

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf<sup>®</sup>)*

Servier Deutschland GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 10.08.2016

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>5</b>
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	19
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	22
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	25

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	6
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	6
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	6
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	7
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	10
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	22
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	22
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	23
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	24
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1-1: Übersicht der Ergebnisse auf Endpunktebene mit Effektmaßen (1) .....	14
Abbildung 1-2: Übersicht der Ergebnisse auf Endpunktebene mit Effektmaßen (2) .....	15

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BSC	Best Supportive Care
CNT1	Concentrative Nucleotide Transporter 1
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CUP	„Compassionate-use“-Programm
CYP	Cytochrom P450
DNA	Desoxyribonukleinsäure
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor
ENT1, 2	Equilibrative nucleoside transporter 1, 2
5-FU	5-Fluorouracil
FTD	Trifluridin
FTY	5 -Trifluoromethyluracil
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
(m)KRK	(Metastasiertes) kolorektales Karzinom
MATE2	multidrug and toxin extrusion member 2
OCT1	Organic Cation Transporter 1
OS	Gesamtüberleben (overall survival)
PFS	Progressionsfreies Überleben (progression free survival)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TPI	Tipiracil
TS	Thymidilat-Synthase
UE	Unerwünschtes Ereignis
UICC	Union Internationale contre le Cancer
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

## **1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

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

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Servier Deutschland GmbH
<b>Anschrift:</b>	Elsenheimerstraße 53 80687 München Deutschland

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

<b>Name:</b>	Dr. Juris Ezernieks
<b>Position:</b>	Leiter Market Access
<b>Adresse:</b>	Elsenheimerstraße 53, 80687 München
<b>Telefon:</b>	089-57095-01
<b>Fax:</b>	089-57095-126
<b>E-Mail:</b>	Juris.Ezernieks@servier.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Les Laboratoires Servier
<b>Anschrift:</b>	50 rue Carnot 92284 Suresnes Cedex Frankreich

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

*Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)*

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Trifluridin und Tipiracil (als Tipiracil-Hydrochlorid)</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Lonsurf<sup>®</sup></b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>L01BC59</b>

*Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)*

Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf<sup>®</sup>) ist zugelassen 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 (Tabelle 1-5) (EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor).

In dieser Situation zeigt sich unter Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf<sup>®</sup>) u.a. eine signifikante und relevante Verlängerung der Lebensdauer bei moderatem und beherrschbarem Nebenwirkungsprofil. Lonsurf<sup>®</sup> ist eine oral anzuwendende Kombination aus dem Antimetaboliten Trifluridin (FTD) mit Tipiracil (TPI). TPI hemmt den Abbau von FTD und hält damit die therapeutisch wirksame Konzentration von FTD aufrecht. FTD und TPI liegen in Lonsurf<sup>®</sup> im molaren Verhältnis von 1:0,5 vor.

FTD ist ein antineoplastischer Wirkstoff aus der Gruppe der Antimetabolite: Seine Struktur ähnelt der des natürlichen DNA-Bausteins Thymidin. In der Zelle wird FTD zu einem Nukleotid-Analogon metabolisiert. Dort blockiert FTD einerseits das für die DNA-Synthese nötige Enzym Thymidilat-Synthase (TS). Die Hauptwirkung wird jedoch auf einen direkten Einbau von FTD in die DNA anstelle natürlicher Bausteine zurückgeführt. Durch den Fehleinbau werden DNA-Strangbrüche verursacht; die weitere Zellproliferation und das Tumorstadium werden verhindert.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zur systemischen Behandlung des mKRR stehen klassische, das Tumorwachstum unspezifisch hemmende Chemotherapeutika (5-Fluorouracil [5-FU], Capecitabin, Irinotecan, Mitomycin, Oxaliplatin) sowie zielgerichtete Substanzen zur Verfügung, die die Bildung neuer Blutgefäße hemmen (Inhibitoren des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors [VEGF-Inhibitoren]: Bevacizumab, Aflibercept, Ramucirumab) oder Zellwachstumssignale unterbrechen (Inhibitoren des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors [EGFR-Inhibitoren]: Cetuximab, Panitumumab). Nach Ausschöpfen dieser Wirkstoffe steht nach Marktrücknahme des Multi-Kinase-Inhibitors Regorafenib im April 2016 durch die Bayer Pharma AG kein anderer Wirkstoff zur Verfügung.

Während die konventionellen Uracil-basierten Fluoropyrimidine hauptsächlich über eine Hemmung der TS wirken, wird die antineoplastische Wirkung von FTD primär über den Einbau in die DNA vermittelt. Patienten, die mit 5-FU behandelt worden sind, zeigen bei erneuter Behandlung oft eine verringerte Empfindlichkeit oder Resistenz gegenüber 5-FU, vermutlich bedingt durch eine veränderte Expression von Enzymen wie der TS. Davon unterscheidet sich die primäre Wirkung von Trifluridin, das über den Fehleinbau dann eine DNA-Dysfunktion und Strangbrüche verursacht und die klinische Effektivität von Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf<sup>®</sup>) bei bislang therapierefraktären Patienten (inklusive 5-FU-Vorthherapie) erklärt.

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
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.	25.04.2016	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; KRK: Kolorektales Karzinom; VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Metastasiertes kolorektales Karzinom	Best Supportive Care

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

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

Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf<sup>®</sup>) ist zugelassen 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.

Damit stehen für diese Patienten keine weiteren zugelassenen Therapieoptionen zur Verfügung, so dass als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) nur „Best Supportive Care“ (BSC) in Frage kommt. Als BSC wird die Therapie verstanden, die u.a. eine bestmögliche, Patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen gewährleistet.

Am 02.12.2015 fand unter der Vorgangsnummer 2015-B-134 ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) statt, bei dem als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für das vorliegende Anwendungsgebiet „Best Supportive Care“ (BSC) benannt wurde.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum Zusatznutzen basieren auf den randomisierten und kontrollierten Studien RE COURSE und J003. Beide Studien zeigen signifikante Vorteile von Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf<sup>®</sup>) gegenüber BSC für die untersuchte Patientenpopulation.

### Gesamtüberleben

In der Studie RE COURSE lag das mediane Gesamtüberleben (OS) bei der primären Analyse (Cut-off 24. Januar 2014) im Verum-Arm bei 7,1 Monaten und war damit 1,8 Monate länger als im Vergleichsarm (5,3 Monate). Auch beim Analyse-Update der Überlebensdaten gut 8 Monate nach der primären Analyse (Cut-off des Updates 08. Oktober 2014) bestätigte sich dieser Vorteil für die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil. Das mediane OS im Verum-Arm lag bei 7,2 Monaten und war damit 2 Monate länger als im Vergleichsarm (5,2 Monate). In der Studie J003 war das mediane OS um 2,4 Monate verlängert (9,0 Monate vs. 6,6 Monate im Verum- vs. Vergleichsarm). Die Meta-Analyse für das OS zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber Placebo+BSC: Die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC führte zu einer signifikanten Reduktion des Risikos für Tod um 34% (HR [95%-KI]: 0,66 [0,56; 0,77]).

### Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das mediane PFS war in beiden Studien verlängert (Verum- vs. Vergleichsarm: RE COURSE: 2,0 vs. 1,7 Monate, J003: 2,0 vs. 1,0 Monate). Das Risiko für Progression oder Tod war durch die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC um 53% statistisch signifikant reduziert (HR [95%-KI]: 0,47 [0,40; 0,55]).

### Tumorbewertung

Die Meta-Analyse zum Gesamtansprechen zeigte keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (OR [95%-KI]: 3,11 [0,54; 17,86]). Die Krankheitskontrollrate war in beiden Studien höher unter Trifluridin/Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC (RE COURSE:

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

44,0% vs. 16,3%, J003: 43,8% vs. 10,5%), die Meta-Analyse zeigte einen signifikanten Vorteil von Trifluridin/Tipiracil+BSC mit einem OR [95%-KI] von 4,33 [3,06; 6,13].

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum Therapieversagen zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber Placebo+BSC: Die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC führte zu einer signifikanten Reduktion des Risikos für Progression, Therapieabbruch oder Tod um 53% (HR [95%-KI]: 0,47 [0,39; 0,57]).

### **Zeit bis zum Erreichen eines Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) $\geq 2$**

Auch in der Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS  $\geq 2$  lag ein statistisch signifikanter Vorteil der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 0,64 [0,55; 0,75]) vor: Das Risiko für eine Verschlechterung des physischen Zustandes auf einen ECOG-PS  $\geq 2$  wurde durch die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC um 36% gesenkt.

### **Unerwünschte Ereignisse (UE)**

Das Sicherheitsprofil von Trifluridin/Tipiracil+BSC war in den beiden Studien konsistent und die Behandlung wurde von den bereits stark vorbehandelten Patienten insgesamt gut toleriert (Details siehe Abbildung 1-1). Die häufigsten Nebenwirkungen waren gastrointestinale Symptome, hämatologische Störungen und Fatigue. Unter Trifluridin/Tipiracil+BSC kam es signifikant seltener zum Studienabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses, als unter Placebo+BSC. Auch hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE) und Todesfälle aufgrund UE zeigten sich insgesamt keine Nachteile für eine Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC im Vergleich zu Placebo+BSC.

Für die Zeit bis zum Auftreten eines UE vom Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad  $\geq 3$  lag ein signifikanter Nachteil vor. Hierbei handelte es sich am häufigsten um hämatologische UEs (RECOURSE: Neutropenie (20,1%), Anämie (16,1%) und verminderte Neutrophilenzahl (15,9%); J003: verminderte Neutrophilenzahl (50,4%), verminderte Leukozytenzahl (28,3%) und verminderter Hämoglobinwert (16,8%)), die primär als Labormesswert erhoben werden und nicht notwendigerweise symptomatisch verlaufen. Die insgesamt häufigsten gastrointestinalen UEs traten mit folgenden Häufigkeiten mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  auf: Übelkeit (RECOURSE / J003: 1,9% / 4,4%), verminderter Appetit (3,6% / 4,4%), Diarrhoe (3,0% / 6,2%) und Erbrechen (2,1% / 3,5%). Fatigue vom CTCAE-Grad  $\geq 3$  trat bei 3,9% / 6,2% der Patienten in der RECOURSE/J003 auf. Die Meta-Analysen der Studien RECOURSE und J003 zeigen analog dazu für die Zeit bis zum ersten UE im Zusammenhang mit hämatologischen Störungen und Zeit bis zum ersten infektionsbedingten UE Nachteile durch die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC im Vergleich zu Placebo+BSC. In der Zusammenschau sind die vorliegenden UEs bei einem wirksamen antineoplastischen Medikament jedoch zu erwarten und können daher gezielt beobachtet und frühzeitig behandelt werden.

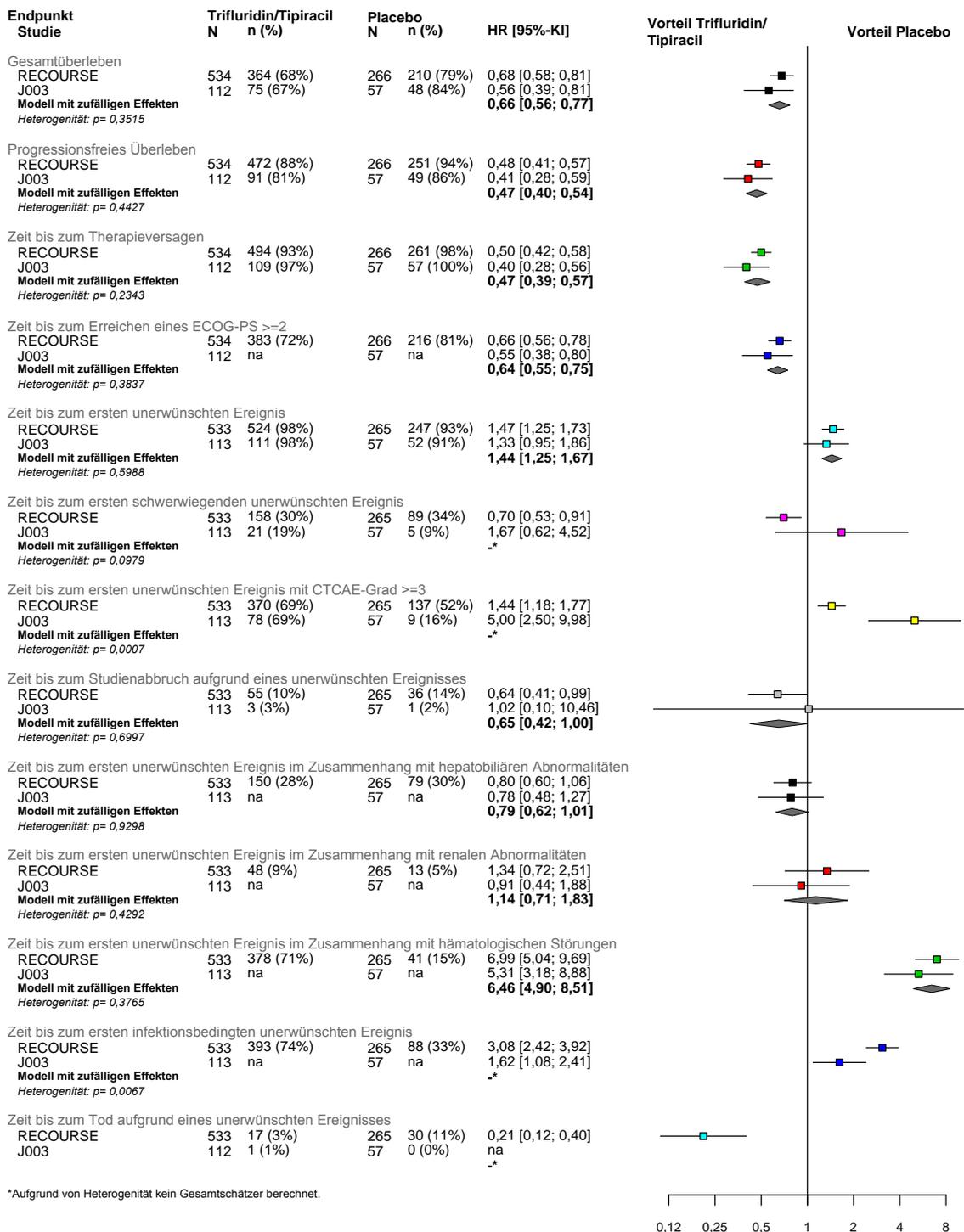


Abbildung 1-1: Übersicht der Ergebnisse auf Endpunktebene mit Effektmaßen (1)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

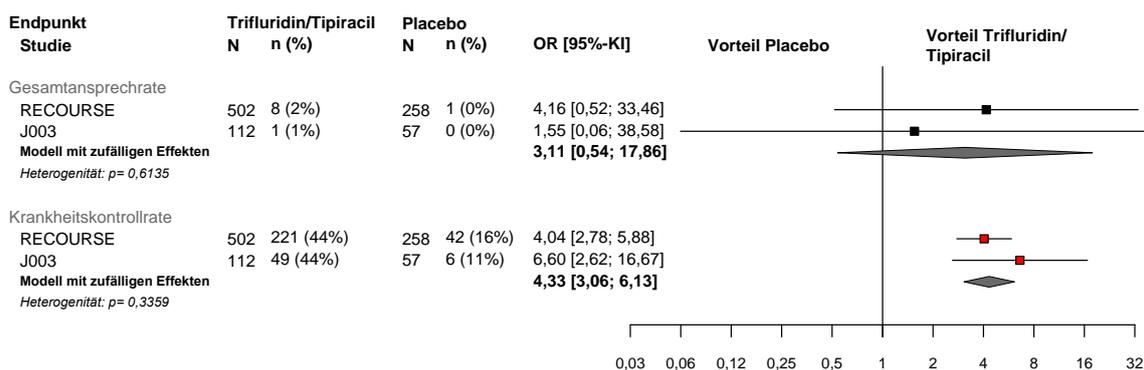


Abbildung 1-2: Übersicht der Ergebnisse auf Endpunktebene mit Effektmaßen (2)

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Metastasiertes kolorektales Karzinom	Ja

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Angabe „ja“ oder „nein“.

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

Das KRK ist in Deutschland die zweithäufigste Krebsart bei Frauen und die dritthäufigste bei Männern. Jährlich versterben in Deutschland ca. 25.000 Patienten an den Folgen des Darmkrebses. Viele Karzinome werden erst in einem relativ späten Stadium diagnostiziert, ca. 25% sogar erst im Stadium IV, in dem sich bereits Fernmetastasen gebildet haben. Die Mehrheit der Patienten im metastasierten Krankheitsstadium kommt für eine potenziell

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

kurative Resektion nicht in Frage, so dass hier die Therapie bisher eine rein palliative Zielsetzung verfolgt.

In der palliativen Behandlungssituation sind verschiedene Chemotherapie-Regime verfügbar. Nach Durchlaufen aller zugelassenen und in den deutschen Leitlinien empfohlenen Therapieoptionen kommt bei weiterem Fortschreiten der Erkrankung für diese Patienten momentan nur noch die Teilnahme an klinischen Studien oder aber BSC als Behandlungsalternativen in Frage. Für diese „austherapierten“ Patienten besteht ein hoher Bedarf an weiteren Therapieoptionen, die das Überleben der Patienten verlängern können. Diesen therapeutischen Bedarf deckt Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®).

Für die Nutzenbewertung wurden zwei relevante randomisierte, kontrollierte Studien identifiziert: die japanische Phase-II-Studie J003 und die internationale Phase-III-Studie RECURSE, die jeweils dem Evidenzlevel Ib genügen. Die Meta-Analyse dieser Studien entspricht daher einem Nachweis des höchsten Evidenzlevels Ia. Bei niedrigem Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene sowie statistisch signifikanten und klinisch relevanten Ergebnissen valider und patientenrelevanter Endpunkte können somit Belege zum Nachweis des Zusatznutzens von Trifluridin/Tipiracil+BSC im direkten Vergleich zu Placebo+BSC abgeleitet werden.

Für das OS, den primären Endpunkt der beiden Studien, liegt ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen vor. Beide RCT bestätigten einen Vorteil in der medianen Überlebensdauer von 1,8 bis 2,4 Monaten gegenüber der zVT und zeigen in der Meta-Analyse eine signifikante Reduktion des Risikos für Tod um 34%. Eine solche Verlängerung ist angesichts der palliativen Behandlungssituation und der geringen Gesamtüberlebensdauer der Patienten von im Median etwa 6 Monaten auch klinisch relevant. Nach Durchlaufen verschiedener Therapieschemata und weiterem Progress der Erkrankung haben diese Patienten in der Regel nur noch eine geringe Lebenserwartung. Zudem sind lebensverlängernde Therapiemöglichkeiten, die für diese Behandlungssituation zugelassen und verfügbar sind, praktisch ausgeschöpft. Hier bietet Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) eine wirksame Behandlungsoption.

Auch für die sekundären Wirksamkeitsendpunkte PFS, Tumorbewertung Krankheitskontrollrate, Zeit bis zum Therapieversagen und Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS  $\geq 2$  liegen statistisch signifikante Vorteile der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber Placebo+BSC vor und bestätigen somit die positiven Ergebnisse des primären Endpunkts beider Studien. Es liegt eine überzeugende Wirksamkeit von Trifluridin/Tipiracil+BSC im Vergleich zu Placebo+BSC vor. Für jeden dieser Endpunkte wird für die Gesamtpopulation ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen abgeleitet.

Den erheblichen Nutzenaspekten steht ein für eine wirksame antineoplastische Therapie zu erwartendes Sicherheitsprofil gegenüber. Für die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC zeigte sich ein Beleg für einen Nachteil für die Zeit bis zum ersten UE und für die Zeit bis zum ersten UE im Zusammenhang mit hämatologischen Störungen. Ein Hinweis auf einen Nachteil liegt für die Zeit bis zum ersten UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  und

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

für die Zeit bis zum ersten infektionsbedingten UE vor. Bei diesen Ereignissen sind jedoch auch Labormesswerte enthalten, die für den Patienten nicht immer symptomatisch verlaufen und damit nicht vollständig als patientenrelevant angesehen werden. Nebenwirkungen waren im Allgemeinen durch Dosisreduktionen oder -verschiebungen und Begleitmedikation gut behandelbar.

Dem gegenüber stehen positive Effekte im Sicherheitsprofil von Trifluridin/Tipiracil im Vergleich zur zVT: Für die Zeit bis zum ersten SUE zeigte sich ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen basierend auf der Studie RECURSE. Für die Zeit bis zum Studienabbruch aufgrund eines UEs liegt ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen in der Gesamtpopulation vor, was zeigt, dass die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil insgesamt gut toleriert wurde. Für den Endpunkt Zeit bis zum Tod aufgrund eines UEs liegt zudem ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen basierend auf der Studie RECURSE vor.

Insgesamt weist Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf<sup>®</sup>)+BSC also ein beherrschbares Nebenwirkungsprofil auf, das in einem günstigen Verhältnis zu der deutlichen therapeutischen Verbesserung steht.

***Subgruppenanalysen***

In den Subgruppenanalysen nach Geschlecht, Alter (<65/ ≥65 Jahre), KRAS-Status und Region ergab sich ein homogenes Bild: Es zeigte sich keine Subgruppe, die konsistent über mehrere Endpunkte hinweg auf eine relevante Effektmofifikation hinweisen würde. Die wenigen Interaktionen, die auch aufgrund von multiplem Testen aufgetreten sein können, rechtfertigen keine getrennte Zusatznutzenableitung einer bestimmten Subgruppe. Daher wird von konsistenten Ergebnissen ausgegangen und die Gesamtpopulation zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Die Betrachtung der zusätzlichen Altersgruppen <70/ ≥70 Jahre zeigt ebenso konsistente Effekte über alle Endpunkte hinweg. Eine getrennte Bewertung der Subgruppen ist somit nicht sinnvoll und die Gesamtpopulation wird für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Die Ergebnisse sind damit auf den deutschen Versorgungskontext mit Patienten mit höherem Erkrankungsalter übertragbar.

**Fazit**

Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf<sup>®</sup>)+BSC führt gegenüber der zVT zu einer moderaten Verlängerung der Überlebensdauer und damit zu einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund der palliativen Behandlungssituation zu sehen, in der eine Heilung nicht mehr möglich ist. Trifluridin/Tipiracil+BSC stellt für diese Patienten eine neue Behandlungsalternative dar und wird als solche auch in der aktuellen Version der europäischen ESMO-Leitlinien empfohlen. Die Studienergebnisse zum Gesamtüberleben zeigen, dass Trifluridin/Tipiracil+BSC das Überleben dieser Patienten signifikant verlängert, bei einem für eine wirksame antineoplastische Therapie zu erwartenden, eher moderaten und beherrschbaren Nebenwirkungsprofil.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Den erheblichen Nutzenaspekten stehen die für eine wirksame antineoplastische Therapie zu erwartenden Schadensaspekte entgegen. Nach Abwägung aller Nutzen- und Schadensaspekte und unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung sowie des Behandlungsziels in der fortgeschrittenen Therapiesituation resultiert somit in der Gesamtschau für die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf<sup>®</sup>)+BSC gegenüber Placebo+BSC in der vorliegenden Indikation ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

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

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

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

Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf<sup>®</sup>) ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom, welche bereits mit verfügbaren Therapien (wie Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierten Chemotherapien, Anti-VEGF-Therapeutika und anti-EGFR-Therapeutika) behandelt worden sind oder für diese nicht geeignet sind.

Die Zielpopulation von Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf<sup>®</sup>) besteht folglich aus allen Patienten, die an einem kolorektalen Karzinom mit Metastasenbildung (Union Internationale contre le Cancer [UICC-Stadium] IV) erkrankt sind und bereits die verfügbaren Therapieoptionen durchlaufen haben oder dafür nicht geeignet sind.

Diese Patienten haben oft eine schlechte Prognose mit geringer Überlebenszeit, und es besteht ein hoher Bedarf an weiteren Therapieoptionen, die den Krankheitsverlauf bremsen und den Allgemeinzustand des Patienten stabilisieren. Der Allgemeinzustand von Patienten mit mKRK, gemessen mittels ECOG-PS, ist dabei noch überwiegend gut, wie Zahlen aus einem australischen Patientenregister und einem multinationalen „compassionate-use“-Programm (CUP) belegen: 76,3% der Patienten mit mKRK, die zwischen Juni 2009 und März 2015 mit palliativer Zielsetzung operativ behandelt wurden und im australischen Register 'Treatment of Recurrent and Advanced Colorectal Cancer' erfasst waren, hatten einen ECOG-PS von 0 oder 1. Auch im aktuell laufenden multinationalen CUP von Les Laboratoires Servier betrug der Anteil der in Deutschland bis Juni 2016 mit einem ECOG-PS  $\geq 2$  eingeschlossenen Patienten lediglich 8%.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben*

*Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

In der palliativen Behandlungssituation sind verschiedene Kombinations-Chemotherapie-Regime verfügbar. Patienten, die diese Therapieschemata durchlaufen haben und deren Erkrankung dennoch weiter fortgeschritten ist, haben nur noch sehr begrenzte Optionen. Je nach vorhandenen Komorbiditäten und der Therapiewilligkeit des Patienten können die bereits in früheren Linien angewendeten Substanzen wie z.B. 5-FU, Oxaliplatin bzw. Cetuximab oder Panitumumab auch als Monotherapie erneut zum Einsatz kommen, um zu sehen, ob der Tumor anspricht. Generell gilt jedoch, dass nach Durchlaufen aller zugelassenen und in den deutschen Leitlinien empfohlenen Therapieoptionen (inkl. Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierter Chemotherapien sowie Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Therapien) für diese Patienten als Behandlungsalternativen allein die palliative Therapie mit BSC oder die Teilnahme an klinischen Studien zur Verfügung stehen. Für diese „austherapierten“ Patienten, die auf die gängigen Therapien aufgrund der Tumoresistenz nicht mehr ansprechen, besteht ein hoher therapeutischer Bedarf nach weiteren Therapieoptionen. Diese sollen idealerweise die Tumoresistenz umgehen und das Überleben der Patienten verlängern können. Diesen therapeutischen Bedarf deckt Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®). In präklinischen Studien hat Trifluridin/Tipiracil eine wachstumshemmende Wirksamkeit auch bei Tumorzellen mit erworbener 5-FU Resistenz gezeigt. In zwei multizentrischen, randomisierten, doppelblinden placebokontrollierten Studien bei Patienten mit mKRK nach Ausschöpfung der Therapieoptionen konnte eine Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um 1,8 bzw. um 2,4 Monate gezeigt werden. Eine aktualisierte Analyse zum Gesamtüberleben gut 8 Monate nach der primären Analyse bestätigte den in der Zulassungsstudie RECURSE gezeigten Überlebensvorteil von 2 Monaten. Diese Verbesserung liegt im Bereich der Verbesserung hinsichtlich der Stabilisierung des Allgemeinzustandes gemessen anhand des ECOG-PS. Es kann also davon ausgegangen werden, dass der Überlebensvorteil einer Trifluridin/Tipiracil im Vergleich zu BSC sich für die Patienten auch in ihrem physischen Zustand widerspiegelt.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Metastasiertes kolorektales Karzinom	ca. 6.900 - 12.200
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. GKV: Gesetzliche Krankenversicherung		

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Metastasiertes kolorektales Karzinom	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.	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen	ca. 6.900 - 12.200
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; KRK: kolorektales Karzinom; VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro <sup>b</sup>	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>c</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A	Metastasiertes kolorektales Karzinom	63.678,56	439.382.064 - 776.878.432
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Die zu erwartenden tatsächlichen Therapiekosten pro Patient liegen deutlich niedriger. Legt man die geringere durchschnittliche Körperoberfläche und die durchschnittliche Behandlungsdauer der RECOURSE-Studienpatienten zugrunde, ergeben sich Therapiekosten von 16.598,03 Euro pro Patient (siehe Modul 3, Abschnitt 3.3.6). c: Die zu erwartenden tatsächlichen Jahrestherapiekosten GKV insgesamt liegen deutlich niedriger. Unter Berücksichtigung der durchschnittlichen Körperoberfläche und der durchschnittlichen Behandlungsdauer der RECOURSE-Studienpatienten ergeben sich Jahrestherapiekosten insgesamt von 114.526.407 - 202.495.966 Euro (siehe Modul 3, Abschnitt 3.3.6). GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

*Geben Sie in Tabelle 1-12 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-11.*

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
439.382.064 - 776.878.432 <sup>a</sup>
a: Die zu erwartenden tatsächlichen Jahrestherapiekosten GKV insgesamt liegen deutlich niedriger. Unter Berücksichtigung der durchschnittlichen Körperoberfläche und der durchschnittlichen Behandlungsdauer der RECOURSE-Studienpatienten ergeben sich Jahrestherapiekosten insgesamt von 114.526.407 - 202.495.966 Euro (siehe Modul 3, Abschnitt 3.3.6). GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro <sup>b</sup>	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro <sup>c</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Metastasiertes kolorektales Karzinom	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.	63.678,56	439.382.064 - 776.878.432

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Die zu erwartenden tatsächlichen Therapiekosten pro Patient liegen deutlich niedriger. Legt man die geringere durchschnittliche Körperoberfläche und die durchschnittliche Behandlungsdauer der RECURSE-Studienpatienten zugrunde, ergeben sich Therapiekosten von 16.598,03 Euro pro Patient (siehe Modul 3, Abschnitt 3.3.6).

c: Die zu erwartenden tatsächlichen Jahrestherapiekosten GKV insgesamt liegen deutlich niedriger. Unter Berücksichtigung der durchschnittlichen Körperoberfläche und der durchschnittlichen Behandlungsdauer der RECURSE-Studienpatienten ergeben sich Jahrestherapiekosten insgesamt von 114.526.407 - 202.495.966 Euro (siehe Modul 3, Abschnitt 3.3.6).

EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; KRK: kolorektales Karzinom; VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor

Geben Sie in Tabelle 1-14 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-13.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
439.382.064 - 776.878.432 <sup>a</sup>
a: Die zu erwartenden tatsächlichen Jahrestherapiekosten GKV insgesamt liegen deutlich niedriger. Unter Berücksichtigung der durchschnittlichen Körperoberfläche und der durchschnittlichen Behandlungsdauer der RECURSE-Studienpatienten ergeben sich Jahrestherapiekosten insgesamt von 114.526.407 - 202.495.966 Euro (siehe Modul 3, Abschnitt 3.3.6). GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Geben Sie in Tabelle 1-15 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A	Metastasiertes kolorektales Karzinom	BSC	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.	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. BSC: Best Supportive Care; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; KRK: kolorektales Karzinom; VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor					

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

### Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf<sup>®</sup>) sollte nur von Ärzten verschrieben werden, die Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien haben.

Die empfohlene Anfangsdosis von Lonsurf<sup>®</sup> bei Erwachsenen beträgt 35 mg/m<sup>2</sup>/Dosis zweimal täglich oral an Tag 1-5 und Tag 8-12 von jedem 28-Tagezyklus, solange ein Nutzen beobachtet wird oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität.

Die Dosierung wird anhand der Körperoberfläche berechnet. Die Dosierung muss auf den am nächsten gelegenen 5 mg-Schritt gerundet werden. Die Dosierung darf 80 mg/Dosis nicht überschreiten.

Die Tabletten sind mit einem Glas Wasser innerhalb einer Stunde nach den Mahlzeiten am Morgen und am Abend einzunehmen.

Die Fach- und Gebrauchsinformation von Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf<sup>®</sup>) enthält Empfehlungen für die Unterbrechung und Wiederaufnahme der Behandlung sowie Dosisanpassungen, die je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit nötig werden können.

Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz, für Patienten mit mäßiger und schwerer Einschränkung der Leberfunktion und für Patienten unter 18 Jahren liegen keine Daten vor, so dass die Anwendung von Lonsurf<sup>®</sup> in diesen Patientengruppen nicht empfohlen wird.

Patienten mit mäßiger Nierenfunktionseinschränkung sollten verstärkt im Hinblick auf hämatologische Toxizitäten überwacht werden.

### Wechselwirkungen

*In vitro*-Studien zufolge inhibieren Tipiracil-Hydrochlorid, Trifluridin oder dessen Abbauprodukt 5-Trifluoromethyluracil (FTY) nicht die Aktivität menschlicher Cytochrom

P450 (CYP)-Isoformen. Trifluridin und FTY zeigten außerdem keine induzierende Wirkung auf menschliche CYP-Isoformen.

Vorsicht ist geboten bei der gleichzeitigen Anwendung folgender Arzneimittel:

- Substanzen, die mit den Nukleosidtransportern CNT1, ENT1 und ENT2 interagieren
- Substanzen, die OCT2 oder MATE1 inhibieren
- Substrate der humanen Thymidinkinase, wie z. B. Zidovudin

Es ist nicht bekannt, ob Lonsurf<sup>®</sup> die Wirksamkeit von hormonellen Kontrazeptiva herabsetzt. Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva anwenden, müssen daher ebenfalls eine Barriere­methode zur Empfängnisverhütung anwenden.

### ***Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit***

Frauen sollten während der Einnahme und bis zu 6 Monate nach Ende der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf<sup>®</sup>) nicht schwanger werden. Lonsurf<sup>®</sup> sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, außer der klinische Zustand der Frau macht eine Behandlung mit Lonsurf<sup>®</sup> notwendig. Das Stillen sollte während der Behandlung mit Lonsurf<sup>®</sup> unterbrochen werden.

### **Bedingungen oder Einschränkungen**

Es wurde kein Annex IV des European Public Assessment Report (EPAR) erstellt; es bestehen keine Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.

### **Informationen zum Risk Management Plan**

Der Risk-Management-Plan (RMP) zu Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf<sup>®</sup>) enthält Informationen zu Sicherheitsbedenken, die im Zusammenhang mit einer Anwendung von Lonsurf<sup>®</sup> identifiziert worden sind und führt Maßnahmen zur Risikominimierung auf. Im RMP werden folgende wichtige identifizierte Risiken genannt:

- Knochenmarkssuppression
- Gastrointestinale Symptome (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe)
- Infektionen
- Anwendung bei Patienten mit mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion

Es wurden keine Risiken erkannt, die Maßnahmen erfordern, welche über die in der Fach- und Gebrauchsinformation hinaus genannten Routinemaßnahmen zur Risikominimierung hinausgehen.