> <p><i>Da für die Endpunkte des Gesamtüberlebens und der Nebenwirkungen Ergebnisse aus den RCTs RECOURSE und TERRA vorliegen, braucht für sie nicht auf die Ergebnisse der nicht randomisierten Studie TALLISUR zurückgegriffen werden. Die folgenden Ausführungen werden daher auf die Interpretierbarkeit der Ergebnisse zur Morbidität und der gesundheits-bezogenen Lebensqualität beschränkt. Aufgrund der nicht randomisierten Zuteilung der Patientinnen und Patienten und den daraus hinsichtlich der Patientencharakteristika resultierenden großen Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen könnte auf Basis der Ergebnisse der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nur dann ein Zusatznutzen abgeleitet werden, wenn die beobachteten Effekte so groß wären, dass sie nicht allein auf systematischer Verzerrung beruhen können; dies ist jedoch nicht der Fall. Der pU sieht in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.2.2) die Interpretierbarkeit der Daten ebenfalls stark eingeschränkt, da sich die „Patienten im Behandlungsarm hinsichtlich ihres Gesundheitszustands deutlich von den Patienten im Vergleichsarm unterscheiden, so dass ein Vergleich der beiden Behandlungsgruppen nicht sinnvoll ist.“ Daher interpretiert der pU die Ergebnisse der Studie TALLISUR nur deskriptiv und stellt die Ergebnisse der statistischen Tests zum Vergleich der beiden Studienarme nur ergänzend im Anhang des Modul 4 A dar. Zusätzlich sind die Rücklaufquoten zu den verwendeten Instrumenten gering. So haben beim Beginn der Studienbehandlung nur 126 der 185 Patientinnen und Patienten im Trifluridin/Tipiracil + BSC-Arm bzw. 6 der 9 Patientinnen und Patienten im BSC-Arm die Fragebogen ausgefüllt. Dies entspricht bereits zu diesem frühen Zeitpunkt einer Rücklaufquote von weniger</i></p>	<p>Die Studie TALLISUR ist eine in Deutschland durchgeführte nicht randomisierte Studie, die zum Vergleich von Trifluridin/Tipiracil + BSC mit BSC in den Endpunktkategorien Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität durchgeführt wurde. Die nicht-randomisierte Zuweisung führte zu einem großen Ungleichgewicht in den Patientenzahlen und Patientencharakteristika zwischen den Studienarmen. So wurden zwar 185 Patienten im Trifluridin/Tipiracil + BSC-Arm eingeschlossen aber nur 9 Patienten in den Vergleichsarm. In den Patientencharakteristika zeigten sich die relevantesten Unterschiede im mittleren Alter (67 vs. 78 Jahre), der medianen Dauer der Erkrankung (34 vs. 50 Monate) sowie dem ECOG-Status (40 vs. 0 % mit ECOG-PS von 0). Auch die Rücklaufquoten zu den verwendeten Instrumenten zur Erfassung der Morbidität / Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität waren, unter den im Studienprotokoll präspezifizierten Rücklaufzeiten, zu gering, um eine Interpretation der Daten zu ermöglichen.</p> <p>Daher können aus den vorliegenden Ergebnissen der Studie TALLISUR insgesamt keine belastbaren Aussagen für eine Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Symptomatik von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu BSC abgeleitet werden.</p>
---	---	---

als 70 %. Bei der nächsten Untersuchung (Beginn des Zyklus 2) sank die Rücklaufquote bezogen auf die 126 vs. 6 Patientinnen und Patienten mit einem Fragebogen beim Behandlungsbeginn auf 59 vs. 67 %, und bezogen auf die 185 vs. 9 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten auf 39 vs. 44 %. Bei einer so geringen Rücklaufquote wären die Ergebnisse selbst dann nicht interpretierbar, wenn die oben beschriebenen verzerrenden Faktoren nicht vorgelegen hätten, z. B. wenn die Daten in einer doppelblinden RCT erhoben worden wären.

Schließlich sind die deskriptiven Auswertungen des pU für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet. Das Vorgehen des pU bei der qualitativen Betrachtung der mittleren Veränderungen seit Studienbeginn des EORTC QLQ-C30 und der VAS des EQ-5D im Trifluridin/Tipiracil + BSC-Arm ist nicht sachgerecht. Der pU trägt dazu die mittleren Veränderungen seit Studienbeginn in Verlaufskurven im Vergleich zur Minimal important Difference (MID) von 10 Punkten ab und schließt daraus, dass diese Betrachtung einen Erhalt der Lebensqualität unter der Therapie mit Trifluridin/Tipiracil zeige. Diese Herangehensweise ist nicht sachgerecht, da in den vom pU vorgelegten Responderanalysen der Zeit bis zur Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte je nach Domäne bei 40 bis 70 % der Patientinnen und Patienten ein Ereignis, also eine relevante Verschlechterung der Symptomatik oder der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, auftrat, und somit nicht auf den Erhalt der Symptomatik oder der gesundheitsbezogenen Lebensqualität geschlossen werden kann. Darüber hinaus eignen sich MIDs, die – wie die vom pU zugrunde gelegte MID von  $\geq 10$  Punkten – auf individueller Ebene bestimmt wurden, nicht als Relevanzkriterium für die Interpretation von Mittelwertveränderungen auf Gruppenebene (siehe z. B. de Vet 2010 [19]). Zusammenfassend sind die Ergebnisse zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus der Studie TALLISUR nicht verwertbar. In den beiden eingeschlossenen Studien RECURSE und TERRA wurden keine patientenrelevanten Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität

erhoben (siehe Abschnitt 2.4.1). Somit ist die Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Symptomatik der Erkrankung (Morbidität) von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC auch nach Ablauf der Befristung nicht möglich.

**Anmerkung:**

**Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Studie TALLISUR auf den deutschen Versorgungskontext und Bedeutung der Ergebnisse des Trifluridin/Tipiracil-Arms im Kontext der RCT RECOURSE und TERRA**

Die Studie TALLISUR wurde nach den Anforderungen des G-BA (G-BA, 2017) geplant. Ziel war die Erhebung von Daten auf Basis vergleichender klinischer Studien gegenüber der zVT „Best-Supportive Care“. Zu allen patientenrelevanten Endpunkten sollen Daten vorgelegt werden, die neben den bisher vorgelegten Nachweisen zum Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil Aussagen zur krankheitsspezifischen Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wie auch weitere Aussagen zu Nebenwirkungen erlauben. Hierbei sollen Daten zur Erfassung von unerwünschten Ereignissen ohne Progressionssymptome, der Aufschlüsselung unerwünschter Ereignisse nach allen Schweregraden (CTCAE-Graden) sowie der Darstellung von spezifischen unerwünschten Ereignissen vorgelegt werden. Insbesondere sollen die Studiendaten dem deutschen Versorgungskontext hinreichend entsprechen. Deshalb sollen auch Patienten mit einem ECOG-Performance Status von 2 oder höher in die Studie mit aufgenommen werden.

Bereits hier hatte der G-BA antizipiert, dass – z.B. aus ethischen Gründen – eine Randomisierung nicht in Frage kommen könnte.

Bei der Studie handelt es sich um eine prospektive, multizentrische, offene, nicht-randomisierte Phase-IV-Studie mit

Trifluridin/Tipiracil+BSC vs. BSC zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom, die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für die Behandlung mit diesen nicht geeignet sind. Diese Therapieoptionen beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen. Die Behandlung erfolgte in vierwöchentlichen Zyklen.

Die Wahl des nicht randomisierten Designs beruht auf der ethischen Anforderung, keinem der eingeschlossenen Patienten eine erwiesenermaßen wirksame Therapie vorzuenthalten. Dieses Prinzip der „Gleichwertigkeit“ zwischen den beiden alternativen medizinischen Interventionen gilt als zentrale ethische Voraussetzung für eine RCT (Equipoise-Prinzip) und war im vorliegenden Fall nicht erfüllt (Lange et al., 2018). Die nicht balancierte Verteilung ist dem offenen Design der Studie geschuldet, da sich die meisten Patienten für die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC entschieden haben. Die Entscheidung über eine Behandlung in der Studie erfolgte entsprechend der üblichen onkologischen Praxis nach eingehender Beratung und gemäß Patientenwunsch im Sinne einer partizipativen Entscheidung von Arzt und Patient. Die ungleichmäßige Verteilung der Patienten in den Behandlungsarmen zeigt, dass Trifluridin/Tipiracil in der Praxis die etablierte und von Ärzten empfohlene Behandlungsoption darstellt und eine randomisierte Studie in keinem Fall vertretbar gewesen wäre. Die aktive Entscheidung für die Behandlung mit dem Medikament hat zu den großen Diskrepanzen zwischen den Studienarmen geführt und zeigt die Bedeutung von Trifluridin/Tipiracil für die Behandlung von Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind. Trifluridin/Tipiracil wird als einzige zugelassene und verfügbare Therapieoption in deutschen Leitlinien empfohlen (DGHO, 2018a; DGHO, 2018b; Leitlinienprogramm Onkologie, 2019).

Damit die Studienpopulation so weit wie möglich der realen deutschen Versorgungsrealität entspricht, sollten – entsprechend der G-BA Anforderung – insbesondere auch Patienten mit einem ECOG-Status von 2 oder höher in der Studie berücksichtigt werden. Deshalb wurden Patienten unabhängig von ihrem ECOG-Status in die Studie eingeschlossen. Die individuelle Entscheidung des behandelnden Arztes in Absprache mit dem Patienten für den Studieneinschluss bildet die Abwägung der patientenindividuellen Behandlung hinreichend ab. Auch die Patientencharakteristika im Trifluridin/Tipiracil-Arm entsprechen dem Behandlungsalltag in Deutschland (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.2.2). Die Studie TALLISUR wurde nur an deutschen Zentren durchgeführt, und das Design der Studie richtete sich nach der in Deutschland geltenden Zulassung von Trifluridin/Tipiracil in der Indikation mKRK. Die Patienten in der Studie TALLISUR entsprechen der in Deutschland gültigen Zulassung: erwachsene Patienten mit mKRK, die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind.

Auch wenn die Studie nach Maßgaben des IQWiG nicht zur Bewertung herangezogen wurde, so spiegelt sie doch den deutschen Versorgungsalltag wider.

Die Baselinecharakteristika der Studie TALLISUR im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm sind mit fast allen Charakteristika der RCT RECURSE und TERRA vergleichbar. Lediglich hinsichtlich der ethnischen Zugehörigkeit unterscheidet sich die Studie TALLISUR von den beiden RCT, was der Tatsache geschuldet ist, dass die Studie nur an deutschen Zentren durchgeführt wurde.

Auch die Ergebnisse des Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm der Studie TALLISUR sind vergleichbar mit den Ergebnissen der RCT RECURSE und TERRA. Das mediane Gesamtüberleben von 6,9 Monaten in der Studie TALLISUR ist unter der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC mit den Ergebnissen aus RECURSE (7,2

Monate) und TERRA (8,0 Monate) vergleichbar. Beim progressionsfreien Überleben lag das mediane progressionsfreie Überleben im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm der Studie TALLISUR bei 2,5 Monaten und ist damit ähnlich zum medianen PFS der Studien RECOURSE (2,0 Monate) und TERRA (2,2 Monate). Die mediane Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS  $\geq 2$  lag in der TALLISUR im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm bei 5,8 Monaten und lag damit in der gleichen Größenordnung wie in RECOURSE (6,2 Monate) und TERRA (7,7 Monate).

#### **Krankheitsspezifische Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Studie TALLISUR**

Bei der Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten in der palliativen Krebsituation – wie hier beim mKRK in der dritten und letzten evidenzbasierten Therapielinie – ist es im Laufe der Erkrankung zunehmend schwierig, adäquate Rücklaufquoten bei Fragebögen zu erreichen. Diese Problematik wird in vielen anerkannten Publikationen thematisiert:

„In vielen multizentrischen klinischen Studien wurden schwerwiegende Probleme bei der Einhaltung der Lebensqualitäts-Bewertung berichtet, insbesondere in Palliativstudien bei Patienten mit schlechter Prognose. In einigen Studien wurde nur etwa die Hälfte der erwarteten Post-Baseline Lebensqualitäts-Fragebögen zurückgesandt. In der palliativen Situation sind viele Patienten gebrechlich und es ist vielleicht nicht überraschend, dass es an Begeisterung für das Ausfüllen von Fragebögen fehlt, wenn der Tod bevorsteht. [...] Wenn Patienten mit fortschreitender Krankheit zunehmend erkranken, kann es für diese Patienten schwierig sein, weiterhin Fragebögen auszufüllen“ (Fayers & Marchin, 2015).

„Die Palliativversorgung bezieht sich hauptsächlich auf die letzte Linie, bei der die Prognose für das Überleben schlecht ist. [...] Dieser Aspekt sollte beim klinischen Studiendesign sorgfältig berücksichtigt werden, einschließlich der Auswahl geeigneter „patient reported



outcome“-Maßnahmen, der Erhebung von longitudinalen gesundheitsbezogenen Lebensqualitätsdaten und der Auswahl des primären Endpunkts, insbesondere da komplizierte multidimensionale Veränderungen relativ schnell auftreten können und die Überlebenszeit der Patienten relativ kurz ist. [...] Das Sammeln von „patient reported outcome“-Daten von Patienten mit fortgeschrittener und fortschreitender Krankheit kann wegen der mangelnden Gesundheit und oder kognitiven Herausforderungen schwieriger sein (EMA, 2016).“

Bei der Fallzahlplanung der TALLISUR-Studie wurde deshalb folgender Passus im Studienprotokoll festgehalten: „Es wird geschätzt, dass 38% der eingeschlossenen Patienten nicht auswertbar sein werden, z. B. aufgrund nicht oder unvollständig zurückgesandter Lebensqualitäts-Fragebögen oder aufgrund des Widerrufs der Einwilligung [...]“ (Servier Deutschland GmbH, 2020b).

Für die Interpretation und Bewertung der in Modul 4 dargestellten Rücklaufquoten sind folgende Informationen von zentraler Bedeutung:

Die prospektiv geplante Grundlage zur Berechnung der Fragebogen-Population im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm (n=126) bzw. im BSC-Arm (n=6) beinhaltet aufgrund fehlender Adhärenz der Dropout-Patienten bei der Erfassung der Lebensqualität zum Full-Analysis-Set (n=185 und n=9) eine Dropout-Rate von je 31,89% bzw. 33,33% (Hui et al., 2013; Servier Deutschland GmbH, 2020b). Damit liegt die Dropout-Rate unterhalb dem im statistischen Analyseplan festgelegten Wert.

Im Studienprotokoll der TALLISUR wurde die Befragung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit folgenden Zeitintervallen festgelegt:

- Monatlich von Monat 1 bis 6 plus 1 Monat „Safety Follow-Up“-Phase (Trifluridin/Tipiracil+BSC oder BSC).
- Ab Monat 6 nur noch in 3-Monatsintervallen, d. h. Monat 9 und Monat 12 während der Beobachtungsphase („Follow-Up“).
- Zusätzlich sollten 4 Wochen für die Beurteilung der Lebensqualität während der Trifluridin/Tipiracil+BSC-„Safety Follow-Up“-Phase benötigt werden.

Die Rücklaufquoten unter der Therapie mit Trifluridin/Tipiracil+BSC werden für zwei unterschiedlich definierte Zeiträume bei der patientenindividuellen Lebensqualitätserfassung bestimmt:

- Von Tag -2 bis Tag 1 (Behandlungs- bzw. Beobachtungsphase gemäß Studienprotokoll)
- Nach Tag 12 (vorheriger Zyklus) bis Tag 1 (nachfolgender Zyklus) (für Behandlungs- bzw. Beobachtungsphase – erweiterter Zeitrahmen)

Zunächst wurde im Studienprotokoll ein relativ enges Zeitfenster von nur drei Tagen zur Beantwortung der Lebensqualitätsbögen durch die Patienten geplant (siehe Modul 4, Tabelle 4-93). Als Unterstützung der Patienten und deren Angehörigen wurde die Patienten-Selbstbefragung zusätzlich durch eine telefonische Kontaktaufnahme der Firma DoCoNet ergänzt (siehe Modul 4, Abbildung 4-179). Die Rücklaufquoten der Fragebögen lagen dennoch zum Teil bei  $\leq 70\%$  (siehe Modul 4, Tabelle 4-93).

Da der bisher definierte Zeitraum zur Beantwortung der Lebensqualitätsbögen als zu gering erachtet wurde, wurde hierzu ein erweiterter Zeitrahmen festgelegt. Dieses erweiterte Zeitfenster reichte von Tag 13 des vorherigen Trifluridin/Tipiracil+BSC bzw. BSC-Zyklus bis Tag 1 des nachfolgenden Zyklus und wurde hinsichtlich medizinisch-wissenschaftlicher Rationale mit dem Studienkoordinator abgestimmt. Eine Trifluridin/Tipiracil-Exposition

des Patienten findet nur an den Tagen 1-5 und 8-12 eines Chemotherapie-Zyklus statt. Die Eliminations-Halbwertszeit beträgt hierbei für Trifluridin nur 2,1 Stunden bzw. für Tipiracil 2,4 Stunden (Kang et al., 2019; Heinemann, 2020). Daneben wurde ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Neutropenie mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  insbesondere in den Tagen 15-28 des ersten Trifluridin/Tipiracil+BSC-Zyklus der Studie RECURSE postuliert. Auch in der TALLISUR-Studie ist davon auszugehen, dass dies mit der Erfassung der Lebensqualität im erweiterten Zeitrahmen korreliert (Heinemann, 2020) und so die gesundheitsbezogenen Lebensqualität eher schlechter erscheinen lässt.

Die Rücklaufquoten für den erweiterten Zeitrahmen wurden im Modul 4 in Tabelle 4-94 dargestellt. Es liegt für alle Patienten zu Baseline (Fragebogen 1 vor Zyklus 1) ein auswertbarer Fragebogen vor. Im weiteren Studienverlauf haben meist mehr als 70% der unter Beobachtung stehenden Patienten einen evaluierbaren Fragebogen zurückgesendet. Während der Follow-Up-Phase liegen für alle Patienten im Behandlungsarm auswertbare Fragebögen vor.

Im erweiterten Zeitrahmen lag die Patienten-Adhärenz im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Therapiearm bei der beobachteten Population während der Behandlungsphase bei 89,1%.

**Betrachtung der in der Studie TALLISUR erhobenen Daten im Trifluridin/Tipiracil-Arm lassen Rückschlüsse auf den Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und einem Konstantbleiben der krankheitsbezogenen Symptomatik zu**

*Primärer Endpunkt der Studie war die Rate der Responder mit unveränderter oder verbesserter gesundheitsbezogener Lebensqualität:*

Als primärer Endpunkt der Studie TALLISUR wurde die Responder-Analyse für den globalen Gesundheitszustand (QL2) des European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life

Questionnaire (EORTC QLQ-C30) festgelegt. Analysiert wurde der Anteil der Patienten mit einer Verbesserung ( $\geq 10$  Punkte) oder Stabilisierung (zwischen  $+10$  und  $-10$  Punkte) des globalen Gesundheitszustands (QL2) im Vergleich zum Ausgangswert. Alle für die Analyse verfügbaren Patienten hatten mindestens zwei Zyklen einer Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC erhalten. Die Behandlung wurde an mindestens 5 Tagen in Zyklus 2 durchgeführt.

Die Responder-Rate in der für den primären Endpunkt (im Studienprotokoll vordefinierter Zeitraum) auswertbaren Population betrug 59,6 % für Patienten, die mit Trifluridin/Tipiracil+BSC behandelt wurden, (Gruppe A; 95% KI: [49,8; 68,9]) und 50,0 % für Patienten, die BSC erhielten (Gruppe B; 95% KI: [11,8; 88,2]).

Für die Studie TALLISUR wurden statistische Überlegungen unternommen und Rücklaufquoten von 45%  $\pm$ 10% (Gruppe A) und 45%  $\pm$ 20% (Gruppe B) als angemessen erachtet. Die Strategie wurde als erfolgreich angesehen, wenn die untere Grenze des 2-seitigen 95%-Konfidenzintervalls  $\geq 35$  % für Gruppe A und  $\geq 25$  % für Gruppe B betrug. Mit einer Responderrate von 59,6% wurde der primäre Endpunkt der Studie erreicht.

Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitszustands (primärer Endpunkt) betrug 121 Tage (95% KI: [87,0; 151,0]) für die mit Trifluridin/Tipiracil+BSC behandelten Patienten (Gruppe A). Ein ähnliches Ergebnis zeigte die mittlere Zeit bis zur Verschlechterung der visuellen Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens (EQ-5D VAS). Diese betrug 119 Tage (95% KI: [85,0; 138,0]) für Patienten unter Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC (Gruppe A).

Im Mittel erhielten die Patienten eine Behandlung über 3,7 Zyklen. Das entspricht ca. 104 Tagen und liegt somit unterhalb der medianen Zeit bis zur Verschlechterung des Zustands. Daraus wird ersichtlich, dass, solange die Patienten unter der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC stehen, die gesundheitsbezogene Lebensqualität erhalten bleibt.

Durchschnittliche Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Symptomatik im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm gegenüber Baseline nach Zyklen:

Der EORTC QLQ-C30 besteht aus den fünf Funktionsskalen physische Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion und soziale Funktion sowie aus dem globalen Gesundheitsstatus. Zudem werden die Symptomskalen Fatigue, Schmerzen und Übelkeit und Erbrechen sowie die Einzelsymptome Dyspnoe, Appetitverlust, Schlaflosigkeit, Verstopfung, Diarrhoe und finanzielle Auswirkungen der Erkrankung erfasst. Alle Skalen und Scores werden standardisiert und nehmen Werte zwischen 0 und 100 an. Für die Funktionsskalen und den globalen Gesundheitsstatus bedeutet ein höherer Wert eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität. Für die Symptomskalen und Einzelsymptome sind höhere Werte mit einer höheren Symptombelastung assoziiert.

Der Baseline-Wert des globalen Gesundheitszustandes lag im Mittel bei 59,6 Punkten (Standardabweichung: 20,3).

In Abbildung 1 wurde die Veränderung des EORTC-QLQ-C30 für den globalen Gesundheitszustand und die Funktionsskalen visualisiert. Für den globalen Gesundheitszustand zeigten sich von Zyklus 2 bis Zyklus 4 nur geringfügige Veränderungen zur Baseline der Patienten. Auch für die anderen Funktionsskalen zeigten sich von Zyklus 2 bis Zyklus 4 nur kleinere Änderungen zum Baselinescore über die Zeit hinweg. Dies sollte vor dem Hintergrund der Schwere und des fortgeschrittenen Stadiums der Erkrankung betrachtet werden. Die Aussagekraft ab Zyklus 5 und während des Follow-Up Zeitraumes ist aufgrund der geringen Patientenzahlen stark eingeschränkt und sollte mit Vorsicht betrachtet werden.

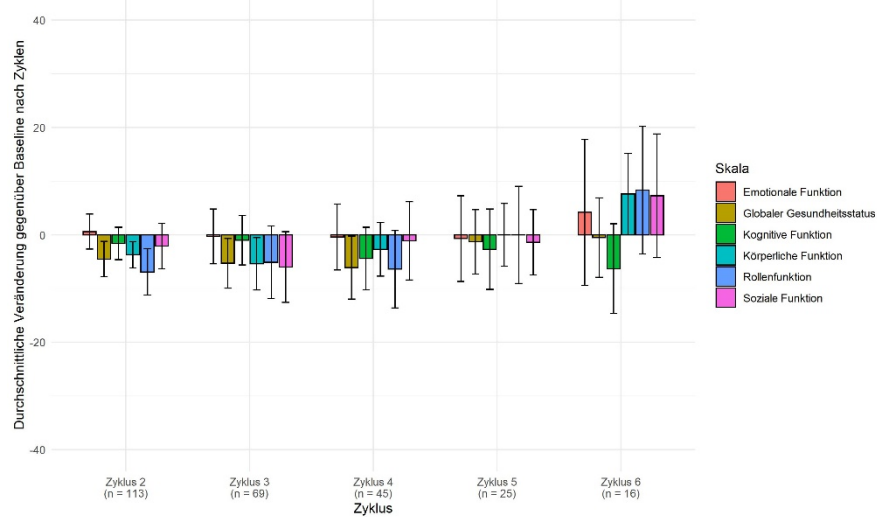
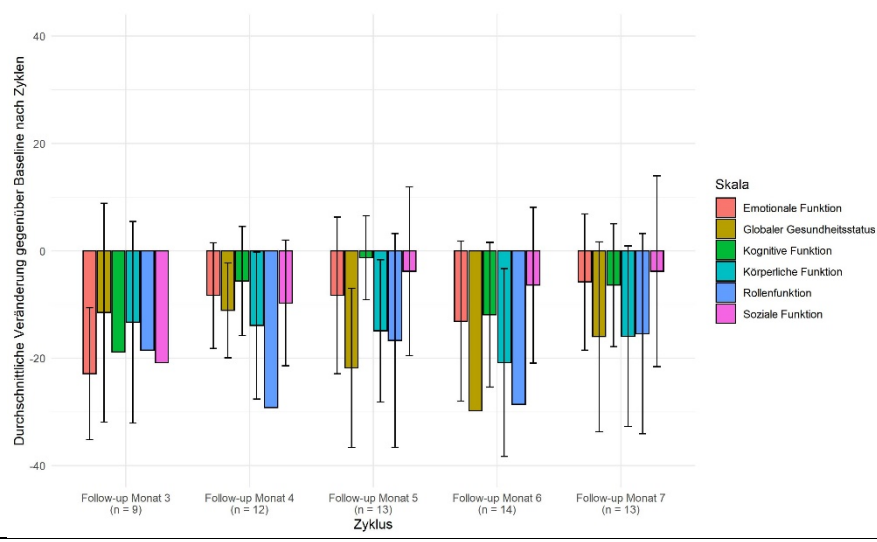


Abbildung 1: Durchschnittliche Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen an den Skalen des EORTC-QLQ-C30 (Globaler Gesundheitszustand und Funktionsskalen) im Vergleich zu Baseline unter der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC



*Abbildung 2: Durchschnittliche Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen an den Skalen des EORTC-QLQ-C30 (Globaler Gesundheitszustand und Funktionsskalen) im Vergleich zu Baseline während des Follow-Up Zeitraums*

Für die Symptomskalen des EORTC-QLQ-C30 sowie für die EQ-5D VAS zeigen sich von Zyklus 2 bis Zyklus 4 ebenfalls nur geringfügige Änderungen zum Baselinescore über die Zeit hinweg. Die zugehörigen Grafiken finden sich in Anhang 6. Eine tabellarische Darstellung der Veränderung der Symptom- und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 sowie für die EQ-5D VAS für jeden Messzeitpunkt findet sich in dem zu Modul 4 gehörenden Anhang.

Daneben zeigt die grafische Darstellung der mittleren Veränderung der einzelnen Symptomskalen im Trifluridin/Tipiracil-Arm der jeweiligen Skala über die Skalen hinweg keine relevante Änderung vom Baselinewert. Der Verlauf der Grafiken zeigt das Konstantbleiben der Krankheitssymptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität trotz fortgeschrittenem Erkrankungsstadium und der Einnahme einer aktiven Substanz, die im Vergleich zu BSC in der Regel zu mehr Nebenwirkungen für die aktive Substanz führt. Die Verlaufsgrafiken befinden sich in Modul 4 und sind den zugehörigen Endpunktabschnitten zugeordnet. Der Übersicht halber findet sich die grafische Darstellung der mittleren Veränderung der einzelnen Symptomskalen auch in Anhang 7, Anhang 8 sowie Anhang 9.

**Vorgeschlagene Änderung:**

Die in der Studie TALLISUR erhobenen Daten bezüglich Wirksamkeit und Verträglichkeit entsprechen den in den RCT RECURSE und TERRA gezeigten Ergebnissen. Die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und krankheitsbezogenen Symptomatik stellen die Erfahrung mit der Therapie aus Patientenperspektive dar und zeigen einen Erhalt der Lebensqualität und das Konstantbleiben der Symptomatik unter der

	<p>lebenszeitverlängernden Therapie mit Trifluridin/Tipiracil. Die in der TALLISUR erhobenen Daten spiegeln den deutschen Versorgungsalltag gänzlich wider. Die Tatsache, dass sich bei freier Wahl mehr Patienten für Lonsurf entschieden haben, unterstreicht den Stellenwert von Trifluridin/Tipiracil im Therapiealgorithmus, der sich auch in der Empfehlung der S3 Leitlinien widerspiegelt</p>	
<p>S. 17 Z. 17- 22</p>	<p><b>8. Gesamtbefinden der Patienten unter Trifluridin/Tipiracil</b></p> <p><b>Nutzenbewertung des IQWiG:</b></p> <p><i>In den beiden eingeschlossenen Studien RECURSE und TERRA wurden keine patientenrelevanten Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität erhoben (siehe Abschnitt 2.4.1). Somit ist die Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Symptomatik der Erkrankung (Morbidität) von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC auch nach Ablauf der Befristung nicht möglich.</i></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p>Wie vom IQWiG angemerkt, wurden im Rahmen der RCT RECURSE und TERRA keine Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Symptomatik erhoben. Dennoch lassen die weiteren in der Studie erhobenen Endpunkte Rückschlüsse auf das Befinden der Patienten unter der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil zu.</p> <p>Dies zeigt sich zum einen bei den unerwünschten Ereignissen. Unerwünschte Nebenwirkungen einer Therapie belasten den Patienten physisch und psychisch und führen somit zu einer Verschlechterung der Lebensqualität.</p>	<p>Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Vorteil für die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil gegenüber BSC.</p> <p>In der Auswertung des Endpunkts ohne Ereignisse, die auf eine Verschlechterung der Grunderkrankung zurückzuführen sind, zeigt sich in der Studie RECURSE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Dies legt nahe, dass sich der Vorteil im Endpunkt Abbruch wegen UE maßgeblich durch die Verzögerung von Progressionsereignissen ergibt und nicht durch therapiebedingte UEs.</p> <p>Die Symptomatik sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den Studien RECURSE und TERRA nicht erhoben. Aussagen zur Lebensqualität werden in der vorliegenden fortgeschrittenen palliativen Therapiesituation ein besonders hoher Stellenwert beigemessen. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden Daten zur Lebensqualität aus der Studie TALLISUR vorgelegt, deren Interpretierbarkeit jedoch stark eingeschränkt ist und die daher nicht für die Bewertung herangezogen werden können.</p>



Wie bereits das IQWiG in der vorliegenden Nutzenbewertung darlegt, lassen sich aufgrund des Anwendungsgebietes und des Wirkmechanismus von Trifluridin/Tipiracil insbesondere gastrointestinale Ereignisse nicht eindeutig den Nebenwirkungen der Therapie oder der Symptomatik der Grunderkrankung bzw. einem Progress zuordnen. Zu den im Dossier am häufigsten berichteten UE zählten vor allem die für eine wirksame antineoplastische Therapie zu erwartenden hämatologischen Ereignisse. Es zeigt sich dennoch, dass – unabhängig davon, ob die UE auf Nebenwirkungen oder auf die Krankheitssymptomatik zurückzuführen sind – die Abbruchrate durch unerwünschte Ereignisse unter Trifluridin/Tipiracil+BSC geringer war als im Placebo+BSC-Arm (Hazard Ratio (HR) [95%-Konfidenzintervall (KI)], p-Wert der Meta-Analyse: 0,585 [0,392; 0,872], p=0,0085). Es ist daher anzunehmen, dass die Patienten nicht in dem Maße von UE beeinträchtigt wurden, dass diese zum Therapieabbruch geführt hätten. Angesichts der insgesamt niedrigeren Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von UE scheinen diese Ereignisse demnach in der klinischen Praxis gut verträglich und beherrschbar zu sein und es zeigt sich, dass in der Gesamtbilanz das Befinden der Patienten unter Trifluridin/Tipiracil+BSC besser war als unter Placebo+BSC.

Das entspricht auch dem, was die behandelnden Ärzte in der klinischen Praxis erleben. Trifluridin/Tipiracil ist ein gut verträgliches Präparat mit einem guten und bekannten Sicherheitsprofil (G-BA, 2020).

Ein weiterer Hinweis auf den Erhalt der Lebensqualität lässt sich auch anhand der Daten zum Gesundheitszustand der Patienten ablesen. So zeigte sich in der Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS  $\geq 2$  bei beiden RCT RECURSE und TERRA eine signifikante Reduktion des Risikos für die Verschlechterung des physischen Zustandes auf einen ECOG-PS  $\geq 2$  um 27,2% durch die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 0,728 [0,629; 0,844]; p=0,3368). Die Patienten profitieren daher nicht nur von dem deutlichen Vorteil im Gesamtüberleben, auch der

<p>Allgemeinzustand der Patienten bleibt länger stabil und gibt damit Hinweise auf einen Erhalt der Lebensqualität.</p> <p>Die validen Hinweise zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus den RCT RECURSE und TERRA werden zudem durch die Studie TALLISUR bestätigt, in der weitere Daten zu diesen Endpunktkategorien gewonnen werden konnten.</p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Die signifikant geringeren Abbruchraten unter Therapie mit Trifluridin/Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC geben einen validen Hinweis darauf, dass aus Patientenperspektive die Gesamtwahrnehmung von Morbidität, gesundheitsbezogener Lebensqualität und Nebenwirkungen unter Trifluridin/Tipiracil vorteilhafter ist als unter BSC.</p>	
--	--

## Literaturverzeichnis

1. Bender, R., Lange, S. & Ziegler, A. 2007. [Multiple testing]. *Dtsch Med Wochenschr*, 132 Suppl 1, e26-9.
2. DGHO. 2018a. Kolonkarzinom – Leitlinie – Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: Oktober 2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@@guideline/html/index.html> [Zugriff am: 21.07.2020]
3. DGHO. 2018b. Rektumkarzinom – Leitlinie – Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: Oktober 2018. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/rektumkarzinom/@@guideline/html/index.html> [Zugriff am: 21.07.2020]
4. EMA. 2016. Appendix 2 to the Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. The use of patient-reported outcome (PRO) measures in oncology studies. EMA/CHMP/292464/2014. 1. April 2016. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/appendix-2-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/other/appendix-2-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man_en.pdf) [Zugriff am: 21.07.2020]
5. EMA. 2019. Lonsurf-H-C-003897-II-0012 : EPAR - Assessment report - Variation vom 25. Juli 2019. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lonsurf-h-c-003897-ii-0012-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lonsurf-h-c-003897-ii-0012-epar-assessment-report-variation_en.pdf) [Zugriff am: 21.07.2020]
6. Fayers, P. M. & Marchin, D. 2015. Chapter 10.3 Compliance. p. 264-265. *Quality of Life: The assessment, analysis and reporting of patient-reported outcomes*. John Wiley & Sons.
7. G-BA. 2015. Niederschrift zum Beratungsgespräch am 02.12.2015 (Vorgangsnummer 2015-B-134).
8. G-BA. 2016. Wortprotokoll zur Mündlichen Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses – Trifluridin/Tipiracil (Vorgangsnummer 2016-08-15-D-252) vom 20.12.2016. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-258/2016-12-20\\_Wortprotokoll\\_Trifluridin-Tipiracil\\_D-252.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-258/2016-12-20_Wortprotokoll_Trifluridin-Tipiracil_D-252.pdf) [Zugriff am: 21.07.2020]
9. G-BA. 2017. 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. Vom 2. Februar 2017. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4189/2017-02-02\\_AM-RL-XII\\_Trifluridin-Tipiracil\\_D-252\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4189/2017-02-02_AM-RL-XII_Trifluridin-Tipiracil_D-252_TrG.pdf) [Zugriff am: 21.07.2020]
10. G-BA. 2020. Wortprotokoll zur Mündlichen Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses – Trifluridin/Tipiracil (Vorgangsnummer 2019-10-15-D-493) vom 24.02.2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-504/2020-02-24\\_Wortprotokoll\\_Trifluridin-Tipiracil\\_D-493.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-504/2020-02-24_Wortprotokoll_Trifluridin-Tipiracil_D-493.pdf) [Zugriff am: 21.07.2020]
11. Heinemann, P. D. V. 2020. Statement zur Erfassung der Lebensqualität in der Studie TALLISUR.

12. Hui, D., Glitza, I., Chisholm, G., Yennu, S. & Bruera, E. 2013. Attrition rates, reasons, and predictive factors in supportive care and palliative oncology clinical trials. *Cancer*, 119(5), 1098-105.
13. Institut de Recherches Internationales Servier (I.R.I.S.). 2019. Periodic Benefit-Risk Evaluation Report for Trifluridine-Tipiracil (S 95005/Tas-102) 25 March 2018 to 24 March 2019.
14. IQWiG. 2017a. Trifluridin/Tipiracil (Kolorektalkarzinom) – Addendum zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1733/2017-02-02\\_AM-RL-XII\\_Trifluridin-Tipiracil\\_D-252\\_Addendum.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1733/2017-02-02_AM-RL-XII_Trifluridin-Tipiracil_D-252_Addendum.pdf) [Zugriff am: 21.07.2020]
15. IQWiG. 2017b. Allgemeine Methoden Version 5.0. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf> [Zugriff am: 21.07.2020]
16. IQWiG. 2020a. Glossar - gesundheitsinformation.de – Best Supportive Care. Verfügbar unter: <https://www.gesundheitsinformation.de/Best-Supportive-Care.2004.de.html?term=361> [Zugriff am: 21.07.2020]
17. IQWiG. 2020b. Trifluridin/Tipiracil (Magenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3385/2019-10-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_V1-1\\_Trifluridin-Tipiracil-D-493.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3385/2019-10-15_Nutzenbewertung-IQWiG_V1-1_Trifluridin-Tipiracil-D-493.pdf) [Zugriff am: 21.07.2020]
18. Kang, C., Dhillon, S. & Deeks, E. D. 2019. Trifluridine/Tipiracil: A Review in Metastatic Gastric Cancer. *Drugs*, 79(14), 1583-90.
19. Lange, S., Sauerland, S., Lauterberg, J. & Windeler, J. 2018. Klinische Studien und Equipoise: Ethische Vorbehalte werden zu oft bemüht. *Dtsch Arztebl*, 115(3), A-70 / B-63 / C-.
20. Leitlinienprogramm Onkologie. 2019. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1. Stand: Januar 2019. Verfügbar unter: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/021-007OLI\\_S3\\_Kolorektales-Karzinom-KRK\\_2019-01.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-007OLI_S3_Kolorektales-Karzinom-KRK_2019-01.pdf) [Zugriff am: 21.07.2020]
21. Leitlinienprogramm Onkologie. 2020a. S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung, Langversion 2.1. Stand: Januar 2020. Verfügbar unter: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Palliativmedizin/Version\\_2/LL\\_Palliativmedizin\\_2.1\\_Langversion.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Palliativmedizin/Version_2/LL_Palliativmedizin_2.1_Langversion.pdf) [Zugriff am: 21.07.2020]
22. Leitlinienprogramm Onkologie. 2020b. S3-Leitlinie Supportive Therapie bei onkologischen PatientInnen, Langversion 1.3. Stand: Februar 2020. Verfügbar unter: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Supportivtherapie/LL\\_Supportiv\\_Langversion\\_1.3.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Supportivtherapie/LL_Supportiv_Langversion_1.3.pdf) [Zugriff am: 21.07.2020]
23. Servier Deutschland GmbH. 2020a. Fachinformation Lonsurf®. Stand: April 2020. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/> [Zugriff am: 21.07.2020]
24. Servier Deutschland GmbH. 2020b. Prospective, Multicenter, Open-label Phase IV trial of Trifluridine/Tipiracil to Evaluate the Health-related Quality of Life in Patients with Metastatic Colorectal Cancer - TALLISUR Clinical Study Report.
25. Taiho Oncology Inc. 2014. Randomised, double-blind, phase 3 study of tas-102 plus Best supportive care (bsc) versus placebo plus bsc in Patients with metastatic colorectal cancer Refractory to standard chemotherapies. TPU-TAS-102-301 Clinical Study Report. FINAL REPORT: 26 August 2014. Revised: 20 November 2014.

Anhang 1: Subgruppenanalyse zum Merkmal Anzahl vorangegangener Therapieregime (2, 3, ≥4) für das Gesamtüberleben in der mITT-Population der Studie TERRA

Stratum: Level	Intervention			Control			Hazard Ratio [95%-CI] p-value *	Interaction p- value for subgroup testing
	N	n (%)	Median [95%-CI]	N	n (%)	Median [95%-CI]		
Nb of prior reg: 2	8	8 (100.0)	4.7 [3.1; 6.3]	5	5 (100.0)	2.3 [1.0; 7.6]	0.48 [0.15; 1.58], 0.2283	0.4930
Nb of prior reg: 3	17	15 (88.2)	7.9 [4.1; 10.8]	5	4 (80.0)	4.9 [2.4; 19.4]	1.01 [0.33; 3.10], 0.9892	
Nb of prior reg: ≥4	36	30 (83.3)	8.7 [6.5; 9.9]	23	20 (87.0)	5.8 [3.4; 7.7]	0.73 [0.41; 1.29], 0.2761	

*The ITT Modified population contains all subjects in the ITT population who have:*

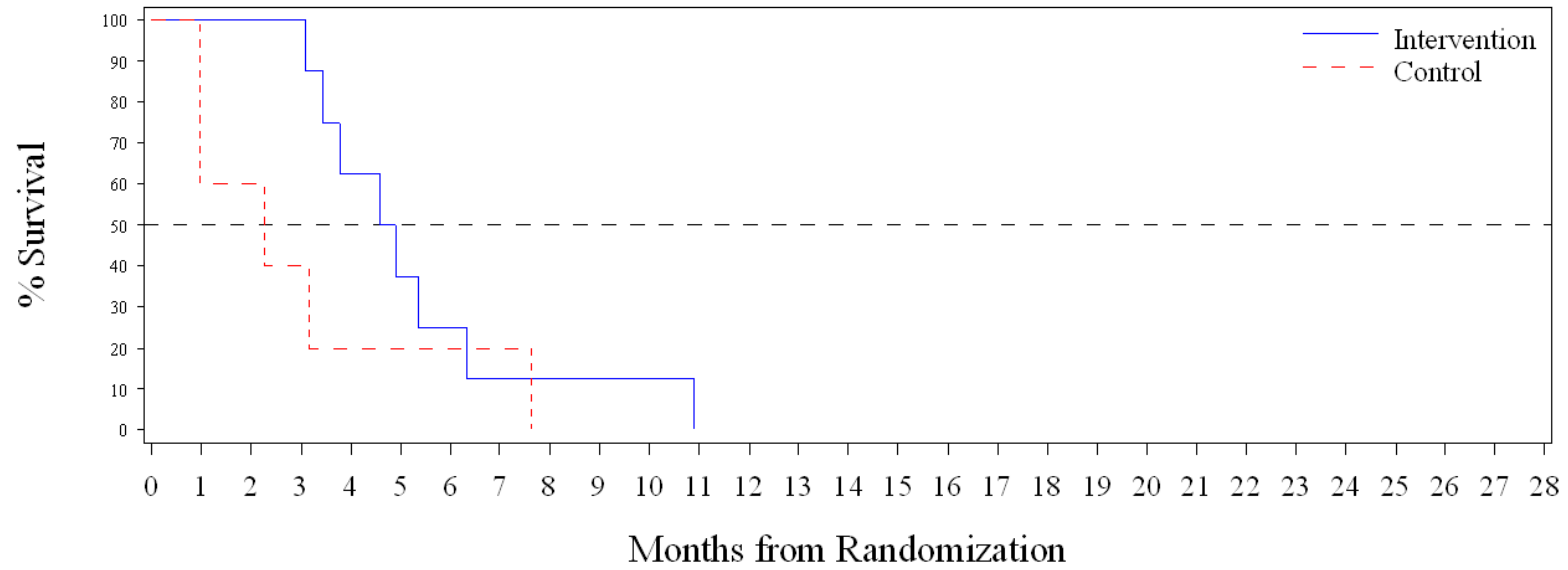
- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)
- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab

*N: Number of patients under risk per treatment group*

*n: Number of patients with at least one event per treatment group*

*\* Hazard ratio was obtained from a Cox proportional hazard model in which treatment was included as factors; the p-value for testing treatment difference from the Cox model was also reported.*

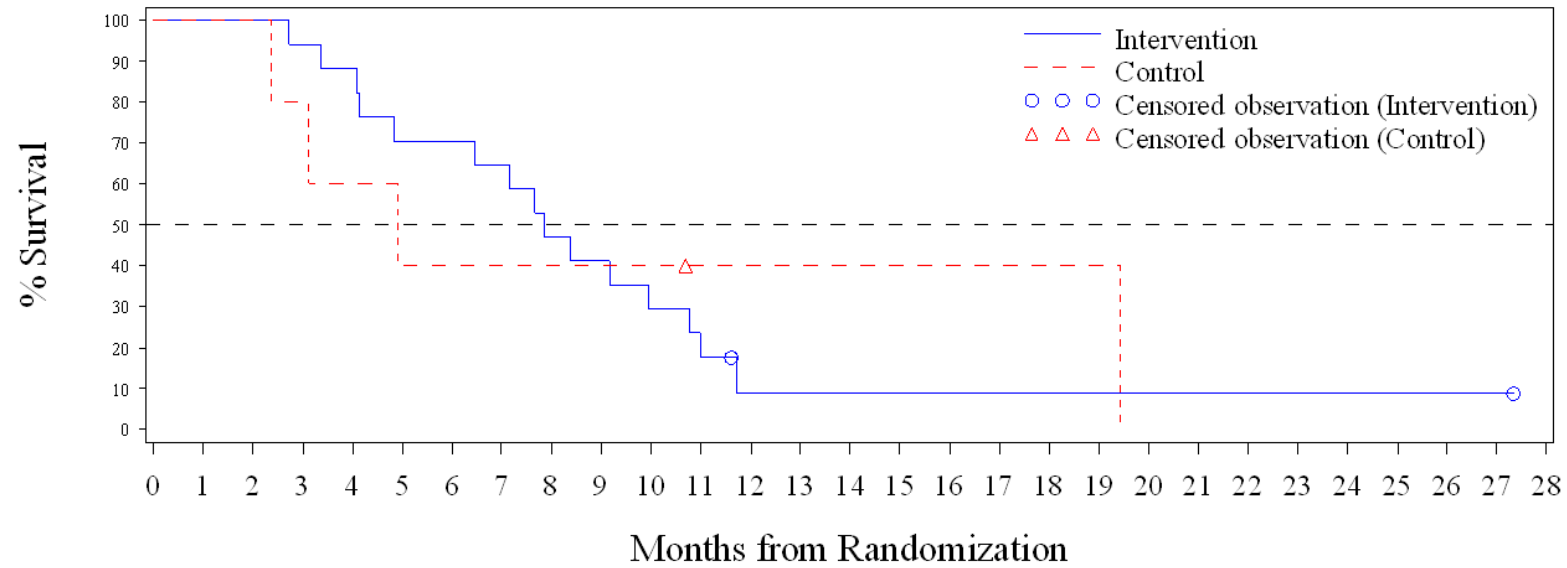
Overall Survival (Unstratified) by Treatment Group - ITT Modified Population (N=94)  
 Category for Number of Prior Regimens: 2 (N=13)



N at Risk:

Intervention	8	8	8	8	5	3	2	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Control	5	3	3	2	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

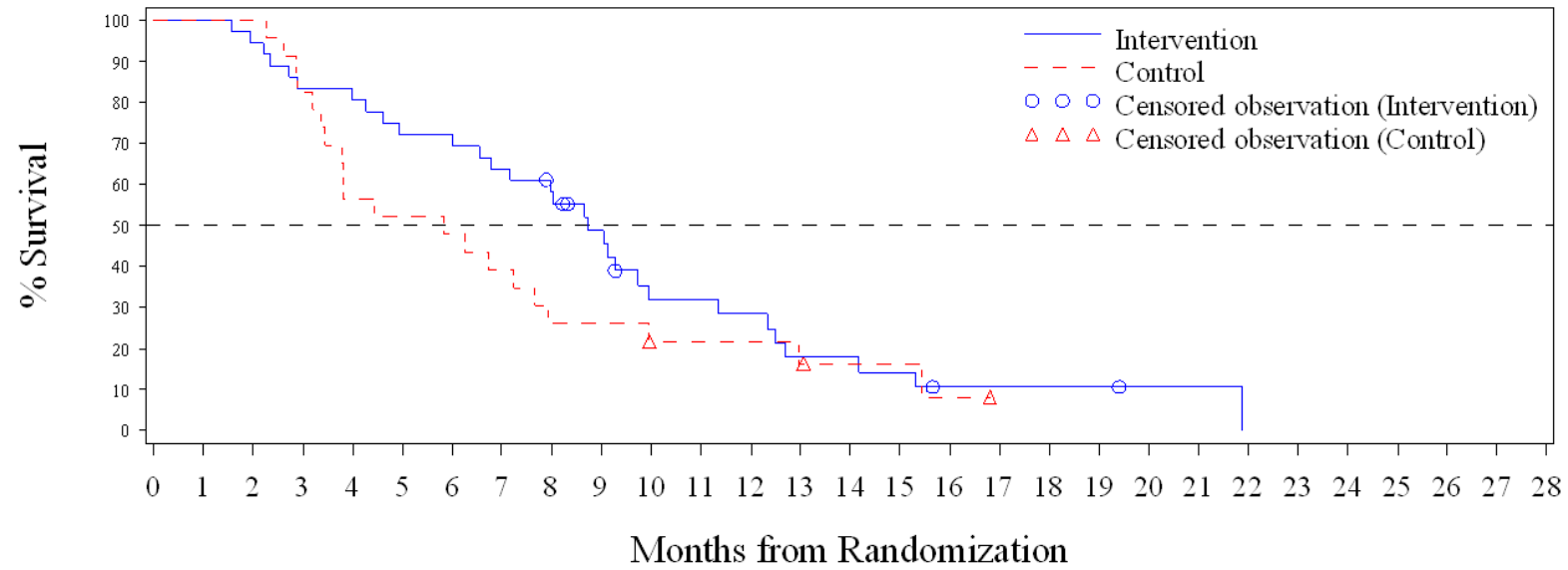
Overall Survival (Unstratified) by Treatment Group - ITT Modified Population (N=94)  
 Category for Number of Prior Regimens: 3 (N=22)



N at Risk:

Intervention	17	17	17	16	15	12	12	11	8	7	5	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	
Control	5	5	5	4	3	2	2	2	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Overall Survival (Unstratified) by Treatment Group - ITT Modified Population (N=94)  
 Category for Number of Prior Regimens:  $\geq 4$  (N=59)



N at Risk:

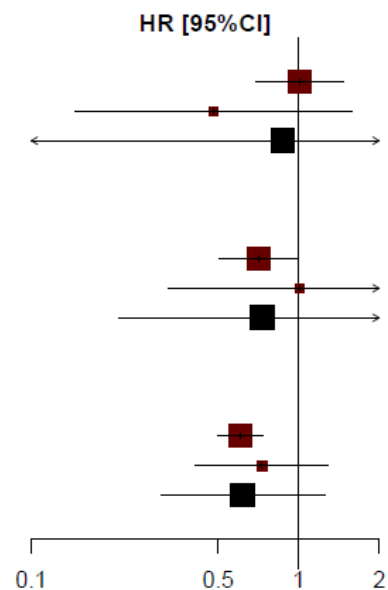
Intervention	36	36	34	30	29	26	26	23	20	15	9	9	8	5	5	4	2	2	2	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0
Control	23	23	23	19	13	12	11	9	6	6	4	4	4	3	2	2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0



## Anhang 2: Meta-Analyse der Subgruppenanalyse zum Merkmal Anzahl vorangegangener Therapieregime (2, 3, ≥4) für das Gesamtüberleben

Meta-analyses (random effects model) for Overall Survival by Number of Prior Regimens

Study [1]	log(HR)	SE	Weight	HR [95%CI] [2,3]
<b>Number of Prior Regimens: 2</b>				
RECOURSE Study	0.007	0.1932	89.5%	1.007 [0.690; 1.471]
TERRA Study	-0.732	0.6077	10.5%	0.481 [0.146; 1.582]
<b>Random effects model</b>			<b>100.0%</b>	<b>0.871 [0.021; 36.384]</b>
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.07; Chi <sup>2</sup> = 1.34, df = 1 (P = 0.2463); I <sup>2</sup> = 26%				
<b>Number of Prior Regimens: 3</b>				
RECOURSE Study	-0.345	0.1714	90.3%	0.708 [0.506; 0.991]
TERRA Study	0.008	0.5737	9.7%	1.008 [0.327; 3.103]
<b>Random effects model</b>			<b>100.0%</b>	<b>0.729 [0.213; 2.494]</b>
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0; Chi <sup>2</sup> = 0.35, df = 1 (P = 0.5555); I <sup>2</sup> = 0%				
<b>Number of Prior Regimens: ≥4</b>				
RECOURSE Study	-0.499	0.1006	84.6%	0.607 [0.499; 0.740]
TERRA Study	-0.319	0.2928	15.4%	0.727 [0.410; 1.290]
<b>Random effects model</b>			<b>100.0%</b>	<b>0.619 [0.306; 1.250]</b>
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0; Chi <sup>2</sup> = 0.34, df = 1 (P = 0.5611); I <sup>2</sup> = 0%				
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> < 0.01; Chi <sup>2</sup> = 6.28, df = 5 (P = 0.2796); I <sup>2</sup> = 20%				



[1] Based on ITT Modified Population for TERRA Study (cut-off date: February 2016) and ITT Population for RECOURSE Study (cut-off date: October 2014)

[2] Knapp-Hartung method

[3] Non-stratified

Note: Heterogeneity estimates with Paule-Mandel method

### Anhang 3: Anti-Tumor-Vorbehandlungen in der mITT-Population der Studie TERRA

	<b>TAS-102 (N=61) n (%)</b>	<b>Placebo (N=33) n (%)</b>	<b>Total (N=94) n (%)</b>
<b>Intent (1)</b>			
Neoadjuvant	4 (6.6)	1 (3.0)	5 (5.3)
Adjuvant	29 (47.5)	19 (57.6)	48 (51.1)
Metastatic	61 (100.0)	33 (100.0)	94 (100.0)
<b>Number of Prior Regimens</b>			
2	8 (13.1)	5 (15.2)	13 (13.8)
3	17 (27.9)	5 (15.2)	22 (23.4)
≥4	36 (59.0)	23 (69.7)	59 (62.8)
<b>Number of Prior Regimens by Intent Category (2)</b>			
<b>Metastatic</b>			
1	3 (4.9)	0 (0.0)	3 (3.2)
2	14 (23.0)	8 (24.2)	22 (23.4)
3	18 (29.5)	9 (27.3)	27 (28.7)
≥4	26 (42.6)	16 (48.5)	42 (44.7)
<b>Adjuvant/Neoadjuvant</b>			
1	27 (44.3)	15 (45.5)	42 (44.7)
2	1 (1.6)	2 (6.1)	3 (3.2)
3	3 (4.9)	2 (6.1)	5 (5.3)
≥4	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.1)

	<b>TAS-102</b> <b>(N=61)</b> <b>n (%)</b>	<b>Placebo</b> <b>(N=33)</b> <b>n (%)</b>	<b>Total</b> <b>(N=94)</b> <b>n (%)</b>
Prior Systemic Therapy (1)			
CAPECITABINE Alone	19 (31.1)	6 (18.2)	25 (26.6)
CETUXIMAB Alone	3 (4.9)	5 (15.2)	8 (8.5)
BEVACIZUMAB Alone	5 (8.2)	2 (6.1)	7 (7.4)
PANITUMUMAB Alone	5 (8.2)	2 (6.1)	7 (7.4)
FLUOROURACIL Alone	2 (3.3)	2 (6.1)	4 (4.3)
GIMERACIL W/OTERACIL POTASSIUM/TEGAFUR Alone	2 (3.3)	2 (6.1)	4 (4.3)
IRINOTECAN Alone	1 (1.6)	3 (9.1)	4 (4.3)
REGORAFENIB Alone	3 (4.9)	1 (3.0)	4 (4.3)
PROTEIN KINASE INHIBITORS Alone	1 (1.6)	2 (6.1)	3 (3.2)
INVESTIGATIONAL DRUG Alone	2 (3.3)	0 (0.0)	2 (2.1)
OTHER ANTINEOPLASTIC AGENTS Alone	1 (1.6)	1 (3.0)	2 (2.1)
RALTITREXED Alone	2 (3.3)	0 (0.0)	2 (2.1)
ERLOTINIB Alone	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.1)
TEGAFUR Alone	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.1)
CAPECITABINE + OXALIPLATIN	23 (37.7)	9 (27.3)	32 (34.0)
BEVACIZUMAB + CAPECITABINE	9 (14.8)	5 (15.2)	14 (14.9)
CETUXIMAB + IRINOTECAN	7 (11.5)	4 (12.1)	11 (11.7)
BEVACIZUMAB + IRINOTECAN	4 (6.6)	3 (9.1)	7 (7.4)
CAPECITABINE + IRINOTECAN	4 (6.6)	0 (0.0)	4 (4.3)
GIMERACIL W/OTERACIL POTASSIUM/TEGAFUR + OXALIPLATIN	4 (6.6)	0 (0.0)	4 (4.3)
CALCIUM FOLINATE + FLUOROURACIL	3 (4.9)	0 (0.0)	3 (3.2)
CAPECITABINE + CETUXIMAB	3 (4.9)	0 (0.0)	3 (3.2)
OXALIPLATIN + RALTITREXED	2 (3.3)	1 (3.0)	3 (3.2)
BEVACIZUMAB + FLUOROURACIL	1 (1.6)	1 (3.0)	2 (2.1)
BEVACIZUMAB + GIMERACIL W/OTERACIL POTASSIUM/TEGAFUR	2 (3.3)	0 (0.0)	2 (2.1)
FLUOROURACIL + FOLINIC ACID	2 (3.3)	0 (0.0)	2 (2.1)
FLUOROURACIL + MITOMYCIN	2 (3.3)	0 (0.0)	2 (2.1)
FLUOROURACIL + OXALIPLATIN	1 (1.6)	1 (3.0)	2 (2.1)
GIMERACIL W/OTERACIL POTASSIUM/TEGAFUR + IRINOTECAN	1 (1.6)	1 (3.0)	2 (2.1)

	<b>TAS-102</b> <b>(N=61)</b> <b>n (%)</b>	<b>Placebo</b> <b>(N=33)</b> <b>n (%)</b>	<b>Total</b> <b>(N=94)</b> <b>n (%)</b>
IRINOTECAN + RALTITREXED	1 (1.6)	1 (3.0)	2 (2.1)
ANTINEOPLASTIC AND IMMUNOMODULATING AGENTS + GIMERICIL W/OTERACIL POTASSIUM/TEGAFUR	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.1)
BEVACIZUMAB + PEMETREXED	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.1)
BEVACIZUMAB + RALTITREXED	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.1)
BEVACIZUMAB + TEGAFUR	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.1)
CETUXIMAB + IRINOTECAN HYDROCHLORIDE	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.1)
CETUXIMAB + RALTITREXED	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.1)
DOCETAXEL + OXALIPLATIN	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.1)
FLOXURIDINE + IRINOTECAN HYDROCHLORIDE	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.1)
GIMERICIL W/OTERACIL POTASSIUM/TEGAFUR + RALTITREXED	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.1)
CALCIUM FOLINATE + FLUOROURACIL + OXALIPLATIN	15 (24.6)	10 (30.3)	25 (26.6)
BEVACIZUMAB + CAPECITABINE + OXALIPLATIN	11 (18.0)	8 (24.2)	19 (20.2)
CALCIUM FOLINATE + FLUOROURACIL + IRINOTECAN	11 (18.0)	8 (24.2)	19 (20.2)
FLUOROURACIL + FOLINIC ACID + IRINOTECAN	8 (13.1)	5 (15.2)	13 (13.8)
FLUOROURACIL + FOLINIC ACID + OXALIPLATIN	8 (13.1)	1 (3.0)	9 (9.6)
BEVACIZUMAB + CAPECITABINE + IRINOTECAN	3 (4.9)	2 (6.1)	5 (5.3)
CAPECITABINE + CETUXIMAB + OXALIPLATIN	2 (3.3)	2 (6.1)	4 (4.3)
BEVACIZUMAB + CALCIUM FOLINATE + FLUOROURACIL	1 (1.6)	2 (6.1)	3 (3.2)
BEVACIZUMAB + FLUOROURACIL + FOLINIC ACID	3 (4.9)	0 (0.0)	3 (3.2)
BEVACIZUMAB + GIMERICIL W/OTERACIL POTASSIUM/TEGAFUR + IRINOTECAN	1 (1.6)	2 (6.1)	3 (3.2)
BEVACIZUMAB + GIMERICIL W/OTERACIL POTASSIUM/TEGAFUR + OXALIPLATIN	2 (3.3)	1 (3.0)	3 (3.2)
BEVACIZUMAB + FLUOROURACIL + IRINOTECAN	0 (0.0)	2 (6.1)	2 (2.1)
BEVACIZUMAB + FLUOROURACIL + MITOMYCIN	2 (3.3)	0 (0.0)	2 (2.1)
BEVACIZUMAB + IRINOTECAN + RALTITREXED	1 (1.6)	1 (3.0)	2 (2.1)
BEVACIZUMAB + OXALIPLATIN + RALTITREXED	2 (3.3)	0 (0.0)	2 (2.1)
CETUXIMAB + GIMERICIL W/OTERACIL POTASSIUM/TEGAFUR + IRINOTECAN	1 (1.6)	1 (3.0)	2 (2.1)
BEVACIZUMAB + CAPECITABINE + CISPLATIN	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.1)
CALCIUM FOLINATE + OXALIPLATIN + TEGAFUR	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.1)

	<b>TAS-102</b> <b>(N=61)</b> <b>n (%)</b>	<b>Placebo</b> <b>(N=33)</b> <b>n (%)</b>	<b>Total</b> <b>(N=94)</b> <b>n (%)</b>
CAPECITABINE + CETUXIMAB + IRINOTECAN	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.1)
CETUXIMAB + FLUOROURACIL + IRINOTECAN	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.1)
CETUXIMAB + GIMERACIL W/OTERACIL POTASSIUM/TEGAFUR + OXALIPLATIN	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.1)
CETUXIMAB + OXALIPLATIN + RALTITREXED	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.1)
BEVACIZUMAB + CALCIUM FOLINATE + FLUOROURACIL + IRINOTECAN	19 (31.1)	8 (24.2)	27 (28.7)
BEVACIZUMAB + CALCIUM FOLINATE + FLUOROURACIL + OXALIPLATIN	11 (18.0)	7 (21.2)	18 (19.1)
CALCIUM FOLINATE + CETUXIMAB + FLUOROURACIL + IRINOTECAN	7 (11.5)	7 (21.2)	14 (14.9)
BEVACIZUMAB + FLUOROURACIL + FOLINIC ACID + IRINOTECAN	6 (9.8)	0 (0.0)	6 (6.4)
BEVACIZUMAB + FLUOROURACIL + FOLINIC ACID + OXALIPLATIN	1 (1.6)	4 (12.1)	5 (5.3)
AFLIBERCEPT + CALCIUM FOLINATE + FLUOROURACIL + IRINOTECAN	1 (1.6)	3 (9.1)	4 (4.3)
CETUXIMAB + FLUOROURACIL + FOLINIC ACID + IRINOTECAN	2 (3.3)	1 (3.0)	3 (3.2)
CALCIUM FOLINATE + CETUXIMAB + FLUOROURACIL + OXALIPLATIN	1 (1.6)	1 (3.0)	2 (2.1)
CALCIUM FOLINATE + FLUOROURACIL + IRINOTECAN + NIMOTUZUMAB	1 (1.6)	1 (3.0)	2 (2.1)
ANTINEOPLASTIC AND IMMUNOMODULATING AGENTS + CALCIUM FOLINATE + FLUOROURACIL + OXALIPLATIN	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.1)
BEVACIZUMAB + CALCIUM FOLINATE + OXALIPLATIN + TEGAFUR	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.1)
BEVACIZUMAB + CALCIUM LEVOFOLINATE + FLUOROURACIL + IRINOTECAN	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.1)
BEVACIZUMAB + CALCIUM LEVOFOLINATE + FLUOROURACIL + OXALIPLATIN	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.1)
BEVACIZUMAB + FLUOROURACIL + IRINOTECAN + RALTITREXED	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.1)
CALCIUM FOLINATE + CAPECITABINE + FLUOROURACIL + IRINOTECAN	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.1)
CALCIUM FOLINATE + FLUOROURACIL + INVESTIGATIONAL DRUG + IRINOTECAN	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.1)
CALCIUM FOLINATE + FLUOROURACIL + IRINOTECAN + OXALIPLATIN	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.1)

	<b>TAS-102</b> <b>(N=61)</b> <b>n (%)</b>	<b>Placebo</b> <b>(N=33)</b> <b>n (%)</b>	<b>Total</b> <b>(N=94)</b> <b>n (%)</b>
CALCIUM FOLINATE + FLUOROURACIL + NIMOTUZUMAB + OXALIPLATIN	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.1)
CETUXIMAB + FLUOROURACIL + FOLINIC ACID + OXALIPLATIN	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.1)
CETUXIMAB + GIMERACIL W/OTERACIL POTASSIUM/TEGAFUR + IRINOTECAN + OXALIPLATIN	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.1)
FLUOROURACIL + FOLINIC ACID + INVESTIGATIONAL DRUG + IRINOTECAN	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.1)
BEVACIZUMAB + CALCIUM FOLINATE + FLUOROURACIL + IRINOTECAN + TEGAFUR	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.1)
BEVACIZUMAB + FLUOROURACIL + FOLIC ACID + IRINOTECAN + OXALIPLATIN	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.1)
Prior Systemic Therapy by Intent Category (2)			
Metastatic	61 (100.0)	33 (100.0)	94 (100.0)
CAPECITABINE Alone	15 (24.6)	5 (15.2)	20 (21.3)
CETUXIMAB Alone	3 (4.9)	5 (15.2)	8 (8.5)
PANITUMUMAB Alone	5 (8.2)	2 (6.1)	7 (7.4)
BEVACIZUMAB Alone	4 (6.6)	2 (6.1)	6 (6.4)
IRINOTECAN Alone	2 (3.3)	3 (9.1)	5 (5.3)
GIMERACIL W/OTERACIL POTASSIUM/TEGAFUR Alone	2 (3.3)	2 (6.1)	4 (4.3)
REGORAFENIB Alone	3 (4.9)	1 (3.0)	4 (4.3)
PROTEIN KINASE INHIBITORS Alone	1 (1.6)	2 (6.1)	3 (3.2)
FLUOROURACIL Alone	1 (1.6)	1 (3.0)	2 (2.1)
INVESTIGATIONAL DRUG Alone	2 (3.3)	0 (0.0)	2 (2.1)
OTHER ANTINEOPLASTIC AGENTS Alone	1 (1.6)	1 (3.0)	2 (2.1)
RALTITREXED Alone	2 (3.3)	0 (0.0)	2 (2.1)
ERLOTINIB Alone	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.1)
TEGAFUR Alone	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.1)
CAPECITABINE + OXALIPLATIN	13 (21.3)	4 (12.1)	17 (18.1)
BEVACIZUMAB + CAPECITABINE	8 (13.1)	5 (15.2)	13 (13.8)
CETUXIMAB + IRINOTECAN	7 (11.5)	4 (12.1)	11 (11.7)
BEVACIZUMAB + IRINOTECAN	4 (6.6)	3 (9.1)	7 (7.4)

	<b>TAS-102</b> <b>(N=61)</b> <b>n (%)</b>	<b>Placebo</b> <b>(N=33)</b> <b>n (%)</b>	<b>Total</b> <b>(N=94)</b> <b>n (%)</b>
CAPECITABINE + IRINOTECAN	4 (6.6)	0 (0.0)	4 (4.3)
GIMERICIL W/OTERACIL POTASSIUM/TEGAFUR + OXALIPLATIN	4 (6.6)	0 (0.0)	4 (4.3)
CAPECITABINE + CETUXIMAB	3 (4.9)	0 (0.0)	3 (3.2)
OXALIPLATIN + RALTITREXED	2 (3.3)	1 (3.0)	3 (3.2)
BEVACIZUMAB + FLUOROURACIL	1 (1.6)	1 (3.0)	2 (2.1)
BEVACIZUMAB + GIMERICIL W/OTERACIL POTASSIUM/TEGAFUR	2 (3.3)	0 (0.0)	2 (2.1)
CALCIUM FOLINATE + FLUOROURACIL	2 (3.3)	0 (0.0)	2 (2.1)
FLUOROURACIL + OXALIPLATIN	1 (1.6)	1 (3.0)	2 (2.1)
GIMERICIL W/OTERACIL POTASSIUM/TEGAFUR + IRINOTECAN	1 (1.6)	1 (3.0)	2 (2.1)
IRINOTECAN + RALTITREXED	1 (1.6)	1 (3.0)	2 (2.1)
ANTINEOPLASTIC AND IMMUNOMODULATING AGENTS + GIMERICIL W/OTERACIL POTASSIUM/TEGAFUR	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.1)
BEVACIZUMAB + PEMETREXED	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.1)
BEVACIZUMAB + RALTITREXED	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.1)
BEVACIZUMAB + TEGAFUR	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.1)
CETUXIMAB + IRINOTECAN HYDROCHLORIDE	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.1)
CETUXIMAB + OXALIPLATIN	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.1)
CETUXIMAB + RALTITREXED	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.1)
DOCETAXEL + OXALIPLATIN	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.1)
FLUOROURACIL + MITOMYCIN	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.1)
GIMERICIL W/OTERACIL POTASSIUM/TEGAFUR + RALTITREXED	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.1)
CALCIUM FOLINATE + FLUOROURACIL + IRINOTECAN	11 (18.0)	8 (24.2)	19 (20.2)
BEVACIZUMAB + CAPECITABINE + OXALIPLATIN	11 (18.0)	7 (21.2)	18 (19.1)
FLUOROURACIL + FOLINIC ACID + IRINOTECAN	8 (13.1)	5 (15.2)	13 (13.8)
CALCIUM FOLINATE + FLUOROURACIL + OXALIPLATIN	9 (14.8)	2 (6.1)	11 (11.7)
BEVACIZUMAB + CAPECITABINE + IRINOTECAN	3 (4.9)	2 (6.1)	5 (5.3)
FLUOROURACIL + FOLINIC ACID + OXALIPLATIN	5 (8.2)	0 (0.0)	5 (5.3)
CAPECITABINE + CETUXIMAB + OXALIPLATIN	2 (3.3)	2 (6.1)	4 (4.3)
BEVACIZUMAB + CALCIUM FOLINATE + FLUOROURACIL	1 (1.6)	2 (6.1)	3 (3.2)
BEVACIZUMAB + FLUOROURACIL + FOLINIC ACID	3 (4.9)	0 (0.0)	3 (3.2)
BEVACIZUMAB + GIMERICIL W/OTERACIL POTASSIUM/TEGAFUR + IRINOTECAN	1 (1.6)	2 (6.1)	3 (3.2)

	<b>TAS-102</b> <b>(N=61)</b> <b>n (%)</b>	<b>Placebo</b> <b>(N=33)</b> <b>n (%)</b>	<b>Total</b> <b>(N=94)</b> <b>n (%)</b>
BEVACIZUMAB + GIMERICIL W/OTERACIL POTASSIUM/TEGAFUR + OXALIPLATIN	2 (3.3)	1 (3.0)	3 (3.2)
BEVACIZUMAB + FLUOROURACIL + IRINOTECAN	0 (0.0)	2 (6.1)	2 (2.1)
BEVACIZUMAB + FLUOROURACIL + MITOMYCIN	2 (3.3)	0 (0.0)	2 (2.1)
BEVACIZUMAB + IRINOTECAN + RALTITREXED	1 (1.6)	1 (3.0)	2 (2.1)
BEVACIZUMAB + OXALIPLATIN + RALTITREXED	2 (3.3)	0 (0.0)	2 (2.1)
CETUXIMAB + GIMERICIL W/OTERACIL POTASSIUM/TEGAFUR + IRINOTECAN	1 (1.6)	1 (3.0)	2 (2.1)
BEVACIZUMAB + CAPECITABINE + CISPLATIN	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.1)
CAPECITABINE + CETUXIMAB + IRINOTECAN	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.1)
CETUXIMAB + FLUOROURACIL + IRINOTECAN	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.1)
CETUXIMAB + GIMERICIL W/OTERACIL POTASSIUM/TEGAFUR + OXALIPLATIN	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.1)
CETUXIMAB + OXALIPLATIN + RALTITREXED	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.1)
FLUOROURACIL + NIMOTUZUMAB + OXALIPLATIN	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.1)
BEVACIZUMAB + CALCIUM FOLINATE + FLUOROURACIL + IRINOTECAN	18 (29.5)	8 (24.2)	26 (27.7)
BEVACIZUMAB + CALCIUM FOLINATE + FLUOROURACIL + OXALIPLATIN	10 (16.4)	7 (21.2)	17 (18.1)
CALCIUM FOLINATE + CETUXIMAB + FLUOROURACIL + IRINOTECAN	5 (8.2)	7 (21.2)	12 (12.8)
BEVACIZUMAB + FLUOROURACIL + FOLINIC ACID + IRINOTECAN	6 (9.8)	0 (0.0)	6 (6.4)
AFLIBERCEPT + CALCIUM FOLINATE + FLUOROURACIL + IRINOTECAN	1 (1.6)	3 (9.1)	4 (4.3)
BEVACIZUMAB + FLUOROURACIL + FOLINIC ACID + OXALIPLATIN	1 (1.6)	3 (9.1)	4 (4.3)
CETUXIMAB + FLUOROURACIL + FOLINIC ACID + IRINOTECAN	2 (3.3)	1 (3.0)	3 (3.2)
CALCIUM FOLINATE + FLUOROURACIL + IRINOTECAN + NIMOTUZUMAB	1 (1.6)	1 (3.0)	2 (2.1)
ANTINEOPLASTIC AND IMMUNOMODULATING AGENTS + CALCIUM FOLINATE + FLUOROURACIL + OXALIPLATIN	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.1)
BEVACIZUMAB + CALCIUM FOLINATE + OXALIPLATIN + TEGAFUR	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.1)
BEVACIZUMAB + CALCIUM LEVOFOLINATE + FLUOROURACIL + IRINOTECAN	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.1)



	<b>TAS-102</b> <b>(N=61)</b> <b>n (%)</b>	<b>Placebo</b> <b>(N=33)</b> <b>n (%)</b>	<b>Total</b> <b>(N=94)</b> <b>n (%)</b>
BEVACIZUMAB + CALCIUM LEVOFOLINATE + FLUOROURACIL + OXALIPLATIN	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.1)
BEVACIZUMAB + FLUOROURACIL + IRINOTECAN + RALTITREXED	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.1)
CALCIUM FOLINATE + CAPECITABINE + FLUOROURACIL + IRINOTECAN	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.1)
CALCIUM FOLINATE + CETUXIMAB + FLUOROURACIL + OXALIPLATIN	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.1)
CALCIUM FOLINATE + FLUOROURACIL + INVESTIGATIONAL DRUG + IRINOTECAN	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.1)
CALCIUM FOLINATE + FLUOROURACIL + IRINOTECAN + OXALIPLATIN	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.1)
CETUXIMAB + GIMERICIL W/OTERICIL POTASSIUM/TEGAFUR + IRINOTECAN + OXALIPLATIN	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.1)
FLUOROURACIL + FOLINIC ACID + INVESTIGATIONAL DRUG + IRINOTECAN	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.1)
BEVACIZUMAB + CALCIUM FOLINATE + FLUOROURACIL + IRINOTECAN + TEGAFUR	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.1)
BEVACIZUMAB + FLUOROURACIL + FOLIC ACID + IRINOTECAN + OXALIPLATIN	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.1)
Adjuvant/Neoadjuvant	32 (52.5)	19 (57.6)	51 (54.3)
CAPECITABINE Alone	4 (6.6)	1 (3.0)	5 (5.3)
FLUOROURACIL Alone	1 (1.6)	1 (3.0)	2 (2.1)
BEVACIZUMAB Alone	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.1)
CALCIUM FOLINATE Alone	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.1)
CAPECITABINE + OXALIPLATIN	11 (18.0)	7 (21.2)	18 (19.1)
CALCIUM FOLINATE + FLUOROURACIL	1 (1.6)	1 (3.0)	2 (2.1)
FLUOROURACIL + FOLINIC ACID	2 (3.3)	0 (0.0)	2 (2.1)
BEVACIZUMAB + CAPECITABINE	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.1)
FLOXURIDINE + IRINOTECAN HYDROCHLORIDE	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.1)
FLUOROURACIL + MITOMYCIN	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.1)
CALCIUM FOLINATE + FLUOROURACIL + OXALIPLATIN	6 (9.8)	8 (24.2)	14 (14.9)
FLUOROURACIL + FOLINIC ACID + OXALIPLATIN	4 (6.6)	1 (3.0)	5 (5.3)
BEVACIZUMAB + CAPECITABINE + OXALIPLATIN	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.1)

	<b>TAS-102</b> <b>(N=61)</b> <b>n (%)</b>	<b>Placebo</b> <b>(N=33)</b> <b>n (%)</b>	<b>Total</b> <b>(N=94)</b> <b>n (%)</b>
CALCIUM FOLINATE + CETUXIMAB + FLUOROURACIL	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.1)
CALCIUM FOLINATE + OXALIPLATIN + TEGAFUR	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.1)
FLUOROURACIL + FOLINIC ACID + IRINOTECAN	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.1)
BEVACIZUMAB + CALCIUM FOLINATE + FLUOROURACIL + OXALIPLATIN	1 (1.6)	1 (3.0)	2 (2.1)
CALCIUM FOLINATE + CETUXIMAB + FLUOROURACIL + IRINOTECAN	2 (3.3)	0 (0.0)	2 (2.1)
BEVACIZUMAB + CALCIUM FOLINATE + FLUOROURACIL + IRINOTECAN	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.1)
BEVACIZUMAB + FLUOROURACIL + FOLINIC ACID + OXALIPLATIN	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.1)
CETUXIMAB + FLUOROURACIL + FOLINIC ACID + OXALIPLATIN	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.1)
Reason for Discontinuation (1)			
Toxicity	29 (47.5)	18 (54.5)	47 (50.0)
Radiological Progression	61 (100.0)	32 (97.0)	93 (98.9)
Clinical Progression	3 (4.9)	3 (9.1)	6 (6.4)
Completed Chemotherapy	22 (36.1)	15 (45.5)	37 (39.4)
Recurrence	2 (3.3)	3 (9.1)	5 (5.3)
Other	17 (27.9)	10 (30.3)	27 (28.7)

*The ITT Modified population contains all subjects in the ITT population who have:*

*- Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Aflibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Aflibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*

*- Mutant Type KRAS and have been pretreated with Aflibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*

*(1) Patients with multiple levels were counted in each applicable category.*

*(2) Patients need more than one site in metastatic site and adjuvant/neoadjuvant.*

*Prior Systemic Therapy was based on WHO Drugs Preferred Terms.*

## Anhang 4: Anti-Tumor-Behandlung nach Studienende der Studie RECOURSE

Parameter	TAS-102 (N=534) n (%)	Placebo (N=266) n (%)	Total (N=800) n (%)
Surgery	6 (1.1)	5 (1.9)	11 (1.4)
Surgery or Systemic Anti-Cancer Therapy	246 (46.1)	119 (44.7)	365 (45.6)
Radiotherapy	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Any Systemic Therapy	244 (45.7)	115 (43.2)	359 (44.9)
Number of prior regimens			
1	177 (33.1)	83 (31.2)	260 (32.5)
2	48 (9.0)	26 (9.8)	74 (9.3)
≥3	19 (3.6)	6 (2.3)	25 (3.1)
Any Regimen Containing Regorafenib	96 (18.0)	42 (15.8)	138 (17.3)
All Regimen Contained No Regorafenib	148 (27.7)	73 (27.4)	221 (27.6)
Agents Administred in First Regimen Received			
Aflibercept + Fluorouracil Sodium + Irinotecan	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
Aflibercept + Folinic Acid + Fluorouracil + Irinotecan	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
All Other Therapeutic Products	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
Bevacizumab + Calcium Levofolinate + Fluorouracil	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
Bevacizumab + Capecitabine	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
Bevacizumab + Oxaliplatin + Calcium Levofolinate + Fluorouracil	2 (0.4)	1 (0.4)	3 (0.4)
Bevacizumab + Oxaliplatin + Capecitabine	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
Cabazitaxel	1 (0.2)	1 (0.4)	2 (0.3)
Calcium Folate + Oxaliplatin + Fluorouracil	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
Calcium Levofolinate + Bevacizumab + Oxaliplatin + Fluorouracil	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)

<b>Parameter</b>	<b>TAS-102 (N=534) n (%)</b>	<b>Placebo (N=266) n (%)</b>	<b>Total (N=800) n (%)</b>
Calcium Levofolinate + Fluorouracil + Oxaliplatin	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
Calcium Levofolinate + Oxaliplatin + Fluorouracil	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
Capecitabine	9 (1.7)	5 (1.9)	14 (1.8)
Capecitabine + Bevacizumab + Oxaliplatin	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
Capecitabine + Mitomycin	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.3)
Capecitabine + Oxaliplatin	5 (0.9)	2 (0.8)	7 (0.9)
Cetuximab	2 (0.4)	1 (0.4)	3 (0.4)
Cetuximab + Irinotecan	4 (0.7)	0 (0.0)	4 (0.5)
Cetuximab + Irinotecan Hydrochloride	4 (0.7)	0 (0.0)	4 (0.5)
Cisplatin	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
Combinations Of Antineoplastic Agents + Oxaliplatin	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
Dacarbazine	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
Dasatinib	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
Denosumab	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
Fluorouracil	5 (0.9)	0 (0.0)	5 (0.6)
Fluorouracil + Calcium Folate + Oxaliplatin	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
Fluorouracil + Calcium Levofolinate + Oxaliplatin + Bevacizumab	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
Fluorouracil + Folinic Acid	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
Fluorouracil + Folinic Acid + Irinotecan	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
Fluorouracil + Folinic Acid + Oxaliplatin	1 (0.2)	1 (0.4)	2 (0.3)
Fluorouracil + Irinotecan + Calcium Levofolinate + Bevacizumab	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
Fluorouracil + Irinotecan + Folinic Acid	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
Fluorouracil + Irinotecan + Panitumumab	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
Fluorouracil + Mitomycin	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
Fluorouracil + Oxaliplatin	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
Fluorouracil + Oxaliplatin + Calcium Levofolinate	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.3)
Fluorouracil + Oxaliplatin + Calcium Levofolinate + Bevacizumab	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
Fluorouracil + Oxaliplatin + Folinic Acid	4 (0.7)	0 (0.0)	4 (0.5)
Fluorouracil W/Calcium Folate/Oxaliplatin + Bevacizumab	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
Fluorouracil W/Folinic Acid/Irinotecan + Aflibercept	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
Fluorouracil W/Folinic Acid/Irinotecan + Bevacizumab	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
Folinic Acid + Fluorouracil + Irinotecan + Bevacizumab	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)

<b>Parameter</b>	<b>TAS-102 (N=534) n (%)</b>	<b>Placebo (N=266) n (%)</b>	<b>Total (N=800) n (%)</b>
Folinic Acid + Fluorouracil + Oxaliplatin	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
Ganitumab + Investigational Drug	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
Gemcitabine	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
Gemcitabine + Capecitabine	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
Gimeracil W/Oteracil Potassium/Tegafur	4 (0.7)	3 (1.1)	7 (0.9)
Gimeracil W/Oteracil Potassium/Tegafur + Bevacizumab	1 (0.2)	1 (0.4)	2 (0.3)
Gimeracil W/Oteracil Potassium/Tegafur + Cetuximab	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
Gimeracil W/Oteracil Potassium/Tegafur + Irinotecan	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
Gimeracil W/Oteracil Potassium/Tegafur + Irinotecan + Bevacizumab	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
Gimeracil W/Oteracil Potassium/Tegafur + Irinotecan Hydrochloride	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
Gimeracil W/Oteracil Potassium/Tegafur + Oxaliplatin	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
Gimeracil W/Oteracil Potassium/Tegafur + Oxaliplatin + Bevacizumab	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.3)
Gimeracil W/Oteracil Potassium/Tegafur + Panitumumab	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
Investigational Drug	23 (4.3)	14 (5.3)	37 (4.6)
Irinotecan	5 (0.9)	1 (0.4)	6 (0.8)
Irinotecan + Bevacizumab	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.3)
Irinotecan + Calcium Folate + Fluorouracil	2 (0.4)	1 (0.4)	3 (0.4)
Irinotecan + Calcium Levofolinate + Fluorouracil	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
Irinotecan + Cetuximab	4 (0.7)	1 (0.4)	5 (0.6)
Irinotecan + Cetuximab + Investigational Drug	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
Irinotecan + Folinic Acid + Fluorouracil + Cetuximab	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
Irinotecan + Investigational Drug	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
Irinotecan + Oxaliplatin	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
Irinotecan + Panitumumab	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
Irinotecan + Ziv-Aflibercept	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
Irinotecan Hydrochloride + Cetuximab	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
Irinotecan Hydrochloride + Fluorouracil + Panitumumab	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
Miriplatin	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
Mitomycin	1 (0.2)	1 (0.4)	2 (0.3)
Mitomycin + Capecitabine	2 (0.4)	1 (0.4)	3 (0.4)
Mitomycin + Epirubicin	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
Mitomycin + Fluorouracil + Folinic Acid	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.3)

Parameter	TAS-102 (N=534) n (%)	Placebo (N=266) n (%)	Total (N=800) n (%)
Mitomycin + Irinotecan	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
Mitomycin + Levofolinic Acid + Fluorouracil	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
Mitomycin + Raltitrexed	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
Other Antineoplastic Agents	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
Other Therapeutic Radiopharmaceuticals	22 (4.1)	12 (4.5)	34 (4.3)
Oxaliplatin + Aflibercept + Fluorouracil + Folic Acid	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
Oxaliplatin + Bevacizumab + Capecitabine	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
Oxaliplatin + Calcium Folate + Fluorouracil	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.3)
Oxaliplatin + Calcium Folate + Fluorouracil + Bevacizumab	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
Oxaliplatin + Calcium Levofolinate + Fluorouracil	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
Oxaliplatin + Calcium Levofolinate + Fluorouracil + Bevacizumab	0 (0.0)	2 (0.8)	2 (0.3)
Oxaliplatin + Capecitabine	1 (0.2)	2 (0.8)	3 (0.4)
Oxaliplatin + Capecitabine + Bevacizumab	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.3)
Oxaliplatin + Fluorouracil	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
Oxaliplatin + Fluorouracil + Calcium Levofolinate	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.3)
Oxaliplatin + Fluorouracil + Folinic Acid	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
Oxaliplatin + Folinic Acid + Fluorouracil	0 (0.0)	3 (1.1)	3 (0.4)
Oxaliplatin + Gimeracil W/Oteracil Potassium/Tegafur + Bevacizumab	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
Panitumumab	8 (1.5)	0 (0.0)	8 (1.0)
Panitumumab + Calcium Folate + Fluorouracil	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
Panitumumab + Capecitabine	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
Panitumumab + Gimeracil W/Oteracil Potassium/Tegafur	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
Panitumumab + Irinotecan	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
Pimasertib	0 (0.0)	1 (0.4)	1 (0.1)
Raltitrexed	0 (0.0)	2 (0.8)	2 (0.3)
Regorafenib	71 (13.3)	33 (12.4)	104 (13.0)
Resminostat	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
Sorafenib	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
Temozolomide	2 (0.4)	0 (0.0)	2 (0.3)
Therapeutic Radiopharmaceuticals	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)

<b>Parameter</b>	<b>TAS-102 (N=534) n (%)</b>	<b>Placebo (N=266) n (%)</b>	<b>Total (N=800) n (%)</b>
Uftoral + Calcium Levofolinate	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)
Zoledronic Acid	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.1)

## Anhang 5: Anti-Tumor-Behandlung nach Studienende in der mITT-Population der Studie TERRA

	TAS-102 (N=61) n (%)	Placebo (N=33) n (%)	Total (N=94) n (%)
Post Anti-Cancer Therapy			
No	41 (67.2)	22 (66.7)	63 (67.0)
Yes	20 (32.8)	11 (33.3)	31 (33.0)
Number of Post Regimens			
1	16 (26.2)	6 (18.2)	22 (23.4)
2	2 (3.3)	2 (6.1)	4 (4.3)
≥3	2 (3.3)	3 (9.1)	5 (5.3)
Post Systemic Therapy			
INVESTIGATIONAL DRUG Alone	5 (8.2)	0 (0.0)	5 (5.3)
REGORAFENIB Alone	3 (4.9)	1 (3.0)	4 (4.3)
OTHER ANTINEOPLASTIC AGENTS Alone	2 (3.3)	1 (3.0)	3 (3.2)
PROTEIN KINASE INHIBITORS Alone	3 (4.9)	0 (0.0)	3 (3.2)
GIMERACIL W/OTERACIL POTASSIUM/TEGAFUR Alone	1 (1.6)	1 (3.0)	2 (2.1)
ANTINEOPLASTIC AGENTS Alone	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.1)
AXITINIB Alone	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.1)
BEVACIZUMAB Alone	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.1)
CAPECITABINE Alone	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.1)
CETUXIMAB Alone	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.1)
CISPLATIN Alone	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.1)
IRINOTECAN Alone	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.1)
PACLITAXEL LIPOSOME Alone	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.1)
RALTITREXED Alone	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.1)
CETUXIMAB + IRINOTECAN	1 (1.6)	1 (3.0)	2 (2.1)
OXALIPLATIN + RALTITREXED	1 (1.6)	1 (3.0)	2 (2.1)
BEVACIZUMAB + FLUOROURACIL	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.1)
BEVACIZUMAB + LOBAPLATIN	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.1)



	<b>TAS-102</b> <b>(N=61)</b> <b>n (%)</b>	<b>Placebo</b> <b>(N=33)</b> <b>n (%)</b>	<b>Total</b> <b>(N=94)</b> <b>n (%)</b>
BEVACIZUMAB + RALTITREXED	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.1)
ENDOSTATIN + GIMERACIL W/OTERACIL POTASSIUM/TEGAFUR	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.1)
FLUOROURACIL + FOLINIC ACID	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.1)
IRINOTECAN + VINORELBINE	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.1)
BEVACIZUMAB + FLUOROURACIL + FOLINIC ACID	2 (3.3)	0 (0.0)	2 (2.1)
BEVACIZUMAB + CAPECITABINE + OXALIPLATIN	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.1)
BEVACIZUMAB + FLUOROURACIL + LOBAPLATIN	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.1)
BEVACIZUMAB + OXALIPLATIN + RALTITREXED	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.1)
FLUOROURACIL + FOLINIC ACID + IRINOTECAN	1 (1.6)	0 (0.0)	1 (1.1)
FLUOROURACIL + FOLINIC ACID + OXALIPLATIN	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.1)
BEVACIZUMAB + CALCIUM FOLINATE + FLUOROURACIL + OXALIPLATIN	0 (0.0)	1 (3.0)	1 (1.1)

*The ITT Modified population contains all subjects in the ITT population who have:*

- *Wild Type KRAS and have been pretreated with one of the following combinations: (Cetuximab + Afibercept) or (Cetuximab + Bevacizumab) or (Cetuximab + Ramucirumab) or (Panitumumab + Afibercept) or (Panitumumab + Bevacizumab) or (Panitumumab + Ramucirumab)*
- *Mutant Type KRAS and have been pretreated with Afibercept, Bevacizumab or Ramucirumab*
- *Post Systemic Therapy was based on WHO Drugs Preferred Terms.*

**Anhang 6: Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie der krankheitsbezogenen Symptomlast gemessen an den Skalen des EORTC-QLQ-C30 und der EQ-5D VAS gegenüber Baseline nach Zyklen**

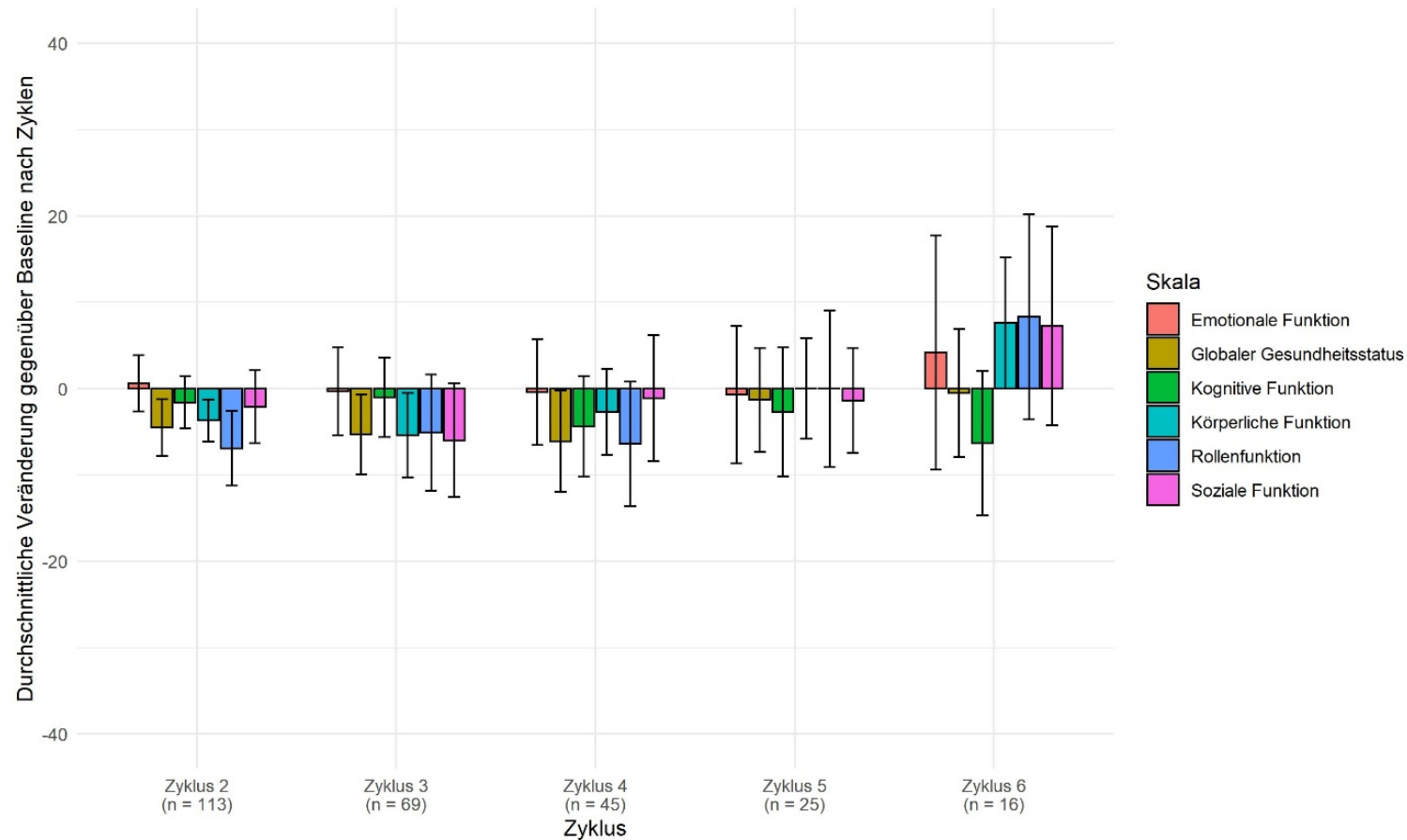


Abbildung 3: Durchschnittliche Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen an den Skalen des EORTC-QLQ-C30 (Globaler Gesundheitszustand und Funktionsskalen) im Vergleich zu Baseline unter der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC

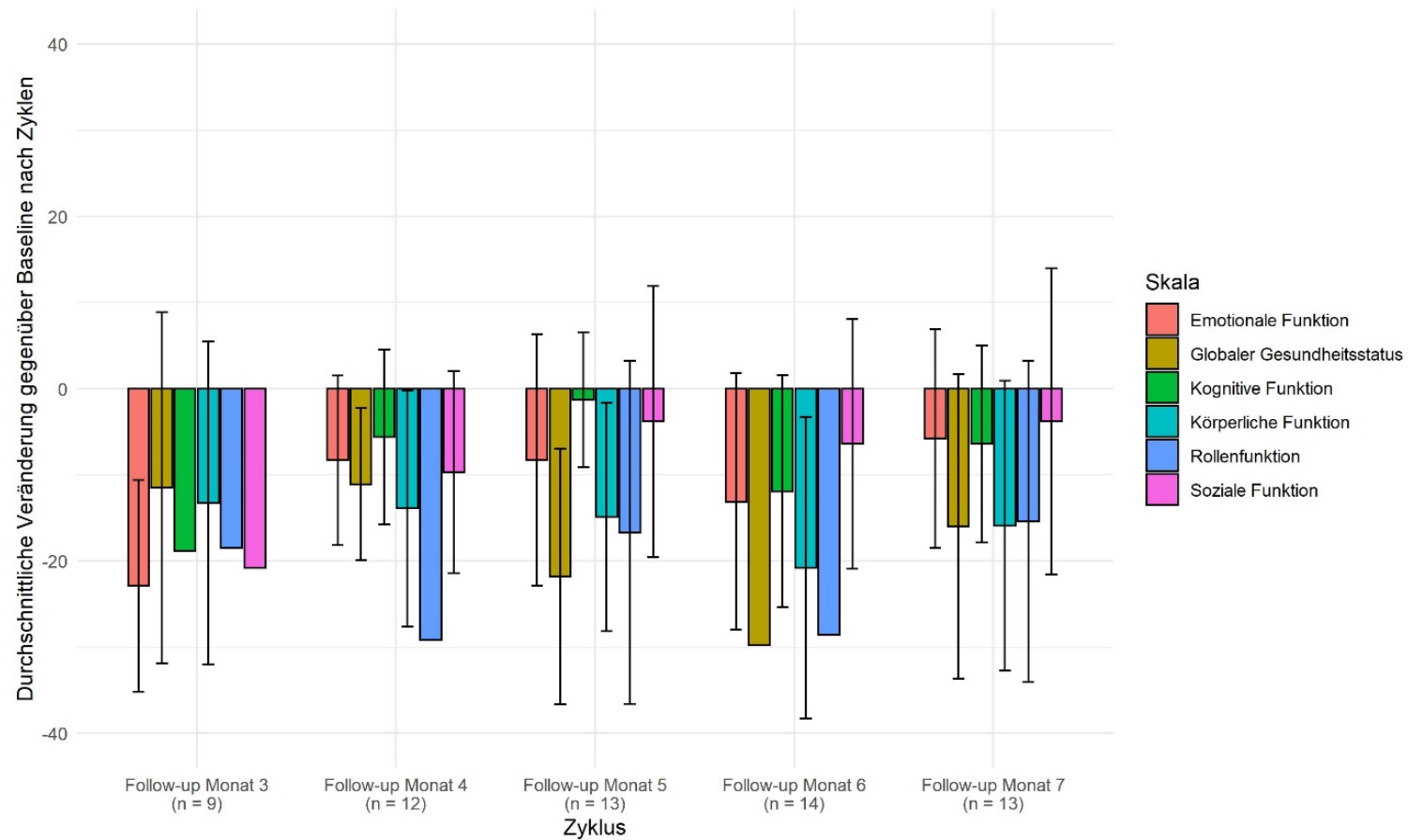


Abbildung 4: Durchschnittliche Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen an den Skalen des EORTC-QLQ-C30 (Globaler Gesundheitszustand und Funktionsskalen) im Vergleich zu Baseline während des Follow-Up Zeitraums

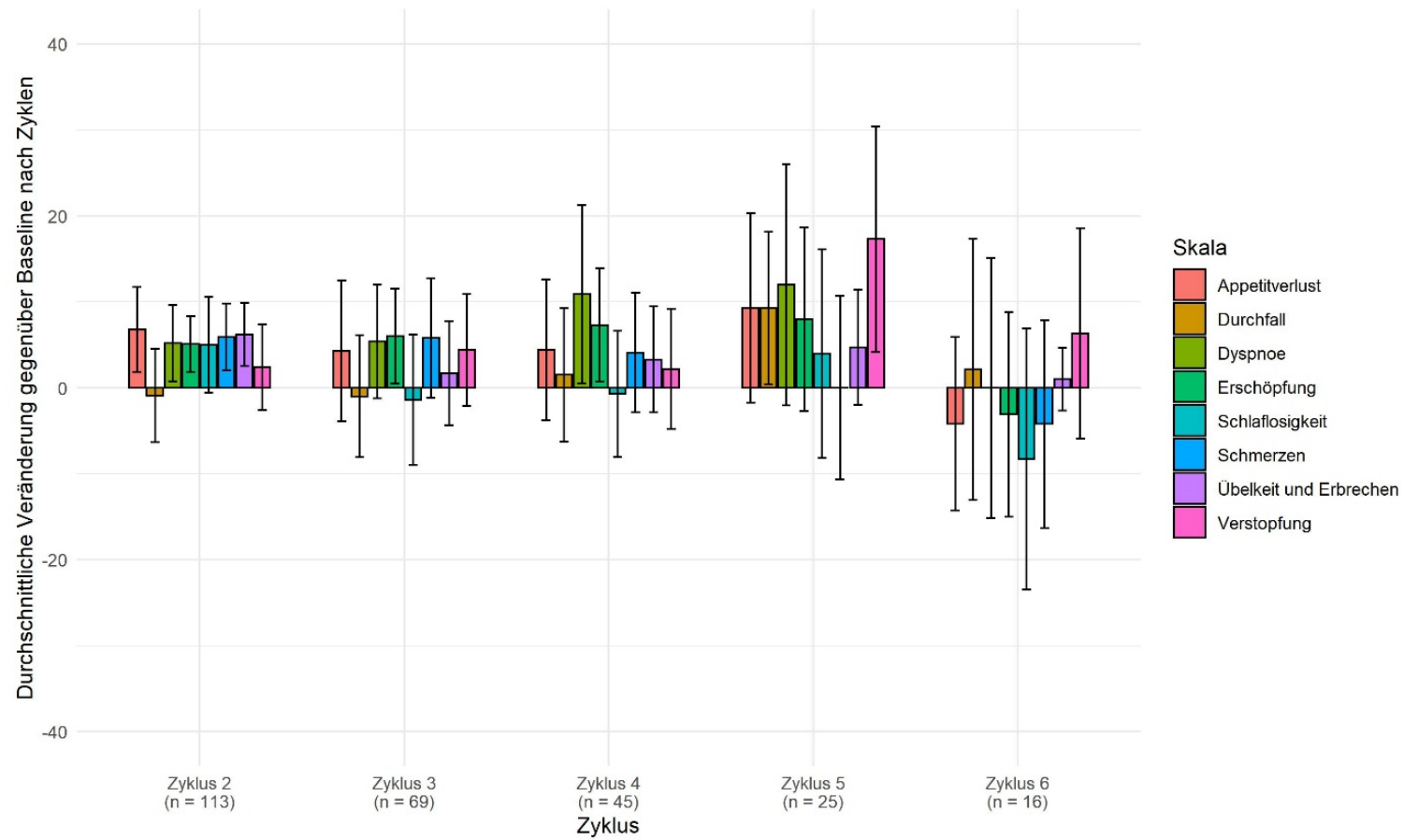


Abbildung 5: Durchschnittliche Veränderung der krankheitsbezogenen Symptomatik gemessen an den Skalen des EORTC-QLQ-C30 (Symptomskalen) im Vergleich zu Baseline unter der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC

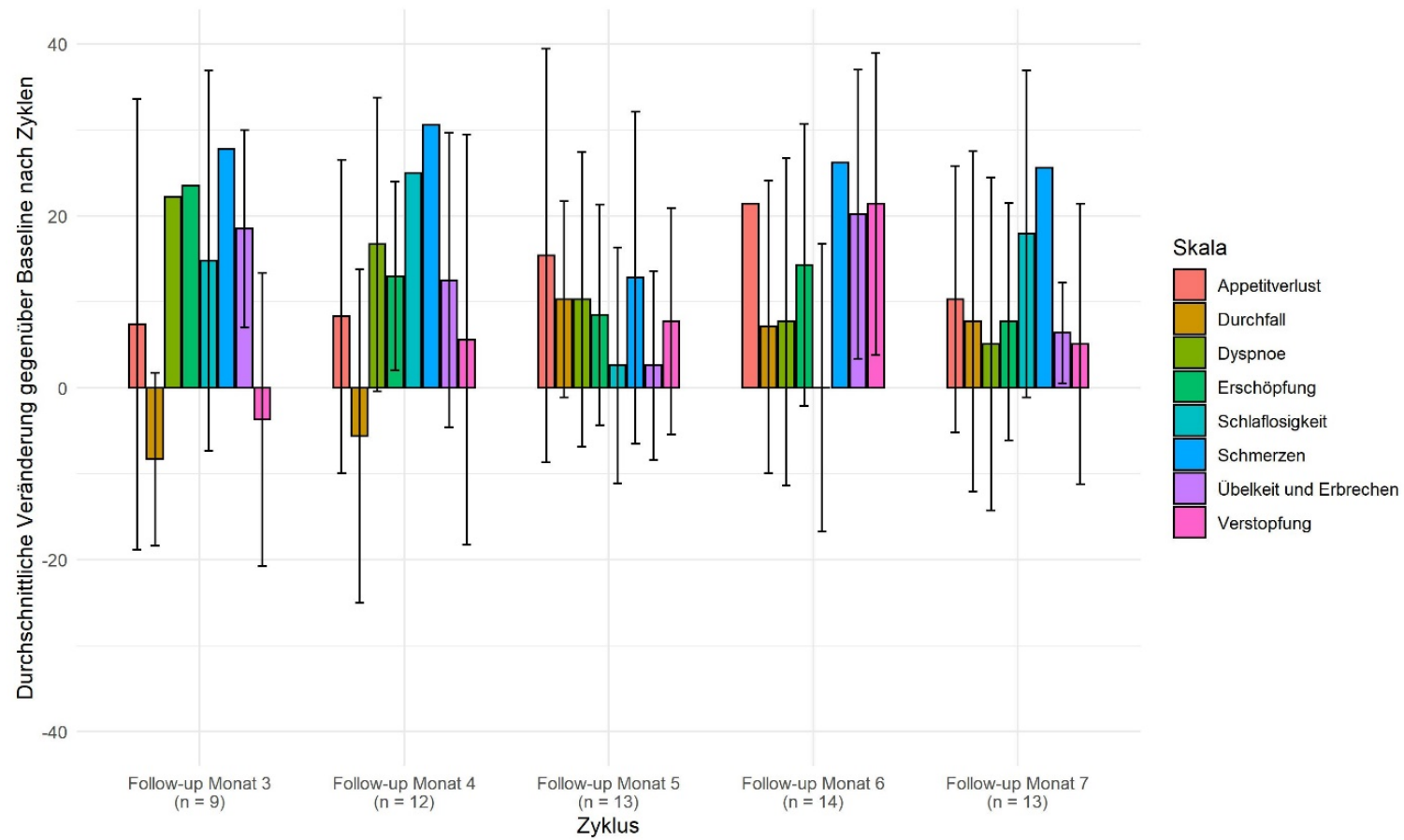


Abbildung 6: Durchschnittliche Veränderung der krankheitsbezogenen Symptomatik gemessen an den Skalen des EORTC-QLQ-C30 (Symptomskalen) im Vergleich zu Baseline während des Follow-Up Zeitraums

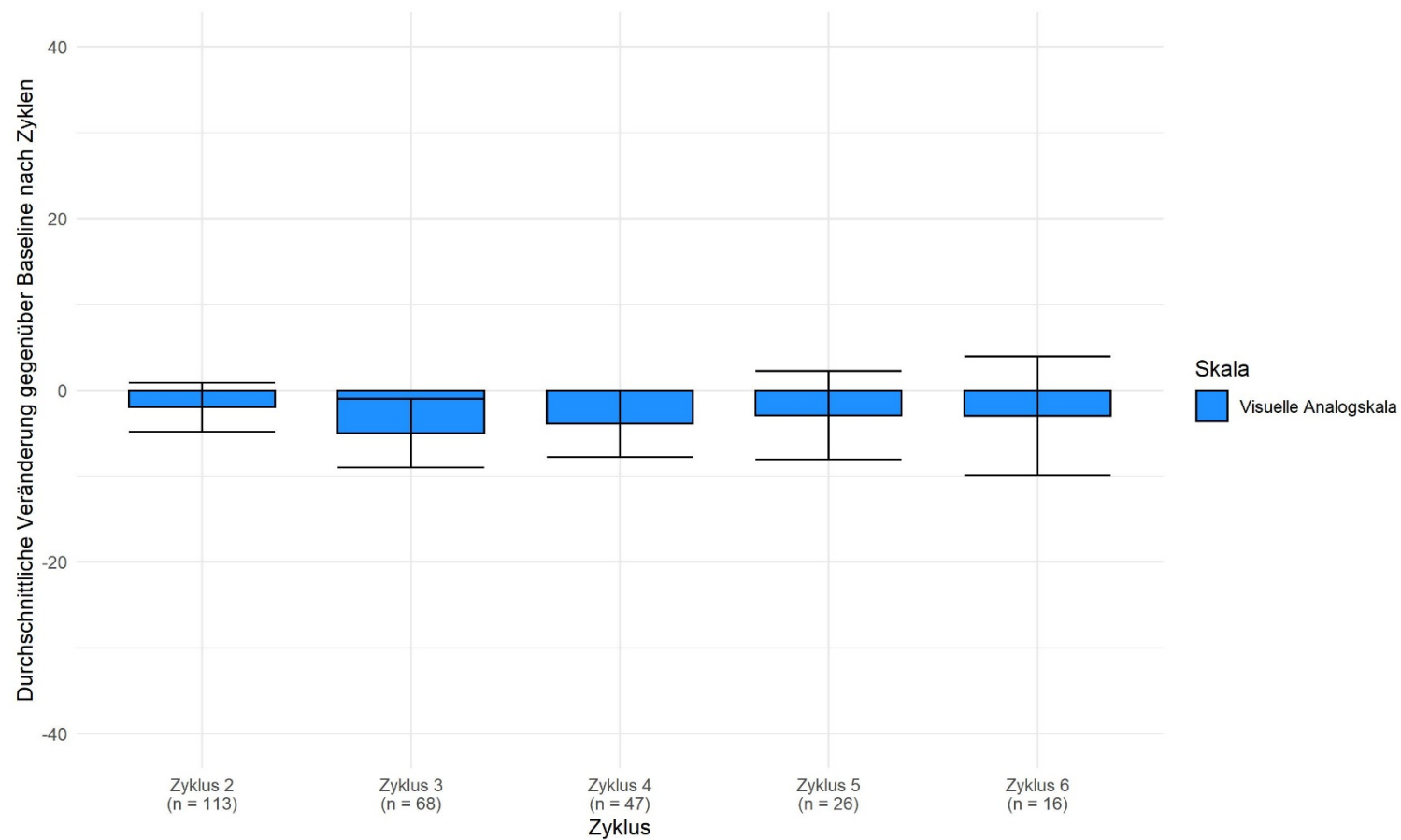


Abbildung 7: Durchschnittliche Veränderung der krankheitsbezogenen Symptomatik gemessen an der EQ-5D VAS im Vergleich zu Baseline unter der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC

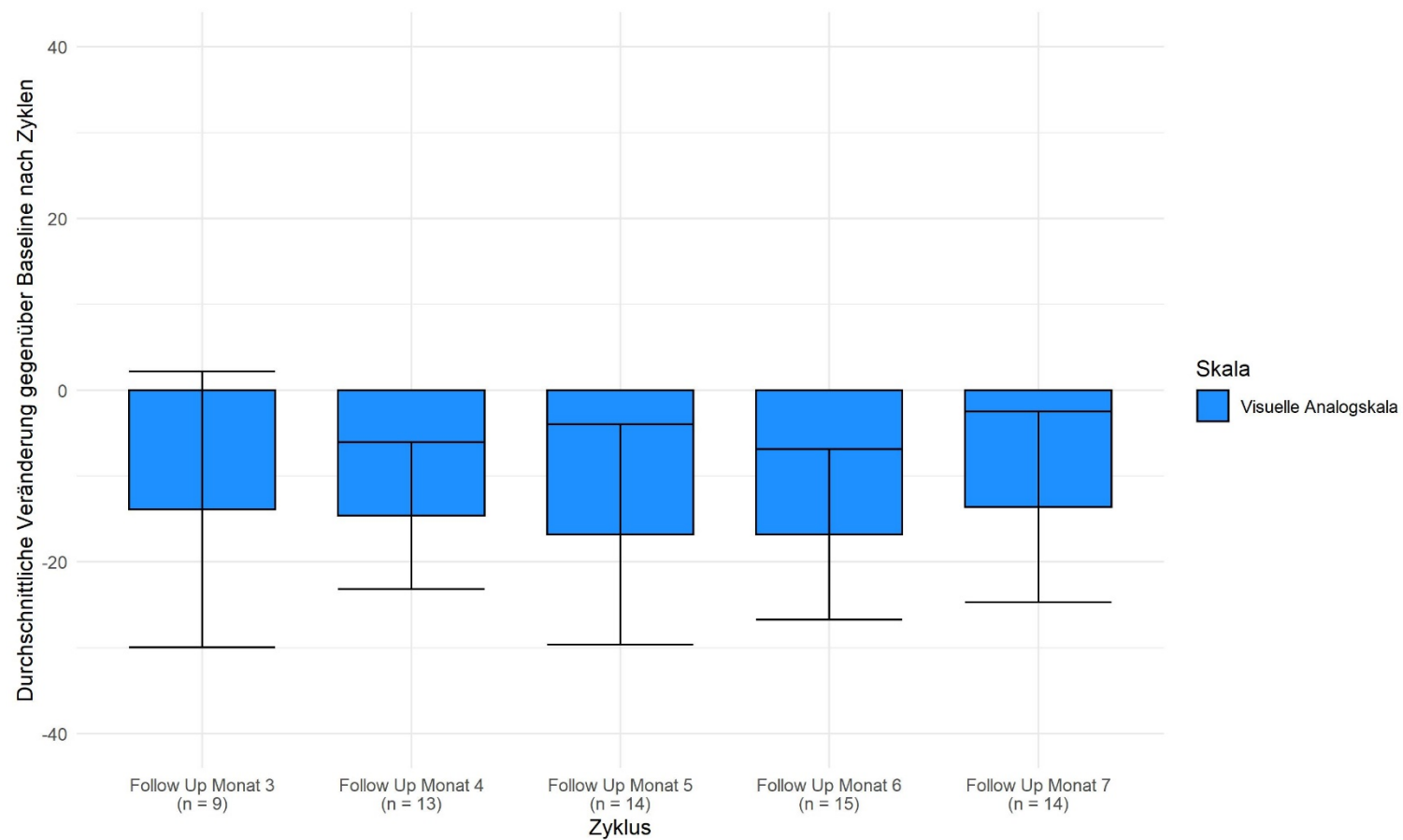


Abbildung 8: Durchschnittliche Veränderung der krankheitsbezogenen Symptomatik gemessen an der EQ-5D VAS im Vergleich zu Baseline während des Follow-Up Zeitraums

## Anhang 7: Verlaufsgrafiken der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30

Graphic 14.2.2.4.7.2 EORTC QLQ-C30 - fatigue - score - method: "btf"

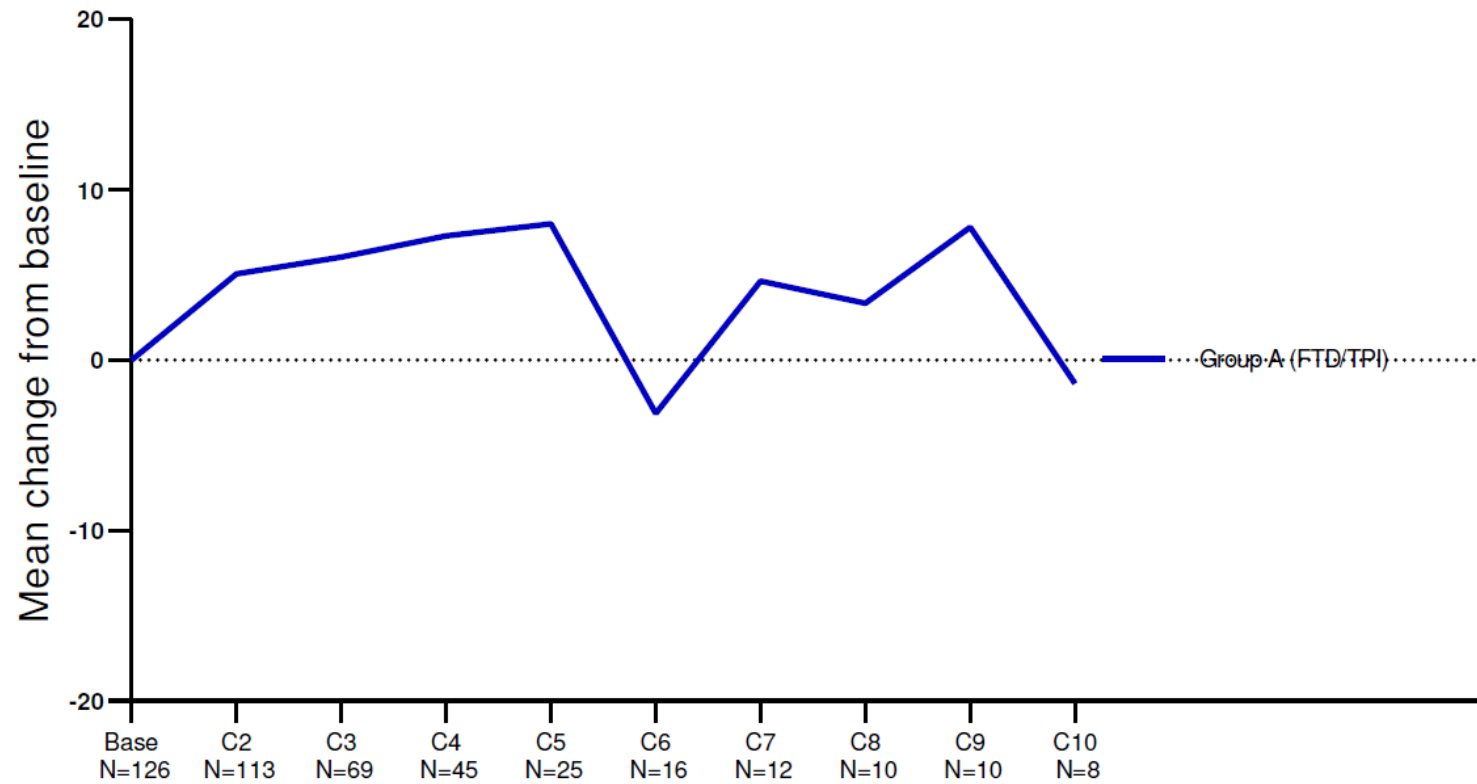


Abbildung 9: Verlauf der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30 für die FAS-C30-Population



Graphic 14.2.2.4.8.2 EORTC QLQ-C30 - nausea and vomiting - score - method: "btf"

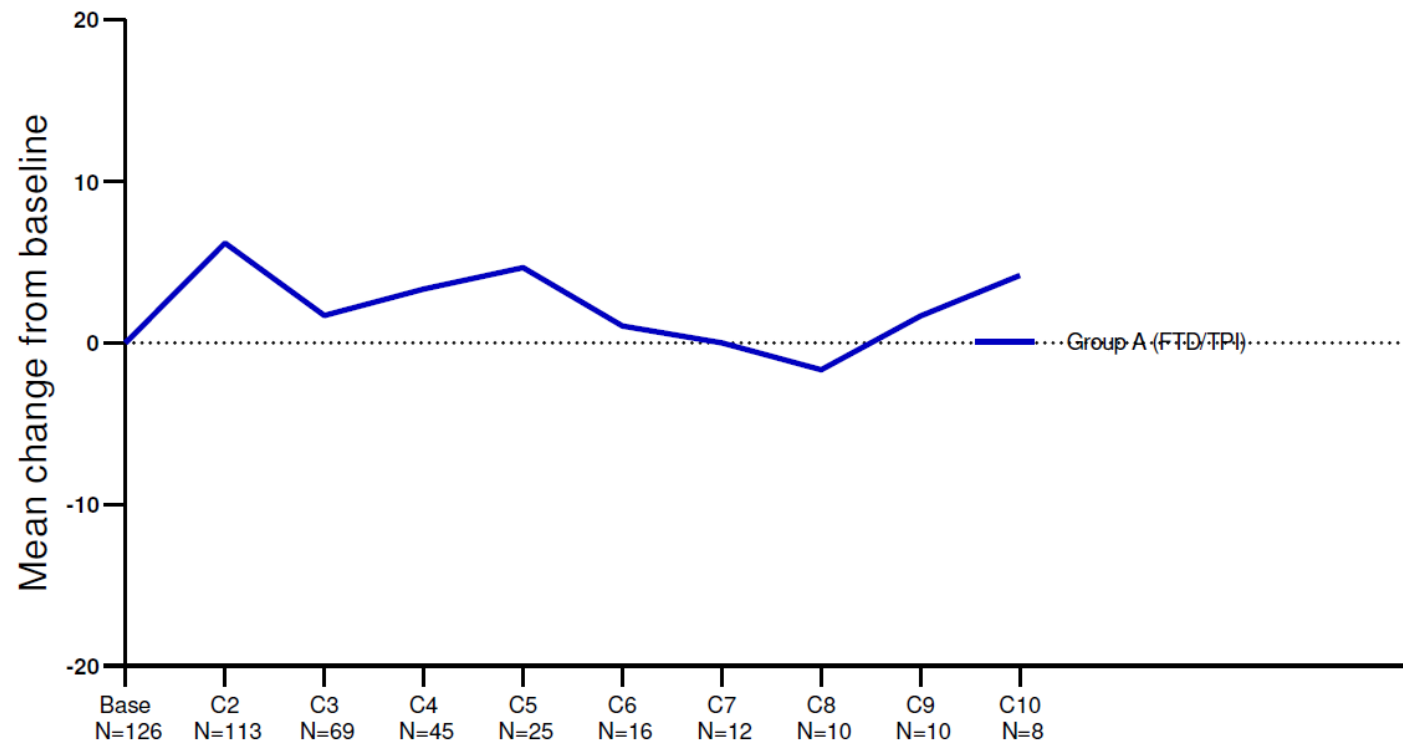


Abbildung 10: Verlauf der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 für die FAS-C30-Population

Graphic 14.2.2.4.9.2 EORTC QLQ-C30 - pain - score - method: "btf"

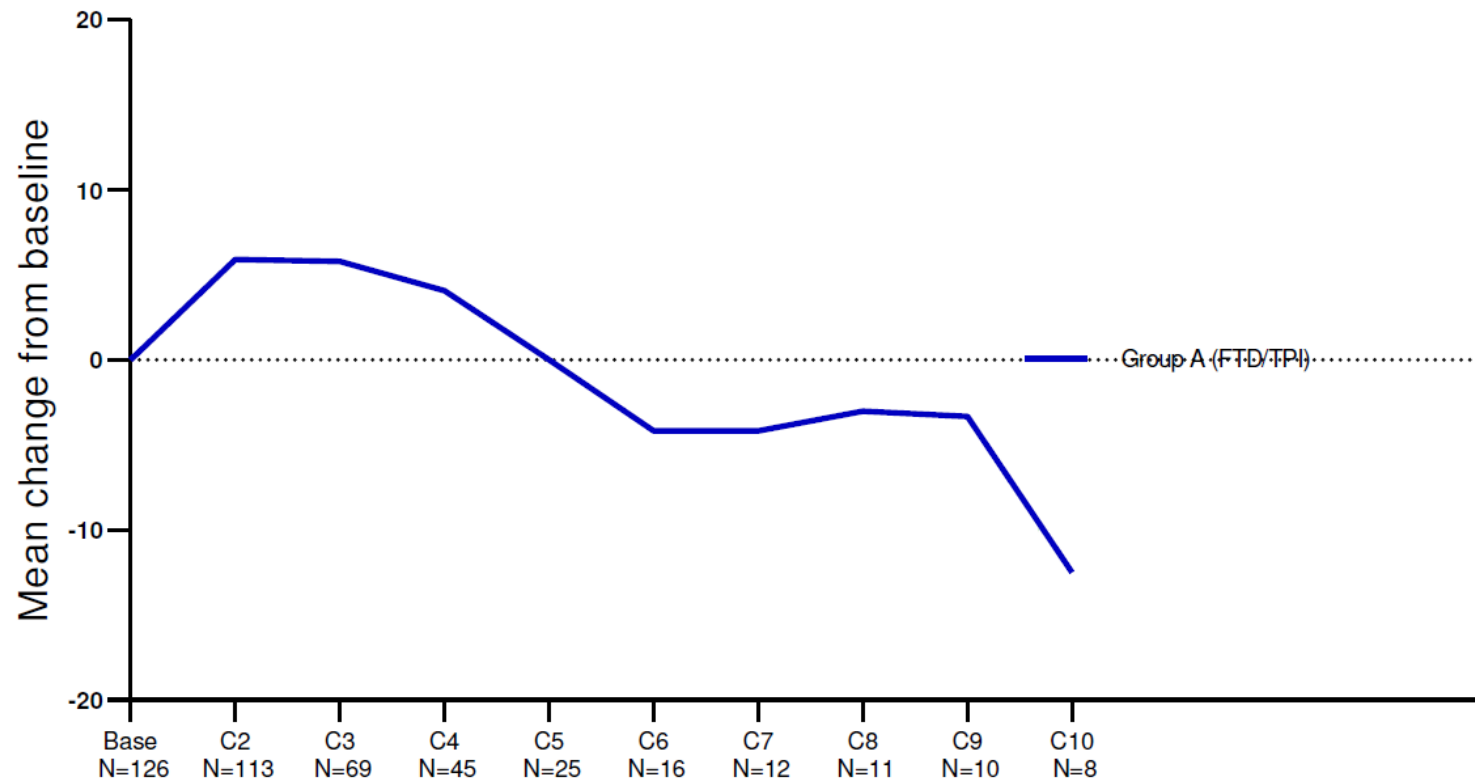


Abbildung 11: Verlauf der Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30 für die FAS-C30-Population

Graphic 14.2.2.4.10.2 EORTC QLQ-C30 - dyspnoea - score - method: "btf"

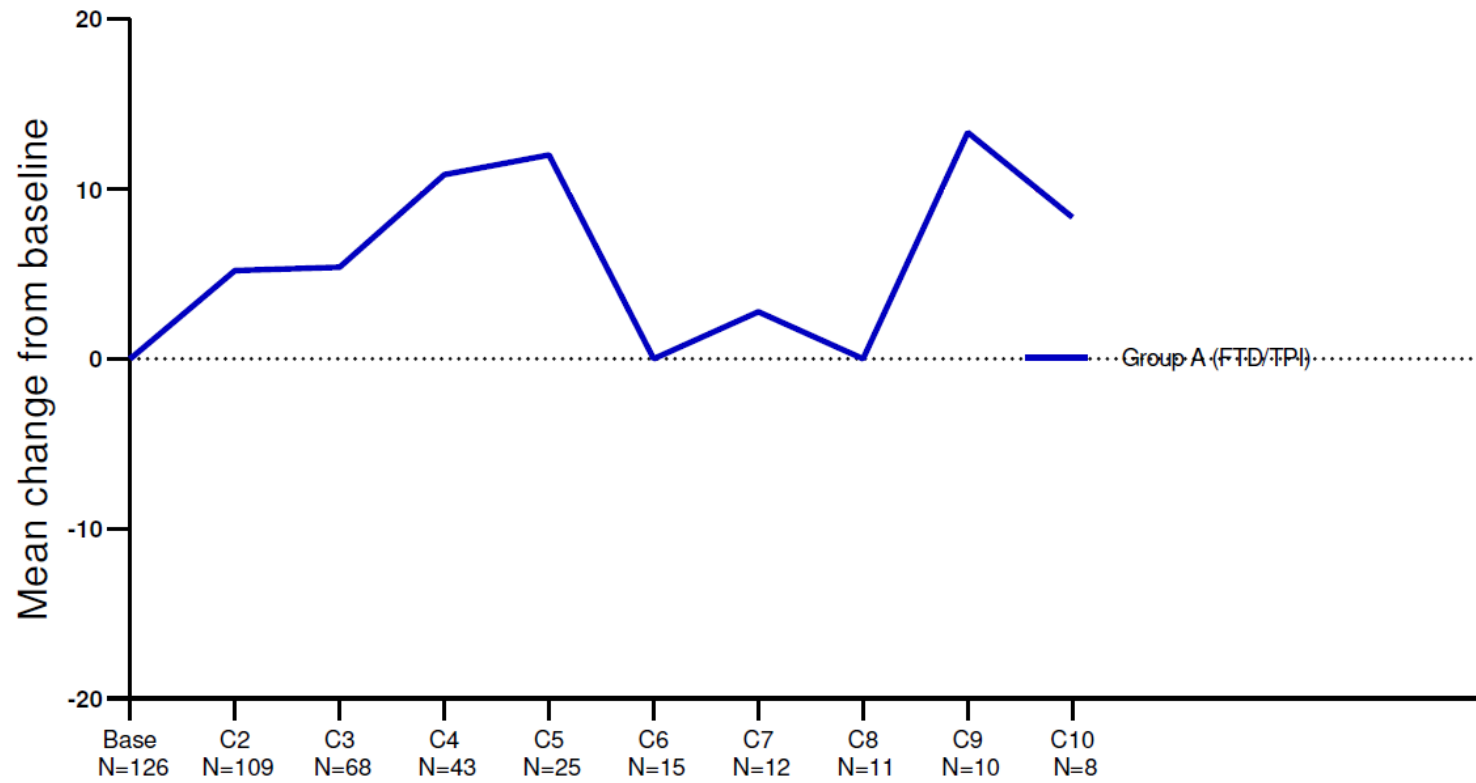


Abbildung 12: Verlauf der Symptomskala Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 für die FAS-C30-Population

Graphic 14.2.2.4.11.2 EORTC QLQ-C30 - insomnia - score - method: "btf"

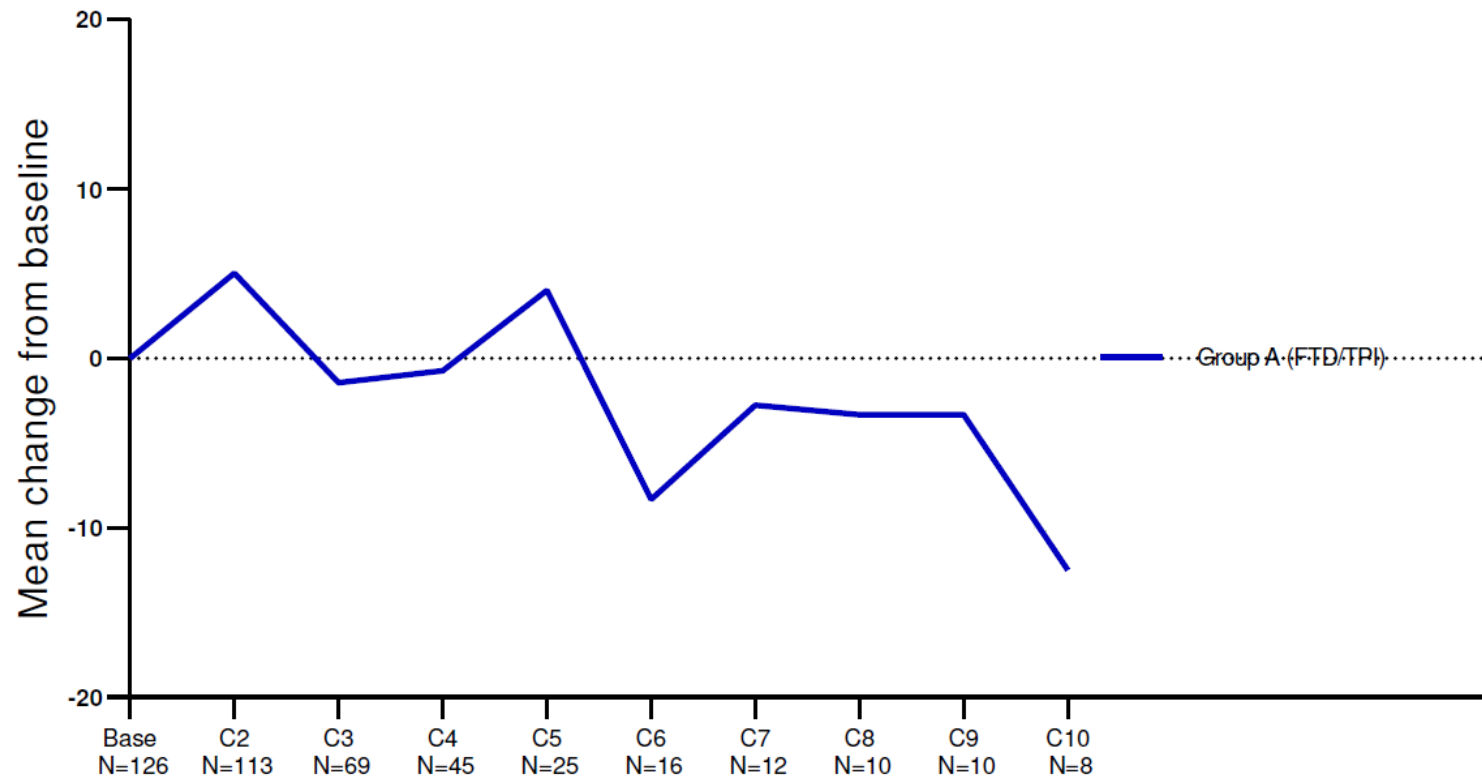


Abbildung 13: Verlauf der Symptomskala Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 für die FAS-C30-Population

Graphic 14.2.2.4.12.2 EORTC QLQ-C30 - appetite loss - score - method: "btf"

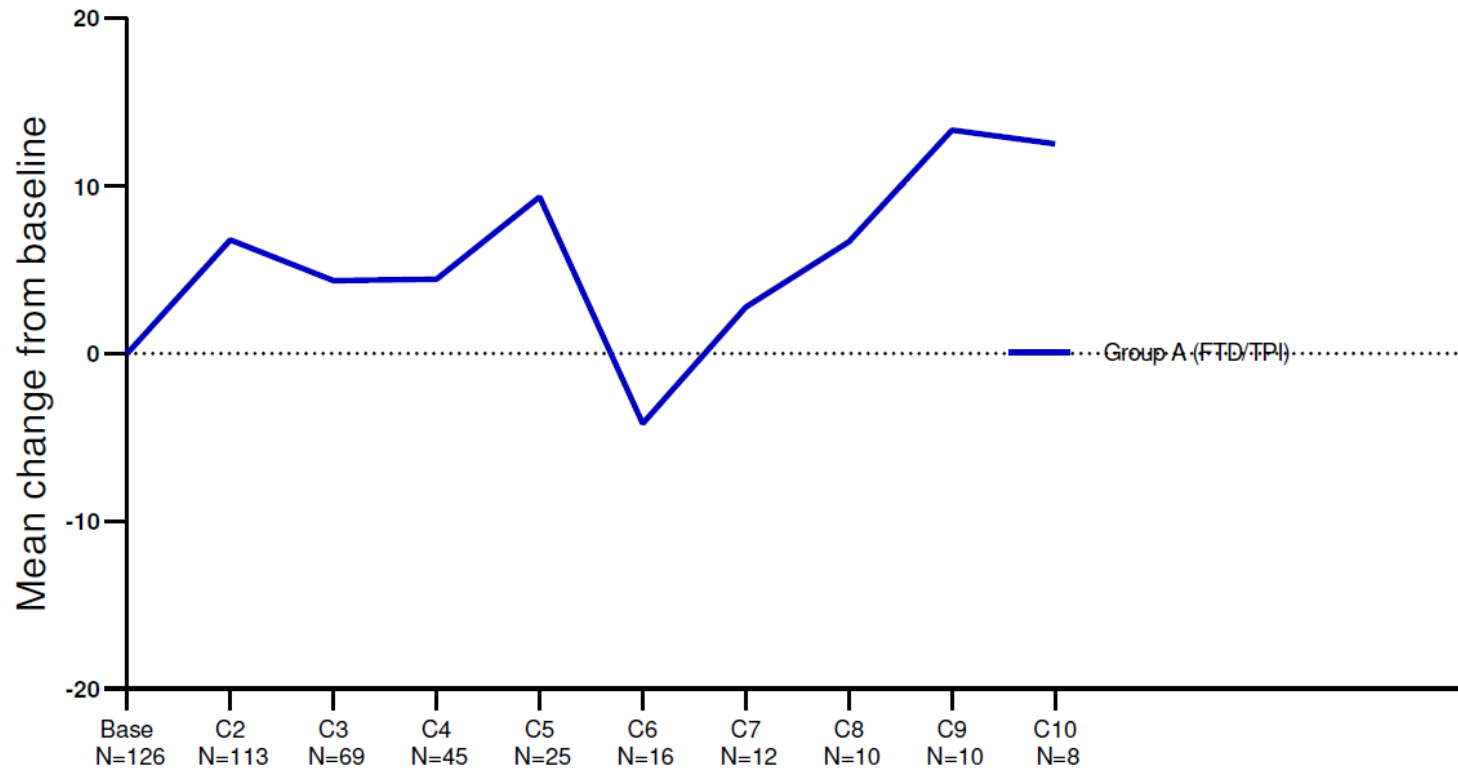


Abbildung 14: Verlauf der Symptomskala Appetitverlust des EORTC QLQ-C30 für die FAS-C30-Population

Graphic 14.2.2.4.13.2 EORTC QLQ-C30 - constipation - score - method: "btf"

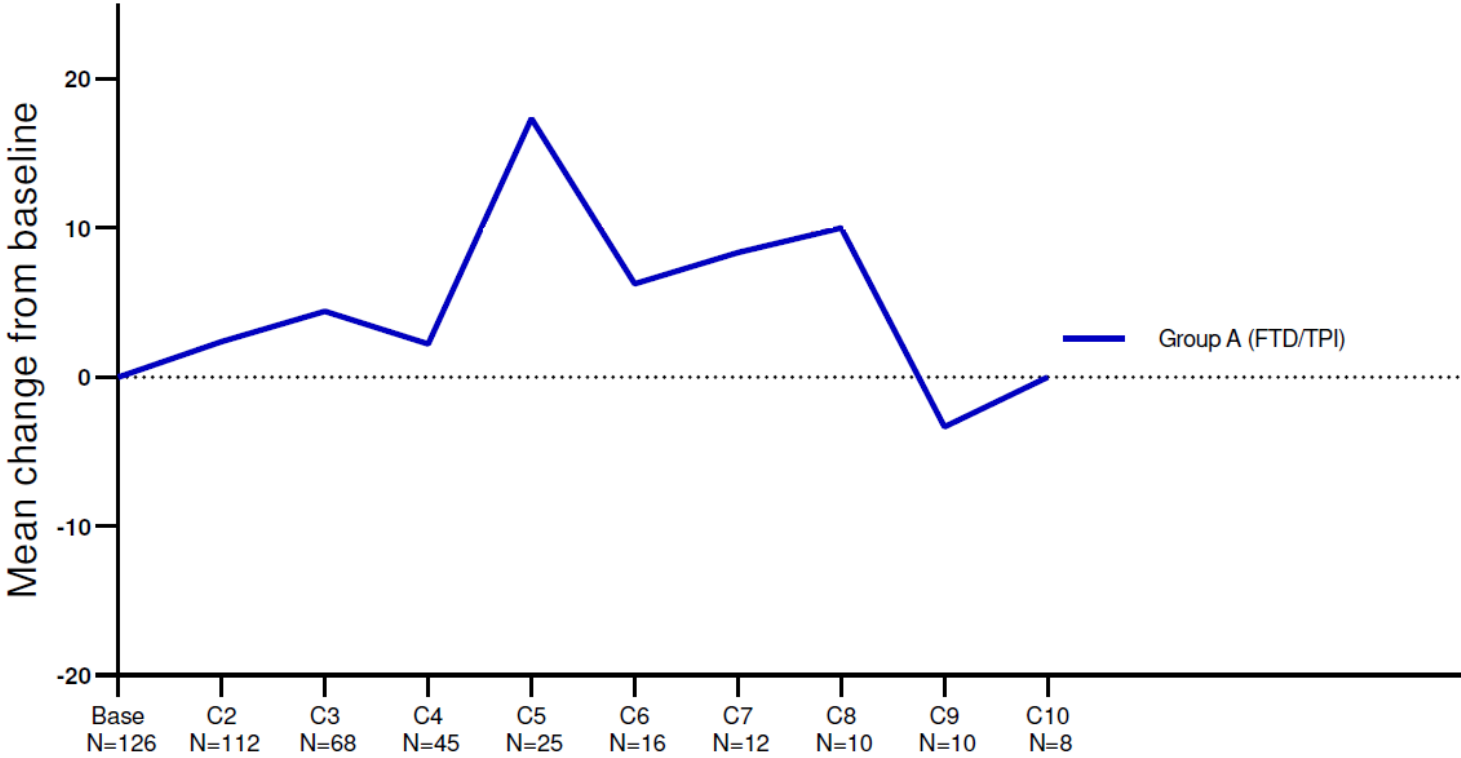


Abbildung 15: Verlauf der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 für die FAS-C30-Population

Graphic 14.2.2.4.14.2 EORTC QLQ-C30 - diarrhoea - score - method: "btf"

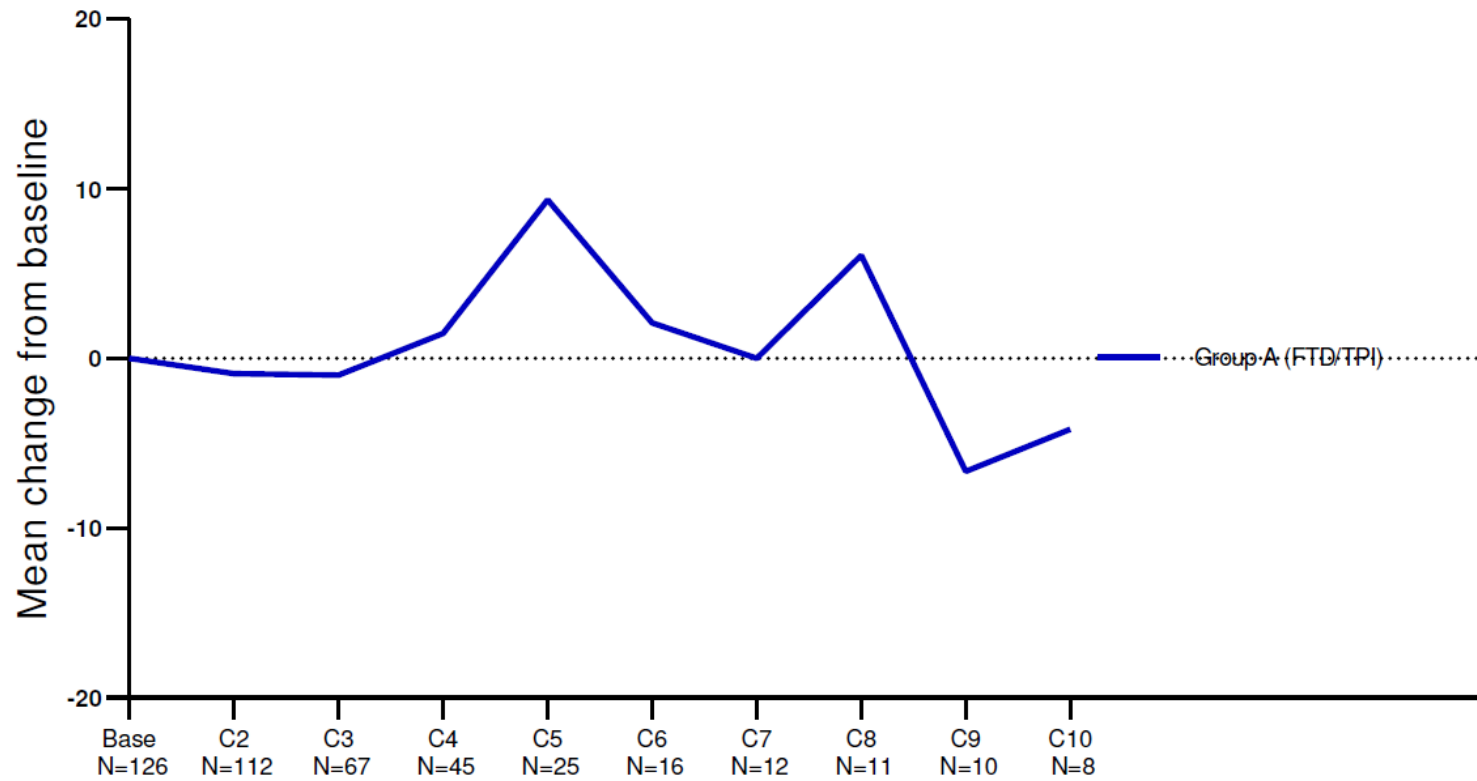


Abbildung 16: Verlauf der Symptomskala Diarrhö des EORTC QLQ-C30 für die FAS-C30-Population

## Anhang 8: Verlaufsgrafik des EQ-5D VAS

Graphic 14.2.3.3.2 EQ-5D-5L - visual analogue scale - method: "btf"

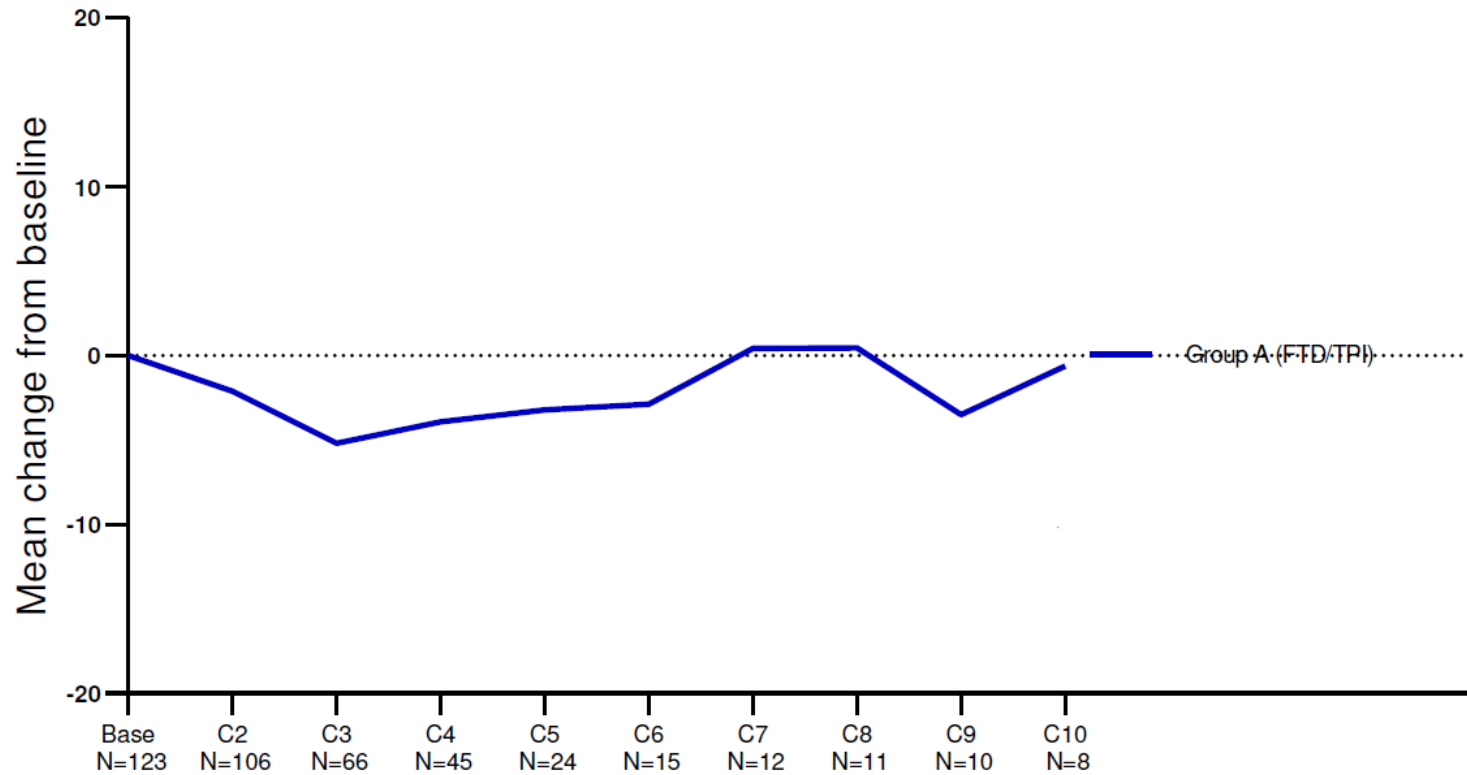


Abbildung 17: Verlauf der Symptomatik des EQ-5D VAS für die für die FAS-C30-Population



## Anhang 9: Verlaufsgrafiken der Funktionsskalen und des Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30

Graphic 14.2.2.4.1.2 EORTC QLQ-C30 - global health status - score - method: "btf"

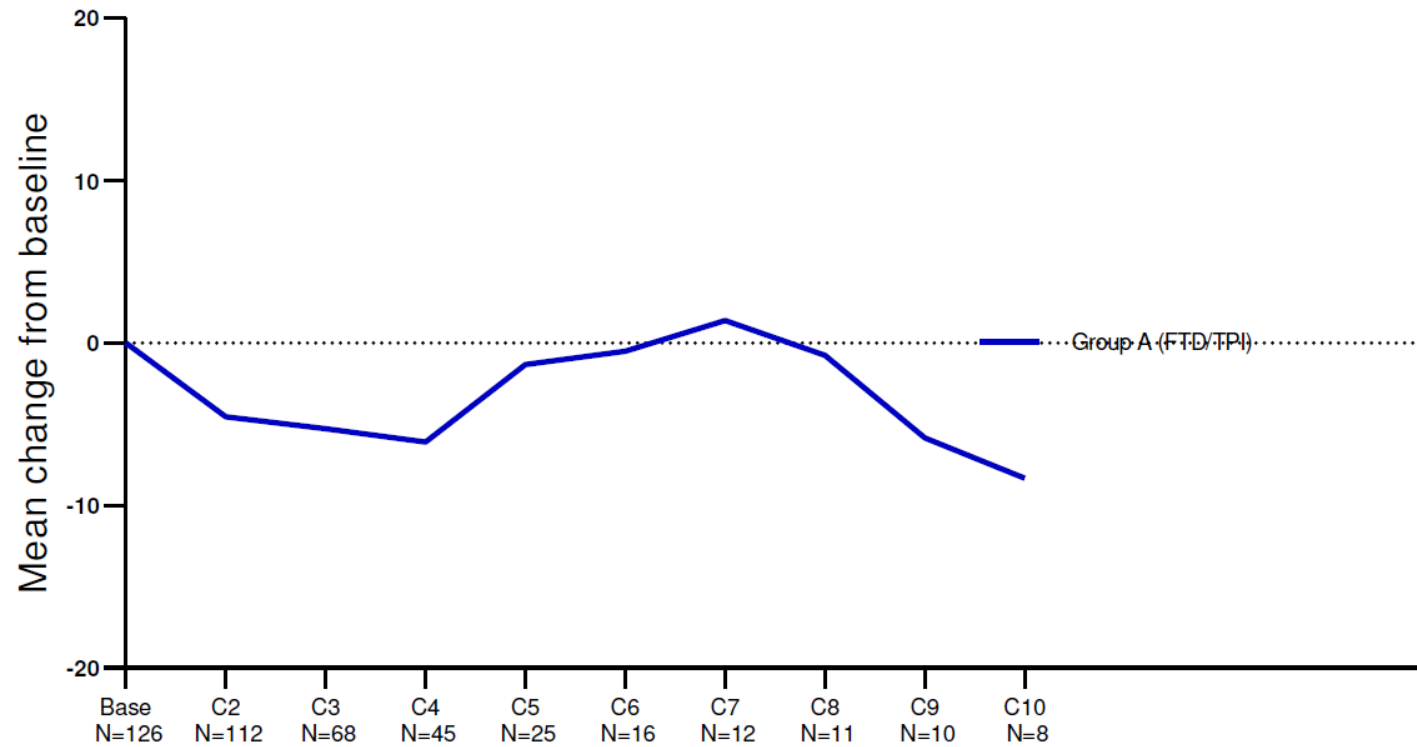


Abbildung 18: Verlauf des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 für die FAS-C30-Population

Graphic 14.2.2.4.2.2 EORTC QLQ-C30 - physical functioning - score - method: "btf"

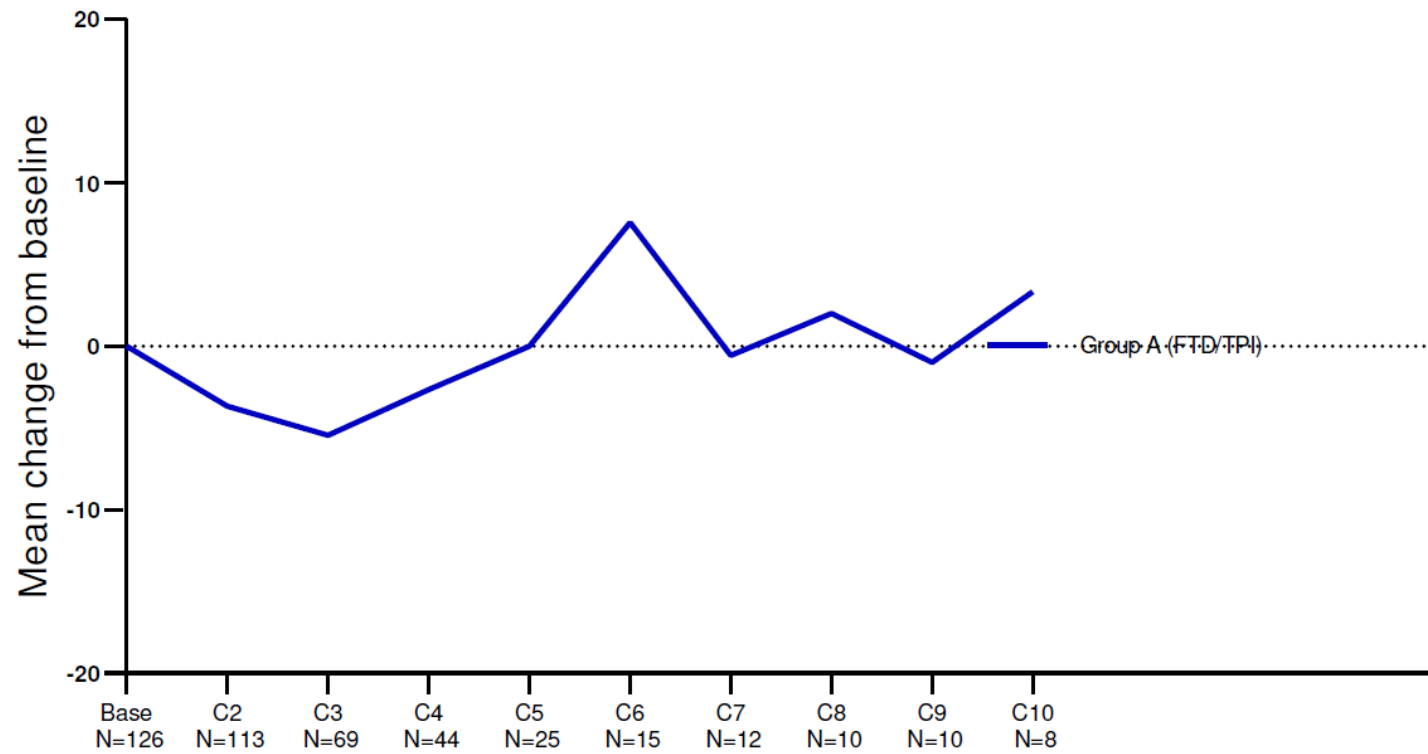


Abbildung 19: Verlauf der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 für die FAS-C30-Population

Graphic 14.2.2.4.3.2 EORTC QLQ-C30 - role functioning - score - method: "btf"

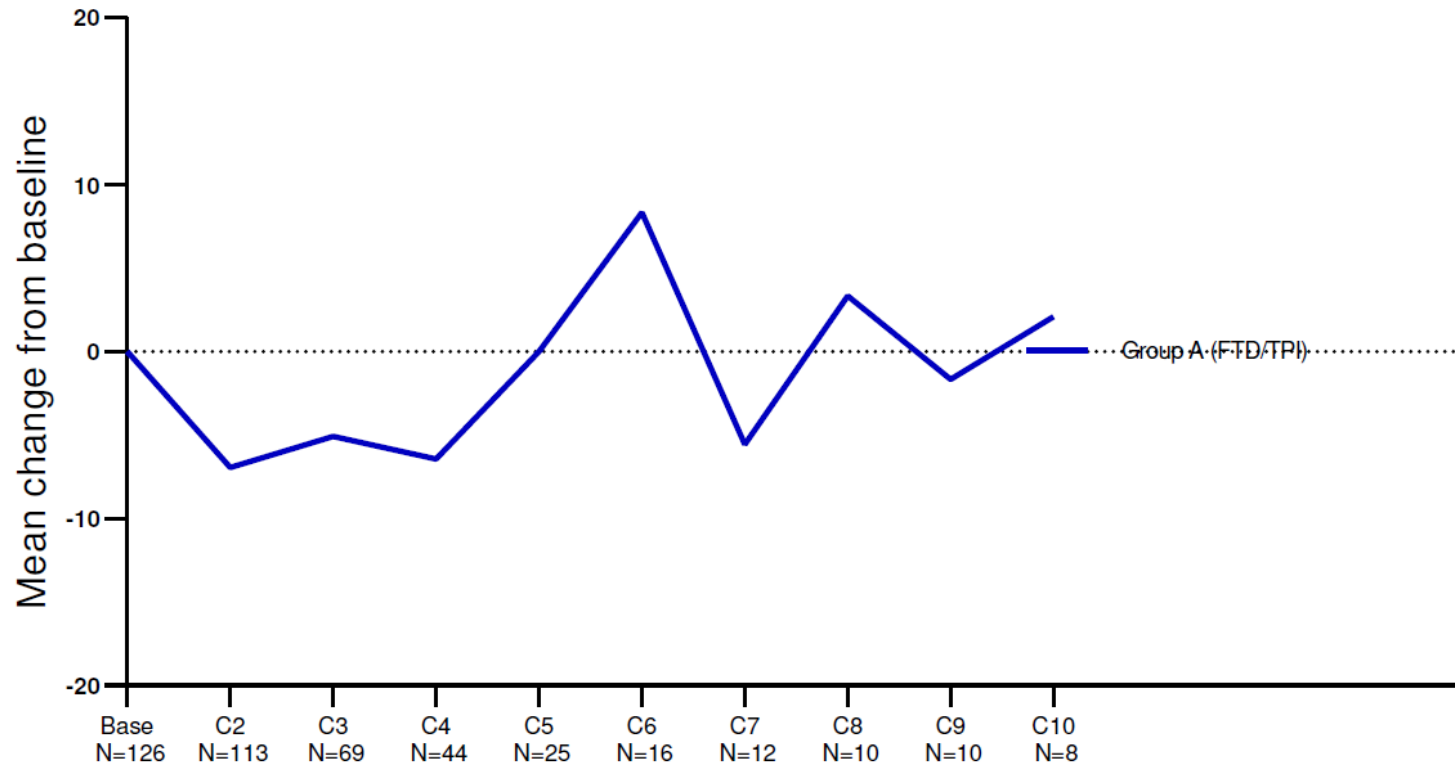


Abbildung 20: Verlauf der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 für die FAS-C30-Population

Graphic 14.2.2.4.4.2 EORTC QLQ-C30 - emotional functioning - score - method: "btf"

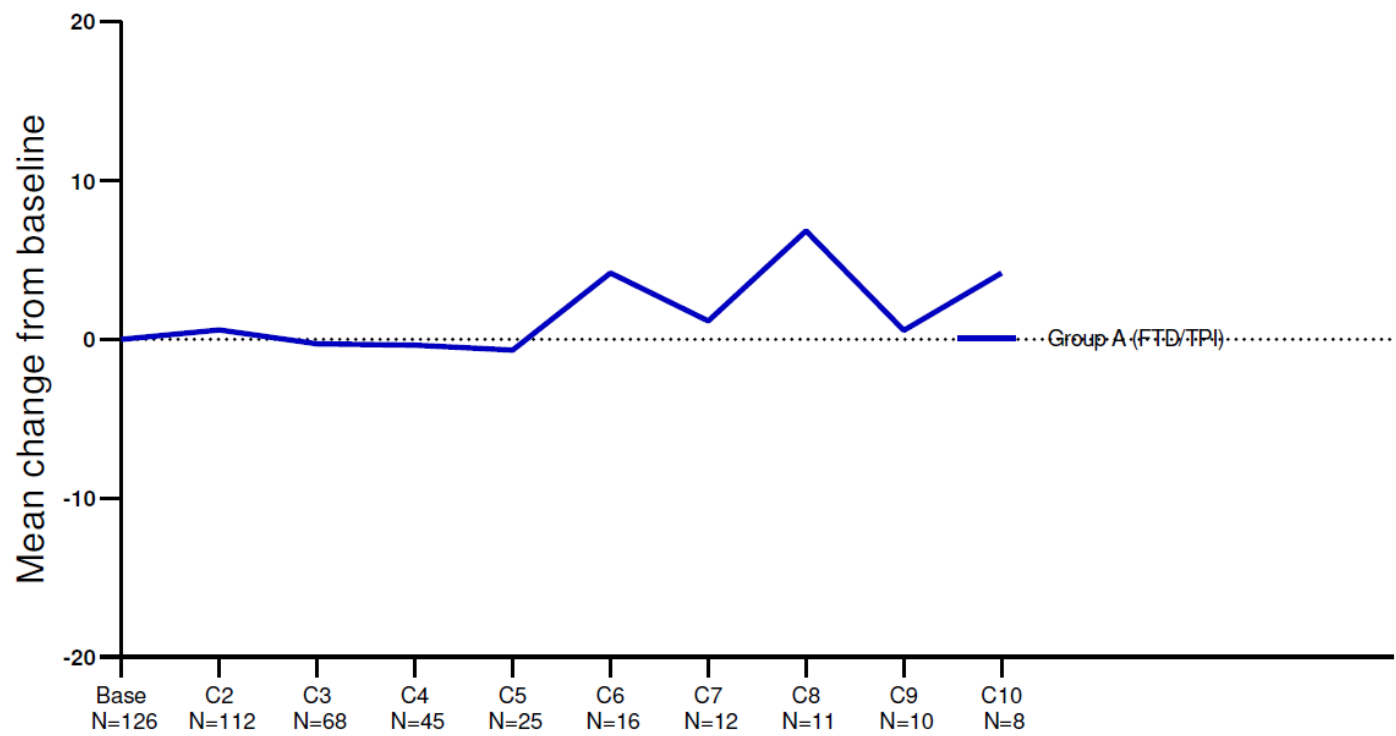


Abbildung 21: Verlauf der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 für die FAS-C30-Population

Graphic 14.2.2.4.5.2 EORTC QLQ-C30 - cognitive functioning - score - method: "btf"

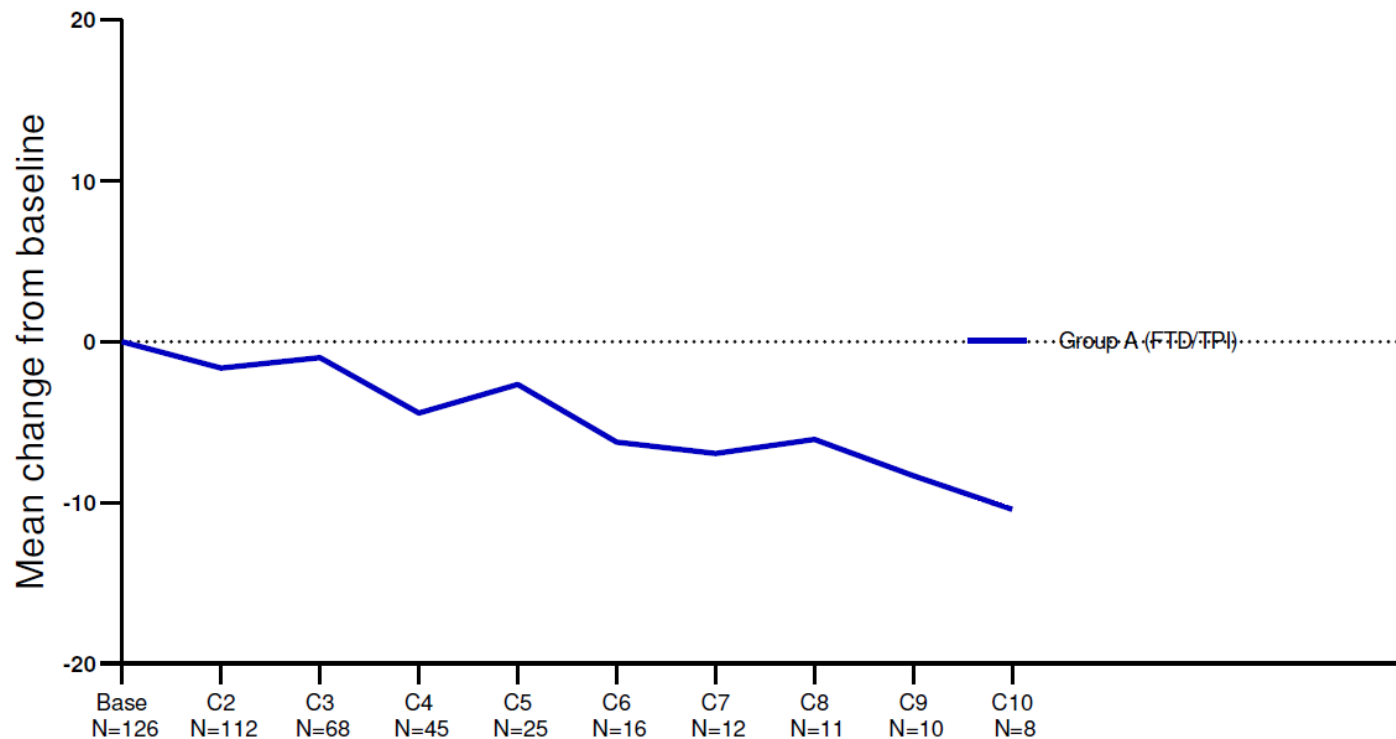


Abbildung 22: Verlauf der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 für die FAS-C30-Population

Graphic 14.2.2.4.6.2 EORTC QLQ-C30 - social functioning - score - method: "btf"

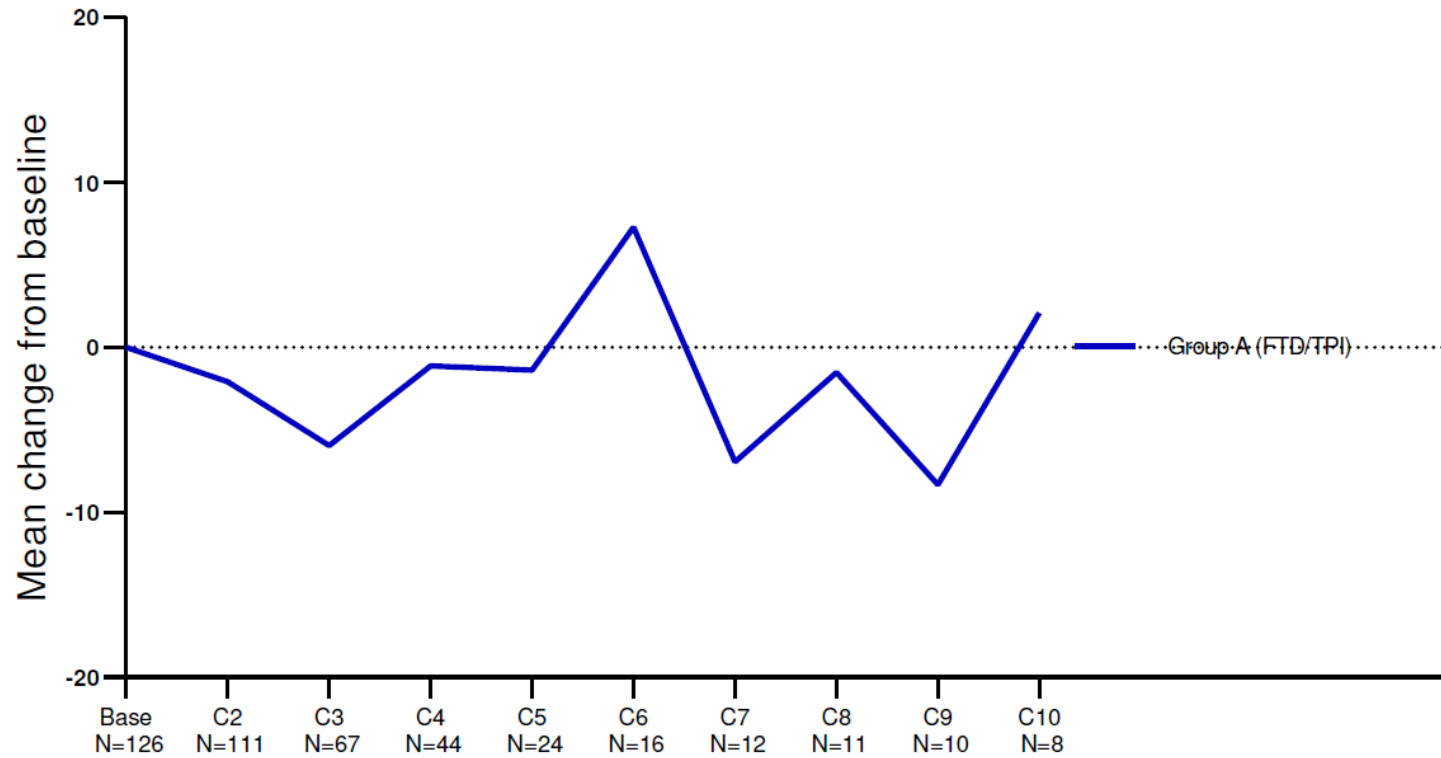


Abbildung 23: Verlauf der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 für die FAS-C30-Population

## 5.2 Stellungnahme: Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.

Datum	14.07.2020
Stellungnahme zu	Trifluridin/Tipiracil / Lonsurf®
Stellungnahme von	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Subgruppenbildung nach Anzahl der Vortherapien</u></p> <p>Basierend auf einer nicht präspezifizierten, vom IQWiG post-hoc durchgeführten Subgruppenanalyse der Studie RECURSE, ergab sich für den Endpunkt Overall Survival (OS) eine Effektmodifikation durch die Anzahl der vorausgegangenen Therapien (2 vs. <math>\geq 3</math>). In der Folge teilt das IQWiG auch bei der Bewertung des Zusatznutzens die Studienpopulation in 2 Subgruppen. Für Patienten mit 2 vorausgegangenen Therapieregimes sieht das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen, bei <math>\geq 3</math> vorausgegangene Therapieregimes einen Anhaltspunkt für einen geringen Nutzen.</p> <p>Diese Subgruppenunterteilung ist aus Sicht des BPI nicht sachgerecht.</p> <p>Bereits im Rahmen des ersten Bewertungsverfahrens wurde vom IQWiG basierend auf der identischen Datengrundlage (Studie RECURSE) in Folge einer Eigenberechnung eine derartige Unterteilung im Addendum zum Auftrag A16-54 dargestellt.</p> <p>Diesem Vorschlag folgte der G-BA nicht.</p> <p>Als Begründung nannte er die relativ keine Subgruppe der Patienten mit 2 Vortherapien (95 Patienten [17,8 %] im Verum-Arm und 45 Patienten [16,9 %] im Vergleichsarm), welcher bei dieser Analyse einer deutlich größeren Gruppe der Patienten mit 3 oder mehr Vortherapien (439 Patienten [82,2 %] im Verum-Arm</p>	<p>Für das Subgruppenmerkmal „Anzahl vorangegangener Therapieregimes (2 vs <math>\geq 3</math>)“ zeigt sich für die Studie RECURSE in der vom IQWiG zu diesem Merkmal zusätzlich herangezogenen Subgruppenanalyse eine Effektmodifikation für den Endpunkt Gesamtüberleben. Entsprechende Analysen zur Studie TERRA lagen aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers nicht vor. Diese wurden vom pharmazeutischen Unternehmer in seiner schriftlichen Stellungnahmen für die Studie TERRA sowie eine entsprechende Metaanalyse zu dieser Subgruppenanalyse vorgelegt. Für die vorliegende Bewertung werden diese Analysen zugrunde gelegt, die keine Effektmodifikation nach Anzahl der vorangegangenen Therapieregime aufzeigen.</p> <p>In der Metaanalyse aus den Studien RECURSE und TERRA zeigt sich eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens durch die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu BSC. Unter Berücksichtigung des fortgeschrittenen Krankheits- und Behandlungsstadiums wird die erzielte Verlängerung in der Überlebenszeit als eine relevante, jedoch nicht über ein geringes Ausmaß hinausgehende Verbesserung bewertet.</p>



Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>und 221 Patienten [83,1 %] im Vergleichsarm) gegenüberstünde. Die unterschiedlichen Gruppengrößen führten laut G-BA zu Unsicherheiten für eine valide Ergebnisinterpretation. Zudem sei das Kriterium „2 Vortherapien“ in diesem Therapiestadium nicht zuletzt aufgrund der unterschiedlichen Eignung der Patienten für Anti-EGFR- und Anti-VEGF-Therapien und den sich daraus ergebenden multiplen Therapiealgorithmen in dieser Indikation nicht eindeutig operationalisierbar.</p> <p>Als Konsequenz sollte auch im vorliegenden Bewertungsverfahren - bei gleicher Datengrundlage - von einer Unterteilung der Studienpopulation abgesehen werden.</p>	
<p><u>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT)</u></p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Nutzenbewertung die adäquate Umsetzung der zVT in Frage, die vom G-BA als Best Supportive Care (BSC) festgelegt wurde. Der Ausschluss jeglicher medikamentöser Krebstherapien stünde im Widerspruch der S-3 Leitlinie zur Palliativmedizin. Als Argument wird auch herangezogen, dass nach Studienende etwa 40% der Patienten weitere Therapien erhalten haben, die ggf. bereits während der randomisierten Studienbehandlung angezeigt gewesen wäre.</p> <p>Nach Ansicht des BPI folgt der pharmazeutische Unternehmer (pU) in seinem Dossier der vom G-BA festgesetzten Vorgabe zur zVT.</p> <p>Zunächst ist der Verweis auf die Palliativ-Leitlinie zu hinterfragen, denn in dieser heißt es auf Seite 30 im Kapitel 2.1.1.: „Die</p>	<p>Ein relevanter Anteil sowohl der Patienten, die mit Trifluridin/Tipiracil behandelt worden waren, als auch der Patienten, die eine Best-Supportive-Care erhalten haben, wurden im Anschluss an die Studien mit medikamentösen Krebstherapien behandelt, so dass Unsicherheiten bestehen, ob für die Patienten in der Studienpopulation nur noch eine BSC als Therapie infrage kam und inwiefern diese dem Zulassungstext entsprechend bereits mit allen (damalig) verfügbaren Therapien vortherapiert waren</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><i>vorliegende Leitlinie äußert sich nicht zu tumorspezifischen Maßnahmen (z. B. Strahlentherapie, operative Verfahren, medikamentöse Tumortherapien), auch wenn diese mit dem primären oder sekundären Ziel der Symptomlinderung angewendet werden, sondern verweist diesbezüglich auf die organspezifischen Leitlinien, u. a. des Leitlinienprogramms Onkologie.<sup>1</sup></i></p> <p>Der G-BA geht im vorliegenden Anwendungsgebiet (metastasiertes kolorektales Karzinom, mKRK) gemäß den Tragenden Gründen zum Beschluss über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Trifluridin/Tipiracil vom 2. Februar 2017 in Kapitel 2.1.2 von einem fortgeschrittenen Behandlungsstadium aus, in dem die derzeit empfohlenen und zugelassenen Standardtherapien für die Behandlung im metastasierten Stadium bereits ausgeschöpft worden sind. Weitere anti-neoplastische Therapien kämen nicht regelhaft infrage. Mit der Bestimmung von BSC als zVT werde von einer ausschließlich palliativen Zielsetzung der Behandlung ausgegangen. Dies beschreibt der G-BA als unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität.</p> <p>Paragraph 6 Abs. 3, 5. Kapitel der VerfO sieht vor, dass die Vergleichstherapie nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören sowie grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben soll.</p> <p>Es gibt zum aktuellen Bewertungszeitpunkt keine medikamentösen Krebstherapien, die eine Zulassung im Anwendungsgebiet BSC</p>	

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>haben. In der indikationsspezifischen S-3 Leitlinie zum Kolonkarzinom<sup>2</sup> gibt es weder für medikamentöse Krebstherapeutika noch für Radiatio beim mKRK eine standardmäßige Empfehlung in den Anwendungsgebieten, die BSC umfassen.</p> <p>Folglich können in der vorliegenden Indikation mKRK medikamentöse Krebstherapien zu einen aufgrund ihrer fehlenden Zulassung und zum anderen mangels Empfehlung bzw. aufgrund fehlendem medizinischen Standard nicht Bestandteil der zVT sein.</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## **Literaturverzeichnis**

<sup>1</sup>Erweiterte S3 Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung, Langversion 2.1 – Januar 2020, AWMF-Registernummer: 128/001-OL

<sup>2</sup>S3 Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1. – Januar 2019, AWMF-Registernummer: 021/007OL

### 5.3 Stellungnahme vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.07.2020
Stellungnahme zu	Trifluridin / Tipiracil (Lonsurf®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Juli 2020 eine vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Trifluridin / Tipiracil (Lonsurf®) von Servier Deutschland GmbH aufgrund einer Neubewertung nach Fristablauf veröffentlicht.</p> <p>Trifluridin/Tipiracil 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. In der zurückliegenden Bewertung hatte der G-BA einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen attestiert. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Best-Supportive-Care bestimmt.</p> <p>In der erneuten Bewertung sieht das IQWiG für Patienten mit 2 vorangegangene Therapieregimes einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen und für <math>\geq 3</math> vorangegangene Therapieregimes einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Begründet wurde das Ergebnis mit der Abwägung vorliegender Vor- und Nachteile in den Bereichen Gesamtüberleben und Nebenwirkungen. Für die Aufteilung der Patientengruppen war eine aus Sicht des IQWiG relevante Effektmodifikation durch vorangegangene Therapieregimes beim Endpunkt Gesamtüberleben maßgeblich, die im Ergebnis bei Patienten mit 2 vorangegangenen Therapieregimes keinen Zusatznutzen gezeigt hätte. Der Hersteller hatte auf Grundlage von zwei randomisierten</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>kontrollierten Studien mit konsistenten Überlebensvorteilen einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für alle Patienten abgeleitet.</p>	
<p><b>Fehlende Nachvollziehbarkeit der Nutzenbewertung gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</b></p> <p>Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AMNOG auf den <b>Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ verzichtet</b>, welcher üblicherweise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, z. B.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie,</li> <li>• zu Fragestellungen und Einschlusskriterien,</li> <li>• zur Informationsbeschaffung,</li> <li>• zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise,</li> <li>• zu den Ergebnissen der Studien (aus direkten, nicht direkten und sonstigen Studien) mit dem zu bewertenden Arzneimittel             <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ hier insb. zur Methodik der Informationssynthese und -analyse,</li> <li>➤ zu berücksichtigten Endpunkten sowie</li> </ul> </li> </ul>	<p>Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>



Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>➤ zu Subgruppenmerkmalen und andere Effektmodifikatoren,</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte.</li></ul> <p>Das IQWiG begründet sein Vorgehen mit „Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie“ ohne näher auf die Details einzugehen.</p> <p>Der vfa erkennt an, dass die Corona-Situation eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Dennoch ist ein Verzicht auf integrale Bestandteile der Nutzenbewertung, die zweifelsohne im Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ vorliegen, nicht vertretbar. Denn nur diese Kommentare können die gebotene Nachvollziehbarkeit und Transparenz der Nutzenbewertung sicherstellen. Auch sind diese Kommentare eine notwendige Voraussetzung für die Sicherstellung eines fairen Stellungnahmeverfahrens für pharmazeutische Unternehmen, denn nur nachvollziehbare Angaben können auch entsprechend adressiert werden.</p> <p>Mit dem Wegfall des Abschnittes fällt im vorliegenden Verfahren auch ein wesentlicher Teil dieser Nachvollziehbarkeit der Nutzenbewertung weg und gefährdet damit die Transparenz und Fairness des Verfahrens.</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>So wurden im vorliegenden Verfahren der Ausschluss von Endpunkten nicht näher begründet, wobei insb. die große Anzahl von UE-Endpunkten heraussticht:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• PFS,</li><li>• Krankheitskontrollrate,</li><li>• Zeit bis zum Therapieversagen,</li><li>• Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS <math>\geq 2</math>,</li><li>• umfangreiche UE-Auswertung zu unerwünschten Ereignissen auf MedDRA SOC- und PT-Ebene sowie zu unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse.</li></ul> <p>Des Weiteren ist der Wegfall von Begründungen im Umgang mit vorgelegten <b>Subgruppenanalysen</b> zu kritisieren. Das IQWiG beschränkt sich lediglich auf die Nennung der als relevant erachteten Subgruppenmerkmale (Alter, Geschlecht sowie Anzahl der vorangegangenen Therapieregimes) ohne eine Begründung zum Ausschluss anderer Subgruppenmerkmale zu liefern. Lediglich bei der Auswahl des Subgruppenmerkmals „Anzahl der vorangegangenen Therapieregimes“ begründet das IQWiG die Selektion mit der in der in der Erstbewertung festgestellten Effektmodifikation für das Gesamtüberleben.</p> <p>Mit dem Wegfall der begründenden Kommentare ist die Nutzenbewertung somit in wesentlichen Teilen <b>weder nachvollziehbar noch transparent</b>. Der pharmazeutische Unternehmer wird zudem im Ergebnis der <b>Möglichkeit einer</b></p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Stellungnahme</b> und wohlmöglich eines besseren Bewertungsergebnisses beraubt, da nicht nachvollzogen werden kann aus welchen Gründen vorgelegte Daten nicht eingeschlossen wurden. Ein solches Ergebnis ist auch in der besonderen Corona-Situation nicht annehmbar.</p> <p>Im Sinne der Nachvollziehbarkeit, Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens muss das IQWiG die volle Funktionalität seiner Bewertungsprozesse gewährleisten und schnellstmöglich zur <b>umfassenden Kommentierung</b> der Inhalte des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers <b>zurückkehren</b>.</p> <p>Dies ist insb. vor dem Hintergrund der <b>neuen Anforderungen in den aktualisierten Modulvorlagen</b> bedeutsam, die insb. im Bereich der Endpunkte (unerwünschte Ereignisse der SOC/PT-Ebene) bzw. auch Subgruppen massiv ausgeweitet wurden und nun eine Vielzahl zusätzlicher Auswertungen vorsehen. Die Vorlage dieser zusätzlichen Auswertungen sind auf Seiten der pharmazeutischen Unternehmen mit einem hohen Aufwand verbunden. Dadurch besteht auch ein entsprechend <b>höheres Begründungserfordernis</b> auf Seiten der Bewertungsinstitutionen. Aus Sicht des vfa müssen <b>alle vorgelegten Daten nachvollziehbar gewürdigt</b> werden. Anderenfalls wären die neuen Anforderungen in den aktualisierten Modulvorlagen in Ihrer Notwendigkeit für die Nutzenbewertung und ihre Verhältnismäßigkeit zu hinterfragen. Auch vor diesem Hintergrund ist aus Sicht des vfa das IQWiG-Vorgehen nicht vertretbar. In keinem Fall darf sich die Schere zwischen Dossier-Anforderungen</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
und begründenden Kommentaren zur Nachvollziehbarkeit der Nutzenbewertung weiter öffnen.	
<p><b>Positiver Effekt bei der „Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie“ ist zu berücksichtigen</b></p> <p>Für den Endpunkt „Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie“ liegen nach Angaben des Herstellers im Dossier sehr große und konsistente Effekt zugunsten von Apalutamid vor. Dieser Endpunkt wird vom IQWiG ausgeschlossen. Nach Auffassung des vfa, ist der Endpunkt „Zeit bis zur Initiierung einer zytotoxischen Chemotherapie“ unmittelbar patientenrelevant und ist daher in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Die unmittelbare Patientenrelevanz der Vermeidung oder Verzögerung der Chemotherapie als nächstfolgender Therapielinie wurde aufgrund der damit unweigerlich verbundenen Belastungen und relevanten Nebenwirkungen auch durch die medizinischen Fachgesellschaften DGHO, DGS, AGO und DGGG in den zurückliegenden Verfahren (z.B. bei CDK-Inhibitoren) deutlich dargelegt.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.</p>
<p><b>Fragwürdige Gesamtabwägung des IQWiG</b></p> <p>Bei den Schlussfolgerungen des IQWiG hinsichtlich der festgestellten Effektmodifikation für das Gesamtüberleben wurden die bekannten Limitationen von Subgruppenanalysen nicht hinreichend gewürdigt. Insgesamt muss daher die vorgenommene Unterteilung in Subgruppen stark hinterfragt werden. Aufgrund der</p>	<p>Für das Subgruppenmerkmal „Anzahl vorangegangener Therapieregimes (2 vs <math>\geq 3</math>)“ zeigt sich für die Studie RECURSE in der vom IQWiG zu diesem Merkmal zusätzlich herangezogenen Subgruppenanalyse eine Effektmodifikation für den Endpunkt Gesamtüberleben. Entsprechende Analysen zur Studie TERRA lagen aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers nicht vor. Diese wurden vom pharmazeutischen Unternehmer in seiner schriftlichen</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>fehlenden Würdigung der methodischen Limitationen von Subgruppenanalysen ist diese Unterteilung für Aussagen zum Zusatznutzen aus der Sicht des vfa nicht sachgerecht. Die Bewertung sollte daher anhand der gesamten relevanten Studienpopulation erfolgen.</p> <p>Wie oben zudem bereits aufgeführt, werden relevante Vorteile wie beim Endpunkt PFS nicht berücksichtigt. Der Ausschluss der Therapievorteile für diese Endpunkte allein stellt die Gesamtabwägung des IQWiG grundsätzlich in Frage. Kritisch festzuhalten ist zudem, dass in der Bewertung trotz der vorliegenden Vorteile beim Gesamtüberleben und der zahlreichen Vorteile auch bei Nebenwirkungen kein Zusatznutzen anerkannt wird. Dieses Vorgehen ist fragwürdig, da nicht erkennbar ist, ob das IQWiG bei seiner Abwägungsentscheidung die Sicht der Patientinnen hinreichend berücksichtigt hat. Diese könnten allein die festgestellten Vorteile bei Nebenwirkungen höher gewichten als negative Effekte bei Nebenwirkungen. Die Gesamtabwägung des IQWiG ist zugleich fraglich, da in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Patientenorganisationen eingebunden wurden. Aus Sicht des vfa ist die fehlende Einbindung von Patienten für die Nutzenbewertung ein bedeutsames Problem. Aufgrund der fehlenden Einbindung von Patientenorganisationen bleiben wichtige Aspekte aus der Sicht des Patienten in der Nutzenbewertung unberücksichtigt. Dies kann zu Fehleinschätzungen insb. bezüglich der Eignung von Endpunkten bzw. bei der Beurteilung des Zusatznutzens führen.</p>	<p>Stellungnahmen für die Studie TERRA sowie eine entsprechende Metaanalyse zu dieser Subgruppenanalyse vorgelegt. Für die vorliegende Bewertung werden diese Analysen zugrunde gelegt, die keine Effektmodifikation nach Anzahl der vorangegangenen Therapieregime aufzeigen.</p> <p>In der Metaanalyse aus den Studien RECURSE und TERRA zeigt sich eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens durch die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu BSC. Unter Berücksichtigung des fortgeschrittenen Krankheits- und Behandlungsstadiums wird die erzielte Verlängerung in der Überlebenszeit als eine relevante, jedoch nicht über ein geringes Ausmaß hinausgehende Verbesserung bewertet.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

**5.4 Stellungnahme: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie; DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten**

Datum	22. Juli 2020
Stellungnahme zu	Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®)
Stellungnahme von	DGHO, DGVS, AIO

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

Allgemeine Anmerkung				Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																										
<p><b>1. Zusammenfassung</b></p> <p>Diese erneute frühe Nutzenbewertung von Trifluridin / Tipiracil (TAS-102) bei Patienten mit kolorektalem Karzinom wird nach Ablauf der Verlängerung der Befristung durchgeführt. Trifluridin / Tipiracil ist zugelassen zur Monotherapie von Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, 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 bei geeigneter Molekularpathologie. Im ersten Verfahren war der Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgelegt worden. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p><b>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="3">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>Subgruppen</th> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Subpopulation</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">-</td> <td rowspan="2">Best Supportive Care</td> <td rowspan="2">beträchtlich</td> <td rowspan="2">Beleg</td> <td>2 vorangegangene Therapieregimes</td> <td>geringer</td> <td>Anhaltspunkt</td> </tr> <tr> <td>≥3 vorangegangene Therapieregimes</td> <td>gering</td> <td>Anhaltspunkt</td> </tr> </tbody> </table> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p>				G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG			Subgruppen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Subpopulation	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	Best Supportive Care	beträchtlich	Beleg	2 vorangegangene Therapieregimes	geringer	Anhaltspunkt	≥3 vorangegangene Therapieregimes	gering	Anhaltspunkt	<p>Siehe Ausführungen zu den entsprechenden detaillierten Anmerkungen im weiteren Verlauf der Stellungnahme.</p>		
G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG																										
Subgruppen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Subpopulation	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit																								
-	Best Supportive Care	beträchtlich	Beleg	2 vorangegangene Therapieregimes	geringer	Anhaltspunkt																								
				≥3 vorangegangene Therapieregimes	gering	Anhaltspunkt																								



Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie  
 DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten  
 AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Festlegung der ZVT entspricht nur noch teilweise dem aktuellen Stand des Wissens und der Versorgung in Deutschland. Angemessen ist heute eine Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes auf der Basis von Best Supportive Care sowie weitere systemische Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und der molekularen Charakteristika des Tumors.</li> <li>• Grundlage der Nutzenbewertung ist RECURSE, eine multizentrische, internationale, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie mit einer 2:1 Randomisierung. Zusätzliche Studien sind TERRA, eine weitere multizentrische, internationale, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie mit einer 2:1 Randomisierung und TALLISUR, eine vergleichende Versorgungsstudie aus Deutschland. Die im vorherigen Dossier aufgeführte Studie J003 wird vom pU nicht in das aktuelle Dossier aufgenommen.</li> <li>• Die Daten von RECURSE haben kein publiziertes Update erfahren. Trifluridin/Tipiracil führt in RECURSE zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (Hazard Ratio 0,68; Median 1,8 Monate) und der progressionsfreien Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,48; mediane Differenz 0,3 Monate). Die Daten der weiteren Studien bestätigen diese Ergebnisse.</li> <li>• Die Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustandes mit ECOG <math>\geq 2</math> wurde durch Trifluridin/Tipiracil signifikant verlängert. Eine umfassende Analyse der Lebensqualität (Patient-reported Outcome) fehlt im Dossier.</li> <li>• Schwere Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 betreffen vor allem Laborparameter.</li> <li>• Im vorherigen Bericht des IQWiG wurde eine Subgruppenbildung auf der Basis des KRAS-Mutationsstatus vorgeschlagen. Diese wird nicht wieder aufgenommen. Auf der Basis der weitgehend identischen Daten wird jetzt eine Subgruppenbildung nach der Zahl der Vortherapien vorgeschlagen. Klinisch ist dies Unterteilung sinnvoll, die Studie war aber für diese Analyse nicht gewertet.</li> </ul>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie  
 DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten  
 AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)) erhält Trifluridin/Tipiracil den Grad 2.</li> </ul> <p>Trifluridin/Tipiracil ist eine chemotherapeutische Option für Patienten mit vorbehandeltem, metastasiertem, kolorektalem Karzinom. Als weiteres Element der Sequenztherapie trägt es zur Verlängerung der Überlebenszeit bei.</p> <p>Ein Modul 4 im Dossier des pU mit 8.702 Seiten sprengt den Rahmen.</p>	
<p><b>2. Einleitung</b></p> <p>Das kolorektale Karzinom ist bei Frauen der zweit- und bei Männern der dritthäufigste maligne Tumor in den deutschsprachigen Ländern. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 70-75 Jahren. Personen mit genetischer Belastung können schon im frühen Erwachsenenalter erkranken. Die Fortschritte in der Diagnostik und Therapie der kolorektalen Karzinome haben in den vergangenen 10 Jahren zu einer kontinuierlichen Abnahme der Sterblichkeit geführt [1].</p> <p>Die Prognose von Patienten mit Kolonkarzinom ist abhängig vom Krankheitsstadium bei Erstdiagnose und weiteren biologischen Risikofaktoren. Die Therapie orientiert sich an den Stadien. Bei lokal begrenztem Kolonkarzinom in den Stadien I-III steht die Operation an erster Stelle. In Stadium III und in Subgruppen des Stadiums II senkt eine adjuvante Chemotherapie das Rückfallrisiko [2, 3].</p>	
<p><b>3. Stand des Wissens</b></p> <p>Bei Patienten im Stadium IV ab der Drittlinientherapie, d. h. im Rezidiv oder bei Refraktärität nach mindestens zwei Formen systemischer Therapie, ist die Zielsetzung palliativ, im Sinne von einer Verlängerung der Überlebenswahrscheinlichkeit und einer Aufrechterhaltung einer guten Lebensqualität, zumeist durch Verhinderung / Verzögerung des Auftretens (neuer) erkrankungsbedingter Symptome. Die Therapie erfolgt individualisiert. Die Auswahl der</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie  
 DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten  
 AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Therapiestrategie und der dafür günstigsten Medikamentenkombination für Patienten, bei denen im Stadium IV keine kurative Therapieoption besteht, werden durch zahlreiche Faktoren bestimmt [2, 3, 4]. Entscheidend sind</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mit dem Patienten festgelegte Behandlungsziele</li> <li>• bisheriger Verlauf der Erkrankung und Ausmaß der Metastasierung</li> <li>• biologische und molekulare Charakteristika</li> <li>• vorherige Therapie, z. B. präoperative oder adjuvante Chemotherapie</li> <li>• therapiebedingte Faktoren, d. h. Toxizität, Lebensqualität</li> <li>• erkrankungsunabhängige Faktoren, wie das biologische Alter und Komorbidität</li> </ul> <p>Eingesetzt werden können:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorher nicht eingesetzte, bereits in früheren Linien zugelassene, antineoplastisch wirksame Substanzen; dazu gehören 5-FU, Capecitabin, Irinotecan, Oxaliplatin, Anti-EGFR-Antikörper (falls seitens der molekularpathologischen Konstellation indiziert) und Anti-VEGF(R)-Antikörper</li> <li>• Multikinase-Inhibitoren: Regorafenib [5]</li> <li>• Weitere gezielte Arzneimittel:             <ul style="list-style-type: none"> <li>• BRAF V600E: Encorafenib / Cetuximab [7], ggf. Vemurafenib / Cetuximab / Irinotecan</li> <li>• NTRK Genfusion: Laroctrectinib, ggf. Entrectinib</li> <li>• MSI-H: Pembrolizumab [6], ggf. Nivolumab ± Ipilimumab</li> </ul> </li> </ul>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie  
 DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten  
 AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
<ul style="list-style-type: none"> <li>• HER2-Positivität: Trastuzumab + Lapatinib oder Trastuzumab + Pertuzumab</li> <li>• Chemotherapie: Trifluridin/Tipiracil [8 - 10]</li> </ul> <p>Trifluridin/Tipiracil ist ein chemotherapeutischer Wirkstoff. Es wird als Thymidin-Analogon in die DNS eingebaut und führt zu Doppelstrangbrüchen. Trifluridin ist in einem festen molekularen Verhältnis mit Tipiracil kombiniert. Tipiracil hemmt die Thymidinphosphorylase und verbessert damit die Bioverfügbarkeit der Wirksubstanz Trifluridin durch Hemmung des Abbaus.</p> <p>Die Wirksamkeit von Trifluridin/Tipiracil beim metastasierten kolorektalen Karzinom wurde im Rahmen von zwei randomisierten Studien getestet, RECURSE und J003. J003 war in Japan durchgeführt und bereits 2012 publiziert worden [8]. Für die Nutzenbewertung ist vor allem RECURSE relevant, eine internationale, multizentrische Phase III-Studie [9]. Aufgenommen in die Studie wurden Patienten nach Behandlung mit mindestens 2 Standardtherapien sowie Progress während oder innerhalb von 3 Monaten nach der letzten Standardtherapie bzw. Kontraindikationen gegen die erneute Chemotherapie. RECURSE war Basis der europäischen Zulassung. Daten zu Trifluridin/Tipiracil bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom ab der Drittlinientherapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p><b>Tabelle 2: Therapie mit Trifluridin/Tipiracil bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom und Progress nach mindestens nach 2 Vortherapien</b></p> <table border="1" data-bbox="165 1193 1355 1396"> <thead> <tr> <th>Erstautor / Jahr</th> <th>Patienten</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N<sup>1</sup></th> <th>RR<sup>2</sup></th> <th>PFÜ<sup>3</sup> (HR<sup>4</sup>)</th> <th>ÜLZ<sup>5</sup> (HR<sup>4</sup>)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>J003</td> <td>Japan</td> <td>Placebo</td> <td>Trifluridin / Tipiracil</td> <td>169</td> <td>0,0 vs 0,9</td> <td>1,0 vs 2,0</td> <td>6,6 vs 9,0</td> </tr> </tbody> </table>	Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>3</sup> (HR <sup>4</sup> )	ÜLZ <sup>5</sup> (HR <sup>4</sup> )	J003	Japan	Placebo	Trifluridin / Tipiracil	169	0,0 vs 0,9	1,0 vs 2,0	6,6 vs 9,0	
Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>3</sup> (HR <sup>4</sup> )	ÜLZ <sup>5</sup> (HR <sup>4</sup> )										
J003	Japan	Placebo	Trifluridin / Tipiracil	169	0,0 vs 0,9	1,0 vs 2,0	6,6 vs 9,0										

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie  
 DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten  
 AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

Allgemeine Anmerkung								Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Yoshino [8], Dossier					n. s.	0,41 p < 0,0001	0,66 p = 0,0011		
RECOURSE Mayer [9], Dossier	Weltweit	Placebo	Trifluridin / Tipiracil	800	0,4 vs 1,6 n. s.	1,7 vs 2,0 0,48 p < 0,001	5,3 vs 7,1 0,68 p < 0,001		
TERRA Xu [10], Dossier	Asien (nicht Japan), alle	Placebo	Trifluridin / Tipiracil	406	0,0 vs 1,1 n. s.	1,8 vs 2,0 0,46 p < 0,001	7,1 vs 7,8 0,79 p = 0,035		
	labelkonform	Placebo	Trifluridin / Tipiracil	94	0,0 vs 1,7 n. s.	1,8 vs 2,2 0,47 p = 0,0018	4,4 vs 8,0 0,74 n. s.		
TALLISUR, Dossier	Deutschland		Trifluridin / Tipiracil	185	1,6	2,6	6,9		
Pfeiffer [11]	Dänemark	Trifluridin / Tipiracil	Trifluridin / Tipiracil + Bevacizum ab	93	0,0 vs 2 n. s.	2,6 vs 4,6 0,45 p = 0,0015	6,7 vs 9,4 0,55 p = 0,028		

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie  
 DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten  
 AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<sup>1</sup> N - Anzahl Patienten; <sup>2</sup> RR - Remissionsrate in %; <sup>3</sup> PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; <sup>4</sup> HR - Hazard Ratio; <sup>5</sup> ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; <sup>6</sup> <b>Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie</b> ; <sup>7</sup> <b>Hazard Ratio für Neue Therapie</b> ; <sup>8</sup> n. s. – nicht signifikant; <sup>9</sup> Krankheitskontrollrate in %;	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. Dossier und Bewertung von Trifluridin/Tipiracil</b></p> <p><b>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>Der G-BA hat Best Supportive Care als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt, analog dem Vorgehen in der ersten Bewertung. Das entsprach dem Stand des Wissens zu Beginn der Zulassungsstudie. Angemessen ist heute eine Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes auf der Basis von Best Supportive Care sowie unter Berücksichtigung der Vortherapie und der molekularen Charakteristika des Tumors (NTRK, BRAF V600E und andere).</p>	<p>Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die Nutzenbewertung.</p>
	<p><b>4. 2. Studien</b></p> <p>Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers enthält die Daten von drei Studien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- RECOURSE: internationale, multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie mit Beteiligung deutscher Zentren; Patienten wurden in einem Verhältnis von 2:1 zwischen Trifluridin/Tipiracil bzw. Placebo randomisiert. Switching (Crossover) war erst nach der finalen Analyse des primären Endpunktes erlaubt. Datenschnitte sind vom Januar und Oktober 2014.</li> <li>- TERRA: internationale, multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie im asiatischen Raum (China, Südkorea, Thailand);</li> </ul>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie  
 DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten  
 AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Patienten wurden in einem Verhältnis von 2:1 zwischen Trifluridin/Tipiracil bzw. Placebo randomisiert. Datenschnitt ist der 16. Februar 2016.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- TALLISUR ist eine multizentrische, offene, nicht-randomisierte, vergleichende Studie aus Deutschland. Verglichen wurden Patienten unter Trifluridin/Tipiracil (n=185) versus Placebo (n=9). Angaben sind auf dem Stand vom 10. Februar 2020.</li> </ul> <p>Die bei der ersten frühen Nutzenbewertung von Trifluridin/Tipiracil im Dossier aufgeführte Studie J0003 aus Japan wurde in die Auswertung des jetzigen Dossiers seitens des pharmazeutischen Unternehmers nicht eingeschlossen.</p>	
	<p><b>4. 3. Endpunkte</b></p> <p><b>4. 3. 1. Mortalität</b></p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom nach intensiver Vortherapie und mit begrenzter Lebenserwartung. In der RECURSE-Studie wurde die Gesamtüberlebenszeit statistisch signifikant verbessert mit einem Hazard Ratio von 0,68 und einem Median von 1,8 Monaten (5,3 vs 7,1 Monate, <math>p &lt; 0,001</math>). Methodisch bedingt ist der Median bei Trifluridin/Tipiracil nur eingeschränkt informativ, eine bessere Aussagekraft hat der Hazard Ratio. Besonders erwähnenswert und Patienten-relevant ist die Tatsache, dass das Gesamtüberleben nach 6 Monaten im Vergleich zu Placebo um 32% (58% vs 44%) und nach einem Jahr um 50%</p>	<p>In der Metaanalyse aus den Studien RECURSE und TERRA zeigt sich eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens durch die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu BSC. Unter Berücksichtigung des fortgeschrittenen Krankheits- und Behandlungsstadiums wird die erzielte Verlängerung in der Überlebenszeit als eine relevante, jedoch nicht über ein geringes Ausmaß hinausgehende Verbesserung bewertet.</p>



Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie  
 DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten  
 AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(27% vs. 18%) verbessert werden konnte.</p> <p>Die Hypothese aus der J003-Studie wurde in RECURSE bestätigt. Die Daten in TERRA zeigen in der labelkonformen Patientenpopulation einen numerisch deutlicheren Unterschied der Gesamtüberlebenszeit zugunsten von Trifluridin/Tipiracil.</p>	
	<p><b>4. 3. 2. Morbidität</b></p> <p><b>4. 3. 2. 1. Progressionsfreie Überlebenszeit und Remissionsrate</b></p> <p>In der RECURSE-Studie wurde die progressionsfreie Überlebenszeit um 52% (Hazard Ratio 0,48; <math>p &lt; 0.001</math>; Median 0,3 Monate) statistisch hoch signifikant verlängert. Der in der Kaplan-Meier-Analyse detektierte Vorteil zugunsten von Trifluridin/Tipiracil zeigt sich erst im längeren Therapieverlauf; zum Zeitpunkt der ersten Bildgebung (2 Monaten) war eine ähnliche Anzahl von Patienten progredient.</p> <p>Der Verlauf der Kaplan-Meyer-Analysen des progressionsfreien Überlebens in TERRA und in J003 ist fast deckungsgleich mit der RECURSE-Studie.</p> <p>In der RECURSE-Studie wurde die progressionsfreie Überlebenszeit im Median um 0,3 Monate verlängert, der Hazard Ratio war mit 0,48 statistisch hoch signifikant (<math>p &lt; 0,001</math>) verbessert. Auch hier gilt – mehr noch als beim Überleben, dass der Median für die Beurteilung der Therapie kein guter Parameter ist. Der Vorteil zugunsten von</p>	<p>In der Metaanalyse zeigt sich eine statistisch signifikante Verlängerung des PFS für die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil + BSC gegenüber BSC.</p> <p>Bei dem Endpunkt PFS handelt es sich um einen kombinierten Endpunkt, der sich aus Endpunkten der Kategorien Mortalität und Morbidität zusammensetzt. Die Endpunktkomponente „Mortalität“ wurde in den vorliegenden Studien RECURSE und TERRA über den Endpunkt „Gesamtüberleben“ als eigenständiger Endpunkt erhoben. Die Erhebung der Morbiditätskomponente „Tumorprogression“ erfolgte in den vorliegenden Studien allein mittels bildgebender Verfahren (radiologisch bestimmte Krankheitsprogression nach den RECIST-Kriterien). Somit erfolgt die Erhebung der Morbidität nicht primär</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie  
 DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten  
 AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Trifluridin/Tipiracil zeigt sich erst nach 2 Monaten.</p> <p>Der Verlauf der Kaplan-Meyer-Analysen des progressionsfreien Überlebens in TERRA und in J003 ist fast deckungsgleich mit der RECURSE-Studie.</p> <p>Die Remissionsraten sind niedrig und liegen im Trifluridin/Tipiracil-Arm von RECURSE bei 1,6%, in J003 bei 0,9%.</p>	<p>anhand von Krankheitssymptomen, sondern allein auf Basis von asymptomatischen, nicht unmittelbar patientenrelevanten Befunden.</p> <p>Unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte bestehen hinsichtlich der Patientenrelevanz des Endpunktes PFS unterschiedliche Auffassungen innerhalb des G-BA. Die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens bleibt davon unberührt.</p>
	<p><b>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-reported Outcome</b></p> <p>Die Lebensqualität wurde in RECURSE nicht per Fragebogen erfasst.</p> <p>Publiziert wurde eine Quality-adjusted Time without Symptoms of disease or Toxicity (QTwIST)-Analyse. Sie zeigte klinisch relevante Verbesserungen im Trifluridin/Tipiracil-Arm gegenüber Placebo, insbesondere auch im patientenrelevanten Therapieziel der Aufrechterhaltung einer guten Lebensqualität [12].</p>	<p>Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studien RECURSE und TERRA nicht untersucht.</p> <p>Die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus der Studie TALLISUR sind in ihrer Interpretierbarkeit stark eingeschränkt und können für die Nutzenbewertung nicht herangezogen werden.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie  
 DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten  
 AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen</b></p> <p>Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der mit Trifluridin/Tipiracil behandelten Patienten und signifikant häufiger im Therapie- als im Placebo-Arm auftraten, waren in RECURSE: Neutropenie (38%), Anämie (18%), Bilirubin-Anstieg (9%) und Alkalische-Phosphatase-Anstieg (8%).</p>	<p>In der Metanalyse zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Trifluridin/Tipiracil gegenüber BSC für Schwere UE (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>).</p> <p>Auch die Auswertung der schweren UEs (CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>) ohne Ereignisse, die auf eine Verschlechterung der Grunderkrankung zurückzuführen sind, aus der Studie RECURSE zeigt einen statistisch signifikanten Nachteil für den Interventionsarm mit Trifluridin/Tipiracil. Dies legt nahe, dass sich dieser Nachteil durch therapiebedingte UEs und nicht durch die Verhinderung von Progressionsereignissen ergibt.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie  
 DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten  
 AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>4. 4. Bericht des IQWiG</b></p> <p>Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Im ersten Verfahren wurden auf der Basis von Heterogenitäts- und Interaktionstests der KRAS-Mutationsstatus und das Alter als mögliche Effektmodifikatoren identifiziert. Der KRAS-Mutationsstatus hatte Einfluss auf den Vorschlag des IQWiG zur Nutzenbewertung. Allerdings entsprachen die Kriterien für die vom IQWiG aufgrund von RECURSE vorgeschlagene Subgruppenbildung nicht dem aktuellen Stand der molekularbiologischen RAS-Mutationsdiagnostik in Deutschland.</p> <p>Auf der Basis der weitgehend identischen Daten aus RECURSE im jetzigen Dossier wird die Anzahl der Vortherapie als relevanter Parameter zur Subgruppenbildung identifiziert. Die Separation in 2 versus <math>\geq 3</math> Vortherapien hat Einfluss auf den Vorschlag des IQWiG zur Nutzenbewertung. Klinisch ist eine solche Trennung sinnvoll. In Deutschland hat praktisch jeder Patient beim Einsatz von Trifluridin/Tipiracil bereits &gt;2 Vortherapien gehabt.</p> <p>Angaben zur Beteiligung von Fachexperten und Patienten fehlen im Bericht.</p>	<p>Für das Subgruppenmerkmal „Anzahl vorangegangener Therapieregimes (2 vs <math>\geq 3</math>)“ zeigt sich für die Studie RECURSE in der vom IQWiG zu diesem Merkmal zusätzlich herangezogenen Subgruppenanalyse eine Effektmodifikation für den Endpunkt Gesamtüberleben. Entsprechende Analysen zur Studie TERRA lagen aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers nicht vor. Diese wurden vom pharmazeutischen Unternehmer in seiner schriftlichen Stellungnahme für die Studie TERRA sowie eine entsprechende Metaanalyse zu dieser Subgruppenanalyse vorgelegt. Für die vorliegende Bewertung werden diese Analysen zugrunde gelegt, die keine Effektmodifikation nach Anzahl der vorangegangenen Therapieregime aufzeigen.</p>
	<p><b>5. Klinische Bewertung des Nutzens</b></p> <p>Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patientenorientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von</p>	

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie  
 DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten  
 AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Trifluridin/Tipiracil anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [13, 14].  ESMO-MCBS v1.1 Trifluridin/Tipiracil beim kolorektalen Karzinom 2	
	<p><b>6. Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p>Trifluridin/Tipiracil ist eine zusätzliche Therapieoption bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, die bei Progress nach oder während der Standardtherapie weiterhin in gutem Allgemeinzustand sind. Die Behandlung führt zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenswahrscheinlichkeit um 32% (HR 0,68, im Median 7.1 vs. 5.3 Monate). Wie in ähnlichen Behandlungssituationen bei anderen, fortgeschrittenen Tumorleiden wird die Entscheidung für den Einsatz von Trifluridin/Tipiracil vom Patienten und seinen Therapiezielen bestimmt. Schwere Nebenwirkungen betreffen fast ausschließlich Laborparameter und sind nicht direkt klinisch relevant. Die Lebensqualität kann, ausgedrückt durch den Parameter „Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands“, verlängert aufrechterhalten werden</p> <p>Trifluridin/Tipiracil bietet eine weitere Option zur Verlängerung der Überlebenszeit bei Patienten mit fortgeschrittenem kolorektalem Karzinom ab der Drittlinientherapie. Die orale</p>	<p>In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil gegenüber Best-Supportive-Care festgestellt.</p>

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie  
 DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten  
 AIO Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Applikation ist für den Patienten komfortabel. Daten aus einer Versorgungsstudie in Deutschland bestätigen die Daten zur mittleren Überlebenszeit.	

## Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut [Hrsg.] und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. [Hrsg.] Krebs in Deutschland 2015/2016. 12. Ausgabe, Berlin 2019. [www.gekid.de](http://www.gekid.de)
2. S3 - Leitlinie Kolorektales Karzinom 2017, <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/021-007OL.html>
3. Kolonkarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMÖ und SGH+SSH, Status Oktober 2018. [https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@\\_@guideline/html/index.html](https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@_@guideline/html/index.html)
4. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R et al.: ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 27:1386-1422, 2016. DOI: [10.1093/annonc/mdw235](https://doi.org/10.1093/annonc/mdw235)
5. Grothey A, van Cutsem E, Sobrero A et al.: Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 381:303-312, 2013. DOI: [10.1016/S0140-6736\(12\)61900-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61900-X)
6. Andre F, Shiu KK, Kim TW et al.: Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high/mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer: The phase 3 KEYNOTE-177 study. ASCO 2020, Abstract LBA4. <https://meetinglibrary.asco.org/record/186928/abstract>
7. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R et al.: Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in *BRAF* V600E-Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 381:1632-1643, 2019. DOI: [10.1056/NEJMoa1908075](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908075)
8. Yoshino T, Mizunuma N, Yamazaki K et al. TAS-102 monotherapy for pretreated metastatic colorectal cancer: a doubleblind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* 13: 993-1001, 2012. DOI: [10.1016/S1470-2045\(12\)70345-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70345-5)
9. Mayer R, Van Cutsem E, Falcone A et al.: Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 372:1909-1919, 2015. DOI: [10.1056/NEJMoa1414325](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1414325)
10. Xu J, Kim TW, Shen L et al.: Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Trial of Trifluridine/Tipiracil (TAS-102) Monotherapy in Asian Patients With Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: The TERRA Study. *J Clin Oncol* 36:350-358, 2018. DOI: [10.1200/JCO.2017.74.3245](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.3245)
11. Pfeiffer P, Yilmaz M, Möller S et al.: TAS-102 with or without bevacizumab in patients with chemorefractory metastatic colorectal cancer: an investigator-initiated, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 21:412-420, 2020. DOI: [10.1016/S1470-2045\(19\)30827-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30827-7)
12. Tabernero J, Van Cutsem E, Ohtsu A et al.: QTWiST analysis of the RECURSE trial of trifluridine/tipiracil in metastatic colorectal cancer. *ESMO Open* 22:000284, 2017. DOI: [10.1136/esmoopen-2017-000284](https://doi.org/10.1136/esmoopen-2017-000284)
13. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol* 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)
14. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version1.1. *Ann Oncol* 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)

## 5.5 Stellungnahme der Merck Serono GmbH

Datum	20. Juli 2020
Stellungnahme zu	Trifluridin/Tipiracil / Lonsurf® - 2020-04-01-D-535
Stellungnahme von	<i>Merck Serono GmbH</i> Alsfelder Str. 17 64289 Darmstadt



## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Merck

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 01.07.2020 wurde die IQWiG-Nutzenbewertung von Trifluridin/Tipiracil auf der Internetseite des G-BAs veröffentlicht.</p> <p>Trifluridin/Tipiracil ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalen 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).</p> <p>Trifluridin/Tipiracil ist Kombinationspräparat der Substanzen Trifluridin und Tipiracil im Verhältnis von 1:0,5 und wird oral eingenommen. Trifluridin ist der antineoplastische Wirkstoff in Lonsurf® und wird bei der Zellteilung anstelle des Nukleosids Thymidin in die DNA (Desoxyribonukleinsäure) eingebaut. Tipiracil hemmt den Abbau von Trifluridin und erhält damit die therapeutisch wirksame Konzentration von Trifluridin aufrecht (1).</p> <p>Die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) ist Best supportive Care (BSC). Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, Patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Mit der Bestimmung von BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie wird von einer ausschließlich palliativen Zielsetzung der Behandlung ausgegangen (2).</p> <p>Im Dossier wurden die beiden doppelblinden, placebo-kontrollierten Studien RECURSE und TERRA sowie unterstützend die nicht randomisierte vergleichende Phase-IV-Studie TALLISUR herangezogen.</p>	

Stellungnehmer: Merck

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Für die Studien RECOURSE und TERRA wurden die Ergebnisse der Meta-Analyse dargestellt (2).	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Merck

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung, S. 3-4.	<p><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>In der vorliegenden Nutzenbewertung soll der Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil bewertet werden bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom (KRK), die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde BSC festgelegt. Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist der G-BA von einem fortgeschrittenen Behandlungsstadium ausgegangen, in dem die derzeit empfohlenen und zugelassenen Standardtherapien für die Behandlung im metastasierten Stadium bereits ausgeschöpft worden sind und für das weitere antineoplastische Therapien nicht regelhaft infrage kommen.</p> <p>Zur Wahl von BSC als ZVT im Rahmen eines palliativen Behandlungsziels sei folgendes anzumerken: In der RE-COURSE-Studie erhielten nach Beendigung der Studienmedikation mehr als 40% der Patienten Folgetherapien (2). Daher ist davon auszugehen, dass in dieser Studie nicht alle alternativen Therapieoptionen ausgeschöpft waren. Gemäß der Konsensus-Leitlinie der European Society for Medical Oncology (ESMO) erfolgt die Behandlung von metastasierten KRK Patienten nach dem Prinzip des „Continuum of Care“. Dieses beinhaltet Induktionsphasen, Erhaltungsphasen, aber auch Wiederbehandlung mit der initialen Induktionstherapie oder</p>	<p>Das Anwendungsgebiet für Trifluridin/ Tipiracil beschreibt ein Behandlungsstadium des metastasierenden kolorektalen Karzinoms, in dem die Patienten zuvor mit Fluoro-pyrimidin-, Oxaliplatin-, Irinotecan-basierten Chemotherapien, sowie Anti-VEGF und Anti-EGFR Therapien behandelt worden sind oder für diese nicht geeignet sind. Es wird daher von einem weit fortgeschrittenen Behandlungsstadium ausgegangen, in dem die empfohlenen Therapieregime bereits durchlaufen worden sind.</p> <p>Somit kommt angesichts der fortgeschrittenen palliativen Therapiesituation eine Best-Supportive-Care als Vergleichstherapie in Betracht.</p>

Stellungnehmer: Merck

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Erstlinienbehandlung, wenn die vorherigen Therapielinien versagt haben (6). Um diesem Prinzip gerecht zu werden, ist im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Therapie nach Maßgabe des Arztes als ZVT anzusehen. Darunter kann BSC fallen, wie auch die in den S3 Leitlinien empfohlene Therapie mit einem anti-EGFR Antikörper wie Cetuximab bzw. Panitumumab (3, 4, 5).</p> <p>Darüber hinaus richtet sich die Wahl der späteren Therapielinien nach der Molekularpathologie des Tumors. Die molekularpathologische Evaluation ist daher eine notwendige Voraussetzung für die Behandlung innerhalb des vorgegebenen Therapiealgorithmus (3). Für die Behandlung mit Cetuximab und Panitumumab in späterer Linie ist das Vorliegen eines Kolorektalkarzinoms mit RAS-Wildtyp Voraussetzung, so dass eine Präzisierung der ZVT nach RAS-Status wünschenswert wäre (4, 5).</p>	

## Literaturverzeichnis

- (1) Servier Deutschland. Lonsurf: Fachinformation [online]. April 2020. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
- (2) Gemeinsamer Bundesausschuss. (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V. Trifluridin/Tipiracil: Nutzenbewertung IQWiG [online]. Juli 2020. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3620/2020-04-01\\_Trifluridin-Tipiracil\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_D-535.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3620/2020-04-01_Trifluridin-Tipiracil_Nutzenbewertung-IQWiG_D-535.pdf).
- (3) Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1, 2019, AWMF Registrierungsnummer: 021-007OL, [online]. Juli 2020. URL: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/021-007OLI\\_S3\\_Kolorektales-Karzinom-KRK\\_2019-01.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-007OLI_S3_Kolorektales-Karzinom-KRK_2019-01.pdf).
- (4) Merck Europe B.V. Erbitux: Fachinformation [online]. Mai 2019. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
- (5) AMGEN GmbH. Vectibix: Fachinformation [online]. September 2019. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
- (6) Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology* 2016; 27: 1386–1422.

## 5.6 Stellungnahme der MSD Sharp & Dohme GmbH

Datum	22. Juli 2020
Stellungnahme zu	Trifluridin/Tipiracil / Lonsurf®
Stellungnahme von	MSD Sharp & Dohme GmbH

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Best Supportive Care als zweckmäßige Vergleichstherapie</b></p> <p>In der Nutzenbewertung wird für Trifluridin/Tipiracil im vorliegenden Anwendungsgebiet („Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mKRK, 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“ (1)) vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) als zweckmäßige Vergleichstherapie Best Supportive Care (BSC) festgelegt. Dabei wird als BSC die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, Patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet (2). Hierbei ist zu erwähnen, dass durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) unter BSC symptomorientierte Maßnahmen allein oder auch gleichzeitig tumorbezogene oder ursächliche Therapien verstanden werden. Demnach sollten tumorspezifische Maßnahmen wie z. B. Strahlentherapie, operative Verfahren, und / oder medikamentöse Tumortherapien ebenfalls in Erwägung gezogen werden (2).</p> <p>MSD stimmt zu, dass auch systemische Therapien als Bestandteil der palliativen Therapie in späteren Therapielinien im Sinne eines Best Supportive Care Ansatzes angesehen werden.</p>	<p>Das Anwendungsgebiet für Trifluridin/ Tipiracil beschreibt ein Behandlungsstadium des metastasierenden kolorektalen Karzinoms, in dem die Patienten zuvor mit Fluoro-pyrimidin-, Oxaliplatin-, Irinotecan-basierten Chemotherapien, sowie Anti-VEGF und Anti-EGFR Therapien behandelt worden sind oder für diese nicht geeignet sind. Es wird daher von einem weit fortgeschrittenen Behandlungsstadium ausgegangen, in dem die empfohlenen Therapieregime bereits durchlaufen worden sind.</p> <p>Somit kommt angesichts der fortgeschrittenen palliativen Therapiesituation eine Best-Supportive-Care als Vergleichstherapie in Betracht.</p>
<p><b>Größe der Zielpopulation</b></p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer errechnet 6454 Patientinnen und Patienten in der GKV als Zielpopulation im vorliegenden</p>	<p>Die in der Neubewertung vom pharmazeutischen Unternehmer ausgewiesene Anzahl von 6454 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist insgesamt eine Unterschätzung, insbesondere, weil Patienten mit weniger als drei Vortherapien nicht berücksichtigt wurden,</p>

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anwendungsgebiet (3). Dies liegt in etwa auf der Untergrenze des vorherigen G-BA Beschlusses (4). Das IQWiG geht hierbei von einer Unterschätzung der vorliegenden Zielpopulation aus.</p> <p>Aus Sicht von MSD liegt bei den errechneten Patientenzahlen keine Unterschätzung vor. Vielmehr muss berücksichtigt werden, dass es sich um eine späte Therapielinie handelt. Die Patientinnen und Patienten müssen bereits mit den verfügbaren Therapien behandelt worden sein, darunter fluoropyrimidin-, oxaliplatin- und irinotecanbasierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen. Viele Patientinnen und Patienten versterben im Verlauf ihrer Erkrankung, was in der aktuellen Berechnung des Herstellers bisher keine Berücksichtigung findet.</p> <p>In der Gesamtschau geht MSD daher bei seitens des pU errechneten Patientenzahlen eher von einer Überschätzung als Unterschätzung aus.</p>	<p>die Herleitung nicht vollständig nachvollziehbar ist und eine obere Spanne nicht mehr angegeben wird. Da die Berechnung der Patientenzahlen der Erstbewertung plausibel und nachvollziehbar sind wurden diese erneut herangezogen.</p>



## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: MSD Sharp & Dohme GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

1. Servier Deutschland GmbH. Fachinformation Lonsurf®. Stand der Information: April 2020.
2. IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen). Trifluridin/Tipiracil (Kolorektalkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung). 2020. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/541/#nutzenbewertung>. [Zugriff am: 21.07.2020].
3. Servier Deutschland GmbH. Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) Modul 3 A. 2020. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3614/2020-03-30\\_Modul3A\\_Trifluridin-Tipiracil.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3614/2020-03-30_Modul3A_Trifluridin-Tipiracil.pdf). [Zugriff am: 21.07.2020].
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Trifluridin/Tipiracil. 2017. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2852/2017-02-02\\_AM-RL-XII\\_Trifluridin-Tipiracil D-252\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2852/2017-02-02_AM-RL-XII_Trifluridin-Tipiracil_D-252_BAnz.pdf). [Zugriff am: 21.07.2020].

## 5.7 Stellungnahme der Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Datum	20.07.2020
Stellungnahme zu	Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) (2020-04-01-D-535)
Stellungnahme von	<i>Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Medac

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>1)</p> <p>Ausgehend vom Best supportive Care Ansatz (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie nehmen wir Stellung zum Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Trifluridin/Tipiracil (Neubewertung nach Fristablauf: Kolorektalkarzinom, vorbehandelte Patienten) als Hersteller u.a. der folgenden betroffenen Wirkstoffe [1]; [2]:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ 5-Fluorouracil: u.a. zur Behandlung eines fortgeschrittenen kolorektalen Karzinoms</li><li>▪ Irinotecan: u.a. zur Behandlung von metastasiertem Dickdarm-/Mastdarmkrebs angewendet</li><li>▪ Oxaliplatin: wird u.a. in Kombination mit 5-Fluorouracil und Folsäure angewendet, a) zur adjuvanten Behandlung eines Kolonkarzinoms des Stadiums III (Dukes C) nach vollständiger Entfernung des primären Tumors, b) zur Behandlung des metastasierenden kolorektalen Karzinoms</li></ul>	
<p>2)</p> <p>Gemäß der vom G-BA genannten „Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V Vorgang: 2015-B-134 Trifluridin/Tipiracil“ [1] mit Stand Oktober 2015 möchten wir um die Überprüfung und Gewährleistung einer aktuellen Recherche bitten.</p>	<p>Die Anmerkung wird zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Medac

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Exemplarisch wäre hier der als ZVT benannte Wirkstoff Regorafenib (Stivarga®) zu nennen, obwohl dieser bereits seit dem 17.03.2016 aufgrund seines fehlenden Zusatznutzens vom Markt genommen worden ist [2]; [3]; [4]</p> <p>Warum wurde die Recherche bereits zu diesem Zeitpunkt abgeschlossen und anschließend nicht mehr aktualisiert?</p>	

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung:  Vorgeschlagene Änderung:	

## Literaturverzeichnis

- [1] Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Trifluridin/Tipiracil (<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/541/#zweckmaessige-vergleichstherapie>)
- [2] [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3621/2020-04-01\\_Trifluridin-Tipiracil\\_Informationen-zVT\\_D-535.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3621/2020-04-01_Trifluridin-Tipiracil_Informationen-zVT_D-535.pdf)
- [3] Beschluss G-BA vom 17.03.2016 ([https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2530/2016-03-17\\_AM-RL-XII\\_Regorafenib\\_2015-10-01-D-189\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2530/2016-03-17_AM-RL-XII_Regorafenib_2015-10-01-D-189_BAnz.pdf))
- [4] Arzneimittelpässe in der Behandlung von Krebspatienten 2019 ([https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/arzneimittelpaesse/arzneimittelpaesse\\_addendum\\_191120.pdf](https://www.dgho.de/publikationen/schriftenreihen/arzneimittelpaesse/arzneimittelpaesse_addendum_191120.pdf))

## 5.8 Stellungnahme Prof. V. Heinemann. LMU Klinikum München

Datum	<< 20.Juli.2020 >>
Stellungnahme zu	Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®)
Stellungnahme von	<< Prof. V. Heinemann. LMU Klinikum München >>



## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. V. Heinemann

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
<b>Seite 12, Zeile 8</b>	<p>Anmerkung:</p> <p><b>Subgruppenbildung in der RECURSE Studie</b></p> <p><b>Das IQWiG sieht in seiner Analyse vom 29.06.2020 bei Patient(Innen) mit nur zwei vorangegangenen Therapieregimes einen Anhaltspunkt für einen <i>geringeren Nutzen</i>, dagegen wird bei Patient(Innen) mit mindestens 3 vorangegangenen Therapielinien ein Anhaltspunkt für einen <i>geringen Zusatznutzen</i> gefunden.</b> Diese in der RECURSE-Studie durchgeführte Subgruppenbildung nach Zahl der vorangegangenen Therapielinien entspricht keinem in der Onkologie etablierten Standard. Das geht letztlich ja auch aus der Forest-Plot-Analyse der pivotalen Publikation (Mayer RJ et al. NEJM 2015) hervor, in welcher die vorangegangenen Regime nach 2, 3 und <math>\geq 4</math> gegliedert werden. Auch hier ist also die vom IQWiG vorgeschlagene Differenzierung <math>\leq 2</math> versus <math>&gt; 2</math> nicht eingehalten worden.</p> <p>Grundsätzlich gilt, dass Subgruppenanalysen aufgrund der nicht ausreichenden statistischen Power allenfalls als hypothesengenerierend betrachtet werden können. Entsprechend ist es grundsätzlich nicht statthaft, aus ungeplanten Subgruppenanalysen (die außerhalb der Studienendpunkte stehen)</p>	<p>Für das Subgruppenmerkmal „Anzahl vorangegangener Therapieregimes (2 vs <math>\geq 3</math>)“ zeigt sich für die Studie RECURSE in der vom IQWiG zu diesem Merkmal zusätzlich herangezogenen Subgruppenanalyse eine Effektmodifikation für den Endpunkt Gesamtüberleben. Entsprechende Analysen zur Studie TERRA lagen aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers nicht vor. Diese wurden vom pharmazeutischen Unternehmer in seiner schriftlichen Stellungnahme für die Studie TERRA sowie eine entsprechende Metaanalyse zu dieser Subgruppenanalyse vorgelegt. Für die vorliegende Bewertung werden diese Analysen zugrunde gelegt, die keine Effektmodifikation nach Anzahl der vorangegangenen Therapieregime aufzeigen.</p>

Stellungnehmer: Prof. V. Heinemann

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>konkrete medizinische Handlungsanweisungen abzuleiten. Im vorliegenden Fall ist die Zahl der mit 2 vorangegangenen Therapielinien behandelten Patienten deutlich kleiner (n=140) als die der mit &gt;2 Therapielinien behandelten Patienten (n=660). Angesichts einer 2:1 Randomisation kommen hier 93 versus 440 Patienten, die Trifluridin/Tipiracil erhalten hatten, zur Untersuchung. Allein aus dieser Imbalance der Zahlen lässt sich ableiten, dass der konkrete Subgruppenvergleich auf Ebene der Therapielinien allein unter mathematischen Aspekten nicht statthaft ist. Hieraus eine Regel für das medizinische Handeln abzuleiten, entbehrt der wissenschaftlichen Grundlage.</p> <p>Die Vorstellung, dass Therapieentscheidungen von der Zahl der vorangegangenen Therapielinien abhängig gemacht werden sollen, ist im klinischen Alltag nicht zielführend. Das kann an drei Beispielen dargestellt werden:</p> <p><b>1)</b> Gerade bei gutem Allgemeinzustand und hoher Motivation geht man heutzutage an vielen Zentren aufgrund der hohen therapeutischen Wirksamkeit dazu über, in der Erstlinientherapie des mCRC intensive Polychemotherapien, z.B. FOLFOXIRI oder FOLFIRINOX (5-FU, Folinsäure, Oxaliplatin, Irinotecan) in Kombination mit Bevacizumab einzusetzen. Ein unter oder nach dieser Therapie progredienter Patient mit RAS-Mutation hätte somit <b>nach nur einer Therapielinie</b> bereits alle verfügbaren Substanzen</p>	

Stellungnehmer: Prof. V. Heinemann

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>erhalten. Diesem Patienten eine potenziell wirksame Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil vorzuenthalten, wäre nicht nachvollziehbar.</p> <p><b>2)</b> Vergleichbar wäre die Situation für einen Patienten, der unter einer adjuvanten Therapie mit FOLFOX in eine Progression käme und dann bei Vorliegen einer RAS-Mutation auf FOLFIRI plus Bevacizumab umgestellt würde. Dieser Patient hätte alle verfügbaren Standardtherapien <b>nach bereits zwei Therapielinien</b> erhalten. Folgt man der Argumentation des IQWiG, so stünde auch für diesen Patienten eine Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil nicht zur Debatte.</p> <p><b>3)</b> Bei Patienten in reduziertem Allgemeinzustand, die einer Kombinationstherapie nicht zugänglich sind, setzt man in der Erstlinientherapie häufig ein Fluoropyrimidin (Capecitabin oder 5-FU/FA) plus Bevacizumab ein. Nachdem weder Oxaliplatin- noch Irinotecan-basierte-Therapien in Frage kommen, hätte man auch hier <b>nach bereits einer Therapielinie</b> das verfügbare therapeutische Armamentarium ausgeschöpft. Gerade bei diesen Patienten würde man aber eine Therapiefortsetzung mit einer oral verfügbaren Monotherapie wie Trifluridin/Tipiracil ohne weiteres diskutieren.</p> <p>Aus den genannten Beispielen wird klar, dass therapeutische Entscheidungen in Abhängigkeit von der Zahl der Therapielinien im klinischen Alltag <b>nicht zielführend</b> sind und die Therapiefreiheit des</p>	

Stellungnehmer: Prof. V. Heinemann

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>behandelnden Arztes in einer nicht nachvollziehbaren Weise behindern würden.</p> <p>Unter historischen Aspekten kann auch darauf hingewiesen werden, dass das IQWiG bereits in der ersten Anhörung zum Thema (2017) versuchte, einer Subgruppenanalyse über den KRAS-Mutationsstatus zur Geltung zu verhelfen. Diese Argumentation entbehrte seinerzeit sowohl der statistischen Relevanz als auch eines nachvollziehbaren zugrundeliegenden Wirkmechanismus. Sie wurde daher folgerichtig durch den GBA abgelehnt.</p> <p><b>Empfehlung</b></p> <p>Wir empfehlen daher, von einer Beurteilung des Zusatznutzens von Trifluridin/Tipiracil in Abhängigkeit von der Zahl der vorangegangenen Therapielinien abzusehen.</p>	
<b>Seiten 6-7</b>	<p><b>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT)</b></p> <p>Sowohl im Rahmen der RECURSE- als auch der TERRA-Studie waren im BSC-Arm <b>medikamentöse Krebstherapien</b> ausgeschlossen. <b>Das IQWiG stellt die Behauptung auf, dies stünde im Widerspruch zur „Leitlinie der Palliativmedizin, die bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit einer nicht heilbaren Erkrankung hervorhebt, dass die Kontrolle und</b></p>	<p>Hinsichtlich der Best-Supportive-Care (BSC) war in beiden Armen der Studien RECURSE und TERRA eine palliative Strahlentherapie in der Studie RECURSE gänzlich und in der Studie TERRA außer zur Schmerzlinderung von Knochenmetastasen ausgeschlossen.</p> <p>Dies entspricht nicht der Versorgungsrealität und den Empfehlungen für den Einsatz der Strahlentherapie zur Symptomlinderung beim</p>

Stellungnehmer: Prof. V. Heinemann

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Linderung von belastenden Symptomen zentraler Bestandteil palliativmedizinischen Handelns ist“.</b></p> <p>Bei diesem Statement handelt es sich wohl um ein Missverständnis. Im medizinischen Sprachgebrauch wird eine <b>medikamentöse Krebstherapie</b> gleichgesetzt mit einer zytotoxischen oder anderen die Tumorerkrankung gezielt angehenden Behandlung (Chemotherapie, endokrine Therapie, molekularbiologisch gezielte Therapie), welche geeignet ist, das Fortschreiten der Tumorerkrankung zu mindern.</p> <p>Davon unterschieden wird eine <b>palliativmedizinische Behandlung</b> (Schmerztherapie, Ernährungsbehandlung etc.), welche das vorrangige Ziel hat, die Symptome der Erkrankung lindern. Selbstverständlich war eine palliativmedizinische Behandlung in RECOURSE und TERRA sowohl im Therapiearm als auch im Kontrollarm (Placebo) erlaubt (Mayer, New Engl J Med 2015; Xu, J Clin Oncol 2018). Damit ist die BSC die medizinisch therapeutische Grundlage, auf deren Boden die Studie einen randomisierten Vergleich von Trifluridin/Tipiracil und Placebo durchführte.</p> <p>Somit entspricht die Umsetzung der BSC in den Studien RECOURSE und TERRA nicht einer Einschränkung der „palliativen Therapie“ und es lag aus diesem Grund auch keine „potenzielle Unterversorgung“ im Rahmen der BSC vor.</p>	<p>metastasiertem kolorektalen Karzinom. Somit kann nicht von einer optimalen Versorgung der Patienten im Rahmen der BSC ausgegangen werden, sodass insbesondere in der Studie RECOURSE auch eine Unterversorgung der Patienten vorliegen kann.</p> <p>Zudem wurde ein relevanter Anteil sowohl der Patienten, die mit Trifluridin/Tipiracil behandelt worden waren, als auch der Patienten, die eine Best-Supportive-Care erhalten haben, im Anschluss an die Studien mit medikamentösen Krebstherapien behandelt, so dass Unsicherheiten bestehen, ob für die Patienten in der Studienpopulation nur noch eine BSC als Therapie infrage kam und inwiefern diese dem Zulassungstext entsprechend bereits mit allen (damalig) verfügbaren Therapien vortherapiert waren.</p>

Stellungnehmer: Prof. V. Heinemann

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vielmehr war die Best Supportive Care (BSC) die Grundlage der Behandlung in der RECURSE und TERRA Studie. Die Umsetzung der BSC ist symptomorientiert. Hier handelt es sich nicht um eine konkret antitumorale Vorgehensweise. Entsprechend gibt es hier auch keine in den S3-Leitlinien festgelegten medikamentösen Vorgaben (aktuelle S3-Leitlinie der AWMF zum kolorektalen Karzinom).</p> <p><b>Empfehlung</b></p> <p>Im Rahmen der RECURSE und TERRA Studien ist nicht von einer Einschränkung der palliativen Behandlung und damit einer inadäquaten Umsetzung der BSC auszugehen. Die Behandlung mit BSC plus Plazebo entsprach daher in den genannten Studien einer adäquaten Umsetzung der ZVT.</p>	
<b>Seiten 16-17</b>	<p><b>Das IQWiG stellt fest, die Ergebnisse zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus der Studie TALLISUR seien nicht verwertbar.</b></p> <p>In diesem Zusammenhang muss darauf hingewiesen werden, dass die TALLISUR Studie auf Wunsch des GBA insbesondere deshalb durchgeführt wurde, um Daten zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität prospektiv zu erheben.</p>	<p>Die Studie TALISSUR ist eine in Deutschland durchgeführte nicht randomisierte Studie, die zum Vergleich von Trifluridin/Tipiracil + BSC mit BSC in den Endpunktkategorien Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität durchgeführt wurde. Die nicht-randomisierte Zuweisung führte zu einem großen Ungleichgewicht in den Patientenzahlen und Patientencharakteristika zwischen den Studienarmen. So wurden</p>

Stellungnehmer: Prof. V. Heinemann

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung  (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Entsprechend folgte die TALLISUR-Studie im Design und in der Durchführung den Vorgaben des GBA.</p> <p>Als primärer Endpunkt wurde in der TALLISUR-Studie die Responder-Rate in Bezug auf die EORTC QLQ-C30-Skala für den globalen Gesundheitszustand/QoL (QL2) definiert. Dabei wurde der Anteil der Patienten evaluiert, der entweder eine Verbesserung des Scores (<math>\geq 10</math> Punkte)</p> <p>Wichtig ist in diesem Zusammenhang, dass in einer „Lastline-Studie“ deutlich kränkere Patienten behandelt werden, als dies in einer Erstlinientherapie der Fall wäre. Die späte Therapielinie bedingt letztlich auch eine insgesamt niedrigere Motivation und Fähigkeit, Lebensqualitätsfragebögen wiederholt auszufüllen und dem Studienzentrum zur Verfügung zu stellen. Jede prospektive Studie in diesem Bereich muss sich daher diesem Problem stellen. Im Rahmen der TALLISUR Studie wurde daher bereits im Studiendesign eine Drop-out-Rate von 38% zugrunde gelegt.</p> <p>Die TALLISUR-Studie wurde als offene nicht randomisierte Studie bei mCRC-Patienten durchgeführt, die alle Therapieoptionen (mit Ausnahme von Trifluridin/Tipiracil durchlaufen hatten.</p> <p>In den Behandlungsarm wurden 185 Patienten und Patientinnen eingeschlossen. In dieser späten Therapiephase lag die Rücklaufquote der Lebensqualitätsfragebögen initial bei 68%</p>	<p>zwar 185 Patienten im Trifluridin/Tipiracil + BSC-Arm eingeschlossen aber nur 9 Patienten in den Vergleichsarm. In den Patientencharakteristika zeigten sich die relevantesten Unterschiede im mittleren Alter (67 vs. 78 Jahre), der medianen Dauer der Erkrankung (34 vs. 50 Monate) sowie dem ECOG-Status (40 vs. 0 % mit ECOG-PS von 0). Auch die Rücklaufquoten zu den verwendeten Instrumenten zur Erfassung der Morbidität / Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität waren, unter den im Studienprotokoll präspezifizierten Rücklaufzeiten, zu gering, um eine Interpretation der Daten zu ermöglichen.</p> <p>Daher können aus den vorliegenden Ergebnisse der Studie TALLISUR insgesamt keine belastbaren Aussagen für eine Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Symptomatik von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu BSC abgeleitet werden.</p> <p>In den Stellungnahmen im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren wurde die Schwierigkeit eines randomisierten Vergleichs bzw. die fragliche Machbarkeit einer solchen Studie in der Zeit nach der Zulassung von Trifluridin/Tipiracil betont. Dies ist auch aus Sicht des G-BA grundsätzlich nachvollziehbar und vom G-BA wurde bereits in der Befristungsaufgabe aus der Erstbewertung nicht zwingend auf einen randomisierten Vergleich abgestellt, sondern konstatiert, dass sofern eine Randomisierung nicht in Betracht kommt, eine bestmögliche</p>

Stellungnehmer: Prof. V. Heinemann

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(126/185), was in etwa der antizipierten Drop-out Rate von 32% entsprach.</p> <p>Bezogen auf die 126 Patienten, zu denen initial Rückmeldungen vorlagen, sank die Rücklaufquote zu Beginn des 2. Therapiezyklus auf 59% ab. Erlaubt man in der Analyse einen etwas längeren Zeitraum bis zur Rückführung der Fragebögen, so liegt diese Rate bei 70%. In der für den primären Endpunkt auswertbaren Population der mit Trifluridin /Tipiracil behandelten Patienten betrug die Responderrate 59,6%.</p> <p>Darüber hinaus zeigt die Analyse der verfügbaren Daten, dass die mediane Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus bei 212 Tagen liegt. Legt man zugrunde, dass die mittlere Behandlungsdauer mit Trifluridin/Tipiracil bei 95 Tagen liegt, dann kann man schlussfolgern, dass es in diesem Intervall nicht zu einer Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus kam.</p> <p>In Hinblick auf eine Lebensqualitätsanalyse in einem Last-line Setting gibt es keine Daten aus vergleichbaren Studien zu anderen Substanzen wie Regorafenib (CORRECT-Studie, CONSIGN-Studie) oder TAS102 (RECOURSE, TERRA) (Grothey Lancet 2013; van Cutsem Oncologist 2019; Mayer, NEJM 2015; Xu J Clin Oncol 2018).</p>	Vergleichbarkeit bzw. Ähnlichkeit der Patientencharakteristika in den Behandlungsgruppen angestrebt werden soll.



Stellungnehmer: Prof. V. Heinemann

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Empfehlung:</b></p> <p>Die TALLISUR-Studie sollte in die Gesamtbetrachtung der Behandlung mit Trifluridin/Tipracil miteinbezogen werden. Diese Studie legt erste Daten zur Umsetzbarkeit der Lebensqualitätsanalyse in einem Last-Line Setting vor.</p> <p><b>Behandlungsfreier Arm der TALLISUR Studie</b></p> <p>Das IQWiG stellt in seiner Nutzenbewertung fest, dass eine Verwertung der TALLISUR-Ergebnisse zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht möglich ist. Grund dafür ist u.a. die schlechte Rekrutierung im BSC-Arm.</p> <p>Aus ethischen Gründen musste angesichts der bereits erfolgten Zulassung von Trifluridin/Tipracil auf eine randomisierte Studie mit einem Kontrollarm ohne Tumorthherapie (Plazebo) verzichtet werden.</p> <p>Die TALLISUR Studie sah aber auf Wunsch des GBA einen Nicht-Behandlungsarm für solche Patienten vor, die eine Behandlung ablehnten, aber einem Studieneinschluss mit prospektiver Erhebung der Lebensqualität zustimmten. Erwartungsgemäß blieb die Rekrutierung in diesen Arm unzureichend (n=9), so dass die vom GBA eingeforderten Daten zur Lebensqualität allein unter BSC nur unzureichend eingeholt werden konnten.</p>	

Stellungnehmer: Prof. V. Heinemann

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung  <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<b>Empfehlung</b> Aus ethischen Gründen konnte die TALLISUR Studie nur als offene Studie durchgeführt werden, da eine zugelassene, in den Leitlinien aufgeführte Substanz keinem Patienten vorenthalten werden kann. Die prospektive Rekrutierung in einen behandlungsfreien Kontrollarm (BSC) erwies sich in der TALLISUR Studie als nahezu unmöglich, da sich sowohl Ärzte als auch Patienten in der großen Mehrzahl für die aktive Therapie entschieden.	

## 1. Literaturverzeichnis

2. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, Yoshino T, Garcia-Carbonero R, Mizunuma N, Yamazaki K, Shimada Y, Tabernero J, Komatsu Y, Sobrero A, Boucher E, Peeters M, Tran B, Lenz HJ, Zaniboni A, Hochster H, Cleary JM, Prenen H, Benedetti F, Mizuguchi H, Makris L, Ito M, Ohtsu A; RECURSE Study Group. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2015 May 14;372(20):1909-19.
3. Xu J, Kim TW, Shen L, Sriuranpong V, Pan H, Xu R, Guo W, Han SW, Liu T, Park YS, Shi C, Bai Y, Bi F, Ahn JB, Qin S, Li Q, Wu C, Ma D, Lin D, Li J. Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Trial of Trifluridine/Tipiracil (TAS-102) Monotherapy in Asian Patients With Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: The TERRA Study. *J Clin Oncol.* 2018 Feb 1;36(4):350-358.
4. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) e.V. (2019): S3-Leitlinie - Kolorektales Karzinom. Online verfügbar unter [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/021-007OLI\\_S3\\_Kolorektales-Karzinom-KRK\\_2019-01.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-007OLI_S3_Kolorektales-Karzinom-KRK_2019-01.pdf).
5. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) e.V. (2020): Erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung. Online verfügbar unter [https://www.leitlinienprogramm.onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Leitlinien/Palliativmedizin/Version\\_2/LL\\_Palliativmedizin\\_2.1\\_Langversion.pdf](https://www.leitlinienprogramm.onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Palliativmedizin/Version_2/LL_Palliativmedizin_2.1_Langversion.pdf).
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): Tragende Gründe. Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Trifluridin/ Tipiracil. Online verfügbar unter [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4189/2017-02-02\\_AM-RL-XII\\_Trifluridin-Tipiracil\\_D-252\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4189/2017-02-02_AM-RL-XII_Trifluridin-Tipiracil_D-252_TrG.pdf).
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Verfahrensordnung. Online verfügbar unter [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2168/VerfO\\_2020-01-16\\_iK-2020-06-05.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2168/VerfO_2020-01-16_iK-2020-06-05.pdf).
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2017): Trifluridin/Tipiracil (Kolorektalkarzinom). Addendum zum Auftrag A16-54. Online verfügbar unter [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1733/2017-02-02\\_AM-RL-XII\\_Trifluridin-Tipiracil\\_D-252\\_Addendum.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1733/2017-02-02_AM-RL-XII_Trifluridin-Tipiracil_D-252_Addendum.pdf).
9. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, Humblet Y, Bouché O, Mineur L, Barone C, Adenis A, Tabernero J, Yoshino T, Lenz HJ, Goldberg RM, Sargent DJ, Cihon F, Cupit L, Wagner A, Laurent D; CORRECT Study Group. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2013 Jan 26;381(9863):303-12.
10. Van Cutsem E, Martinelli E, Cascinu S, Sobrero A, Banzi M, Seitz JF, Barone C, Ychou M, Peeters M, Brenner B, Hofheinz RD, Maiello E, André T, Spallanzani A, Garcia-Carbonero R, Arriaga YE, Verma U, Grothey A, Kappeler C, Miriyala A, Kalmus J, Falcone A, Zaniboni A. Regorafenib for Patients with Metastatic Colorectal Cancer Who Progressed After Standard Therapy: Results of the Large, Single-Arm, Open-Label Phase IIIb CONSIGN Study. *Oncologist.* 2019 Feb;24(2):185-192.

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

## D. Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Wirkstoff Trilufridin/Tipiracil**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 10. August 2020  
von 11:59 Uhr bis 12:53 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll – Stenografisches Wortprotokoll

Angemeldete Teilnehmer für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)**:

Frau Menacher

Herr Dr. Wilken

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS)**:

Herr PD Dr. Pox

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Arnold

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer für die **Medizinische Klinik und Poliklinik München (LMU)**:

Herr Prof. Dr. Heinemann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **medac GmbH**:

Frau Greßmann

Herr Henk

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Merck Serono GmbH**:

Frau Giesl

Frau Reinke

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH**:

Herr Dr. Kaskel

Frau Dr. Puchstein

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Servier Deutschland GmbH**:

Herr Dr. Ezernieks

Frau Glaser

Frau Dr. Klein

Frau Dr. Wodtke

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 11:59 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Obwohl noch nicht alle in der Leitung sind, beginne ich schon mal mit den Präliminarien. Ich begrüße Sie ganz herzlich im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses, Nutzenbewertungsverfahren, hier konkret Neubewertung nach Fristablauf Trifluridin/Tipiracil zur Behandlung des Kolorektalkarzinoms in der Lastline. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 29. Juni dieses Jahres. Dazu sind Stellungnahmen eingegangen zum einen von Servier Deutschland GmbH, dem pharmazeutischen Unternehmer, dann von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, von Herrn Professor Heinemann vom LMU Klinikum München, von medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate, von Merck Serono, von MSD Sharp & Dohme, vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie und vom Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir auch heute wieder Wortprotokoll führen, weise ich zugleich an der Stelle darauf hin: Wenn Sie nachher Wortmeldungen abgeben möchten, dann bitte einfach ein X im Chat schicken, dann haben wir das in chronologischer Reihenfolge und übersehen niemanden, denn zu winken führt bei den Kacheldiagrammen ein wenig zur Verwirrung. Wir müssten jetzt für den pharmazeutischen Unternehmer, für Servier, Herrn Dr. Ezernieks, Frau Glaser, Frau Dr. Klein und Frau Dr. Wodtke hier haben, ja, als Kliniker müssten wir Herrn Professor Wörmann hier haben, der uns schon den ganzen Vormittag begleitet. Er ist da. Ist Herr Professor Arnold mittlerweile in der Leitung? Herr Arnold, wir vermissen Sie noch; er ist nicht da, okay. Herr Privatdozent Dr. Pox von der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen; fehlt auch noch. Dann machen wir die beiden mit Fragezeichen. Dann müssten da sein: Frau Greßmann und Herr Henk von medac; Sie waren eben auch dabei. Herr Henk ist da, Frau Greßmann mit Fragezeichen, Frau Giesl und Frau Reinke von Merck Serono, Herr Dr. Kaskel und Frau Dr. Puchstein von MSD, die Herren Doktores Rasch und Werner vom vfa sind beide immer noch da. Herr Dr. Wilken und Frau Menacher vom BPI sind auch da. Okay. – Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer das Wort geben, um aus seiner Sicht auf die wesentlichen Punkte der Dossierbewertung des IQWiG einzugehen. Danach würden wir in die Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. – Wer möchte für den pharmazeutischen Unternehmer beginnen? – Herr Dr. Ezernieks, Sie haben das Wort.

**Herr Dr. Ezernieks (Servier):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einleitenden Worte und die Möglichkeit, zur erneut erfolgten Nutzenbewertung von Lonsurf im metastasierten Kolorektalkarzinom (mKRK) Stellung nehmen zu dürfen.

Zunächst möchte ich kurz meine Kolleginnen und deren Rollen vorstellen. Frau Dr. Glaser ist Ärztin und Gesundheitsökonomin und betreut unter Federführung die Erstellung des Nutzendossiers. Frau Dr. Anke Klein leitet die Medical Affairs-Abteilung Onkologie und ist für medizinische Fragen zuständig. Frau Dr. Ursula Wodtke ist in der Zulassungsabteilung für Lonsurf zuständig. Mein Name ist Juris Ezernieks, und ich leite die Abteilung Marktzugang bei Servier.

Nun zu Lonsurf: Es ist ein Arzneimittel, das dem G-BA bereits bekannt ist. Lonsurf wurde bereits im Jahr 2016 zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem KRK in den deutschen Markt eingeführt. Im Rahmen der damals erfolgten Nutzenbewertung hat Lonsurf vom G-BA einen Zusatznutzen zugesprochen bekommen, jedoch unter Befristung des Beschlusses, weshalb wir heute hier virtuell zusammen sind.

Lonsurf wird in den Therapieleitlinien des KRK empfohlen, und mit mehr als 10.000 Patienten in Deutschland und über 150.000 weltweit behandelten Patienten hat sich Lonsurf als Therapiestandard in dieser Indikation etabliert. Der Einsatz als Therapiestandard begründet sich auch aus dem verträglichen Sicherheitsprofil von Lonsurf, denn in den letzten vier Jahren haben sich weltweit keinerlei neuen Sicherheitsbedenken für Lonsurf in der klinischen Praxis gezeigt. Darüber hinaus hat Lonsurf jüngst im April 2020 im Rahmen der Nutzenbewertung zur ersten Indikationserweiterung für das metastasierte Magenkarzinom erneut vom G-BA den Zusatznutzen zugesprochen bekommen.

Gegenstand der heutigen Diskussion ist die eben angesprochene Neubewertung von Lonsurf in der Erstindikation des metastasierten KRK. Ich komme zur heutigen Anhörung und möchte gerne zu zwei zentralen Punkten Stellung nehmen. Das sind erstens die Bedeutung der unter den Befristungsaufgaben des G-BA von Servier durchgeführten Studie TALLISUR und zweitens die vom IQWiG durchgeführte Subgruppenbildung nach Anzahl der Vortherapien.

Ad 1 zur Bedeutung der Studie TALLISUR: Als Befristungsaufgabe der Erstbewertung forderte der G-BA weitere wissenschaftliche Daten zur krankheitsspezifischen Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie zum Sicherheitsprofil von Lonsurf. Der G-BA hat jedoch bereits damals die erschwerten Bedingungen einer solchen Datenerhebung oder Datengenerierung erkannt, sodass, falls eine weitere randomisierte Studie nicht möglich sein sollte, bestmögliche vergleichende Daten angestrebt werden sollten. Dieser Forderung sind wir bei Servier im bestmöglichen Umfang nachgekommen, indem wir die offene nicht randomisierte klinische Phase-IV-Studie TALLISUR in Abstimmung mit dem G-BA geplant und durchgeführt haben. Dieses Studiendesign war notwendig, da nach den gezeigten Überlebensvorteilen in der Zulassungsstudie RECURSE eine erneute doppelblinde randomisierte Studie aus ethischen Gesichtspunkten nicht zu rechtfertigen war.

Aufgrund des offenen Studiendesigns haben sich circa 95 Patienten aller Studienteilnehmer für die Behandlung mit Lonsurf anstelle von Best-Supportive-Care entschieden. Dies führt zu einem starken Ungleichgewicht der Behandlungsarme, sodass die Studie keine robusten vergleichenden Aussagen generieren konnte. Das IQWiG hat daher die Studie nicht in seiner Nutzenbewertung berücksichtigt. Auch wenn die TALLISUR-Studie nicht den methodischen Anforderungen des IQWiG entspricht, halten wir die Ergebnisse dennoch für relevant. TALLISUR spiegelt, wie vom G-BA gewünscht, sehr gut den deutschen Versorgungsalltag wider. Sie wurde ausschließlich in Deutschland in 44 Zentren und damit einer Mehrzahl der für KRK essenziellen Krankenhäuser durchgeführt. Die Ergebnisse zeigen dabei einen Erhalt der Lebensqualität und das Konstantbleiben der Symptomatik unter der Lebenszeitverlängerung in Therapie mit Lonsurf. Die Lebensqualität der Patienten verschlechterte sich erst, nachdem die Behandlung mit Lonsurf beendet war.

Des Weiteren haben sich keine neuen negativen Erkenntnisse zum Thema Nebenwirkungen ergeben. Die Studienergebnisse bestätigen somit die Verträglichkeit von Lonsurf, die schon in den Studien RECURSE und TERRA sowie im klinischen Versorgungsalltag durch zum Beispiel geringe Therapieabbrüche gezeigt wurde.

Ad 2 die vom IQWiG in der Nutzenbewertung durchgeführte Subgruppenbildung nach Anzahl der Vortherapien: Das IQWiG hat in seiner vorliegenden Nutzenbewertung wie schon im Jahr 2017 erneut in zwei Subgruppen unterteilt, obwohl der G-BA diese Subgruppenunterteilung in seinem Beschluss damals bereits abgelehnt und das IQWiG keine neuen Daten zum Gesamtüberleben berücksichtigt hatte, die eine Neubewertung dieses Umstandes erfordern würde. Für Servier ist eine Subgruppenbildung basierend auf der Anzahl vorangegangener Therapieregime nach wie vor nicht nachvollziehbar. Wir sehen die Tragenden Gründe der damaligen Entscheidung vom G-BA als maßgeblich an, als da wären: Zum einen ist der Anteil an Patienten mit zwei Vortherapien in der Gesamtpopulation mit 18 Prozent relativ klein, und zum anderen ist das Kriterium zwei Vortherapien in diesem Therapiestadium nicht eindeutig operationalisiert. Wir betrachten daher die Subgruppentrennung als nicht sachgerecht und widersprechen dieser eindeutig.

Lassen Sie mich kurz zusammenfassen: Lonsurf hat vor über drei Jahren bereits auf Basis der Zulassungsstudie einen Zusatznutzen vom G-BA zugesprochen bekommen. Seitdem ist Lonsurf der Therapiestandard in der Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms bei Patienten in der letzten Therapielinie und wird als diese auch in den S3-Leitlinien empfohlen. Servier hat die vom G-BA geforderte Auflage des befristeten Erstbeschlusses unter Berücksichtigung ethischer Gesichtspunkte bestmöglich erfüllt und mit der eigens dafür durchgeführten TALLISUR-Studie relevante zusätzliche Daten erhoben, die die gute Verträglichkeit und den Erhalt der Lebensqualität unter Lonsurf bestätigen. Die vom IQWiG erneut durchgeführte Subgruppentrennung nach Anzahl der Vortherapien aufgrund einer hergeleiteten Effektmodifikation ist aus unserer Sicht nicht sachgerecht. Es gelten aus unserer Sicht nach wie vor die vom G-BA und Servier vorgetragenen Argumente der Erstbewertung. Lonsurf ist damit die einzige Therapie, die in diesem schwerstkranken Patientenkollektiv das Gesamtüberleben unter gleichzeitigem Erhalt der Lebensqualität bei einem guten und bekannten Sicherheitsprofil verlängert. Wir sehen daher den für Lonsurf im Erstverfahren zugesprochenen Zusatznutzen in der Gesamtpopulation als bestätigt an und bedanken uns zunächst an dieser Stelle und freuen uns auf die Diskussion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für diese Einführung. – Ich schaue in die Runde. Wer möchte mit der Fragerunde beginnen? – Frau Teupen, bitte, Patientenvertretung.

**Frau Teupen:** Wir hätten eine Frage zu Lebensqualitätsdaten, die wir leider nicht haben. Sie haben von der TALLISUR-Studie gesprochen und hier schreibt das IQWiG von einer Verzerrung die es darlegt, aus wahrscheinlich guten Gründen, die nachvollziehbar sind. Aber können Sie etwas zu den Rücklaufquoten sagen? Hier schreibt das IQWiG, dass sie deshalb nicht herangezogen hätten werden können, weil sie zu gering waren. Wir würden gerne wissen, wie hoch die waren. Auch zur Morbidität gibt es keine Daten. Vielleicht noch eine Frage an die Experten, ob sie etwas zur Morbidität bzw. zur Lebensqualität der Patienten sagen können. Aber erst einmal wären die Rücklaufquoten für uns wichtiger.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Teupen. – Wer macht das beim pU? – Frau Dr. Klein, bitte schön.

**Frau Dr. Klein (Servier):** Zu den Rücklaufquoten zu TALLISUR ist zu sagen, dass es sehr schwierig ist, in einem solchen Setting bei Patienten im Endstadium eine hohe Rücklaufquote



zu erreichen. Das wussten wir von Anfang an. Deshalb haben wir im statistischen Analyseplan schon eine Drop-out-Rate von 38 Prozent festgelegt. Schlussendlich haben wir eine Drop-out-Rate von 32 Prozent. Das heißt, wir sind in der Drop-out-Rate innerhalb dieses vorgegebenen Planes geblieben. Was die Rücklaufquote angeht: Während der TALLISUR-Studie hatten wir zu Beginn einen Zeitabschnitt von drei Tagen festgelegt. Dieses Zeitfenster von drei Tagen hat sich dann als relativ gering oder zu gering für die Patienten in diesem Stadium herausgestellt. Hier waren auch die Rücklaufquoten 50 bis 60 Prozent. Gibt man den Patienten etwas mehr Zeit, den Lebensqualitätsbogen auszufüllen, und zwar die therapiefreie Zeit zwischen zwei Zyklen, dann liegen Rücklaufquoten immer über 70 Prozent.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Teupen, ist das okay?

**Frau Teupen:** Ja, das ist ok. Dann bitte noch aus der Perspektive der Experten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frage an die Kliniker: Wie sehen Sie die Lebensqualität, und wie beurteilen Sie die Frage, ob sich aus der Studie möglicherweise relevante Ergebnisse zur Lebensqualität ableiten lassen? – Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Wörmann, dann kommt Herr Vervölgyi.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich kann nur unterstützen, Frau Teupen, dass es bedauerlich ist, dass es in der ersten Studie diese Lebensqualitätsanalyse nicht gibt. Aber – wir haben es unserer Stellungnahme angefügt – es gibt von 2017 eine Analyse der Lebensqualität, und zwar heißt das Q-TWiST, das heißt Lebensqualität in der Zeit ohne Symptome. Das hat Tabernero 2017 publiziert, und dabei kommt heraus, dass die Lebensqualität bei den Patienten in der Zeit, in der es keine Symptome gab, deutlich höher war und dass diese Zeit bei Patienten im Serumarm signifikant länger war, also im Trifluridinarm. Das ist nicht exakt das, wonach Sie fragen, aber es gibt schon eine Lebensqualitätsanalyse. Mir ist nicht klar, warum das im Dossier nicht auftaucht, aber diese Art der Analyse – Lebensqualität in der Zeit ohne Symptome – ist hochrelevant, weil das genau die Frage ist: Hat der Patient etwas davon, dass er eine Remission hat? Das kommt in diesem Falle als Vorteil unter der Therapie heraus. Wir werten das als relevantes Kriterium.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Wenzel-Seifert dazu.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ich habe dazu eine Frage an Herrn Wörmann. Könnten Sie diese Analyse etwas näher erläutern? Sie haben richtig erwähnt, dass sie im Dossier nicht dargestellt ist. Es gibt zwar diese Publikation, aber damit alle eine Vorstellung davon haben, worum es geht – vielleicht kann es auch der pharmazeutische Unternehmer tun –, sollten Sie doch erläutern, was hinter dieser Analyse steckt. Das sind keine Fragebögen im klassischen Sinne, wie wir das verstehen, sondern es sind indirekte Wege, die hier gegangen werden, und da wäre es schon wichtig, dass das erläutert würde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Wörmann vielleicht als Erster. Dann hatte sich Herr Professor Heinemann gemeldet. – Herr Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Es ist durchaus eine Analyse, die für uns standardisiert ist, in der man – ich wiederhole es noch mal – die Zeit – TWiST steht für Zeit without symptoms.

Da wird die Lebenszeit analysiert. Das ist nach drei Kriterien unterteilt, einmal nach der Toxizität, dann wie das Verhalten im Rezidiv ist und dazwischen die Zeit, in der man keine Symptome hat. Man schaut auf diese Zeit, in der keine Symptome vorhanden sind, ob die verlängert wird. Das wird dann als Qualitätskriterium eingesetzt. – Das ist wahrscheinlich jetzt nicht ausführlich genug, aber das wäre die kurze Zusammenfassung, und deshalb haben wir es als Addendum dazu gemacht. Die Publikation ist relativ ausführlich und in dem *Peer-reviewed Journal* publiziert worden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Wenzel, noch mal dazu, dann Herr Heinemann, dann Herr Vervölgyi.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Zu den Rezidiven: Das war der Punkt, der mir in der Publikation auch aufgefallen ist, die Zeit zum Rezidiv. Wie ist das dann diagnostiziert? Ist das die bildgebende Diagnostik, die wir auch sonst für das PFS haben? Oder geht das anhand von Symptomen? Die sind jetzt eigentlich nicht erhoben worden.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Das ist hier anhand der Studiendaten erhoben worden, also anhand der Bildgebung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Heinemann ergänzend oder zu einem anderen Punkt.

**Herr Prof. Dr. Heinemann (LMU):** Herr Hecken, herzlichen Dank. – Sie hatten mich eben nicht aufgeführt, obwohl ich mich gemeldet hatte. Vielleicht tragen sie mich noch in die Liste der Anwesenden ein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das haben wir längst getan.

**Herr Prof. Dr. Heinemann (LMU):** Ich wollte nur noch kurz zur TALLISUR-Studie Stellung nehmen. Hier ist tatsächlich die Lebensqualität mit dem EORTC-QLQ-C30 und dem EQ-5D gemessen worden. Die Zeit bis zur Verschlechterung des globalen Gesundheitsstatus betrug in dieser Studie 212 Tage, was etwa sieben Monaten entspricht und in meinen Augen durchaus ganz gut zu den Daten passt, die wir aus der RE COURSE-Studie bekommen haben, nämlich den Median des time-to-worsening of performance status betreffend. Das ist im Grunde das, was objektiv von außen gemessen wurde, und der Vorteil von 5,7 gegen 4,0 Monate mit einem Hazard Ratio von 0,66 schlug durchaus signifikant positiv zu Buche. Insofern möchte ich sagen, dass der ECOG-Performance-Status durchaus sehr vergleichbar reagiert, offensichtlich wie die Lebensqualität.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Heinemann. – Jetzt frage ich einmal Frau Pitura. Sie hatten sich noch gemeldet, auch dazu? Frau Wenzel-Seifert war, glaube ich, durch. Frau Pitura dazu, oder zu einem neuen Komplex, weil sonst Herr Vervölgyi vorher käme.

**Frau Pitura:** Ein neuer Komplex. – Herr Vervölgyi kann – –

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Dann würde ich Herrn Vervölgyi das Wort geben. – Bitte schön, Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich möchte auch noch eine Anmerkung zur Studie TALLISUR machen. Ich kann Herrn Wörmanns erstem Satz nur recht geben, dass es sehr schade ist, dass in der RECOURSE-Studie nicht ursprünglich schon die Lebensqualität erhoben worden ist, weil das, glaube ich, ein gutes Beispiel dafür ist, wie schwierig es ist, nach Zulassung noch valide Daten zu generieren. Der Hauptgrund, warum wir die Studie TALLISUR nicht eingeschlossen haben, waren einerseits die Rücklaufquoten, wie Frau Teupen schon gefragt hat, aber hauptsächlich die Art der Zuteilung hier. Hier wurden die Patienten nach ihren eigenen Wünschen gefragt, wo sie gerne teilnehmen wollen. Dadurch hat man zwangsläufig ganz unterschiedliche Patientenkollektive, die man vergleicht, was mit einer massiven Verzerrung einhergeht. Das ist wichtig, selbst wenn man vom Erhalt der Lebensqualität spricht oder die Lebensqualität bleibt erhalten, man natürlich auch da valide vergleichende Daten haben muss. Das gibt die Studie TALLISUR aus unserer Sicht nicht gut her.

Ich wollte auch zu einem anderen Komplex eine Frage stellen, und zwar zu dem, was der Hersteller in seinem Eingangsstatement gesagt hat, nämlich der Subgruppenbildung nach Vorbehandlung. Ich hätte einerseits eine Frage an die Fachgesellschaften, weil aus meiner Sicht aus den Stellungnahmen das Bild hinsichtlich der Relevanz dieses Subgruppenmerkmals nicht eindeutig ist, und andererseits eine Frage an den Hersteller. Er argumentiert zwar, dass aus seiner Sicht dieses Subgruppenmerkmal nicht valide ist. Trotzdem war es von Bedeutung, auch schon in der Erstbewertung. Deshalb frage ich mich, warum er die Subgruppenanalysen nicht im Dossier nachgeliefert hat. Das hat er jetzt mit der Stellungnahme gemacht, und es zeigt sich, dass keine signifikante Interaktion mehr da ist. Dann hätte man die Diskussion sicherlich abkürzen oder zumindest in eine Richtung führen können. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Vervölgyi. – Frau Dr. Klein, bitte.

**Frau Dr. Klein (Servier):** Ich möchte gerne noch etwas zu den Lebensqualitätsdaten sagen. Sie haben völlig recht, wir haben die Vorgaben nicht korrekt umgesetzt, wir haben die Vorgaben aber bestmöglich umgesetzt. Dieses randomisierte Design ist einfach aus ethischen Gründen nicht realisierbar gewesen. Wir sind dennoch der Meinung, dass der Arm A in der Lonsurf-Therapie sehr gut den deutschen Versorgungsalltag widerspiegelt. Die Studie wurde ausschließlich in Deutschland an 44 Zentren mit 185 Patienten im Lonsurf-Arm durchgeführt. Wenn man die Effektivitätsdaten vergleicht, dann sind sie tatsächlich mit RECOURSE und TERRA vergleichbar. Wenn man sich die Effektivitätsdaten und die Safety-Daten anschaut, die vergleichbar sind, sind wir der Meinung, dass die Lebensqualitätsdaten valide sind.

Was ihre zweite Frage angeht, möchte ich gern an Frau Glaser von der Firma Servier übergeben, wenn es von Ihrer Seite aus geht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja. Danke. – Frau Glaser, bitte.

**Frau Glaser (Servier):** Warum wir es nicht ins Dossier eingefügt haben, können wir sehr schnell zusammenfassen. Es liegt an der Entscheidung des G-BA im ersten Verfahren. Wir sahen, wie Herr Dr. Ezernieks schon beschrieben hat, keine neuen Daten innerhalb der

IQWiG-Bewertung. Aber wir sahen auch so keine neuen Erkenntnisse, die dazu beigetragen hätten, dass wir davon hätten ausgehen müssen, dass sich die Frage neuerlich auftut. Wir hatten angenommen, dass das dann erledigt gewesen wäre.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Wörmann, dann Frau Wenzel-Seifert, dann kämen wir wieder zu Frau Pitura.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich würde, Herr Hecken, wenn Sie einverstanden sind, auf die zweite Frage eingehen, nämlich die Frage, ob die Subgruppen relevant sind. – Ganz grundsätzlich ist es ein Unterschied, ob jemand nach zwei oder nach drei Linien eine Therapie bekommt. Die Zurückhaltung, die wir haben, ist, dass in dieser Studie nicht unterschieden wurde, warum jemand bereits nach der zweiten Therapie Lonsurf bekommen hat. Anders gesagt: Die Gründe, warum jemand dieses Präparat schon in einer früheren Linie bekam, können sehr heterogen sein, zum Beispiel, dass er ein anderes Präparat nicht vertragen hat, dass sich der Patient gegen eine iv-Therapie entschieden hat; das ist alles nicht erfasst. Das heißt, wir haben ein sehr heterogenes Patientenkollektiv und dazu in der Vergleichsgruppe nur 45 Patienten. Das ist für uns klinisch schwierig zu differenzieren, und ich glaube, statistisch ist es auch schwierig. Dazu kommt noch als dritter Punkt – das haben wir in der Stellungnahme deutlich gemacht –: In den letzten Jahren hat sich die Zahl der Therapielinien, die wir geben können, durch die gezielten Therapien erweitert. Wir haben jetzt den BRAF-Inhibitor Encorafenib zugelassen, wir haben für die NTRK-mutierten Patienten das Larotrectinib zugelassen.

Das heißt, die Situation hat sich in der Richtung verschoben, dass wir mehr Patienten in einer späteren Therapielinie für Lonsurf haben. Das macht es schwierig, dies zu übertragen. Deshalb haben wir Schwierigkeiten, das als Subgruppe als in Stein gemeißelt zu sehen. Wir würden es wiederum allerbestens als hypothesengenerierend bezeichnen. Ich weiß nicht, Herr Heinemann, ob Sie das anders kommentieren wollen. Sie sind einer, der aus Deutschland die als am besten angesehenen weltweit standarddefinierten Studien gemacht hat; Herr Hecken, wenn Sie einverstanden sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, ja, klar. – Herr Heinemann.

**Herr Prof. Dr. Heinemann: (LMU):** Herr Wörmann, vielen Dank. – Natürlich haben wir eine Ausweitung der therapeutischen Optionen. Aber ich habe in meiner Stellungnahme darauf hingewiesen, dass wir einen großen Teil von Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom haben, die nur eine oder zwei Therapielinien durchschreiten und dann schon im Grunde alle verfügbaren Substanzen erhalten haben. Ich nenne nur zwei Beispiele: Wir setzten zum Beispiel bei Patienten mit sehr gutem Allgemeinzustand die Tripletherapie mit FOLFOXIRI plus Bevacizumab ein. Wenn diese Patienten auf diese Therapie progredient sind, haben sie bereits nach einer Therapielinie sozusagen alle verfügbaren Substanzen erhalten. Umgekehrt: Patienten mit sehr schlechtem Allgemeinzustand, die wir nur mit einem Fluoropyrimidin plus Bevacizumab versorgen können, haben ebenfalls nach bereits einer Therapielinie, wenn man Oxaliplatin und Irinotecan nicht geben kann, alle Therapielinien durchschritten. Das bedeutet: Ein großer Teil der Patienten ist in diesem Sektor von etwa zwei Linien enthalten. Damit halte ich die ganze Diskussion über die Zahl der Therapielinien für hochgradig artifiziell und der klinischen Situation nicht entsprechend.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Heinemann. – Jetzt Frau Wenzel-Seifert, dann Frau Pitura.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ich finde es jetzt schwierig, weil wir gerade springen. Ich wollte eigentlich noch einmal auf die Lebensqualität und die Frage der Ethik und der Randomisierung hinaus. Es ist in den Raum gestellt worden, es sei nicht möglich, eine randomisierte Studie zu machen. Dazu hätte ich gern noch eine Bemerkung von den Klinikern, ob das aus ihrer Sicht tatsächlich so ist. Dann geht es auch um den Stellenwert, den dieser Wirkstoff hat und ob das wirklich eine völlig undenkbare Situation gewesen wäre.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann fangen wir mit Herrn Heinemann an, dann vielleicht Herr Wörmann und Herr Pox. – Bitte, Herr Heinemann.

**Herr Prof. Dr. Heinemann (LMU):** Ich war wirklich klinisch vor Ort, wir haben auch eine große Zahl an Patienten eingebracht. In einer späten Therapiephase hängen die Menschen am Leben, und in dieser Situation, einem Menschen zu empfehlen, eine Randomisation durchzumachen, auf ein registriertes zugelassenes Medikament zu verzichten, ist in Deutschland, würde ich sagen, nahezu unmöglich. Wir haben einen ganz kleinen Teil von Patienten, die explizit keine Therapie mehr wollten, die wollten aber nachvollziehbarerweise auch keine Lebensqualitätsanalysebogen am Ende ihres Lebens mehr ausfüllen. Insofern muss man sagen: Wenn ein Medikament zugelassen ist, kann man nicht mehr gegen Placebo testen. Das ist im Grunde von Herrn Wörmann und vorher auch vom IQWiG ganz klar aufgezeigt worden. Das ist eine Situation, die nicht geht. Wenn das Medikament nicht zugelassen ist, ist das sehr wohl möglich, dann haben wir eine neue Option und dann kann man auch, wie ich finde, mit Fug und Recht randomisieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Heinemann. – Herr Wörmann, Herr Pox dito?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Fast. Ich würde einen Punkt ergänzen, und das ist eine Besonderheit von Lonsurf und Trifluridin. Wenn Sie sich die Kurven anschauen, sehen Sie, dass die Kurven bis fast zum Median fast komplett parallel laufen. Da ist wenig Gewinn für den Patienten, der das bekommt. Dann gibt es auf einmal eine Gruppe von Patienten, die über Monate profitiert, sechs, neun, zwölf Monate, und das zieht sich in der Überlebenszeitanalyse bis zu zwei und zweieinhalb Jahre hin. Das heißt, es ist ein wenig der Wechsel auf die Zukunft, die Patienten hoffen, dass sie in dieser Gruppe von Patienten sind, die 20 bis 40 Prozent ausmachen, die einen deutlichen Vorteil haben. Die Gesamtgruppe ja, die ist signifikant, aber das ist im Bereich von Komma irgendetwas. Aber wenn Sie sich die Überlebenskurven auch im PFS anschauen, dann macht die einen richtigen Buckel von einer Gruppe von Patienten, die profitieren, und darauf hoffen die Patienten. Das wissen die Patienten, wir müssen sie also aufklären. Deshalb können wir das nicht machen, das lässt sich nicht umsetzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Ich halte jetzt fürs Protokoll fest: Herr Pox hat eben durch Gestik symbolisiert und deutlich gemacht, dass er sich den Ausführungen von Herrn Professor Heinemann anschließt. – Frau Wenzel-Seifert, ist Ihre Frage damit beantwortet? – Okay. Danke schön. Dann sind wir jetzt bei Frau Pitura und dann Frau Witt. – Bitte schön, Frau Pitura.

**Frau Pitura:** Ich habe auch eine Frage zu der TALLISUR-Studie an den pharmazeutischen Unternehmer, und zwar bestand die Befristungsaufgabe darin, vergleichende Studiendaten, insbesondere zur Lebensqualität, zu erheben. Nun wurden in der TALLISUR im Interventionsarm 185 Patienten eingeschlossen und im Kontrollarm nur neun Patienten. Könnten Sie dazu bitte noch einmal Stellung nehmen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Pitura. – Wer macht das? – Frau Klein, bitte.

**Frau Dr. Klein (Servier):** Ich kann nur wiederholen, was Herr Professor Heinemann schon gesagt hat: Ja, die Vorgaben haben wir nicht erfüllt, und es war uns bzw. unseren Ärzten leider nicht möglich, Patienten zu überreden, an einer Studie teilzunehmen, im Endstadium keine Medikation zu bekommen, aber dennoch die Lebensqualitätsbögen auszufüllen. Von daher müssen wir zugeben, der Arm B ist für uns tatsächlich nicht valide und auswertbar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Klein. – Frau Pitura, Frage beantwortet?

**Frau Pitura:** Ja, danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Danke. – Frau Witt, bitte.

**Frau Dr. Witt:** Ich hätte drei Fragen an die Fachgesellschaften bzw. an die Kliniker. Die erste Frage: Könnten Sie noch einmal ausführen, wie hoch der Stellenwert medikamentöser Tumortherapien zur Symptomkontrolle im Rahmen von BSC in der Versorgungspraxis in diesem Anwendungsgebiet ist, und wenn Sie haben vielleicht auch eine Zahl, wie hoch ungefähr der Anteil der Patienten ist, die in palliativer Therapiesituation eine medikamentöse Tumortherapie zur Symptomkontrolle erhalten? Das wäre der erste Fragenkomplex.

Die zweite Frage ist: Wie hoch ist in diesem Anwendungsgebiet schätzungsweise der Anteil der Patienten mit einem ECOG-Performance-Status  $\geq 1$ , also 2 bis 4, die eben noch eine Antitumortherapie erhalten?

Die dritte Frage bezieht sich insgesamt auf die Umsetzung der Studie TERRA. Die vorgelegte Studie wurde ausschließlich in Asien durchgeführt und hier meine Frage bezogen auf das Anwendungsgebiet metastasiertes Kolorektalkarzinom: Sind asiatische Patienten mit europäischen Patienten vergleichbar, oder gibt es hier eventuelle Unterschiede? Gibt es vielleicht auch hinsichtlich der Vergleichbarkeit bezogen auf den deutschen Versorgungskontext relevante Unterschiede, die wir vielleicht beachten müssten?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Witt, für diese drei Fragen. – Ich kann jetzt auch Herrn Professor Arnold begrüßen. Ich sehe ihn als Kachel vor uns. – Wer möchte von den Klinikern hierauf eine Antwort geben? – Herr Professor Heinemann hat sich als Erster gemeldet. Bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Heinemann (LMU):** Die erste Frage: Wie hoch ist der Stellenwert der medikamentösen Therapien im Vergleich zur supportiven/palliativen Therapie? Ich würde sagen, es ist hier nicht ein Gegeneinander oder ein Entweder/Oder, sondern beides funktioniert parallel. Ich glaube, das ist eine wichtige Stellungnahme. Darüber hinaus muss

man sagen: Die reine Palliativmedizin im eigentlichen Sinne wird dann durchgeführt, wenn keine Chemotherapie mehr erfolgt. Dann ist es ein Entweder/Oder. Das heißt noch einmal anders ausgedrückt: Alle Tumorpatienten bekommen in jeder Therapiephase die optimale supportive Therapie im Sinne der Best-Supportive-Care, das heißt Schmerztherapie, Ernährungstherapie, was immer da möglich ist.

Zweite Frage: Wie groß ist der Anteil der Patienten, und wie ist deren Relevanz in einem ECOG-Performance-Status 2 bis 4? Hier haben wir wenige Daten, weil sich die klinischen Studien typischerweise auf einen ECOG-Performance-Status 0 oder 1 beschränken. Ich würde dennoch sagen, dass der Anteil der Patienten mit einem ECOG-Performance-Status  $\geq 1$  in einer sehr späten Therapiephase durchaus bei 30, 40 Prozent liegen kann und wir Kliniker ohne Weiteres dazu kommen, bei diesen Patienten keine Therapie mehr zu empfehlen. Aber der Druck vonseiten der Patienten ist ganz erheblich, jede mögliche – und in Klammern: auch nicht zugelassene, dann durch Off Label Anzeige zu gebende – Medikation zu erhalten.

Die dritte Frage muss, glaube ich, das Pharmaunternehmen selber beantworten. Die Vergleichbarkeit kaukasischer und asiatischer Patienten ist immer fraglich, was die Pharmakokinetik und die Pharmakodynamik anbelangt. Das ist, glaube ich, völlig klar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Dr. Klein, bitte schön.

**Frau Dr. Klein (Servier):** Warum haben wir die TERRA mit hineingenommen? Wir haben die TERRA mit hineingenommen, weil wir nach Vorgaben den kompletten Studienpool vollständig darstellen wollten. Das heißt, eben auch die Studie TERRA. TERRA bringt für uns keine neuen Erkenntnisse, unterstreicht allerdings die Ergebnisse der Studie RECOURSE. Wenn man sich die Ergebnisse anschaut, sind die Schätzer beider Studien konsistent, bringen konsistente Ergebnisse. Damit war die Metaanalyse möglich, und das erhöht einfach die Aussagesicherheit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Klein. – Frau Witt, ist das damit beantwortet: Yes or No? Oder möchten Sie von anderen noch Ergänzungen haben?

**Frau Dr. Witt:** Ich hätte gerne Ergänzungen von anderen. Mir ist auch wichtig, wie hoch ungefähr der Anteil an Patienten ist, die tatsächlich medikamentöse Antitumorthapien zur Symptomkontrolle erhalten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Arnold, bitte.

**Herr Prof. Dr. Arnold (DGHO):** Den Anteil hat Herr Professor Heinemann gerade sehr gut charakterisiert. Die Frage, die allerdings dahintersteht, ist bei diesem Medikament in dieser Situation nicht, ob die Symptomkontrolle durch das Medikament erzielt werden kann, sondern ob es gelingt, die Zeit bis zum Auftreten von Symptomen durch ein Verzögern der Progression zu verlängern. Das ist das, was für dieses Medikament in dieser Situation gezeigt worden ist. Es unterscheidet sich ein wenig von anderen Palliativtherapieansätzen, auch medikamentöser Therapie in so einer Behandlungslinie, weil wir bei den Patienten keine Auflösung von tumorbedingten Symptomen erwarten können, weil es einfach keine Therapie ist, die in dieser Situation einen großen Tumormassenrückgang hat, aber sehr wohl das Voranschreiten der Tumorkrankheit und damit die Verschlechterung des Allgemeinzustands stabilisieren kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Arnold. – Ist das okay, Frau Witt? Ja. Ich sehe positive Signale. – Dann habe ich Herrn Wörmann dazu, dann kommt Frau Wenzel-Seifert.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich will nur bestätigen, was die Kollegen eben gesagt haben, Frau Witt. Vielleicht ist die Frage nicht so, wie wir es sehen. Ein Patient mit einer fortgeschrittenen Lebermetastasierung wird gelb, wird hinfällig, hat einen Ikterus. Aber viele der Patienten, die wir behandeln, bei denen wir den Progress in den Metastasen sehen, haben das noch nicht. Die Lebensqualität besteht darin, möglichst spät in diese Phase des Verfalls zu kommen, wo zum Beispiel die Leber versagt. Insofern ist, glaube ich, Ihre Frage – – Wir würden nicht erst dann anfangen zu behandeln, wenn der Patient schon einen schweren Ikterus und Leberversagen hat, sondern das Ziel ist, ihn im Progress zu behandeln und genau das möglichst lange hinauszuzögern. Das ist das Patientziel. Wenn wir es uns erlauben dürften, würden wir die Frage gern anders stellen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Witt hat genickt. – Jetzt Frau Wenzel-Seifert bitte.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ich würde auch gern auf diesen Punkt eingehen. Sie stellen alle dar – das ist auch vom IQWiG in der Nutzenbewertung angemahnt worden –, dass bei vielen Patienten keine reine BSC stattfindet, sondern die Patienten zusätzlich zur Symptomkontrolle noch Chemotherapien bekommen. Gibt es denn irgendeine Evidenz, dass das auch wirksam ist? Oder ist das mehr oder weniger eine Therapie, die gemacht wird, weil die Patienten noch irgendetwas bekommen wollen? Wie sind denn die Aussichten? Gibt es Nachweise, dass das tatsächlich wirksam ist? Ich kenne eigentlich nur eine einzige Erkrankung, das Ösophaguskarzinom im sehr fortgeschrittenen Stadium, bei dem die S3-Leitlinie empfiehlt, dass Chemotherapeutika, von denen bekannt ist, dass sie nicht lebensverlängernd wirken, zur Symptomkontrolle eingesetzt werden, um das Wachsen der Tumormasse um den Ösophagus herum zu begrenzen, den Patienten noch möglichst lange die Möglichkeit zu geben, Nahrung zu sich zu nehmen und nicht durch eine Sonde ernährt zu werden. Das ist konkret beim Ösophaguskarzinom. Wie kann man sich das beim Kolonkarzinom vorstellen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Wenzel-Seifert. – Ich habe Herrn Arnold und dann Herrn Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Arnold (DGHO):** Frau Wenzel-Seifert, eine kurze Antwort: Wir haben hier für die Substanz mit der Reduktion des Wahrscheinlichkeitsrisikos zu sterben und 32 Prozent entsprechende Hazard Ratio diese Verlängerung gesehen, und beide Arme in dieser Studie haben beste supportive Therapie gehabt. Das war in beiden Armen sozusagen klar da. Also, wir haben hier eine Korrelation aus Überlebensqualitätsverbesserung – in Klammern kann man vielleicht anmerken: moderat – und eine Überlebenszeitverlängerung. Da kann man über die Quantität diskutieren, aber das Ganze korreliert hier. Der Aspekt, den Sie angesprochen haben: Das ist eher im Bereich des Seltenen, dass es nur eine Prognose der Verbesserung durch Verzögerung von Symptomen gibt und keinen Effekt auf das Überleben. Dazu haben Sie ein Beispiel genannt, das zweite ist Gemcitabin beim Pankreaskarzinom, das wir in der Situation haben. Bei allen anderen Medikamenten, die wir in einer solchen Situation anwenden, haben wir die Evidenz. Das ist quasi eine Verzögerung der Verschlechterung der



Lebensqualität durch das Auftreten von Symptomen, wie Herr Wörmann es geschildert hat, das mit einer Überlebensverlängerung Hand in Hand geht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Wörmann, Herr Heinemann und dann noch einmal Frau Wenzel-Seifert dazu. Aber ich würde zuerst die Herren Wörmann und Heinemann vorziehen, vielleicht beantwortet sich dann die Frage von Frau Wenzel. – Bitte schön, Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich habe keine Ergänzung. Ich fand das gerade umfassend dargestellt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Heinemann.

**Herr Prof. Dr. Heinemann (LMU):** Ich kann das im Grunde auch nur noch einmal ganz kurz kommentieren. Zum einen ist die RECOURSE-Studie an sich das beste Beispiel dafür, dass das Weitergeben einer Medikation zu einer Überlebensverlängerung auch moderaten Ausmaßes beiträgt. Aber wir haben im Rahmen der durch die DKG begleiteten Zertifizierung immer wieder gesehen, dass in Zentren die Überlebenszeiten länger sind. Das ist genau der Effekt, den wir sehen, weil Patienten mehr Therapielinien über die Dauer ihrer Erkrankung angeboten werden. Ich bin mir aus klinischer Sicht sehr sicher, dass das prinzipielle Angebot in versierten Zentren mit hoher Expertise das Überleben der Patienten verlängert, und das ist in der Tat die Folge mehrerer Therapieoptionen, als wenn diese nicht angeboten würden. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Heinemann. – Frau Wenzel-Seifert, bitte.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ich bin nicht ganz sicher, ob wir uns verstanden haben. Ich glaube, Frau Witt und ich wollten eigentlich nicht auf das Trifluridin hinaus, sondern auf diese anderen Chemotherapeutika, die man anstelle einer reinen BSC-Therapie mit Schmerzmedikation etc. noch hätte einsetzen können. Da stellt sich die Frage: Was wird da gegeben, und was gibt es dafür für Belege? Das ist mir immer noch nicht ganz deutlich geworden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Heinemann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Heinemann (LMU):** Ich gebe nur ganz schnell zurück. Ich meinte genau das; das sind in der Tat weitere medikamentöse Optionen. Das kann beispielsweise ein Medikament wie Regorafenib sein, das wir im Grunde beantragen müssen. Das können aber auch lokoregionäre Interventionen sein, wie die Brachytherapie oder Radiofrequenzapplationen. Ich glaube, da kommt letztendlich auch die Option chirurgischer Maßnahmen hinein. Da ist die gesamte Bandbreite der medikamentösen und interventionellen Therapie genau das, worüber ich gesprochen habe.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich bin nicht ganz sicher, ob wir nicht aneinander vorbeireden, Frau Wenzel-Seifert. Ich glaube, das, was wir noch als zVT eingebracht hatten, ist, dass wir inzwischen wissen, dass Patienten zum Beispiel mit einer BRAF-V600E Mutation von einer BRAF plus Cetuximab-Therapie profitieren. Die ist in der Zwischenzeit zugelassen.

Die NTRK-Diskussion haben Sie selbst mitbekommen. Bei Patienten, die gerade diese Mutation haben, haben wir Remissionsraten von etwa 50 Prozent. Das ist keine Chemotherapie in dem Sinne, das ist eine gezielte Therapie, die sich erst in den letzten Jahren nach der Erstzulassung und nach der RECURSE-Studie ergeben hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Wenzel.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Das war jetzt eine wichtige Klarstellung. Ich hatte eigentlich an allgemeine alte herkömmliche Chemotherapien gedacht. Wenn Sie diese gezielten Therapien, die teilweise oder zum größten Teil noch nicht zugelassen sind, meinten, dann ist das schon klarer. Sie haben noch andere Maßnahmen erwähnt. Es ist auch vom IQWiG kritisiert worden, dass keine Bestrahlung von Knochenmetastasen in der RECURSE-Studie stattfinden konnte. Könnten Sie uns vielleicht noch sagen, welchen Stellenwert das beim Kolonkarzinom hat und wie oft das angewendet wird?

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

**Herr Prof. Dr. Arnold (DGHO):** Das wird angewendet. In der RECURSE-Studie geht es darum, dass wir wissen, dass eine Bestrahlung und ein Fluoropyrimidin zusammen synergistisch toxisch sozusagen, aber auch synergistisch effektiv sein kann, warum es in der Studie nicht eingesetzt wurde. Ich bin mir aber sehr sicher, dass alle Patienten, die vorher/hinterher Best-Supportive-Care hatten, dies bei symptomatischen Knochenmetastasen, was beim Kolonkarzinom etwa bei 15 bis 20 % Prozent der Patienten vorkommt, erhalten haben. Ich glaube, das schließt sich nicht aus. Das ist ja hier in einem Setting gewesen, das die beste supportive Therapie flankierend parallel, wie auch vorher/hinterher gehabt hat. Ich glaube, dazu gibt es keine rechte Alternative, und da steht für mich kein alternatives Szenario als Konkurrenz im Weg. Über andere zytostatische Therapien, die Sie angesprochen haben, kann man spekulieren, ob man noch einmal irgendwelche Uraltsubstanzen nimmt, aber dann würde die Abwägung zwischen Nutzen und Patientenschaden/Toxizität sicher sehr viel ungünstiger ausgefallen sein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Arnold. – Jetzt habe ich Herrn Professor Wörmann, dann Frau Dr. Klein vom pU dazu. – Bitte schön, Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich habe eigentlich keine weiteren Ergänzungen, nur ganz kurz: Die EMA hat Encorafenib inzwischen für die BRAF-Mutation in Kombination mit Cetuximab zugelassen. Über Larotrectinib haben wir schon diskutiert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Dr. Klein.

**Frau Dr. Klein (Servier):** Ich will noch ergänzen: Die palliative Radiotherapie war in der Studie RECURSE nicht erlaubt, das stimmt. Jedoch hat auch kein Patient in der RECURSE-Studie nach Studienende eine palliative Radiotherapie erhalten. Das zeigt, dass der Stellenwert der Strahlentherapie in diesem Stadium nicht besonders hoch ist. Was die zytostatischen Behandlungen angeht, möchte ich noch ergänzen, dass aus wissenschaftlicher Sicht eine Umsetzung dessen überhaupt nicht möglich wäre, weil wir dann Gefahr gelaufen wären, dass es im Lonsurf-Arm plötzlich eine Kombination gebe. Das ist ein nicht akzeptables Risiko für die Patienten, sodass damit keine valide Aussage möglich gewesen wäre.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Dr. Klein. – Jetzt habe ich noch Herrn Professor Heinemann.

**Herr Prof. Dr. Heinemann (LMU):** Ich habe den Eindruck, dass die Diskussion über die Strahlentherapie möglicherweise einer gewissen Verzerrung unterliegt. Natürlich wird im palliativen Setting bestrahlt; allerdings muss man sagen, in einer späten Therapiephase doch eher selten, sodass ich – ich weiß nicht, ob mir Herr Arnold da zustimmen wird – sagen würde, weniger als 10 Prozent der Patienten weisen in einer späten Therapiephase typischerweise die Indikation für eine Bestrahlung, beispielsweise einer Knochenmetastasierung, die in sich beim kolorektalen Karzinom ohnehin selten ist, auf, sodass die Diskussion in sich verständlich ist, aber der Schwerpunkt der Diskussion, die im Moment geführt wird, aus meiner Sicht doch eher irreführend ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Heinemann. – Herr Arnold, können Sie das inhaltlich bestätigen?

**Herr Prof. Dr. Arnold (DGHO):** Ich habe in meinem Wortschwall schon 10 bis 15 Prozent untergebracht gehabt. Wir sind nicht ganz zusammen, aber auch nicht sehr weit auseinander.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Also bilden wir das arithmetische Mittel aus 10 bis 15 und unter 10, und dann schauen wir mal. Okay. Danke schön. – Weitere Wortmeldungen? – Frau Witt, bitte.

**Frau Dr. Witt:** Ich hätte noch eine Frage an den pU. Das betrifft aber ein anderes Anwendungsgebiet. Sie haben noch eine Studie laufen Trifluridin/Tipiracil in Kombination mit Bevacizumab zur Erstlinientherapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms. Könnten Sie mir vielleicht schon etwas dazu sagen: Wie ist der Stand? Ist abzuschätzen, wann mit der Zulassung zu rechnen ist; wenn es möglich ist.

**Frau Dr. Klein (Servier):** Sie haben recht, diese Studie läuft im Firstline-Setting, das heißt Trifluridin/Tipiracil in Kombination mit Bevacizumab, allerdings nur bei den unfitten Patienten, die kein Dublett als Chemotherapie bekommen könnten. Wir sind zurzeit noch in der Rekrutierungsphase. Wenn Sie jetzt follow up und alles berechnen, dauert es sicherlich noch zwei bis drei Jahre, bis wir eine Zulassung bekommen, wenn überhaupt. Wir wissen auch nicht die Ergebnisse, wann sie starten kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Klein, dass Sie diese Frage auch beantwortet haben. Weitere Fragen? – Sehe ich nicht. Dann brauchen wir das, glaube ich, nicht künstlich zu verlängern. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer noch einmal die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zusammenzufassen, über die wir in den vergangenen 50 Minuten diskutiert haben. – Wer möchte das machen? – Herr Dr. Ezernieks.

**Herr Dr. Ezernieks (Servier):** Vielen Dank für die Möglichkeit einer kurzen Zusammenfassung. Zunächst einmal herzlichen Dank auch für die Diskussion und die Fragen, die die wesentlichen Punkte aus unserer Sicht betrafen. Wir haben vor drei Jahren bei der Zulassungsstudie einen Zusatznutzen vom G-BA zugesprochen bekommen. Seitdem ist Lonsurf Therapiestandard in der Behandlung von KRK Patienten in der S3-Leitlinie geworden.

Wir haben die Befristungsaufgaben mit der Studie TALLISUR unter Berücksichtigung der ethischen Gesichtspunkte in bestmöglicher Form umzusetzen versucht. Wir haben mit der TALLISUR die Daten erhalten, die die Verträglichkeit und den Erhalt der Lebensqualität durch Lonsurf bestätigen. Zusammengefasst ist Lonsurf damit die einzige Therapie in diesem schwerkranken Patientenkollektiv, die das Gesamtüberleben unter gleichzeitigem Erhalt der Lebensqualität in einem guten, aber auch bekannten Sicherheitsprofil verlängert. Wir sehen daher den für Lonsurf im ersten Verfahren zugesprochenen Zusatznutzen für die gesamte Zulassungspopulation als bestätigt an. Es ist aber klar, die finale Bewertung trifft der G-BA. Wir bedanken uns noch einmal für die Diskussion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank zum einen für diese kurze Zusammenfassung, zum anderen dafür, dass Sie uns alle Rede und Antwort gestanden haben. Das gilt sowohl für den pharmazeutischen Unternehmer als auch für die klinischen Experten. Wir werden das, was diskutiert worden ist, selbstverständlich in unsere Entscheidung einzubeziehen haben. Damit ist diese Anhörung beendet. Ich bedanke mich bei Ihnen und wünsche denjenigen, die heute Nachmittag nicht an unseren weiteren Anhörungen teilnehmen, einen schönen Tag.

Schluss der Anhörung: 12:53 Uhr

## **2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*wird eingefügt*

## **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

## **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2015-B-134 Trifluridin/Tipiracil**

Stand: Oktober 2015

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

[Firmenadresse]

zur Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms (mCRC) bei Erwachsenen, welche bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder nicht für diese geeignet sind, wie Fluoropyrimidin- Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, sowie Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Therapien

### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

*Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.*

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

chirurgische Resektion  
(neoadjuvante) Radio(-Chemo)therapie  
Radiofrequenz-Ablation/ [Hochfrequenz-]Thermoablation

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

- Beschluss vom 15. August 2013 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Afibercept
- Beschluss vom 20. März 2014 über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Regorafenib
- Abnahme des Abschlussberichts zum Qualitätssicherungsverfahren Kolorektales Karzinom der Institution nach §137a SGB V, Beschluss vom 15.12.2011
- Abschlussbericht Beratungsverfahren nach § 137c SGB V (Krankenhausbehandlung): Protonentherapie bei Lebermetastasen, 07.04.2011
- Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung (Protonentherapie bei Lebermetastasen), Beschluss vom 20.01.2011
- Aufhebung der Anlage XI der Arzneimittel-Richtlinie (Abschnitt N Verordnung besonderer Arzneimittel) wegen Aufhebung des § 73d SGB V mit Inkrafttreten des AMNOG, Beschluss 20.01.2011
- Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XI–Besondere Arzneimittel nach § 73d SGB V bei der Behandlung des vorbehandelten, metastasierten Kolorektalkarzinoms: Bevacizumab, Cetuximab, Panitumumab, Beschluss vom 17.09.2009
- Richtlinien Methoden Krankenhausbehandlung (Protonentherapie beim Rektumkarzinom), Beschluss vom 18.10.2007
- Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Anlage B „Nicht anerkannte Untersuchungs- und Behandlungsmethoden“ der Richtlinie zur

	Bewertung medizinischer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden (BUB-Richtlinie) – 42. Hyperthermie
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	<i>Siehe systematische Literaturrecherche.</i>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Beratungsanforderung/ Fachinformation)
Zu prüfendes Arzneimittel:	
Trifluridine/ Tipiracil	<u>Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung:</u> Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms (mCRC) bei Erwachsenen, welche bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder nicht für diese geeignet sind, wie Fluoropyrimidin- Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, sowie Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Therapien
5-Fluorouracil L01BC02 (Benda 5-FU®)	Fortgeschrittenes kolorektales Karzinom [...] Bezüglich der Anwendung 5-Fluorouracil enthaltender Protokolle in Kombination mit neueren Chemotherapeutika (z. B. Oxaliplatin, Irinotecan) wird auf die Fachliteratur verwiesen. [...]
Capecitabin L01BC06 (Xeloda®)	Zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms.
Calciumfolinat V03AF03 (Bendafolin®)	in Kombination mit 5-Fluorouracil in der zytotoxischen Therapie: – bei fortgeschrittenem oder metastasiertem kolorektalem Karzinom – als adjuvante Chemotherapie des Kolonkarzinoms Stadium III (T1–4 N1–2) nach vorausgegangener kurativer Resektion des Primärtumors
Mitomycin L01DC03	Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Bei intravenöser Gabe ist es in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei folgenden metastasierenden Tumoren wirksam: fortgeschrittenes kolorektales Karzinom



(generisch, z.B. Mitomycin medac)	
Oxaliplatin L01XA03 (Oxaliplatin-bendalis®)	Oxaliplatin wird in Kombination mit 5-Fluorouracil und Folinsäure angewendet – zur adjuvanten Behandlung eines Kolonkarzinoms des Stadiums III (Dukes C) nach vollständiger Entfernung des primären Tumors, – zur Behandlung des metastasierenden kolorektalen Karzinoms
Irinotecan L01XX19 (z.B. Irinotecan HCl-ratiopharm®)	Irinotecan HCl-ratiopharm® wird zur Behandlung von metastasiertem Dickdarm-/Mastdarmkrebs angewendet: – in Kombination mit 5-Fluorouracil und Folinsäure bei erwachsenen Patienten ohne vorausgegangene Chemotherapie im fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung. – als <b>Monotherapie</b> bei erwachsenen Patienten, die auf eine Vorbehandlung mit einem <b>5-Fluorouracil enthaltenden Regime nicht angesprochen</b> haben. – in <b>Kombination mit Cetuximab</b> wird Irinotecan HCl-ratiopharm® bei erwachsenen Patienten mit EGFR (epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)-exprimierendem, metastasiertem Dickdarm-/Mastdarmkrebs mit KRAS-Wildtyp angewendet, deren metastasierte Erkrankung nicht vorbehandelt ist oder die auf eine <b>vorangegangene Irinotecan-haltige Chemotherapie nicht mehr ansprechen</b> . – in Kombination mit Bevacizumab, 5-Fluoro-uracil und Folinsäure wird Irinotecan HCl-ratiopharm® als Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem Dickdarm- oder Mastdarmkrebs angewendet. – in Kombination mit Capecitabin mit oder ohne Bevacizumab wird Irinotecan HCl-ratiopharmals Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem Dickdarm- oder Mastdarmkrebs angewendet.
<b>VEGF-Antikörper</b>	
Bevacizumab L01XC07 (Avastin®)	Bevacizumab wird in Kombination mit einer Chemotherapie auf Fluoropyrimidin-Basis zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolon- oder Rektumkarzinom angewendet.
Aflibercept L01XX44 (ZALTRAP®)	ZALTRAP <b>in Kombination mit</b> einer Chemotherapie bestehend aus Irinotecan/ 5-Fluorouracil/Folinsäure ( <b>FOLFIRI</b> ) wird angewendet bei Erwachsenen mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mCRC), das <b>unter oder nach einem Oxaliplatin-haltigen Regime fortgeschritten</b> ist.
<b>EGFR-Antikörper</b>	
Cetuximab L01XC06 (Erbix®)	Erbix® ist indiziert zur Behandlung des metastasierenden, EGFR (epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor) exprimierenden Kolorektalkarzinoms mit Ras-Wildtyp – in Kombination mit einer Irinotecan-basierten Chemotherapie, – als Erstlinienbehandlung in Kombination mit FOLFOX, – als <b>Monotherapie</b> bei Patienten, bei denen die <b>Therapie mit Oxaliplatin und Irinotecan versagt hat</b> und die Irinotecan nicht vertragen.
Panitumumab	zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mCRC) mit RAS-Wildtyp – in der Erstlinientherapie in Kombination mit FOLFOX oder FOLFIRI

L01XC08 (Vectibix®)	<ul style="list-style-type: none"> <li>– in der Zweitlinientherapie in Kombination mit FOLFIRI bei Patienten, die in der Erstlinientherapie eine Fluoropyrimidinhaltige Chemotherapie erhalten haben (ausgenommen Irinotecan).</li> <li>– als <b>Monotherapie nach Versagen von Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-haltigen Chemotherapieregimen.</b></li> </ul>
<b>Multi-Kinase-Inhibitor</b>	
Regorafenib L01XE21 Stivarga®	Stivarga ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom (KRK), die <b>zuvor mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind.</b> Diese Therapien umfassen Fluoropyrimidin-basierte Chemotherapie, eine Anti-VEGF-Therapie und eine Anti-EGFR-Therapie.

Quelle: Fachinformationen Stand September 2015

## Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):

### Inhalt

<a href="#">Indikation für die Recherche bei Trifluridine/Tipiracil (TAS-102):</a> .....	6
<a href="#">Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:</a> .....	6
<a href="#">Systematische Recherche:</a> .....	7
<a href="#">IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse</a> .....	8
<a href="#">Cochrane Reviews</a> .....	10
<a href="#">Systematische Reviews</a> .....	10
<a href="#">Leitlinien</a> .....	13
<a href="#">Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren</a> .....	29
<a href="#">Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:</a> .....	33
<a href="#">Anhang:</a> .....	35
<a href="#">Literatur:</a> .....	37

### Indikation für die Recherche bei Trifluridine/Tipiracil (TAS-102):

Zur Behandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mCRC), welche bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder nicht für diese geeignet sind, wie Fluoropyrimidin- Oxaliplatin- und Irinotectan-basierte Chemotherapien, sowie Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Therapien.

### Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

siehe Unterlage zur Beratung in AG: Übersicht zVT, Tabellen „I. Zweckmäßige Vergleichstherapie“ und „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet.“

## Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „Kolorektalkarzinom“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 19.10.2015 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Aufgrund der onkologischen Indikation wurde zusätzlich in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgende Organisationen gesucht: CCO, ESMO, NCI. Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab **1404** Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität anhand Titel und Abstract gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Davon wurden **170** Quellen eingeschlossen und einem Volltextscreening unterzogen. Insgesamt ergab dies **18** Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

### Abkürzungen

5-FU	5-Fluorouracil
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BSC	Best supportive care
CAPOX	CAP=Capecitabine OX=Oxaliplatin
CCO	Cancer Care Ontario
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ESMO	European Society for Medical Oncology
FOLFOX	FOL=Folinsäure (Leucovorin) F=5-Fuorouracil (als Dauerinfusion) OX=Oxaliplatin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
HRQoL	Health Related Quality of Life
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
k. A.	Keine Angabe
mCRC	Metastatic colorectal cancer
MDT	multidisciplinary teams
NCI	National Cancer Institute
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
TRIP	Turn Research into Practice Database
UE	Unerwünschte Ereignisse

## IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse

<p><b>IQWiG, 2013 [7]. Nr. 200: Regorafenib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V</b></p>	<p><b>Fragestellung/Ziele:</b></p> <p>Bewertung des Zusatznutzens von Regorafenib im Vergleich zu best supportive care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie</p> <p><b>Population:</b></p> <p>Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom (mCRC), die zuvor mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind (Fluoropyrimidin-basierte Chemotherapie, eine Anti-VEGF (vascular endothelial growth factor)-Therapie und eine Anti-EGFR (epidermal growth factor receptor)-Therapie)</p> <p><b>Methodik:</b></p> <p>direkt vergleichende Studie (CORRECT): multinationale, randomisierte, parallele, placebokontrollierte und doppelblinde Phase-III-Studie zum Vergleich von Regorafenib + BSC mit Placebo + BSC (n=760 Patienten)</p> <p><b>Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Primärer Endpunkt: Gesamtüberleben/Mortalität</li><li>• Sekundärer Endpunkt: mediane Behandlungsdauer, Morbidität (Symptomatik), gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UE).</li></ul> <p><b>Ergebnis /Fazit:</b></p> <p><u>Mortalität:</u> Regorafenib + BSC ergab für die Datenschnitte vom 21. Juli 2011 und 13. November 2011 jeweils eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Placebo + BSC → ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Regorafenib + BSC für das Gesamtüberleben im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.</p> <p><u>Morbidität:</u> verfügbaren Daten nicht ausreichend → daher <i>kein</i> Zusatznutzen von Regorafenib + BSC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC</p> <p><u>HRQoL:</u> Instrument = EORTC QLQ-C30 &amp; EQ-5D → verfügbaren Daten nicht ausreichend → daher <i>kein</i> Zusatznutzen von Regorafenib + BSC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC</p> <p><u>Nebenwirkungen:</u> statistisch nicht signifikant für die Endpunkte: schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) &amp; Therapieabbrüche; für schwere UE des CTCAE-Grades 3 = Anhaltspunkt für einen größeren Schaden von Regorafenib + BSC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.</p> <p>CORRECT-Studie und ihre Unsicherheiten der Aussagekraft: unklar ob die im Rahmen der BSC ausgeschlossenen Anti-Tumor-Therapien gegebenenfalls zur Linderung von Symptomen Bestandteil der BSC hätten sein können; Studie ausschließlich an Patienten mit einem ECOG PS von</p>
---	--

	<p>0 oder 1, obwohl Zulassung auch für Patienten mit einem höheren ECOG PS</p> <p>Insgesamt ergibt sich ein <b>Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen</b> von Regorafenib + BSC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p>
<p><b>IQWiG, 2014 [8]. Nr. 207: Addendum zum Auftrag A13-37 (Regorafenib)</b></p>	<p>Zusammenfassend ändern weder die nachgereichten Daten des pU zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität noch die Ausführungen des pU zu UE mit CTCAE-Grad 1 oder 2 das Ergebnis der Nutzenbewertung A13-37. Insgesamt ergibt sich daher weiterhin ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Regorafenib gegenüber BSC</p>
<p><b>G-BA, 2014 [6]. Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel- Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Regorafenib [Vom 20. März 2014]</b></p>	<p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Regorafenib ist Best-Supportive-Care.</p> <p><b>Fazit:</b></p> <p><b><u>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</u></b></p> <p>Für Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, die zuvor mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind, liegt ein Anhaltspunkt für einen <u>geringen Zusatznutzen</u> vor.</p> <p><b><u>Begründung:</u></b></p> <p>Der G-BA stuft das Ausmaß des Zusatznutzens von Regorafenib auf Basis der Kriterien in § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung und des therapeutischen Ziels bei der Behandlung der Erkrankung als gering ein. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie handelt es sich gemäß § 5 Abs. 7 i.V.m. § 2 Abs. 3 AM-NutzenV um eine moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens, da eine relevante Verlängerung der Überlebensdauer bei gleichzeitig existierenden Schadensaspekten erreicht wird.</p> <p><b><u>Grundlage der Bewertung:</u></b></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens liegen die Ergebnisse der CORRECT-Studie vor</p>

## Cochrane Reviews

Es konnten keine relevanten Quellen identifiziert werden.

## Systematische Reviews

<p><b>Anwar S. et al., 2012 [2].</b></p> <p><b>Palliative excisional surgery for primary colorectal cancer in patients with incurable metastatic disease. Is there a survival benefit? A systematic review</b></p>	<p><b>Fragestellung</b></p> <p>The aim of this review is to examine studies that included both symptomatic and asymptomatic patients with stage IV colorectal cancer, comparing palliative resectional surgery of the primary tumour with other treatments such as chemoradiotherapy and nonresectional surgical procedures, including bypass and stoma formation.</p>
	<p><b>Methodik</b></p> <p>Population: patients with stage IV colorectal disease</p> <p>Intervention: palliative surgery defined as ‘surgery in the presence of residual local disease in the operative field or non-resectable distant metastasis’</p> <p>Komparator: chemotherapy and / or radiotherapy</p> <p>Endpunkt: Survival</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): MEDLINE, Pubmed, Embase and the Cochrane Library database was performed from 1980 to 2010</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): keine RCTs, 21 non-randomised controlled trial (davon 8 Studien relevant für die Synopse, n=1,118)</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Newcastle-Ottawa Score (NOS)</p>
	<p><b>Ergebnisdarstellung</b></p>

**Table 1** Comparative studies between surgical resection and chemotherapy or chemoradiotherapy for stage IV colorectal cancer.

Study	Study period	Study design	Primary site	Metastatic spread	Number of patients (resection vs nonresection)	Mortality, % (resection vs nonresection)	Morbidity (resection vs nonresection)	Survival	Quality Assessment Scale
Scoggins <i>et al.</i> 27	1985–1997	Nonrandomized retrospective	Colon/rectum	Hepatic and	66 vs 23	4.6 in resection group	30.3 in resection group	Similar median survival in both groups	*****
Tebbut <i>et al.</i> 28	1990–2000	Nonrandomized retrospective	Colon/rectum	Omental and peritoneal	280 vs 82	Not specified	Intestinal complications 48 vs 77	Survival advantage in resection group	*****
Kaufman <i>et al.</i> 29	1998–2003	Non randomized	Colon/rectum	Not stated	115 vs 70	Not specified	Not specified	Survival advantage in resection group	*****
Cummins <i>et al.</i> 30	1985–2003	Nonrandomized	Colon/rectum	Hepatic/pulmonary/omental	49 vs 25	2.8 in resection group	Not specified	Survival advantage in resection group	*****
Michel <i>et al.</i> 31	1996–1999	Non- randomized	Colon/rectum	Liver/peritoneal	31 vs 23	No operative mortality	Not specified	Similar median survival	*****
Galizia <i>et al.</i> 32	1995–2005	Non- randomized	Colon/rectum	Hepatic	42 vs 23	Not specified	Complications 21 vs 30	Survival advantage in resection group	*****
Benoist <i>et al.</i> 33	1997–2002	Case matched	Colon/rectum	Hepatic	32 vs 27	Not specified	19 vs 15	Similar median survival	*****
Ruo <i>et al.</i> 6	1996–1999	Retrospective	Colon/rectum	Hepatic and other distant	127 vs 103	Mortality in resection group 1.6	Morbidity in resection group 20.5	Survival advantage in resection group	*****

**Einzelstudien:**

- Scoggings: FU-based combination chemotherapie; no difference in survival



	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tebbutt: 8.2 mo in chemotherapy group vs. 14 mo in surgery group</li> <li>• Kaufmann: no further information</li> <li>• Cummins: resection group showed a median survival of 11.2 months, compared with 6.5 months in the nonoperative group (P &lt; 0.05)</li> <li>• Michel: no further information</li> <li>• Galizia: A clear survival benefit was demonstrated in patients in the resection group. On multivariate analysis, the extent of liver involvement and type of treatment were the only covariates independently associated with survival [Anmerkung FB-Med: im adjustierten Modell scheint Operation keinen Überlebensvorteil gegenüber Chemotherapie zu haben]</li> <li>• Benoist: both groups achieved the same median survival; six out of 32 patients in the surgery group experienced increased morbidity; four patients in the chemotherapy group required surgery for obstructive symptoms. The authors concluded that chemotherapy should be the preferred primary treatment modality for these patients.</li> <li>• Ruo: prolonged median survival in patients undergoing resection, potential selection bias in favour of the resection group, which had a higher frequency of both right-sided cancers and metastatic disease restricted to the liver</li> </ul>
	<p><b>Anmerkungen/Fazit der Autoren</b></p> <p>there may be a survival benefit for primary resection of colorectal cancer in stage IV disease.</p> <p><b>Hinweise durch FB Med:</b></p> <p>Es wurden nur die Ergebnisse zum Vergleich Chemotherapie/Chemoradiotherapie vs. chirurgische Resektion dargestellt.</p> <p>Evidenzniveau der eingeschlossenen Studien entspricht nicht Ib, aber wurde aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz berücksichtigt → höheres Verzerrungspotential durch fehlende Randomisierung.</p> <p>Keine nähere Betrachtung der Heterogenität der Studienergebnisse</p>

## Leitlinien

<p><b>NICE, 2011 [13].</b></p> <p>Colorectal cancer: the diagnosis and management of colorectal cancer</p>	<p><b>Fragestellung(n)</b></p> <p>In patients with colorectal cancer presenting with overt synchronous metastatic disease, what is the effectiveness of treating metastatic disease before, after or at the same time as treating the primary tumour?</p> <p>What is the effectiveness of oxaliplatin and irinotecan-based chemotherapy regimens for patients with advanced and metastatic colorectal cancer?</p> <p>What is the most effective additional treatment to systemic chemotherapy to achieve cure or long term survival in patients with apparently unresectable metastatic disease?</p>
<p><b>NICE, 2014 [13].</b></p> <p>Addendum to clinical guideline 131, Colorectal cancer</p>	<p><b>Methodik</b></p> <p><u>Grundlage der Leitlinie:</u></p> <p>The basic steps in the process of developing a guideline are listed and discussed below:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- using the remit, define the scope which sets the inclusion/exclusion criteria of the guideline</li> <li>- forming the GDG</li> <li>- developing clinical questions</li> <li>- developing the review protocol</li> <li>- systematically searching for the evidence</li> <li>- critically appraising the evidence</li> <li>- incorporating health economic evidence</li> <li>- distilling and synthesising the evidence and writing recommendations</li> <li>- agreeing the recommendations</li> <li>- structuring and writing the guideline</li> <li>- updating the guideline (siehe Addendum zur LL).</li> </ul> <p>Suchzeitraum: bis 2012</p> <p>LoE/GoR: Anwendung von GRADE oder NICE methodology checklist for randomised trials/ "To avoid giving the impression that higher grade recommendations are of higher priority for implementation, NICE no longer assigns grades to recommendations."</p> <p><u>Sonstige methodische Hinweise</u></p> <p>Für die Indikation relevante Empfehlungen entsprechen der Version von 2011 und wurden im Jahr 2012 auf Aktualisierungsbedarf hin geprüft („NICE’s routine surveillance programme“). Im Ergebnis haben sie weiter Bestand.</p> <p>Für die Indikation relevante Empfehlungen zur Chemotherapie basieren auf einer „mixed or indirect treatment comparison“. Daher fand GRADE keine Anwendung.</p> <p>Empfehlungen sind direkt mit Literaturstellen verknüpft (siehe unten).</p>
	<p><b>Freitext/Empfehlungen/Hinweise</b></p> <p><b>4.1 Management of patients presenting in stage IV</b></p> <p><u>Recommendations</u></p>

	<p>Prioritise treatment to control symptoms if at any point the patient has symptoms from the primary tumour.</p> <p>If both primary and metastatic tumours are considered resectable, anatomical site-specific MDTs should consider initial systemic treatment followed by surgery, after full discussion with the patient. The decision on whether the operations are done at the same time or separately should be made by the anatomical site-specific MDTs in consultation with the patient.</p> <p><b>4.5 Biological agents in metastatic colorectal cancer</b></p> <p>Refer to „Bevacizumab in combination with oxaliplatin and either fluorouracil plus folinic acid or capecitabine for the treatment of metastatic colorectal cancer“. NICE technology appraisal guidance 212 (2010). Available from <a href="http://www.nice.org.uk/guidance/TA212">www.nice.org.uk/guidance/TA212</a>. (siehe “Ergänzende Dokumente in dieser Synopse”)</p> <p>Refer to „Cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer following failure of oxaliplatin-containing chemotherapy (terminated appraisal)“. NICE technology appraisal 150 (2008). Available from <a href="http://www.nice.org.uk/guidance/TA150">www.nice.org.uk/guidance/TA150</a> (siehe “Ergänzende Dokumente in dieser Synopse”)</p> <p>Refer to „Bevacizumab and cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer“. NICE technology appraisal guidance 118 (2007). Available from <a href="http://www.nice.org.uk/guidance/TA118">www.nice.org.uk/guidance/TA118</a> (siehe “Ergänzende Dokumente in dieser Synopse”)</p> <p><b>4.6 Adjuncts to chemotherapy in unresectable metastatic disease</b></p> <p>A systematic review of the literature identified no studies comparing any combination of the interventions of interest for this topic and although a small number of non-comparative studies, investigating individual interventions were identified, it was considered that the evidentiary benefits of including such studies was low and would not inform any recommendations regarding the best form of treatment for this patient group.</p> <p><u>Research Recommendations</u></p> <p>Prospective studies should investigate and compare the effectiveness of techniques for refining local ablation (radiofrequency ablation, radioembolisation, microwave, cryotherapy, laser and stereotactic radiotherapy) in patients with metastatic colorectal cancer. Outcomes of interest are technical feasibility, local control, disease-free survival, overall survival, toxicity and quality of life.</p> <p>Consider patients for entry into NCRN approved studies on local ablative therapies.</p> <p>Novel techniques for the treatment of metastatic disease, including peritoneal carcinomatosis, should be carefully audited so that case-mix adjusted outcome data may be collected and evaluated.</p>
<p><b>Leitlinienprogramm Onkologie, 2014 [9].</b></p> <p><b>Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)</b></p>	<p><b>Fragestellung(e)n</b></p> <p>Im Aktualisierungsprozess 2012/2013 legte die Leitliniengruppe fest, dass u.a. zu folgenden Fragen Stellung genommen werden sollte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Welche Maßnahmen der Prävention können das KRK-Risiko reduzieren?</li> <li>• Welche Methoden sollten zur Vorsorge/Früherkennung eingesetzt werden?</li> </ul>

<p>S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Welche Verfahren sollten in der präoperativen Diagnostik beim KRK eingesetzt werden?</li> <li>• Was ist bei der Stomaanlage zu beachten?</li> <li>• Wie ist der Stellenwert laparoskopischer Resektionsverfahren?</li> <li>• Zu welchem Zeitpunkt beginnt die Tumornachsorge?</li> <li>• Welchen Stellenwert haben Rehabilitation und Tertiärprävention nach kurativer Tumoroperation?</li> </ul>																		
	<p><b>Methodik (S3-Leitlinie)</b></p> <p><u>Grundlage der Leitlinie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Das methodische Vorgehen richtet sich nach dem AWMF Regelwerk (<a href="http://www.awmf-leitlinien.de">http://www.awmf-leitlinien.de</a>) und ist im Leitlinienreport zu dieser Leitlinie (siehe z. B. <a href="http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html">http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html</a>) dargelegt.</li> <li>– <u>Update:</u> Entsprechend dieser Fragestellungen wurden alle Empfehlungen auf Aktualität überprüft und gegebenenfalls nach Literaturrecherchen überarbeitet.</li> <li>– <u>Suchzeitraum:</u> bis 2010 (für relevante Fragestellungen)</li> <li>– <u>Weitere Kriterien für die Qualität einer LL:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Die Gültigkeitsdauer der 2011/2012 überarbeiteten Themenkomplexe I, II, III, V, und VIII bzw. Kapitel 3, 4, 5, 7, 10 wird auf 5 Jahre geschätzt, sie werden spätestens 2017 einer erneuten Revision unterzogen.</i></li> <li>• <i>Aktualisierung der Leitlinie erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von der finanzierenden Organisation, der Deutschen Krebshilfe.</i></li> <li>• <i>Alle Mitglieder der Leitliniengruppe legten eine schriftliche Erklärung zu eventuell bestehenden Interessenkonflikten vor</i></li> <li>• <i>Die Gefahr der Beeinflussung durch Interessenkonflikte wurde reduziert, indem für die Recherche, Auswahl und Bewertung der Literatur politisch besonders brisanter Themen externe Institute beauftragt worden sind.</i></li> <li>• <i>Die formale Konsensbildung und die interdisziplinäre Erstellung sind weitere Instrumente, die Einflussnahme der Industrie zu minimieren.</i></li> </ul> </li> </ul> <p>LoE: Zur Klassifikation des Verzerrungsrisikos der identifizierten Studien wurde in dieser Leitlinie das System des Oxford Centre for Evidence-based Medicine in der Version von 2009 verwendet (siehe Anhang dieser Synopse)</p> <p>GoR: In der Regel bestimmt der Evidenzklassifikation den Empfehlungsgrad. Abweichungen sind in begründeten Fällen möglich</p> <table border="1" data-bbox="608 1570 1445 1742"> <thead> <tr> <th>Empfehlungsgrad</th> <th>Beschreibung</th> <th>Ausdrucksweise</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>Starke Empfehlung</td> <td>soll</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>Empfehlung</td> <td>sollte</td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>Empfehlung offen</td> <td>kann</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Sonstige methodische Hinweise</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Empfehlungen erfolgen im Rahmen Konsensusverfahrens</b></li> <li>– <b>Klassifikation der Konsensusstärke</b></li> </ul> <table border="1" data-bbox="608 1854 1485 1989"> <thead> <tr> <th>Konsensusstärke</th> <th>Beschreibung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Starker Konsens</td> <td>Zustimmung von &gt; 95% der Teilnehmer</td> </tr> <tr> <td>Konsens</td> <td>Zustimmung von &gt; 75-95% der Teilnehmer</td> </tr> </tbody> </table>	Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise	A	Starke Empfehlung	soll	B	Empfehlung	sollte	0	Empfehlung offen	kann	Konsensusstärke	Beschreibung	Starker Konsens	Zustimmung von > 95% der Teilnehmer	Konsens	Zustimmung von > 75-95% der Teilnehmer
Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise																	
A	Starke Empfehlung	soll																	
B	Empfehlung	sollte																	
0	Empfehlung offen	kann																	
Konsensusstärke	Beschreibung																		
Starker Konsens	Zustimmung von > 95% der Teilnehmer																		
Konsens	Zustimmung von > 75-95% der Teilnehmer																		

Mehrheitliche Zustimmung	Zustimmung von >50-75% der Teilnehmer
Kein Konsens	Zustimmung von < 50% der Teilnehmer

**Freitext/Empfehlungen/Hinweise**

Der folgende Teil der S3-Leitlinie enthält 2007/2008 aktualisierte Empfehlungen zur Tumorthherapie beim metastasierten Kolorektalkarzinom, die vor allem Erkenntnisse aus Studien der Jahre 2003-2007 Jahre widerspiegeln.

9.2 Patienten mit einer Indikation für eine intensivierete systemische Therapie

**Radiofrequenzablation (RFA).**

9.16	Empfehlung	2013
Empfehlungsgrad <b>0</b>	Eine RFA kann durchgeführt werden, wenn nicht resektable Lebermetastasen vorliegen oder der Allgemeinzustand des Patienten eine Resektion nicht zulässt, insbesondere nach vorangegangener Leberresektion.	
Level of Evidence <b>3a</b>	De Novo: [588-590]	
Starker Konsens		

Die derzeitige Evidenzlage zur Sicherheit und Effektivität der Radiofrequenzablation bei kolorektalen Lebermetastasen ist angemessen, um die Verwendung dieser Methode bei Patienten zu befürworten bei denen entweder nicht resektable Lebermetastasen vorliegen, deren Zustand eine Resektion nicht zulässt, oder bei denen zuvor eine Leberresektion durchgeführt worden ist. [588]. Die RFA kann auch primär in Kombination mit der chirurgischen Resektion durchgeführt werden. Neuere Arbeiten legen die Vermutung nahe, dass bei solitären Lebermetastasen <3cm mittels RFA ähnlich gute Ergebnisse wie durch die Resektion erzielt werden können [589, 590]. Die bisherige Datenlage hierzu ist aber widersprüchlich und es fehlen weiterhin vergleichende kontrollierte-randomisierte Studien.

Evidenzbasis:  
 588. (NICE), N.I.f.C.E., *Radiofrequency ablation for the treatment of colorectal metastases in the liver.* . 2011: London.  
 589. Kim, K.H., et al., *Comparative analysis of radiofrequency ablation and surgical resection for colorectal liver metastases.* J Korean Surg Soc, 2011. **81**(1): p. 25-34.  
 590. Mulier, S., et al., *Radiofrequency ablation versus resection for resectable colorectal liver metastases: time for a randomized trial?* Ann Surg Oncol, 2008. **15**(1): p. 144-57.

9.2.2. Patienten mit einer Indikation für eine intensivierete palliative Therapie

Das Vorgehen in dieser Patientengruppe entspricht im Wesentlichen dem in Abschnitt 9.2.1 beschriebenen.

9.19.	Empfehlung	2008
Empfehlungsgrad <b>B</b>	Patienten mit tumorbedingten Symptomen, Organkomplikationen oder raschem Progress sollten unter Berücksichtigung des	

		Allgemeinzustandes des Patienten eine möglichst effektive Kombinationstherapie erhalten (intensivierte Therapie).																						
	Level of Evidence <b>5</b>	Starker Konsens																						
<p><b>SIGN, 2013 [18].</b></p> <p>Diagnosis and management of colorectal cancer (126)</p>	<p><b>Fragestellung(n):</b></p> <p>The main aims are:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• to encourage the adoption of measures in the general population and in high-risk groups to reduce the risk of developing colorectal cancer</li> <li>• to promote early diagnosis in the general population and in high-risk groups</li> <li>• to guide more consistent referral</li> </ul> <p>to improve all aspects of the management of patients with colorectal cancer in order to improve overall and disease-free survival and improve health-related quality of life.</p> <p><b>Methodik</b></p> <p><u>Grundlage der Leitlinie:</u></p> <p>Methodenreport beschreibt systematische Evidenzaufbereitung - eigene Checklisten - eigenes Graduierungssystem – repräsentatives Gremium - keine formalisierten Konsensusprozesse beschrieben</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Suchzeitraum: bis März 2011</li> <li>– <i>Weitere Kriterien für die Qualität einer LL:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Col auf Anfrage einsehbar</i></li> <li>• <i>core funding from Healthcare Improvement Scotland</i></li> </ul> </li> </ul> <p>LoE:</p> <table border="1" data-bbox="603 1328 1484 1697"> <thead> <tr> <th colspan="2">KEY TO EVIDENCE STATEMENTS AND GRADES OF RECOMMENDATIONS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2">LEVELS OF EVIDENCE</td> </tr> <tr> <td>1**</td> <td>High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias</td> </tr> <tr> <td>1*</td> <td>Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias</td> </tr> <tr> <td>1<sup>-</sup></td> <td>Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias</td> </tr> <tr> <td></td> <td>High quality systematic reviews of case control or cohort studies</td> </tr> <tr> <td>2**</td> <td>High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal</td> </tr> <tr> <td>2<sup>+</sup></td> <td>Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal</td> </tr> <tr> <td>2<sup>-</sup></td> <td>Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>Non-analytic studies, eg case reports, case series</td> </tr> <tr> <td>4</td> <td>Expert opinion</td> </tr> </tbody> </table> <p>GoR:</p>		KEY TO EVIDENCE STATEMENTS AND GRADES OF RECOMMENDATIONS		LEVELS OF EVIDENCE		1**	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias	1*	Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias	1 <sup>-</sup>	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias		High quality systematic reviews of case control or cohort studies	2**	High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal	2 <sup>+</sup>	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal	2 <sup>-</sup>	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal	3	Non-analytic studies, eg case reports, case series	4	Expert opinion
KEY TO EVIDENCE STATEMENTS AND GRADES OF RECOMMENDATIONS																								
LEVELS OF EVIDENCE																								
1**	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias																							
1*	Well conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias																							
1 <sup>-</sup>	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias																							
	High quality systematic reviews of case control or cohort studies																							
2**	High quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal																							
2 <sup>+</sup>	Well conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal																							
2 <sup>-</sup>	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal																							
3	Non-analytic studies, eg case reports, case series																							
4	Expert opinion																							

GRADES OF RECOMMENDATION	
<i>Note: The grade of recommendation relates to the strength of the evidence on which the recommendation is based. It does not reflect the clinical importance of the recommendation.</i>	
<b>A</b>	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1 <sup>++</sup> , and directly applicable to the target population; or A body of evidence consisting principally of studies rated as 1 <sup>+</sup> , directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
<b>B</b>	A body of evidence including studies rated as 2 <sup>++</sup> , directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 1 <sup>++</sup> or 1 <sup>+</sup>
<b>C</b>	A body of evidence including studies rated as 2 <sup>+</sup> , directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; or Extrapolated evidence from studies rated as 2 <sup>++</sup>
<b>D</b>	Evidence level 3 or 4; or Extrapolated evidence from studies rated as 2 <sup>+</sup>
GOOD PRACTICE POINTS	
<input checked="" type="checkbox"/>	Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group

**Freitext/Empfehlungen/Hinweise**

**8.8 SURGERY FOR ADVANCED DISEASE**

There is evidence from cohorts with historical controls that survival can be improved by hepatic resection for technically suitable metastatic disease,<sup>140</sup> and the same may be true of lung resection.<sup>141</sup> In situ ablation for liver metastases which are not suitable for resection is also feasible, but the benefit is less clear.<sup>141</sup> This approach can also be used for lung disease.<sup>142</sup> **(LoE: 4, 2+)**

In patients with locally advanced primary or recurrent disease surgical removal offers the only chance of cure, but quality of life may be adversely affected by inappropriate attempts at resection.<sup>143</sup> For disease that is clearly inoperable, interventions such as stenting or laser ablation may provide useful palliation.<sup>144</sup> **(LoE: 4)**

**1. Patients with liver and lung metastases should be considered for resection or, in the case of liver disease, in situ ablation. (GoR: D)**

**2. In patients with advanced local or recurrent disease, careful consideration should be given to surgical excision or palliative intraluminal procedures. (GoR: D)**

**10.2 MANAGEMENT OF PATIENTS WITH METASTATIC COLORECTAL CANCER**

The optimal treatment strategy for patients with metastatic colorectal cancer should be determined following discussion at a multidisciplinary team meeting and is dependent on the site and extent of metastatic disease and the performance status, organ function and comorbidity of the patient.

**10.2.1 RESECTABLE LIVER METASTASES**

For patients with liver-only metastases complete surgical resection appears to offer the best chance of long term survival (>30% in some series).<sup>163</sup> Some studies have demonstrated that cure is possible in this population. The criterion for determining patient suitability for resection is the likelihood of achieving complete resection of all evident disease with negative surgical margins while maintaining adequate liver reserve.<sup>163</sup> **(LoE: 4)**

In patients with resectable liver metastases there are data suggesting that perioperative chemotherapy with the Fluorouracil (5-FU)/leucovorin/oxaliplatin regimen improves progression-free survival by 7-8% at three years compared to resection alone.<sup>163</sup> **(LoE: 4)**

All patients with liver-only metastases should be discussed at an MDT meeting which includes a liver surgeon in order to determine resectability.

**Surgical resection should be considered for all patients with resectable liver metastases. (GoR: D)**

**Patients with resectable liver metastases should be considered for perioperative chemotherapy with a combination of oxaliplatin and 5-FU/leucovorin for a total period of six months. (GoR: D)**

## **12 Palliative care and the management of symptoms in advanced disease**

### **12.2 SYMPTOM MANAGEMENT**

#### **12.2.1 PAIN**

Involvement of the coeliac plexus, lumbosacral root, spinal cord or cauda equina can cause pain in a nerve root distribution which is difficult to describe and may be burning, numbing, tingling, shooting, or like toothache. Treatment of the pain requires a multidisciplinary approach, and although the pain may respond to opioids, additional drugs such as gabapentin, amitriptyline or ketamine may be used. Perineal pain and tenesmus may respond to opioids and to agents such as gabapentin.

For a more detailed discussion of pain assessment and management see the SIGN guideline on control of pain in patients with cancer.<sup>153</sup>

#### **12.2.2 MALIGNANT BOWEL OBSTRUCTION**

**Medical measures such as analgesics, antiemetics and antisecretory drugs should be used alone or in combination to relieve the symptoms of bowel obstruction. (GoR: D)**

#### **12.2.3 FATIGUE**

Fatigue has been identified as a common problem for patients.<sup>208</sup> In the absence of any correctable cause corticosteroids may be of some benefit.<sup>209</sup>

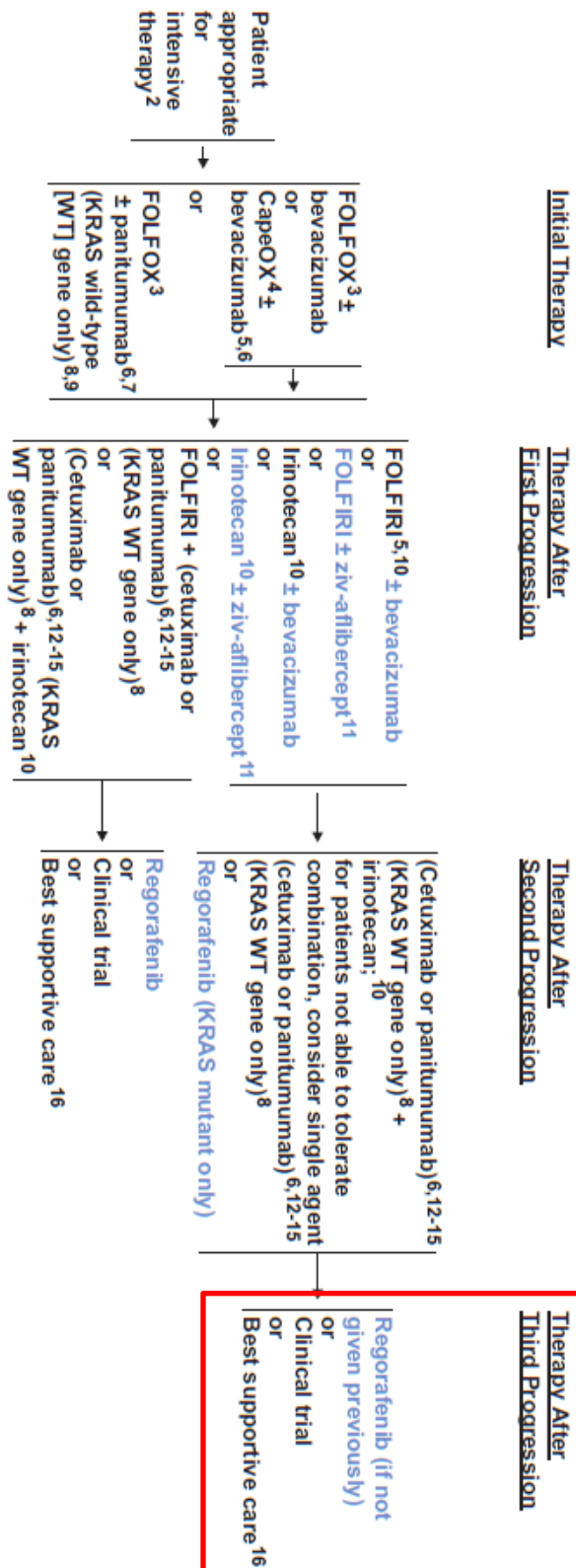
#### **Evidenzbasis:**

140. Scheele J, Stang R, Altendorf-Hofman A, Paul M. Resection of colorectal liver metastases. *World J Surg* 1995;19:59-71.
141. Garden O, Rees M, Poston GJ, Mirza D, Saunders M, Ledermann J, et al. Guidelines for resection of colorectal cancer liver metastases. *Gut* 2006;55(Suppl 3):iii1-8.
142. Yamakado K, Hase S, Matsuoka T, Tanigawa N, Nakatsuka A, Takaki H, et al. Radiofrequency ablation for the treatment of unresectable lung metastases in patients with colorectal cancer: a multicenter study in Japan. *J Vasc Interv Radiol* 2007;18(3):393-8.
143. Sagar PM, Pemberton JH. Surgical management of locally recurrent rectal cancer. *Br J Surg* 1996;83(3):293-304.
144. Dohmoto M, Hunerbein M, Schlag PM. Palliative endoscopic therapy of rectal carcinoma. *Eur J Cancer* 1996;32A(1):25-9.
153. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Control of pain in patients with cancer. Edinburgh: SIGN; 2008.(SIGN Guideline no.106)
163. National Comprehensive Cancer Network. Colon Cancer. National Comprehensive Cancer Network; 2011.
208. Stone P, Richardson A, Ream E, Smith AG, Kerr DJ, Kearney N. Cancer Fatigue Forum. Cancer-related fatigue: inevitable, unimportant and untreatable? Results of a multi-centre patient survey. *Ann Oncol* 2000 11(8):971-5.



	209. Bruera E, Ernst S, Hagen N, Spachynski K, Belzile M, Hanson J, et al. Effectiveness of megestrol acetate in patients with advanced cancer: a randomized, double-blind, crossover study. <i>Cancer Prev Control</i> 1998;2(2):74-8.
<p><b>Benson AB et al., 2013 [3].</b></p> <p><b>National Comprehensive Cancer Network (NCCN)</b></p> <p>Metastatic Colon Cancer, Version 3.2013: Featured Updates to the NCCN Guidelines</p>	<p><b>Fragestellungen:</b></p> <p>k.A.</p> <hr/> <p><b>Methodik</b></p> <p><u>Grundlage der Leitlinie:</u></p> <p>Allgemeiner NCCN-Methodenreport beschreibt systematische Evidenzaufbereitung mit Konsensusprozessen - ob formalisierte Verfahren angewendet werden ist unklar</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Suchzeitraum: k. A.</li> <li>- <i>Weitere Kriterien für die Qualität einer LL:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Repräsentativität des Gremiums unklar</i></li> <li>• <i>industriefinanziert</i></li> <li>• <i>Interessenkonflikte unklar (Link zu „NCCN Guideline Panel Disclosures“ nur über passwortgeschützten Zugang aktivierbar)</i></li> <li>• <i>Empfehlungen nicht hervorgehoben</i></li> <li>• <i>Empfehlungen, Algorithmen und Literatur nicht eindeutig miteinander verknüpft</i></li> </ul> </li> </ul> <p>LoE/GoR:</p> <p><b>NCCN Categories of Evidence and Consensus</b></p> <p><b>Category 1:</b> Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p><b>Category 2A:</b> Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p><b>Category 2B:</b> Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p><b>Category 3:</b> Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.</p> <p><i>All recommendations are category 2A unless otherwise noted.</i></p> <p><i>Clinical trials: NCCN believes that the best management for any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.</i></p> <p>Hinweise FB-Med:</p> <p><i>„Leitlinie entspricht nicht einer S3-Leitlinie, wurde jedoch aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz ergänzend dargestellt.“</i></p> <hr/> <p>Freitext/Empfehlungen/</p>

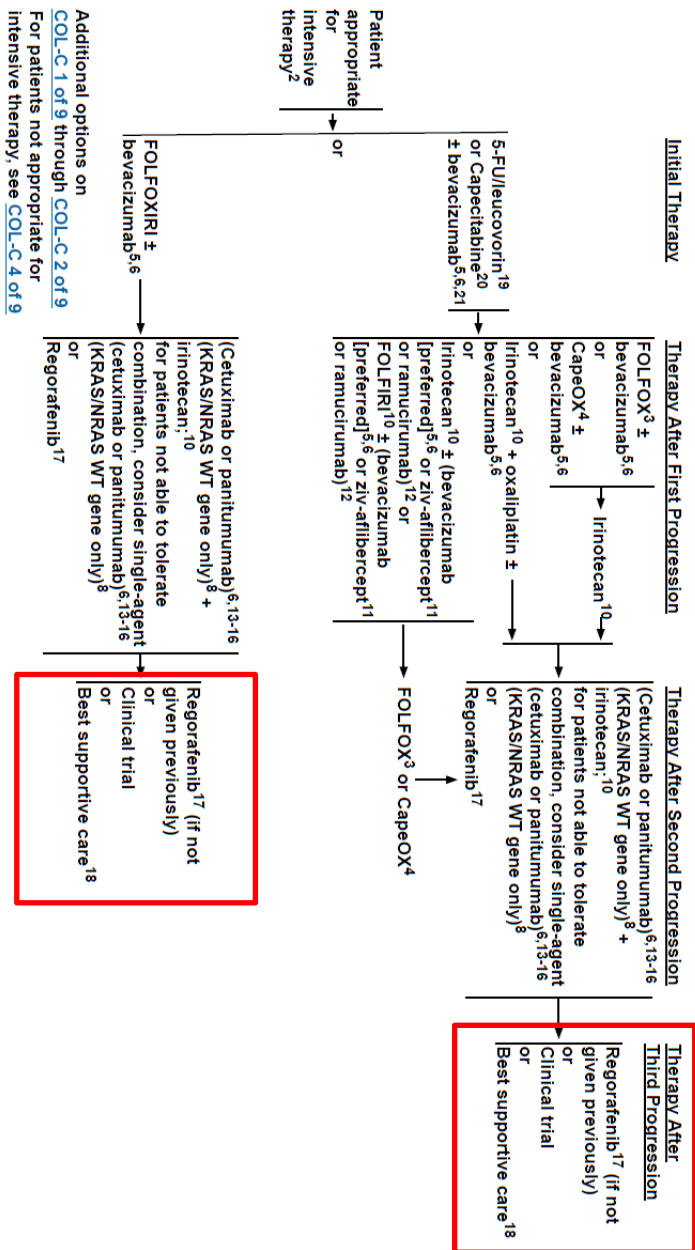
CONTINUUM OF CARE - CHEMOTHERAPY FOR ADVANCED OR METASTATIC DISEASE: 1 (PAGE 1 of 9)



16: Single-agent or combination therapy with capecitabine, mitomycin, or gemcitabine has not been shown to be effective in this setting.

	<p>Regorafenib has only shown activity in patients who have experienced progression on all standard therapies. Therefore, the panel decided to add regorafenib as an additional line of therapy for patients with metastatic colorectal cancer refractory to chemotherapy. For patients with mutant <i>KRAS</i>, regorafenib can be used in the third-line setting; patients with wild-type <i>KRAS</i> can receive regorafenib as a third or fourth line of therapy. This addition to the systemic therapy continuum was made as a category 2A recommendation because it is based on only 1 trial with a modest clinical benefit, and toxicities associated with regorafenib are significant.</p> <p><u>Evidenzbasis:</u></p> <p>42. Grothey A, Sobrero A, Siena S, et al. Results of a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial (CORRECT) of regorafenib plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) who have progressed after standard therapies [abstract]. J Clin Oncol 2012;30(Suppl 4):Abstract LBA385.</p>
<p><b>NCCN, 2015 [10,11].</b></p> <p><b>National Comprehensive Cancer Network</b></p> <p>Colon Cancer – Version 3.2105</p> <p>Rectal Cancer – Version 3.2015</p>	<p><b>Fragestellungen:</b></p> <p>k.A.</p> <p><b>Methodik</b></p> <p><u>Grundlage der Leitlinie:</u></p> <p>Allgemeiner NCCN-Methodenreport beschreibt systematische Evidenzaufbereitung mit Konsensusprozessen - ob formalisierte Verfahren angewendet werden ist unklar</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Update: jährlich</li> <li>- Suchzeitraum: Update-Recherche: July 23 2013- July 23 2014</li> <li>- <i>Weitere Kriterien für die Qualität einer LL:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Repräsentativität des Gremiums unklar</i></li> <li>• <i>industriefinanziert</i></li> <li>• <i>Interessenkonflikte unklar (Link zu „NCCN Guideline Panel Disclosures“ nur über passwortgeschützten Zugang aktivierbar)</i></li> <li>• <i>Empfehlungen nicht hervorgehoben</i></li> <li>• <i>Empfehlungen, Algorithmen und Literatur nicht eindeutig miteinander verknüpft</i></li> </ul> </li> </ul> <p>LoE/GoR:</p>

	<p><b>NCCN Categories of Evidence and Consensus</b></p> <p><b>Category 1:</b> Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p><b>Category 2A:</b> Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p><b>Category 2B:</b> Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate.</p> <p><b>Category 3:</b> Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate.</p> <p>All recommendations are category 2A unless otherwise noted.</p> <p>Clinical trials: NCCN believes that the best management for any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.</p> <p>Hinweise FB-Med:</p> <p><i>„Leitlinie entspricht nicht einer S3-Leitlinie, wurde jedoch aufgrund limitierter höherwertiger Evidenz ergänzend dargestellt.“</i></p> <hr/> <p>Freitext/Empfehlungen/Hinweise</p> <p><b>Colon Cancer:</b></p>
--	--



<sup>17</sup>Regorafenib is a treatment option for patients who have progressed through all available regimens (eg, KRAS/NRAS mutant or KRAS/NRAS WT with previous exposure to anti-EGFR inhibitor.)

<sup>18</sup>Single-agent or combination therapy with capecitabine, mitomycin, or gemcitabine has not been shown to be effective in this setting.

Therapieschema:

Regorafenib<sup>27</sup>  
 Regorafenib 160 mg PO daily days 1-21  
 Repeat every 28 days

### *Regorafenib*

Regorafenib is a small molecule inhibitor of multiple kinases (including VEGF receptors, fibroblast growth factor [FGF] receptors, platelet-derived growth factor [PDGF] receptors, BRAF, KIT, and RET) that are involved with various processes including tumor growth and angiogenesis.<sup>623</sup> The phase III CORRECT trial randomized 760 patients who progressed on standard therapy to best supportive care with placebo or regorafenib.<sup>424</sup> The trial met its primary endpoint of OS (6.4 months for regorafenib vs. 5.0 months for placebo; HR, 0.77; 95% CI, 0.64–0.94;  $P = .005$ ). PFS was also significantly but modestly improved (1.9 months vs. 1.7 months; HR, 0.49; 95% CI, 0.42–0.58;  $P < .000001$ ).

Regorafenib has only shown activity in patients who have progressed on all standard therapy. Therefore, the panel added regorafenib as an additional line of therapy for patients with metastatic colorectal cancer refractory to chemotherapy. For patients with mutant *KRAS/NRAS*, regorafenib can be used in the third-line setting; patients with wild-type *KRAS/NRAS* can receive regorafenib as a third or fourth line of therapy.

The most common grade 3 or higher adverse events in the regorafenib arm of the CORRECT trial were hand-foot skin reaction (17%), fatigue (10%), hypertension (7%), diarrhea (7%), and rash/desquamation (6%).<sup>424</sup> Severe and fatal liver toxicity occurred in 0.3% of 1100 patients treated with regorafenib across all trials.<sup>623</sup> In a meta-analysis of 4 studies that included 1078 patients treated with regorafenib for colorectal cancer, GIST, renal cell carcinoma, or hepatocellular carcinoma, the overall incidence of all-grade and high-grade hand-foot skin reactions was 60.5% and 20.4%, respectively.<sup>624</sup> In the subset of 500 patients with colorectal cancer, the incidence of all-grade hand-foot skin reaction was 46.6%.

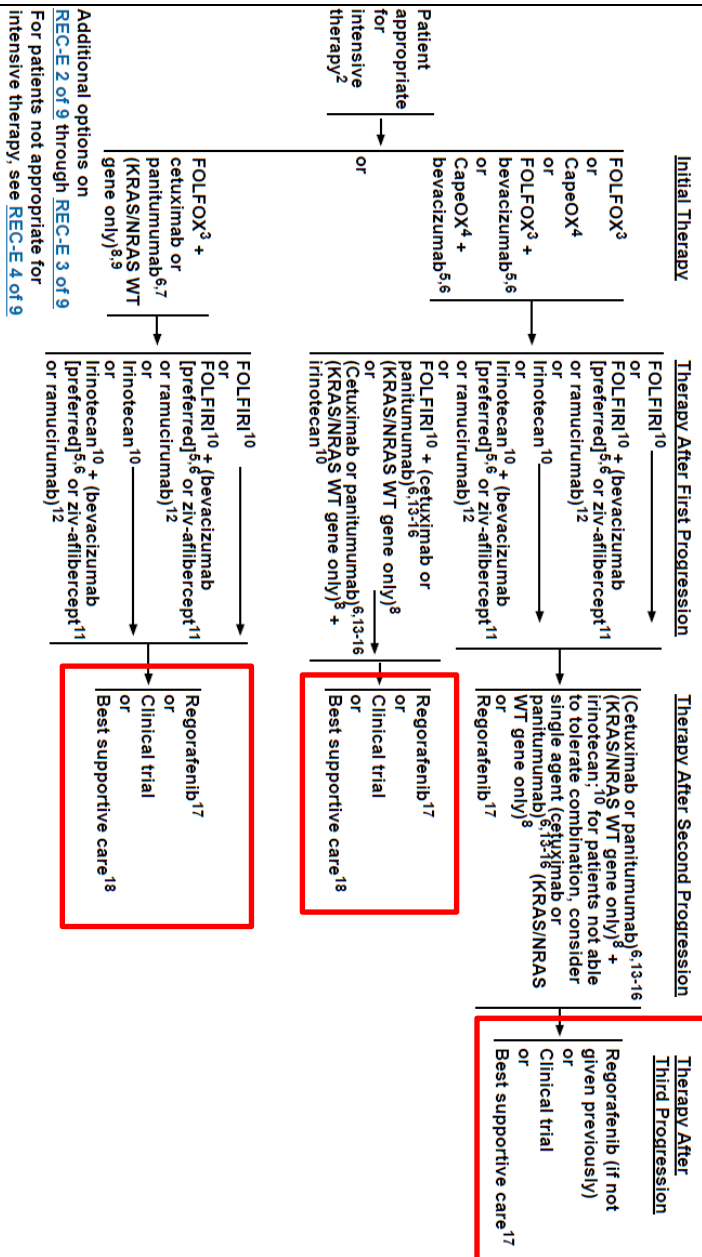
#### Evidenzbasis:

424. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013;381:303-312. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23177514>.

623. Package Insert. STIVARGA (regorafenib) tablets, oral. Wayne, N.J.: Bayer HealthCare Pharmaceuticals; 2013. Available at: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/203085s001lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/203085s001lbl.pdf). Accessed August 15, 2014.

#### Rectal Cancer:

CONTINUUM OF CARE - CHEMOTHERAPY FOR ADVANCED OR METASTATIC DISEASE: <sup>1</sup> (1 of 9)



<sup>17</sup>Regorafenib is a treatment option for patients who have progressed through all available regimens (eg, KRAS/NRAS mutant or KRAS/NRAS WT with previous exposure to anti-EGFR inhibitor.)

<sup>18</sup>Single-agent or combination therapy with capecitabine, mitomycin, or gemcitabine has not been shown to be effective in this setting.

Behandlungsschema:

**Regorafenib<sup>27</sup>**  
**Regorafenib 160 mg PO daily days 1-21**  
**Repeat every 28 days**

<sup>27</sup>Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013;381:303-312. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23177514>.

**Fragestellung:**



<p><b>Alberta Health Services, 2015 [1].</b></p> <p>METASTATIC COLORECTAL CANCER I</p> <p><b>CLINICAL PRACTICE GUIDELINE GI-003</b></p> <p>Version 8</p>	<p>What are the recommended treatment regimens for adult patients with metastatic colorectal cancer?</p>
	<p><b>Methodik</b> (aus dem allgemeinen Methodenreport)</p> <p><b>Literature Review:</b> literature search using the search parameters identified by the guideline lead(s). The Medline, EMBASE, and Cochrane databases, as well as the National Guidelines Clearinghouse and other relevant clinical practice guideline databases and websites such as the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) and the National Institute for Health and Clinical Excellence, (NICE) will be searched, as appropriate.</p> <p><b>Evidence Tables:</b> generation of evidence tables, existing guidelines on the topic will be assessed using portions of the Agree II instrument and those meeting the minimum requirements will be included in the evidence document no regular ranking of the level of evidence; rather, the methodology portion of the evidence table contains the pertinent information required for the reader to judge for himself the quality of the studies.</p> <p><b>Deciding on a Methodology.</b> The choice to adopt, adapt, or develop <i>de novo</i> guideline recommendations will depend on the questions to be addressed by the guideline and the volume, quality, relevance, and novelty of existing guidelines.</p> <p><b>GUIDELINE DEVELOPMENT</b></p> <p><b>Formulating Recommendations.</b> The working group members formulate the guideline recommendations based on the evidence synthesized by the KM Specialist during the planning process, blended with expert clinical interpretation of the evidence. As detailed above, the working group members may decide to adopt the recommendations of another institution without any revisions, adapt the recommendations of another institution or institutions to better reflect local practices, or develop their own set of recommendations by adapting some, but not all, recommendations from different guidelines.</p> <p>LoE/GoR: The degree to which a recommendation is based on expert opinion of the working group and/or the Provincial Tumour Team members will be explicitly stated in the guideline recommendations. GURU does not use formal rating schemes for describing the strength of the recommendations, but rather describes, in conventional and explicit language, the type and quality of the research and existing guidelines that were taken into consideration when formulating the recommendations.</p> <p>Sonstige methodische Hinweise</p> <p><i>„Leitlinie entspricht nicht einer S3-Leitlinie, wurde jedoch aufgrund limitierter aktueller Evidenz ergänzend dargestellt.“:</i></p> <p><b>Freitext/Empfehlungen/Hinweise:</b></p> <p>8. Patients who have progressed on all standard therapy <u>can receive regorafenib</u> as a fourth-line therapy. The phase III CORRECT trial randomized 760 patients who progressed on standard therapy to best supportive care with placebo or regorafenib.<sup>32</sup> OS for patients on regorafenib was 6.4 months versus 5.0 months for the placebo arm (HR 0.77, 95% CI 0.64–</p>



0.94,  $p=0.005$ ). PFS improved modestly but significantly (1.9 months versus 1.7 months; HR 0.49, 95% CI 0.42 – 0.58,  $p<0.000001$ ). The most common adverse events observed in the trial were hand-foot skin reactions (17%), fatigue (10%), hypertension (7%), diarrhea (7%) and rash/desquamation (6%).

Evidenzbasis:

32. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013 Jan 26;381(9863):303-312 PubMed ID 23177514.

Level of Evidence: 1b

## Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

<p><b>NICE, 2015 [16].</b> Regorafenib for metastatic colorectal cancer after treatment for metastatic disease (terminated appraisal)</p>	<p>NICE is unable to make a recommendation about the use in the NHS of regorafenib for metastatic colorectal cancer after treatment for metastatic disease because no evidence submission was received from Bayer for the technology.</p>
<p><b>NICE, 2014 [15].</b> Aflibercept in combination with irinotecan and fluorouracil-based therapy for treating metastatic colorectal cancer that has progressed following prior oxaliplatin-based chemotherapy</p>	<p><u>Guidance</u> 1.1 Aflibercept in combination with irinotecan and fluorouracil-based therapy is <u>not recommended</u> within its marketing authorisation for treating metastatic colorectal cancer that is resistant to or has progressed after an oxaliplatin containing regimen. 1.2 People currently receiving aflibercept in combination with irinotecan and fluorouracil-based therapy for treating metastatic colorectal cancer that is resistant to or has progressed after an oxaliplatin-containing regimen should be able to continue treatment until they and their clinician consider it appropriate to stop.</p>
<p><b>NICE, 2012 [14].</b> Cetuximab, bevacizumab and panitumumab for the treatment of metastatic colorectal cancer after first-line chemotherapy (technology appraisal guidance 242)</p> <p>Cetuximab (monotherapy or combination chemotherapy), bevacizumab (in combination with non-oxaliplatin chemotherapy) and panitumumab (monotherapy) for the treatment of metastatic colorectal cancer after first-line chemotherapy (review of technology appraisal 150 and part review of technology appraisal guidance 118)</p>	<p><u>Guidance</u> 1.1 Cetuximab monotherapy or combination chemotherapy is <u>not recommended</u> for the treatment of people with metastatic colorectal cancer that has progressed after first-line chemotherapy. 1.2 Bevacizumab in combination with non-oxaliplatin (fluoropyrimidine-based) chemotherapy is <u>not recommended</u> for the treatment of people with metastatic colorectal cancer that has progressed after first-line chemotherapy. 1.3 Panitumumab monotherapy is <u>not recommended</u> for the treatment of people with metastatic colorectal cancer that has progressed after first-line chemotherapy. 1.4 People currently receiving cetuximab monotherapy or combination chemotherapy, bevacizumab in combination with non-oxaliplatin chemotherapy, or panitumumab monotherapy for the treatment of metastatic colorectal cancer that has progressed after first-line chemotherapy should have the option to continue treatment until they and their clinician consider it appropriate to stop.</p>
<p><b>NICE, 2010 [12].</b> Bevacizumab in combination with oxaliplatin and either fluorouracil plus folinic acid or capecitabine for the treatment of metastatic colorectal cancer</p>	<p><u>Guidance</u> 1.1 Bevacizumab in combination with oxaliplatin and either fluorouracil plus folinic acid or capecitabine is <u>not recommended</u> for the treatment of metastatic colorectal cancer. 1.2 People currently receiving bevacizumab in combination with oxaliplatin and either fluorouracil plus folinic acid or capecitabine for the treatment of metastatic colorectal cancer should have the option to continue treatment until they and their clinicians consider it appropriate to stop.</p>
<p><b>Rothschedl, 2013 [17].</b> Horizon Scanning in Oncology Regorafenib (Stivarga®) for heavily pretreated patients with metastatic colorectal cancer</p>	<p><u>2 Indication</u> Regorafenib (Stivarga®) is indicated in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) who have been previously treated with: a fluoropyrimidine-, oxaliplatin- and irinotecan-based chemotherapy; an anti-VEGF therapy; an anti-EGFR therapy (if KRAS wild-type) <u>5 Current treatment</u></p>

Therapy after second progression will again depend on previously used regimens and include:

- Cetuximab or panitumumab + irinotecan
- FOLFOX or CapeOX
- Regorafenib
- Clinical trial
- Best supportive care (BSC)

For later lines of therapy, the remaining treatment options are limited:

- Clinical trial
- BSC [15].

[15] National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Version 3.2013, Colon cancer. [cited 2013-08-01]; Available from: <http://www.nccn.org>.

### 6 Evidence

Overall, 87 references were identified of which two have been included in this report:

- a phase III study, assessing the effect of regorafenib on patients with mCRC that keeps progressing after administration of all approved standard therapies (CORRECT trial) and Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381(9863):303-12.
- a meta-analysis, evaluating the risk of hand-foot skin reactions in patients treated with regorafenib Belum VR, Wu S, Lacouture ME. Risk of hand-foot skin reaction with the novel multikinase inhibitor regorafenib: a meta-analysis. *Investigational New Drugs*. 2013:1-9.

### 8 Ongoing research

In July 2013 a search in databases [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) and [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu) was conducted; the following phase III trials were identified:

- NCT01853319: an open-label phase III study of regorafenib in patients with mCRC who have progressed after standard therapy. The aim of this study is to provide additional information about the safety of regorafenib. The estimated study completion date is July 2014.
- NCT01786538: a randomized phase III study of oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin (FOLFOX) with or without regorafenib in patients with mCRC having progressed after first-line irinotecan plus fluoropyrimidines. The estimated study completion date is May 2017.
- NCT01584830: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of regorafenib plus BSC versus placebo plus BSC in Asians with mCRC who have progressed after standard therapy. The estimated study completion date is May 2014.
- NCT01538680 (EudraCT Number: 2011-005836-25): an open-label phase IIIb study of regorafenib in patients with mCRC who have progressed after standard therapy. The primary endpoint of this expanded-access study will be safety. There are four study locations in Austria. The study completion date has not been specified yet.

	<p>Several phase I and phase II studies assessing the use of regorafenib for the first-line or second-line treatment (single-use or combination therapy) of mCRC were identified. For example, one of those studies (NCT01875380, EudraCT Number: 2013-000236-94) aims to evaluate the efficacy and safety of regorafenib in the first-line treatment of patients with mCRC who are frail and/or unfit for polychemotherapy.</p> <p>Moreover, a database search showed a number of studies investigating the effects of regorafenib on other types of cancer such as gastrointestinal stromal tumors (GIST) or hepatocellular carcinoma.</p> <p><u>9 Commentary</u></p> <p>In summary, <b>regorafenib may represent a therapeutic option for patients who received all approved standard therapies</b> while maintaining a good performance status. However, the modest gain in OS and PFS survival, the high-risk for adverse events, lack of improvements in QoL and potentially considerable costs of this therapy call into question whether this drug represents a viable treatment option in unselected patients.</p>
<p><b>pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR), 2013 [4].</b></p> <p>Regorafenib (Stivarga) for Metastatic Colorectal Cancer Final Guidance Report</p>	<p><u>Background:</u> to evaluate the safety and efficacy of regorafenib compared to standard care options or placebo in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) who have been previously treated with fluoropyrimidine-based chemotherapy, oxaliplatin, irinotecan, an anti VEGF therapy and, if KRAS wild type an anti-EGFR therapy</p> <p><u>Evidence:</u> 1 multi-national, multicentre phase III, double-blind randomized controlled trial (RCT), the CORRECT study. <i>Additional evidence:</i> pCODR received input on regorafenib from one patient advocacy group (Colorectal Cancer Association of Canada).</p> <p><u>Conclusion:</u> The Clinical Guidance Panel concluded that there is a net overall clinical benefit to the use of regorafenib over best supportive care alone in patients with treatment-refractory metastatic colorectal cancer. This conclusion is based upon the results of a single high-quality, well-conducted and valid randomized controlled clinical trial, CORRECT, that demonstrates superior disease control rate, progression-free survival, and overall survival with the use of regorafenib when compared to best supportive care (placebo). In making this conclusion, the Clinical Guidance Panel considered that:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Regorafenib fulfills an unmet need for the treatment of patients with metastatic colorectal cancer who have exhausted all other standard systemic therapies.</li> <li>• Regorafenib fails to delay deterioration in quality of life and introduces the risk of relevant but manageable toxicities such as hand-foot skin reaction, fatigue, diarrhea, hypertension, rash, and anorexia.</li> <li>• This impression is congruent with that of the Food and Drug Administration (FDA) and the European Medicines Agency (EMA).</li> </ul>
<p><b>pan-Canadian Oncology Drug Review (pCODR), 2015 [5].</b></p>	<p><u>Background:</u> to evaluate the safety and efficacy of regorafenib compared to standard care options or placebo in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) who have been previously treated with</p>

<p>Regorafenib (Stivarga) Resubmission for Metastatic Colorectal Cancer</p>	<p>fluoropyrimidine-based chemotherapy, oxaliplatin, irinotecan, an anti VEGF therapy and, if KRAS wild type an anti-EGFR therapy</p> <p><u>Evidence:</u> 2 multicentre phase III, double-blind randomized controlled trials (RCTs), the CORRECT study (multi-national) and CONCUR study (only Asian countries) <i>Additional evidence:</i> pCODR received input on regorafenib from one patient advocacy group (Colorectal Cancer Association of Canada).</p> <p><u>Conclusion:</u> The Clinical Guidance Panel concludes that there is a net overall clinical benefit with the use of regorafenib over best supportive care alone in patients with treatment-refractory metastatic colorectal cancer. In making this conclusion, the Clinical Guidance Panel considered:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Effectiveness:</b> The efficacy of regorafenib has been demonstrated in two similarly-designed, multi-centre RCTs, CORRECT and CONCUR, with a modest but consistent and statistically significant improvement in OS. There was no associated significant improvement in QoL measures. These trials include patients from Western and Asian populations and are considered generalizable to Canadian patients with treatment-refractory mCRC with an ECOG PS of 0-1.</li> <li>• <b>Safety:</b> Regorafenib introduces the risk of toxicities such as hand-foot skin reaction, fatigue, diarrhea, hypertension, rash, and anorexia. These toxicities can be managed with early intervention and there is an increasing awareness among the Canadian oncology practitioner community regarding the profile and management of such toxicities. Patient advocacy input suggests that patients would be willing to tolerate moderate to significant treatment-related side effects in the hopes of controlling their disease.</li> <li>• <b>Need and Burden of disease:</b> As a leading cause of cancer-related morbidity and mortality, the burden of mCRC among Canadians is significant. Regorafenib fulfills an unmet need for the treatment of patients with mCRC who have exhausted all currently available systemic therapies yet are still well enough to consider further treatment.</li> <li>• In reaching this conclusion the panel was unable to comment on the use of regorafenib in earlier lines of therapy. To the panel's knowledge, there is no evidence currently supporting the use of regorafenib in earlier lines of therapy.</li> </ul> <p><u>Referenzen</u> 2. Grothey A, van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. <i>Lancet</i>. 2013 Jan 26;381(9863):303-12. 3. Li J, Qin S, Yau T, Ma B, Pan H, Xu J, et al. CONCUR: A randomized, double-blind, placebocontrolled phase 3 study of regorafenib monotherapy in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (mCRC) [abstract]. <i>Ann Oncol</i>. 2014;25(2):ii114-ii115. (Presented at 16th World Congress on Gastrointestinal Cancer; 2014 June 25-38; Barcelona).</p>
---	---

## Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

**Cochrane Library** (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) **am 14.10.2015**

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Colorectal Neoplasms] explode all trees
2	colon or colonic or colorectal or rectal or rectum or bowel or intestin*:ti (Word variations have been searched)
3	tumor* or tumour* or carcinoma* or adenocarcinoma* or neoplas* or cancer* or malignan*:ti (Word variations have been searched)
4	#2 and #3
5	#1 or #4
6	#1 or #4 Publication Year from 2010 to 2015, in Cochrane Reviews (Reviews only) and Technology Assessments
7	MeSH descriptor: [Colorectal Neoplasms] explode all trees and with qualifier(s): [Drug therapy - DT, Radiotherapy - RT, Surgery - SU, Therapy - TH]
8	treatment* or therapy or therapies or therapeutic or monotherap* or polytherap* or pharmacotherap* or effect* or efficacy or treating or treated or management or treat* or drug*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
9	#4 and #8
10	#7 or #9
11	#7 or #9 Publication Year from 2010 to 2015, in Other Reviews

## SR, HTAs in Medline (PubMed) am 14.10.2015

#	Suchfrage
1	((("colorectal neoplasms/drug therapy"[MeSH Major Topic]) OR "colorectal neoplasms/radiotherapy"[MeSH Major Topic]) OR "colorectal neoplasms/surgery"[MeSH Major Topic]) OR "colorectal neoplasms/therapy"[MeSH Major Topic]
2	(((((colon[Title]) OR colonic[Title]) OR colorectal[Title]) OR rectal[Title]) OR rectum[Title]) OR bowel[Title]) OR intestin*[Title]
3	(((((tumor*[Title]) OR tumour*[Title]) OR carcinoma*[Title]) OR adenocarcinoma*[Title]) OR neoplas*[Title]) OR cancer*[Title]) OR malignan*[Title]
4	(#2) AND #3
5	((((((((((treatment*[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]) OR therapeutic[Title/Abstract]) OR monotherap*[Title/Abstract]) OR polytherap*[Title/Abstract]) OR pharmacotherap*[Title/Abstract]) OR effect*[Title/Abstract]) OR efficacy[Title/Abstract]) OR treating[Title/Abstract]) OR treated[Title/Abstract]) OR management[Title/Abstract]) OR treat*[Title/Abstract])) OR drug*[Title/Abstract]
6	(#4) AND #5
7	(#1) OR #6
8	neoplasm recurrence, local[MeSH Terms]
9	neoplasm metastasis[MeSH Terms]
10	((((((((((advanced[Title/Abstract]) OR recurren*[Title/Abstract]) OR relaps*[Title/Abstract]) OR refractory[Title/Abstract]) OR metastas*[Title/Abstract]) OR metastat*[Title/Abstract]) OR progressive*[Title/Abstract]) OR progression*[Title/Abstract]) OR resistant[Title/Abstract]) OR resistance[Title/Abstract]) OR disseminated[Title/Abstract])
11	((#8) OR #9) OR #10
12	(#7) AND #11

13	(#12) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
14	(#12) AND ((((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR (((((((((((HTA[Title/Abstract] OR technology assessment*[Title/Abstract] OR technology report*[Title/Abstract] OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract] OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))) OR ((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract] AND based[Title/Abstract]))))
15	(#13) OR #14
16	((#15) AND ("2010/10/01"[PDAT] : "2015/10/14"[PDAT]))

### Leitlinien in Medline (PubMed) am 14.10.2015

#	Suchfrage
1	colorectal neoplasm[MeSH Major Topic]
2	((((((colon[Title] OR colonic[Title]) OR colorectal[Title]) OR rectal[Title]) OR rectum[Title]) OR bowel[Title]) OR intestin*[Title]
3	((((((tumor*[Title] OR tumour*[Title]) OR carcinoma*[Title]) OR adenocarcinoma*[Title]) OR neoplas*[Title]) OR cancer*[Title]) OR malignan*[Title]
4	(#2) AND #3
5	(#1) OR #4
6	((#5) AND ((((((Guideline[Publication Type]) OR Practice Guideline[Publication Type]) OR Consensus Development Conference[Publication Type]) OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type]) OR guideline*[Title]) OR recommendation*[Title]))
7	((#6) AND ("2010/10/01"[PDAT] : "2015/10/14"[PDAT]))

## Anhang:

**Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2009)“ (aus Leitlinienprogramm Onkologie, 2014)**

Level	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis/symptom prevalence study	Economic and decision analyses
1a	<a href="#">SR (with homogeneity*) of RCTs</a>	SR (with homogeneity*) of inception cohort studies; CDR† validated in different populations	SR (with homogeneity*) of Level 1 diagnostic studies; CDR† with 1b studies from different clinical centres	<a href="#">SR (with homogeneity*) of prospective cohort studies</a>	<a href="#">SR (with homogeneity*) of Level 1 economic studies</a>
1b	<a href="#">Individual RCT (with narrow Confidence Interval‡)</a>	<a href="#">Individual inception cohort study with &gt; 80% follow-up; CDR† validated in a single population</a>	Validating** cohort study with good††† reference standards; or CDR† tested within one clinical centre	Prospective cohort study with good follow-up****	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; systematic review(s) of the evidence; and including multi-way sensitivity analyses
1c	<a href="#">All or none§</a>	All or none case-series	<a href="#">Absolute SpPins and SnNouts††</a>	All or none case-series	Absolute better-value or worse-value analyses †††
2a	<a href="#">SR (with homogeneity*) of cohort studies</a>	<a href="#">SR (with homogeneity*) of either retrospective cohort studies or untreated control groups in RCTs</a>	<a href="#">SR (with homogeneity*) of Level &gt;2 diagnostic studies</a>	<a href="#">SR (with homogeneity*) of 2b and better studies</a>	<a href="#">SR (with homogeneity*) of Level &gt;2 economic studies</a>
2b	Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80% follow-up)	<a href="#">Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an RCT; Derivation of CDR† or validated on split-sample§§§ only</a>	Exploratory** cohort study with good†††reference standards; CDR† after derivation, or validated only on split-sample§§§ or databases	Retrospective cohort study, or poor follow-up	Analysis based on clinically sensible costs or alternatives; limited review(s) of the evidence, or single studies; and including multi-way sensitivity analyses
2c	"Outcomes" Research; Ecological studies	"Outcomes" Research		Ecological studies	Audit or outcomes research
3a	<a href="#">SR (with homogeneity*) of case-control studies</a>		<a href="#">SR (with homogeneity*) of 3b and better studies</a>	<a href="#">SR (with homogeneity*) of 3b and better studies</a>	<a href="#">SR (with homogeneity*) of 3b and better studies</a>



Level	Therapy/Prevention, Aetiology/Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis/symptom prevalence study	Economic and decision analyses
3b	Individual Case-Control Study		Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards	Non-consecutive cohort study, or very limited population	Analysis based on limited alternatives or costs, poor quality estimates of data, but including sensitivity analyses incorporating clinically sensible variations.
4	<a href="#">Case-series (and poor quality cohort and case-control studies§§)</a>	<a href="#">Case-series (and poor quality prognostic cohort studies***)</a>	Case-control study, poor or non-independent reference standard	Case-series or superseded reference standards	Analysis with no sensitivity analysis
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on economic theory or "first principles"

## Literatur:

1. **Alberta Health Services (AHS)**. Metastatic colorectal cancer. Clinical practice guideline GI-003, Version 8, Stand: Juli 2015. Edmonton (CAN): AHS 2015; <http://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gi003-colorectal-metastatic.pdf>, Zugriff am 19.10.2015.
2. **Anwar S, Peter MB, Dent J, Scott NA**. Palliative excisional surgery for primary colorectal cancer in patients with incurable metastatic disease. Is there a survival benefit? A systematic review. *Colorectal Dis* 2012; 14 (8): 920-30.
3. **Benson AB, Bekaii-Saab T, Chan E, Chen YJ, Choti MA, Cooper HS, Engstrom PF, Enzinger PC, Fakhri MG, Fenton MJ, Fuchs CS, Grem JL, Hunt S, Kamel A, Leong LA, Lin E, May KS, Mulcahy MF, Murphy K, Rohren E, Ryan DP, Saltz L, Sharma S, Shibata D, Skibber JM, Small W, Jr., Sofocleous CT, Venook AP, Willett CG, Gregory KM, Freedman-Cass DA**. Metastatic colon cancer, version 3.2013: featured updates to the NCCN Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2013; 11 (2): 141-52.
4. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)**. Regorafenib (Stivarga) for Metastatic Colorectal Cancer. Pan-Canadian Oncology Drug Review Final Clinical Guidance Report. Ottawa (CAN): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2013; <http://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-stivargamcrc-fn-cgr.pdf>, Zugriff am 15.10.2015.
5. **Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)**. Regorafenib (Stivarga) Resubmission for Metastatic Colorectal Cancer. Pan-Canadian Oncology Drug Review Final Clinical Guidance Report. Ottawa (CAN): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2015; [http://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\\_regorafenib\\_stivarga\\_resub\\_mrcr\\_fn\\_cgr.pdf](http://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_regorafenib_stivarga_resub_mrcr_fn_cgr.pdf), Zugriff am 15.10.2015.
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Zusammenfassende Dokumentation über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Regorafenib, vom 20. März 2014. Berlin (GER): G-BA 2014; [http://www.g-ba.de/downloads/40-268-3046/2014-03-20\\_AM-RL-XII\\_Regorafenib\\_2013-10-01-D-077\\_ZD.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/40-268-3046/2014-03-20_AM-RL-XII_Regorafenib_2013-10-01-D-077_ZD.pdf), Zugriff am 13.10.2015.
7. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Regorafenib - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Auftrag A13-37, Dossierbewertung, Version 1.0. Köln (GER): IQWiG 2013; [http://www.iqwig.de/download/A13-37\\_Regorafenib\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](http://www.iqwig.de/download/A13-37_Regorafenib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf), Zugriff am 13.10.2015.
8. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)**. Addendum zum Auftrag A13-37 (Regorafenib), Auftrag A14-09, Version 1.0. Köln (GER): IQWiG 2014; [http://www.iqwig.de/download/A14-09\\_Addendum-zum-Auftrag-A13-37\\_Regorafenib.pdf](http://www.iqwig.de/download/A14-09_Addendum-zum-Auftrag-A13-37_Regorafenib.pdf), Zugriff am 13.10.2015.
9. **Leitlinienprogramm Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft, Deutschen Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften**. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, AWMF Registrierungsnummer: 021-007OL, Langversion 1.1, Stand: August 2014. Berlin (GER): Deutsche Krebsgesellschaft 2014; [http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx\\_sbdownloader/LL\\_KRK\\_Langfassung\\_1.1.pdf](http://leitlinienprogramm-onkologie.de/uploads/tx_sbdownloader/LL_KRK_Langfassung_1.1.pdf), Zugriff am 13.10.2015.

10. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN)**. Colon Cancer. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 3.2015. Fort Washington (USA): NCCN 2015; [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/colon.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf), Zugriff am 12.10.2015.
11. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN)**. Rectal Cancer. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 3.2015. Fort Washington (USA): NCCN 2015; [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/rectal.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf), Zugriff am 12.10.2015.
12. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)**. Bevacizumab in combination with oxaliplatin and either fluorouracil plus folinic acid or capecitabine for the treatment of metastatic colorectal cancer [TA212]. London (GBR): NICE 2010; <http://www.nice.org.uk/guidance/ta212/resources/guidance-bevacizumab-in-combination-with-oxaliplatin-and-either-fluorouracil-plus-folinic-acid-or-capecitabine-for-the-treatment-of-metastatic-colorectal-cancer-pdf>, Zugriff am 13.10.2015.
13. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)**. Colorectal cancer: The diagnosis and management of colorectal cancer, last modified: December 2014 [CG131]. London (GBR): NICE 2011; <http://www.nice.org.uk/guidance/cg131/resources/guidance-colorectal-cancer-pdf>, Zugriff am 13.10.2015.
14. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)**. Cetuximab (monotherapy or combination chemotherapy), bevacizumab (in combination with non-oxaliplatin chemotherapy) and panitumumab (monotherapy) for the treatment of metastatic colorectal cancer after first-line chemotherapy (review of technology appraisal 150 and part review of technology appraisal guidance 118) [TA242]. London (GBR): NICE 2012; <http://www.nice.org.uk/guidance/ta242/resources/guidance-cetuximab-bevacizumab-and-panitumumab-for-the-treatment-of-metastatic-colorectal-cancer-after-firstline-chemotherapy-pdf>, Zugriff am 13.10.2015.
15. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)**. Afibercept in combination with irinotecan and fluorouracil-based therapy for treating metastatic colorectal cancer that has progressed following prior oxaliplatin-based chemotherapy [TA307]. London (GBR): NICE 2014; <http://www.nice.org.uk/guidance/ta307/resources/guidance-afibercept-in-combination-with-irinotecan-and-fluorouracilbased-therapy-for-treating-metastatic-colorectal-cancer-that-has-progressed-following-prior-oxaliplatinbased-chemotherapy-pdf>, Zugriff am 13.10.2015.
16. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE)**. Regorafenib for metastatic colorectal cancer after treatment for metastatic disease (terminated appraisal) [TA334]. London (GBR): NICE 2015; <http://www.nice.org.uk/guidance/ta334/resources/guidance-regorafenib-for-metastatic-colorectal-cancer-after-treatment-for-metastatic-disease-terminated-appraisal-pdf>, Zugriff am 13.10.2015.
17. **Rothschedl E**. Regorafenib (Stivarga) for heavily pretreated patients with metastatic colorectal cancer. Wien (AUT): Ludwig Boltzmann Institut für Health Technology Assessment (LBIHTA) 2013; [http://eprints.hta.lbg.ac.at/1011/1/DSD\\_HSO\\_Nr.40.pdf](http://eprints.hta.lbg.ac.at/1011/1/DSD_HSO_Nr.40.pdf), Zugriff am 15.10.2015.
18. **Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)**. Diagnosis and management of colorectal cancer (SIGN publication no. 126). Edinburgh (GBR): SIGN 2011; <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign126.pdf>, Zugriff am 12.10.2015.