

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf[®])

Servier Deutschland GmbH

Modul 3 A

Behandlung von erwachsenen 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

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	10
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	10
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	16
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	19
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	25
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	27
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	27
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	28
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	30
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	31
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	34
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	39
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	41
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	45
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	47
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	50
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	51
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	52
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	52
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	57
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	58
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	58
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	63
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	64
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	64

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation des Kolorektalkarzinoms.....	12
Tabelle 3-2: Stadieneinteilung des kolorektalen Karzinoms nach UICC auf Grundlage der TNM-Klassifikation	14
Tabelle 3-3: Chemotherapie-Regime	18
Tabelle 3-4: Übersicht über wichtige epidemiologische Maßzahlen für Deutschland (ICD-10-Diagnoseziffern C18 - C21).....	20
Tabelle 3-5: Prozentuale Veränderung der Prävalenzen und der Bevölkerungszahlen in Deutschland zwischen 1990 und 2004 nach Geschlecht und Altersgruppen (ICD-10 C18-C21).....	24
Tabelle 3-6: Entwicklung der Erkrankungs- und Sterberaten und der 5-Jahres-Prävalenz von 2009 bis 2012	25
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	26
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	27
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	32
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	33
Tabelle 3-11: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	35
Tabelle 3-12: Berechnung der Anfangsdosis gemäß Körperoberfläche	37
Tabelle 3-13: Durchschnittliche Körperoberfläche (nicht geschlechtsspezifisch sowie nach Frauen und Männern getrennt)	38
Tabelle 3-14: Übersicht über den durchschnittlichen Jahresverbrauch (geschlechterübergreifend sowie nach Frauen und Männern getrennt).....	39
Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	40
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	42
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	44
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt).....	45
Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt).....	46
Tabelle 3-20: Berechnung der Jahrestherapiekosten pro Patient für Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®).....	47

Tabelle 3-21: Gegenüberstellung Jahrestherapiekosten basierend auf einer Behandlungsdauer von einem Jahr und basierend auf der durchschnittlichen Behandlungsdauer der RECURSE-Studienpatienten von 12,7 Wochen (35 Behandlungstage)	49
Tabelle 3-22: Berechnung der Anfangsdosis nach der Körperoberfläche	53
Tabelle 3-23: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	59
Tabelle 3-24: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung	60
Tabelle 3-25: Laufende und geplante Studien des Pharmakovigilanzplans nach Zulassung...	62

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Gliederung in Dickdarm (Kolon) und Mastdarm (Rektum) mit Angabe der Karzinomhäufigkeit in den verschiedenen Darmabschnitten	11
Abbildung 3-2: Ziel-orientierter Therapie-Algorithmus der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. (DGHO) für das Stadium IV (mKRR).....	17
Abbildung 3-3: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten (links) und absolute Zahl an Neuerkrankungs- und Sterbefällen (rechts), nach Geschlecht, ICD-10 C18-C21, Deutschland 1999-2012 (Robert Koch-Institut, 2015).....	23

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
APC	Adenomatous Polyposis of the Colon
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation
BSC	Best Supportive Care
CAPOX	Capecitabin+Oxaliplatin
CNT1	Concentrative nucleoside transporter 1
CUP	„Compassionate-use“-Programm
CYP	Cytochrom P450
DDD	Defined Daily Dose
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V.
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EGF	Epidermaler Wachstumsfaktor (epidermal growth factor)
EGFR	EGF-Rezeptor
ENT1	Equilibrative nucleoside transporter 1
ENT2	Equilibrative nucleoside transporter 2
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
FOLFIRI	Folinsäure+5-Fluorouracil+Irinotecan
FOLFOX	Folinsäure+5-Fluorouracil+Oxaliplatin
FOLFOXIRI	FOLFOX+Irinotecan
FTY	5-Trifluoromethyluracil
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
Gamma-GT	Gamma-Glutamyltransferase
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase

ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IU	International Unit
KOF	Körperoberfläche
KRK	kolorektales Karzinom
LV	Leucovorin
MATE1	Multidrug and toxin extrusion protein 1
mKRK	metastasiertes kolorektales Karzinom
OCT2	Organic Cation Transporter 2
PZN	Pharmazentralnummer
RAS	Rat Sarcoma-Protoonkogen
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
TNM	Tumor, Nodi lymphatici, Metastasen
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (vascular endothelial growth factor)
VEGFR	VEGF-Rezeptor
XELOX	Xeloda [®] +Oxaliplatin
zVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf[®]) ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (KRRK), 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, 2016) (EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor).

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat für dieses Anwendungsgebiet „Best Supportive Care“ (BSC) als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) benannt. Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, Patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet (G-BA, 2015).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

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

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Als Quellen wurden die Niederschrift zum Beratungsgespräch sowie die Fachinformation von Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf[®]) herangezogen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- [1] G-BA. 2015. Niederschrift zum Beratungsgespräch am 02.12.2015 (Vorgangsnummer 2015-B-134).
- [2] Servier Deutschland GmbH. 2016. Fachinformation Lonsurf[®], Stand April 2016.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Unter dem Begriff Darmkrebs versteht man im Allgemeinen Krebserkrankungen des Dickdarms (Kolonkarzinom) und des Mastdarms (Rektumkarzinom), die unter der Bezeichnung kolorektales Karzinom (KRK) zusammengefasst werden. Als Karzinome des Rektums gelten Tumore, deren aboraler (unterer) Rand 16 cm oder weniger von der Anokutanlinie entfernt ist, wobei in den USA eine abweichende Distanz von 12 cm von der

Anokutanlinie als Grenze zwischen Rektum und Kolon zur Anwendung kommt (Leitlinienprogramm Onkologie, 2014).

Darmkrebs ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters und tritt überwiegend nach dem 50. Lebensjahr auf. Es handelt sich beim KRK um die zweithäufigste Krebsform bei Frauen und die dritthäufigste Krebsform bei Männern in Deutschland (Deutsche Krebsgesellschaft, 2011; Robert Koch-Institut, 2015). Der Begriff Karzinom bezeichnet generell Krebserkrankungen, die von Zellen des Deckgewebes von Haut oder Schleimhaut ausgehen, in diesem Fall von Zellen der Dickdarmschleimhaut. Ein KRK kann sich in allen Abschnitten des Dick- und Mastdarms entwickeln, wobei die einzelnen Regionen unterschiedlich häufig betroffen sind. Das Colon ascendens ist dabei zu 25% betroffen, das Colon transversum zu 15%, das Colon descendens zu nur 5% (Deutsche Krebsgesellschaft, 2011). Etwa 30% betreffen das Rektum (Robert Koch-Institut, 2015). Über die Hälfte der kolorektalen Karzinome (55%) entsteht in den letzten 30 bis 40 Zentimetern des Darmes in Sigma und Rektum (siehe Abbildung 3-1).

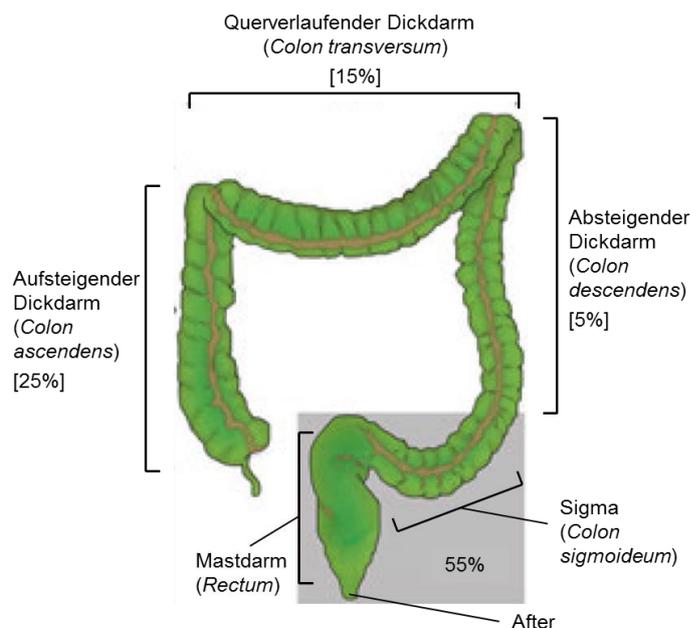


Abbildung 3-1: Gliederung in Dickdarm (Kolon) und Mastdarm (Rektum) mit Angabe der Karzinomhäufigkeit in den verschiedenen Darmabschnitten

Quelle: nach (Deutsche Krebsgesellschaft, 2011)

Ursachen und natürlicher Verlauf

Darmkrebs ist eine multifaktorielle Erkrankung, deren Ursachen nicht vollständig geklärt sind. Bei etwa 10-15% der Patienten besteht eine erbliche Vorbelastung, die zu einem familiär gehäuften Auftreten bereits in jüngerem Lebensalter führt (Deutsche Krebsgesellschaft, 2011). So sind einige genetische Mutationen bekannt, die das Risiko erhöhen, an Darmkrebs

zu erkranken (z. B. Mutationen in den Mismatch-Repair-Genen beim Lynch-Syndrom, Keimbahnmutationen des Adenomatous Polyposis of the Colon (APC)-Gens bei der Familiären Adenomatösen Polyposis). Auch chronisch-entzündliche Darmerkrankungen wie Morbus Crohn gehen mit einem erhöhten Risiko für kolorektale Karzinome einher (Deutsche Krebsgesellschaft, 2011; DGHO, 2016a; DGHO, 2016b). Beim größten Teil der Patienten (etwa 85%) findet sich jedoch keine erbliche, genetische Vorbelastung. Die Entstehung dieser sogenannten sporadischen Karzinome wird durch einige umweltbedingte Faktoren bzw. den Lebensstil begünstigt (AQUA GmbH, 2011). Tabakkonsum, Übergewicht, Bewegungsmangel, ballaststoffarme Ernährung sowie auch der häufige Konsum von Alkohol und rotem Fleisch können die Entwicklung von kolorektalen Karzinomen begünstigen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2014; Robert Koch-Institut, 2015).

Kolorektalkarzinome entstehen häufig über gutartige Adenome (Darmpolypen) als Vorstufe, welche im Rahmen von endoskopischen Vorsorgeuntersuchungen bereits unkompliziert entfernt werden können. Die Entwicklung hin zum Karzinom verläuft langsam und umfasst häufig einen relativ langen Zeitraum von bis zu zehn Jahren. Die gesetzliche Krankenversicherung erstattet ab dem 55. Lebensjahr alle zehn Jahre eine Darmspiegelung (Koloskopie). Bei frühzeitiger Erkennung der Erkrankung sind die Heilungschancen gut, weswegen Maßnahmen wie die Darmspiegelung einen hohen Stellenwert in der Prävention einnehmen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2014). Dennoch verstarben den aktuellsten Zahlen des Robert Koch-Instituts zufolge im Jahr 2012 in Deutschland knapp 26.000 Menschen an den Folgen eines Kolorektalkarzinoms, womit Darmkrebs bei Männern die zweithäufigste, bei Frauen die dritthäufigste Todesursache durch Krebs darstellte (Robert Koch-Institut, 2015).

Klassifikationsschema und Einteilung nach Stadien

Das kolorektale Karzinom wird je nach klinisch und histopathologisch bestimmter Ausdehnung des Tumors in verschiedene Stadien eingeteilt, auf Grundlage der sogenannten TNM-Klassifikation. In diese Beurteilung fließen die lokale Ausdehnung des Tumors (T, Tumor), die Beteiligung der benachbarten Lymphknoten (N, *Nodi lymphatici*) sowie das Vorhandensein von Metastasen (M, Metastasen) ein (siehe Tabelle 3-1) (AQUA GmbH, 2011; Deutsche Krebsgesellschaft, 2011).

Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation des Kolorektalkarzinoms

T – Tumor (bezieht sich auf die lokale Ausdehnung des Primärtumors)	
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ (Tumor in einem sehr frühen Stadium)
T1	Der Primärtumor erstreckt sich nur auf die innersten Schichten der Darmwand

	(Submucosa)
T2	Der Primärtumor erstreckt sich zusätzlich auf die Muskulatur der Darmwand (Muscularis propria)
T3	Der Primärtumor erstreckt sich durch alle Darmschichten hinaus bis in die Subserosa oder in umgebendes Fettgewebe
T4	Der Tumor erfasst direkt benachbarte Strukturen, Organe oder das Bauchfell
T4a	Der Tumor durchbricht das Bauchfell
T4b	Der Tumor erfasst direkt oder haftet an benachbarte Strukturen oder Organe
N – Nodi (beschreibt das Ausmaß des Befalls regionärer Lymphknoten)	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Der Tumor erfasst ein bis drei regionäre Lymphknoten
N1a	Metastase in einem regionärem Lymphknoten
N1b	Metastasen in zwei bis drei regionären Lymphknoten
N1c	Tumorknötchen bzw. Satellit(en) im Fettgewebe der Subserosa ohne regionäre Lymphknotenmetastasen
N2	Der Tumor erfasst vier oder mehr regionäre Lymphknoten
N2a	Metastasen in vier bis sechs regionären Lymphknoten
N2b	Metastasen in sieben oder mehr regionären Lymphknoten
M – Metastasen (Vorhandensein oder Fehlen von Fernmetastasen)	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
M1a	Metastase(n) auf ein Organ beschränkt (Leber, Lunge, Eierstock, nichtregionäre Lymphknoten)
M1b	Metastasen in mehr als einem Organ oder im Bauchfell
Quellen: (AQUA GmbH, 2011; Deutsche Krebsgesellschaft, 2011)	

Anhand der TNM-Klassifikation wurde von der „Union Internationale Contre le Cancer“ (UICC) eine Stadieneinteilung des kolorektalen Karzinoms eingeführt. Diese gibt Auskunft über die Ausbreitung der Tumorerkrankung und wird zur Prognoseerstellung und Planung der Therapie verwendet (siehe Tabelle 3-2)(Leitlinienprogramm Onkologie, 2014).

Tabelle 3-2: Stadieneinteilung des kolorektalen Karzinoms nach UICC auf Grundlage der TNM-Klassifikation

UICC Stadium	T (Primärtumor)	N (Reg. Lymphknoten)	M (Fernmetastasen)
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1/T2	N0	M0
Stadium II	T3/T4	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
Stadium III	Jedes T	N1/ N2	M0
IIIA	T1/T2	N1	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T3/T4a	N1	M0
	T2/T3	N2a	M0
	T1/T2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
	T3/T4b	N2b	M0
	T4b	N1, N2	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1
IVA	Jedes T	Jedes N	M1a
IVB	Jedes T	Jedes N	M1b
Tis: <i>Carcinoma in situ</i> Quelle: (Leitlinienprogramm Onkologie, 2014)			

Da Darmkrebs im Frühstadium keine oder nur unspezifische Symptome hervorruft, werden viele Karzinome erst in einem relativ späten Stadium diagnostiziert, ca. 25% sogar erst im weit fortgeschrittenen Stadium IV, in dem sich bereits Fernmetastasen gebildet haben. Etwa die Hälfte der Patienten, die in einem früheren Stadium diagnostiziert wurden, entwickeln darüber hinaus im Verlauf ihrer Erkrankung Metastasen, was zu der relativ hohen Sterblichkeit des KRK beiträgt (Van Cutsem et al., 2014).

Metastasen können sich über das Bauchfell, die Lymphgefäße und/oder den Blutkreislauf ausbreiten und finden sich am häufigsten in der Leber und der Lunge. Im metastasierten Stadium ist nur bei einer kleinen Subgruppe der Erkrankten eine operative Entfernung des Primärtumors samt allen Metastasen und damit eine Heilung möglich. Bei der Mehrzahl dieser Patienten gilt die Erkrankung als unheilbar. Die Behandlung verfolgt dann einen palliativen Therapieansatz (AQUA GmbH, 2011; DGHO, 2016a; DGHO, 2016b). Dieser hat das Ziel, die Überlebenszeit zu verlängern, die tumorbedingten Symptome zu lindern und dadurch das Allgemeinbefinden und die Fähigkeit zur Bewältigung von Alltagsaktivitäten zu verbessern.

Zielpopulation von Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®)

Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) 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 (Servier Deutschland GmbH, 2016).

Die Zielpopulation von Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) besteht folglich aus allen Patienten, die an einem kolorektalen Karzinom mit Metastasenbildung (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. Der Allgemeinzustand von aktiv behandelten Patienten mit mKRR, gemessen mittels Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS), ist dabei noch überwiegend gut. Dies belegen Zahlen aus einem australischen Patientenregister und einem multinationalen „compassionate-use“-Programm (CUP): 76,3% der Patienten mit mKRR, 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 (Wong et al., 2016). Auch im aktuell laufenden multinationalen CUP von Les Laboratoires Servier betrug der Anteil der bisher mit einem ECOG ≥ 2 eingeschlossenen Patienten bei einer Zwischenauswertung im Juni 2016 lediglich knapp 5% europaweit und 8% in Deutschland (Les Laboratoires Servier, 2016).

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Für die Behandlung von Patienten im UICC-Stadium IV der Erkrankung (metastasiertes kolorektales Karzinom, mKRK) stehen verschiedene Therapiemöglichkeiten mit unterschiedlichen Wirkmechanismen zur Verfügung. Prinzipiell muss bei der Behandlung zwischen jenen Patienten unterschieden werden, die resektable Metastasen aufweisen, und jenen Patienten, bei denen eine Heilung durch Resektion der Metastasen nicht möglich ist (siehe Abbildung 3-2).

Besteht die Möglichkeit einer kompletten R0-Resektion (vollständige Entfernung des Tumorgewebes), sollte die Operation angestrebt werden, ergänzt durch eine neoadjuvante und/oder adjuvante medikamentöse Tumortherapie. Auch bei einem primär nicht-resektablen Zustand sollte die Möglichkeit bedacht werden, dass durch eine intensive Chemotherapie Metastasen so weit verkleinert werden können, dass sie doch für eine Resektion geeignet werden. Allerdings kommt die Mehrheit der Patienten im metastasierten Krankheitsstadium für eine potentiell kurative Resektion nicht in Frage, so dass hier die Therapie eine palliative Zielsetzung verfolgt (Leitlinienprogramm Onkologie, 2014; DGHO, 2016a; DGHO, 2016b; Van Cutsem et al., 2016).

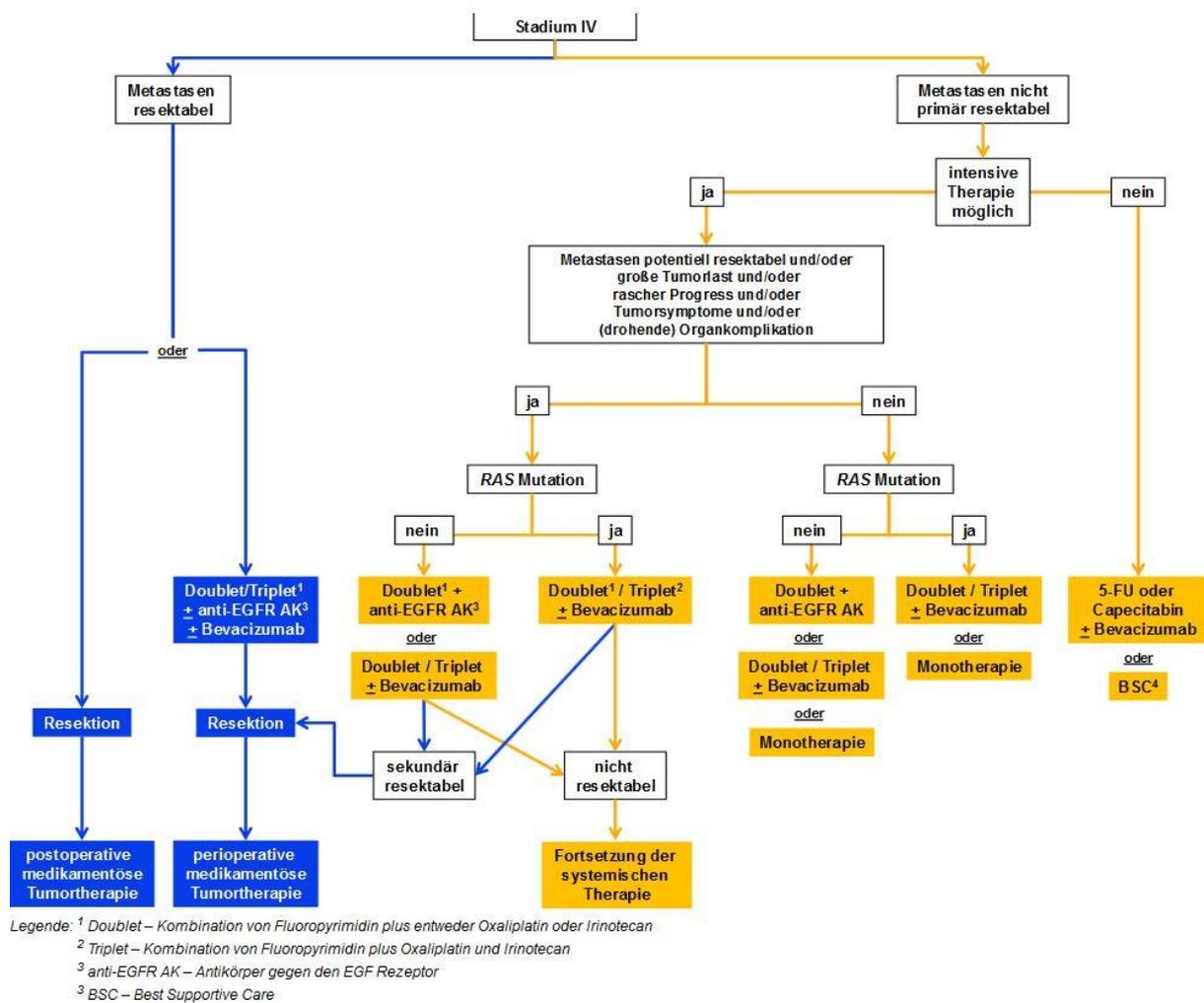


Abbildung 3-2: Ziel-orientierter Therapie-Algorithmus der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. (DGHO) für das Stadium IV (mKRC)
 Quelle: (DGHO, 2016a)

In der palliativen Behandlungssituation ist eine Vielzahl an verschiedenen Kombinations-Chemotherapie-Regimen verfügbar, welche je nach Eignung des Patienten sowie nach Vorliegen bestimmter Tumormarker (z. B. RAS-Wildtyp vs. mutiert) eingesetzt werden können. Als Mittel der ersten Wahl gelten bei Patienten, die für eine intensive Chemotherapie geeignet sind, eine Zweifachkombination (Doublet) aus einem Fluoropyrimidin (5-Fluorouracil [5-FU] mit Folsäure oder Capecitabin) mit Irinotecan oder Oxaliplatin oder eine Dreifachkombination (Triplet) aus einem Fluoropyrimidin mit Irinotecan und Oxaliplatin, gegebenenfalls unter Hinzunahme eines monoklonalen Antikörpers. Dessen Wahl ist abhängig vom Mutationsstatus der RAS-Gene: die Antikörper Cetuximab und Panitumumab wirken nur bei RAS-Wildtyp, wohingegen Bevacizumab auch bei RAS-Mutation eingesetzt werden kann. Für Patienten, deren Erkrankung nach einer Erstlinientherapie fortschreitet, erfolgt die Zweit-, Dritt- oder Viertlinientherapie individualisiert in Abhängigkeit von der Vorbehandlung, dem Therapieziel und dem RAS-

Mutationsstatus (Leitlinienprogramm Onkologie, 2014; DGHO, 2016a; DGHO, 2016b; Van Cutsem et al., 2016).

Tabelle 3-3: Chemotherapie-Regime

Chemotherapie-Regime	Zusammensetzung
Klassische Chemotherapeutika	
FOLFOX	Folinsäure (Verstärkt den Effekt von 5-FU durch Inhibition der Thymidilatsynthase) 5-Fluorouracil Oxaliplatin
FOLFIRI	Folinsäure 5-Fluorouracil Irinotecan
FOLFOXIRI	FOLFOX+Irinotecan
CAPOX (XELOX)	Capecitabin Oxaliplatin
5-FU/LV	5-Fluorouracil Leucovorin-Calcium (Folinsäure)
Capecitabin	Kann 5-FU und Folinsäure ersetzen
Zielgerichtete Therapie	
Bevacizumab	Gezielte Anti-VEGF-Therapie; Angiogenese wird unterbunden
Aflibercept	Gezielte Anti-VEGF-Therapie; Angiogenese wird unterbunden
Ramucirumab	Gezielte Anti-VEGF-Therapie; Angiogenese wird unterbunden
Cetuximab	Gezielte Anti-EGFR-Therapie; nur bei RAS-Wildtyp, unterbindet die Zellteilung
Panitumumab	Gezielte Anti-EGFR Therapie; nur bei RAS-Wildtyp, unterbindet die Zellteilung
Regorafenib ¹	Multi-Kinase-Inhibitor; Beeinflussung von Angiogenese, Onkogenese und Mikroumgebung des Tumors (in Deutschland nicht verfügbar)
1 Regorafenib wurde im April 2016 von der Bayer Pharma AG vom deutschen Markt genommen. Quelle: (Leitlinienprogramm Onkologie, 2014; Lilly Deutschland GmbH, 2016)	

Patienten, die bereits verschiedene Therapieschemata durchlaufen haben und deren Erkrankung dennoch weiter fortgeschritten ist, haben nur noch sehr begrenzte Optionen. In dieser Situation sind die Karzinome in der Regel refraktär und sprechen auf Therapie nicht mehr an (Nielsen et al., 2014). 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 auf die Therapie anspricht. Generell gilt allerdings, dass nach Durchlaufen aller in Deutschland verfügbaren Therapieoptionen (inkl. Fluoropyrimidin- Oxaliplatin- und Irinotecan-basierter Chemotherapien sowie Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Therapien) momentan für diese Patienten nur noch die Teilnahme an klinischen Studien oder aber „Best Supportive Care“ als Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen (Benson et al., 2014; Leitlinienprogramm Onkologie, 2014; DGHO, 2016a; DGHO, 2016b; Van Cutsem et al., 2016). Für diese „austherapierten“ Patienten, die auf die gängigen Therapien aufgrund der Tumorresistenz nicht mehr ansprechen, besteht ein hoher therapeutischer Bedarf nach weiteren Therapieoptionen. Diese sollen idealerweise die Tumorresistenz umgehen und das Überleben der Patienten verlängern können.

Diesen therapeutischen Bedarf deckt Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf[®]). In präklinischen Studien hat Trifluridin/Tipiracil eine wachstumshemmende Wirksamkeit bei Tumorzellen mit erworbener 5-FU Resistenz gezeigt. Diese wird damit begründet, dass Trifluridin im Gegensatz zu 5-FU seine Wirkung hauptsächlich über die Inkorporation in die DNA erzielt, wohingegen 5-FU vor allem die DNA-Synthese durch Hemmung der Thymidilat-Synthase stört (siehe Modul 2) (Emura et al., 2004). 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 (Taiho Pharmaceutical, 2011; Yoshino et al., 2012; Taiho Oncology Inc., 2014; Mayer et al., 2015). Eine aktualisierte Analyse zum Gesamtüberleben gut 8 Monate nach dem Cut-off der primären Analyse bestätigte den in der Zulassungsstudie RECOURSE gezeigten Überlebensvorteil von 2 Monaten (Servier Deutschland GmbH, 2016). Auch für weitere Parameter wie z. B. das progressionsfreie Überleben zeigte sich in diesen Studien ein signifikanter Vorteil zugunsten von Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf[®]). Das Nebenwirkungsspektrum blieb dabei vergleichsweise moderat, wobei Neutropenien das häufigste unerwünschte Ereignis waren.

Insgesamt stellt Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf[®]) also eine dringend benötigte Therapieoption dar, die das Leben von Patienten, denen keine andere Behandlungsmöglichkeit mehr bleibt, signifikant verlängert.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und

Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Im Folgenden wird zunächst ein Überblick über die Epidemiologie des KRK (unabhängig von Krankheitsstadium und Vortherapie) gegeben. Als Quellen dienten hierzu:

- Bericht des Robert-Koch-Instituts (RKI) „Krebs in Deutschland 2011/2012“ (publiziert im Dezember 2015) (Robert Koch-Institut, 2015)
- Bericht des RKI „Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland - Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010“ (publiziert im Jahr 2010) (Robert Koch-Institut, 2010)

Epidemiologie des Kolorektalkarzinoms in Deutschland

Etwa jede siebte Krebserkrankung in Deutschland betrifft den Darm. Im Jahr 2012 wurde bei 28.490 Frauen und 33.740 Männern ein kolorektales Karzinom neu diagnostiziert; im selben Zeitraum verstarben 12.200 Frauen und 13.772 Männer an der Erkrankung (siehe Tabelle 3-4) (Robert Koch-Institut, 2015).

Tabelle 3-4: Übersicht über wichtige epidemiologische Maßzahlen für Deutschland (ICD-10-Diagnoseziffern C18 - C21)

	2011		2012		Prognose für 2016	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen
Neuerkrankungen	34.460	29.330	33.740	28.490	33.400	27.600
rohe Erkrankungsrate ¹	88,0	71,4	85,8	69,3	83,5	66,6
standardisierte Erkrankungsrate ^{1,2}	59,5	37,9	57,1	36,8	52,7	33,9
mittleres Erkrankungsalter ³	71	74	72	75	k.A.	k.A.
Sterbefälle	13.863	12.439	13.772	12.200	k.A.	k.A.
rohe Sterberate ¹	35,4	30,3	35,0	29,7	k.A.	k.A.
standardisierte Sterberate ^{1,2}	23,2	13,7	22,4	13,3	k.A.	k.A.
5-Jahres-Prävalenz	117.700	98.800	116.200	97.200	k.A.	k.A.

¹ je 100.000 Personen ² altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung ³ Median k.A.: keine Angabe Quelle: (Robert Koch-Institut, 2015)

Geschlechts- und altersabhängiges Erkrankungs- und Sterberisiko

Darmkrebs ist überwiegend eine Erkrankung des höheren Lebensalters (außer bei Patienten mit genetischen Mutationen wie dem Lynch-Syndrom oder der familiären adenomatösen Polyposis, die oft schon in jungen Jahren Darmkrebs entwickeln). Ab einem Alter von 50 Jahren steigt das Risiko, an Darmkrebs zu erkranken, bei beiden Geschlechtern stetig an. Etwa 10% der Erkrankungen treten vor dem 55. Lebensjahr auf, mehr als die Hälfte der Betroffenen erkranken jenseits des 70. Lebensjahrs (Leitlinienprogramm Onkologie, 2014; Robert Koch-Institut, 2015).

Mit einer absoluten 5-Jahres-Überlebensrate von 52% bei Männern wie bei Frauen (Datenbasis 2011-2012) gehört das KRK zu den Krebserkrankungen mit mittlerer Prognose, d. h. fünf Jahre nach Diagnosestellung lebt noch etwa die Hälfte der Erkrankten. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate, welche das erwartete Überleben der allgemeinen Bevölkerung einberechnet und somit die durch den Krebs bedingte Mortalität abbildet, liegt bei beiden Geschlechtern um 63%. Das Lebenszeitrisiko, an Darmkrebs zu erkranken, wird für Frauen mit 5,7% und für Männer mit 6,9% angegeben; das bedeutet, eine von 18 Frauen und einer von 14 Männern erkranken im Laufe ihres Lebens an Darmkrebs. Das Sterberisiko auf die Lebenszeit bezogen beträgt dagegen für Frauen nur 2,6% (1 von 39) und für Männer 3,1% (1 von 32) (Robert Koch-Institut, 2015).

Inzidenz und Prävalenz des metastasierten kolorektalen Karzinoms

Es sind nur eingeschränkt Daten zur Prävalenz und Inzidenz des KRK im metastasierten Stadium in Deutschland verfügbar, insbesondere für diejenigen Patienten, welche die vorhandenen Therapieoptionen bereits durchlaufen haben.

Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf[®]) ist zugelassen für 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. In derselben fortgeschrittenen Therapiesituation wurde in einer aktuellen Bewertung des G-BA die Größe der GKV-Zielpopulation auf ca. 6.900 bis 12.200 Patienten beziffert (G-BA, 2016a; G-BA, 2016b). Mit dieser Spanne wird auch im vorliegenden Dossier gerechnet.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die im Folgenden beschriebenen Prognosen bezüglich der Inzidenz- und Prävalenzentwicklung beziehen sich auf das Kolorektalkarzinom allgemein; Angaben zur

erwarteten Entwicklung in den einzelnen Stadien der Erkrankung bzw. Therapielinien finden sich nicht in den Berichten des Robert-Koch-Instituts. Die Publikation „Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland“ des Robert-Koch-Instituts aus dem Jahr 2010 enthält Angaben zu den Inzidenzen, alters- und geschlechtsspezifischen Erkrankungsraten sowie Prävalenzen nur bis zum Jahr 2004 sowie Hochrechnungen der Prävalenz.

Bisherige epidemiologische Entwicklung des Darmkrebses

Entwicklung der Erkrankungs- und Sterberaten in der Vergangenheit

Der Publikation des Robert-Koch-Instituts aus dem Jahr 2010 zufolge hat zwischen 1980 und 2004 die altersstandardisierte Inzidenz an Darmkrebs bei Männern um 45% und bei Frauen um 25% zugenommen, wobei die Raten ab Ende der 1990er Jahre nicht mehr weiter gestiegen sind. Die altersspezifischen Erkrankungsraten stiegen am stärksten bei den über 75-jährigen Frauen und den 55- bis 74-jährigen Männern an. Dagegen nahmen die altersstandardisierten Sterberaten bei Frauen schon seit Mitte der 1980er-Jahre um insgesamt 35%, bei Männern um 20% ab (Robert Koch-Institut, 2010).

Die neuere Publikation „Krebs in Deutschland 2011/2012“ stellt die altersstandardisierten Erkrankungs- und Sterberaten wie auch die absolute Anzahl an Neuerkrankungen und Sterbefällen für die Jahre 1999-2012 graphisch dar (siehe Abbildung 3-3). Seit etwa 2002 sind die altersstandardisierten Erkrankungsraten bei Frauen und Männern rückläufig, und auch die altersstandardisierten Sterberaten sind in den letzten 10 Jahren bei beiden Geschlechtern um mehr als 20% gesunken. Ebenso ging in den letzten Jahren die absolute Zahl an Neuerkrankungen bei Frauen und Männern zurück (Robert Koch-Institut, 2015).

je 100.000 (Europastandard)

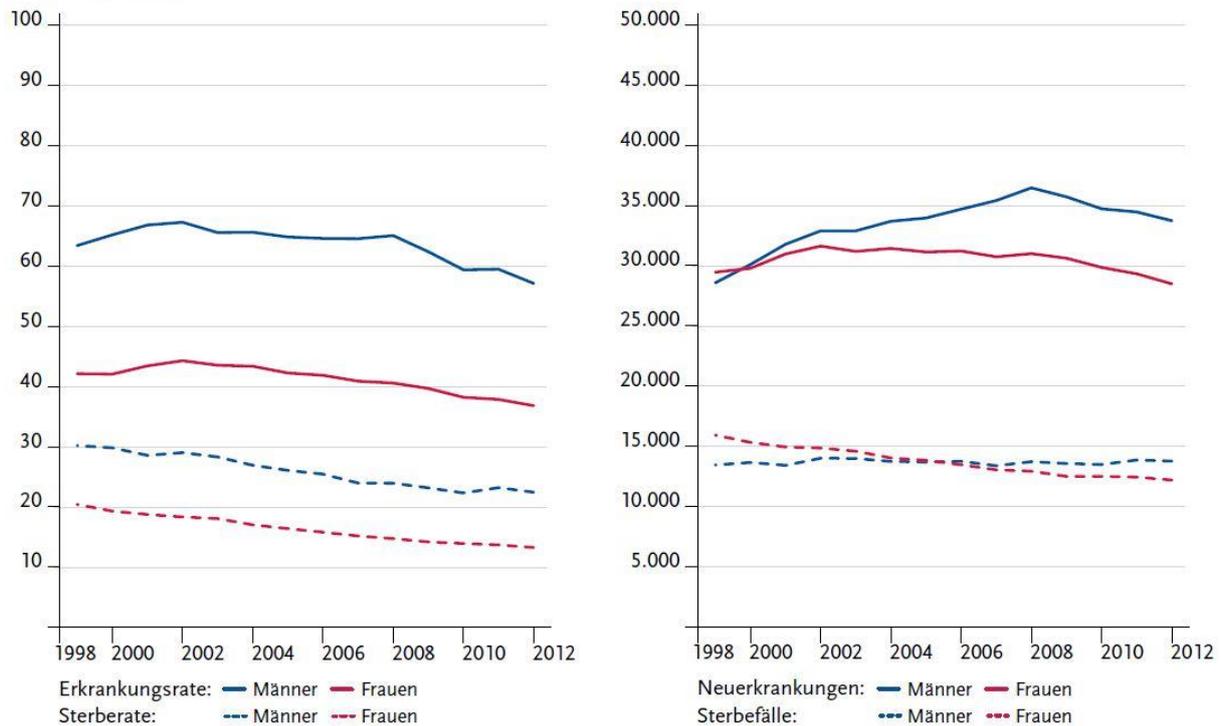


Abbildung 3-3: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten (links) und absolute Zahl an Neuerkrankungs- und Sterbefällen (rechts), nach Geschlecht, ICD-10 C18-C21, Deutschland 1999-2012 (Robert Koch-Institut, 2015)

Bisherige Entwicklung der Prävalenz

Zwischen 1990 und 2004 stieg die Zahl der Frauen, bei denen in den vergangenen fünf bzw. zehn Jahren Darmkrebs diagnostiziert wurde, auf 113.200 (5-Jahres-Prävalenz; +38%) bzw. auf 174.300 (10-Jahres-Prävalenz; +48%). Bei den Männern stieg die Prävalenz im selben Zeitraum noch stärker an, auf 114.500 (5-Jahres-Prävalenz; +79%) bzw. 170.100 (10-Jahres-Prävalenz; +86%) (siehe Tabelle 3-5). Für die beobachtete Zunahme der Darmkrebs-Prävalenz sind laut RKI die bis Ende der 1990er-Jahre noch ansteigenden Erkrankungsraten, die verbesserten Überlebenschancen und der demographische Wandel verantwortlich (Robert Koch-Institut, 2010).

Tabelle 3-5: Prozentuale Veränderung der Prävalenzen und der Bevölkerungszahlen in Deutschland zwischen 1990 und 2004 nach Geschlecht und Altersgruppen (ICD-10 C18-C21)

Alter in Jahren	1-Jahres-Prävalenz	5-Jahres-Prävalenz	10-Jahres-Prävalenz	Bevölkerungszahl
Frauen				
0-49	+8%	+11%	+16%	-1%
50-59	-1%	+5%	+15%	-5%
60-69	+10%	+21%	+33%	+14%
70-79	+26%	+40%	+47%	+14%
80+	+51%	+74%	+80%	+18%
Gesamt	+23%	+38%	+48%	+3%
Männer				
0-49	+13%	+26%	+29%	-1%
50-59	+2%	+13%	+18%	-7%
60-69	+84%	+110%	+121%	+45%
70-79	+94%	+121%	+134%	+61%
80+	+33%	+52%	+50%	+16%
Gesamt	+57%	+79%	+86%	+5%
Quelle: (Robert Koch-Institut, 2010)				

Prognose der zukünftigen epidemiologischen Entwicklung

In seinem 2010 veröffentlichten Bericht prognostizierte das RKI noch einen weiteren Anstieg der 5-Jahres-Prävalenz auf 119.000 Frauen und 129.000 Männer im Jahr 2010. Die inzwischen verfügbaren Daten zeigen allerdings, dass sich diese Prognose nicht bewahrheitet hat (Robert Koch-Institut, 2010; Robert Koch-Institut, 2015). Stattdessen scheint die Darmkrebs-Prävalenz langsam zu sinken, zumindest nicht weiter zu steigen. Tabelle 3-6 gibt einen Überblick über die Entwicklung der 5-Jahres-Prävalenz sowie der standardisierten Erkrankungsraten aus den letzten Jahren, für die gesicherte Daten verfügbar sind.

Tabelle 3-6: Entwicklung der Erkrankungs- und Sterberaten und der 5-Jahres-Prävalenz von 2009 bis 2012

Jahr	altersstandardisierte Erkrankungsrate ^a		altersstandardisierte Sterberate ^a		5-Jahres-Prävalenz	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
2009	38,3	60,7	14,2	23,2	99.700	116.800
2010	36,8	57,8	13,9	22,3	98.100	116.200
2011	37,9	59,5	13,7	23,2	98.800	117.700
2012	36,8	57,1	13,3	22,4	97.200	116.200

a je 100.000 Personen; altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung
Quelle: (Robert Koch-Institut, 2013; Robert Koch-Institut, 2015)

Unter der Annahme, dass sich der beobachtete Trend bei den Neuerkrankungs- und Sterberaten in etwa fortsetzt, ist für die nächsten fünf Jahre mit einer gleichbleibenden bzw. eventuell leicht abnehmenden Inzidenz und Prävalenz des Darmkrebses zu rechnen.

Bei der Zielpopulation von Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf[®]) handelt es sich allerdings wie beschrieben um Patienten im metastasierten Stadium, 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 zukünftige Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz in der Zielpopulation ist sehr schwer vorherzusagen, da es auch keine Informationen über die bisherige epidemiologische Entwicklung der einzelnen Stadien und / oder Therapielinien gibt.

Aufgrund verstärkter Vorsorgebemühungen ist es denkbar, dass in Zukunft immer mehr Patienten in frühen Erkrankungsstadien mit guten Heilungschancen diagnostiziert werden, was zu einer sinkenden Prävalenz des metastasierten Darmkrebses führen könnte. Auf der anderen Seite kann die Verfügbarkeit weiterer und besserer Therapiemöglichkeit zu einer Verlängerung der Überlebensdauern (auch im metastasierten Stadium) führen und sich so erhöhend auf die Prävalenz auswirken. Genauere Vorhersagen können auf Grundlage der zur Verfügung stehenden Daten nicht getroffen werden.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung

kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf [®])	7.970 - 14.093 ^a	6.900 - 12.200 ^b
a: Berechnung mittels Quote der GKV-Patienten aus der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (siehe auch Begründung der Angaben in dieser Tabelle)		
b: Quelle: aktueller Beschluss des G-BA in derselben Indikation (G-BA, 2016a)		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Berechnung der GKV-Quote und Berechnung der Gesamt-Zielpopulation aus der GKV-Zielpopulation

Nach Angaben des statistischen Bundesamtes belief sich die deutsche Bevölkerung zum 31.12.2014 auf 81.197.537 Personen (Statistisches Bundesamt, 2015), und im Jahr 2014 waren laut Gesundheitsberichterstattung des Bundes 70.290.000 Personen in der GKV versichert (Bundesministerium für Gesundheit, 2015). Daraus lässt sich folgender Anteil an der Gesamtbevölkerung errechnen:

$$\text{Anteil GKV-Versicherte an Gesamtbevölkerung: } 70.290.000 / 81.197.537 = 86,57\%$$

Die GKV-Zielpopulation wurde bereits in einem aktuellen Beschluss des G-BA auf etwa 6.900 - 12.200 Patienten beziffert (G-BA, 2016a). Unter der Annahme, dass die Verteilung in Nicht-, Privat- und GKV-Versicherte in der Zielpopulation der Verteilung in der Gesamtbevölkerung entspricht, ergibt sich somit unter Berücksichtigung eines Anteilswertes an GKV-Patienten von 86,57% und der zuvor bezifferten Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation folgende Spanne für die gesamte Zielpopulation:

$$6.900 / 0,8657 = 7.970 \text{ (unterer Wert) - } 12.200 / 0,8657 = 14.093 \text{ (oberer Wert)}$$

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®)	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom, welche bereits mit verfügbaren Therapien (Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen) behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind	Beträchtlich	6.900 - 12.200

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Angaben zur Anzahl der Patienten beruhen auf einem aktuellen Beschluss des G-BA in derselben Indikation (G-BA, 2016a) und dem in Modul 4A, Abschnitt 4.4.3 beschriebenen Ausmaß des Zusatznutzens.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Für die Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs wurde im Wesentlichen auf deutsche und internationale Leitlinien sowie auf Publikationen des Robert Koch-Instituts zurückgegriffen. Die Charakterisierung der Zielpopulation ergibt sich aus der Fachinformation zu Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf[®]), die Deckung des therapeutischen Bedarfs aus den beiden Zulassungsstudien.

Die Angaben zur Größe der Zielpopulation wurde einem aktuellen Beschluss des G-BA in derselben Indikation entnommen; die Berechnung der Quote der GKV-Patienten beruht auf Angaben des Statistischen Bundesamtes und des Bundesministeriums für Gesundheit. Für die Prognosen zur Prävalenz- und Inzidenzentwicklung in den kommenden Jahren wurden die Publikationen des Robert-Koch-Instituts herangezogen.

Alle Quellen sind im Text zitiert und in der Referenzliste im Abschnitt 3.2.7 aufgelistet.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- [1] AQUA GmbH. 2011. Sektorenübergreifende Qualitätssicherung im Gesundheitswesen nach § 137a SGB V: Kolorektales Karzinom. Abschlussbericht. Verfügbar: http://www.sqg.de/sqg/downloads/Entwicklung/Abschlussberichte/KRK/Abschlussbericht_Kolorektales_Karzinom.pdf [Aufgerufen am 08.09.2015].
- [2] Benson, A. B., 3rd, Venook, A. P., Bekaii-Saab, T., et al. 2014. Colon cancer, version 3.2014. NCCN Clinical Practice Guideline. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*, 12, 1028-59.
- [3] Bundesministerium für Gesundheit. 2015. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. Stand: Juni 2015. Verfügbar: http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2015Bund_Juni_2015.pdf [Aufgerufen am 20.01.2016].

- [4] Deutsche Krebsgesellschaft. 2011. Patientenratgeber Darmkrebs. Verfügbar: http://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/aktuelle-themen/service/broschueren/broschueren-zu-tumoren-des-verdauungstraktes.html?file=files/dkg/onko-portal/content/pdf/Aktuelle-Themen/Broschueren/Tumoren%20des%20Verdauungstraktes/patientenratgeber_darmkrebs_1205.pdf [Aufgerufen am 09.09.2015].
- [5] DGHO. 2016a. Kolonkarzinom - Leitlinie - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Verfügbar: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@@view/html/index.html> [Aufgerufen am 08.07.2016].
- [6] DGHO. 2016b. Rektumkarzinom - Leitlinie - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Verfügbar: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/rektumkarzinom/@@view/html/index.html> [Aufgerufen am 08.07.2016].
- [7] Emura, T., Suzuki, N., Yamaguchi, M., et al. 2004. A novel combination antimetabolite, TAS-102, exhibits antitumor activity in FU-resistant human cancer cells through a mechanism involving FTD incorporation in DNA. *International journal of oncology*, 25, 571-8.
- [8] G-BA. 2016a. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Regorafenib. Vom 17. März 2016. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2530/2016-03-17_AM-RL-XII_Regorafenib_2015-10-01-D-189_BAnz.pdf [Aufgerufen am 18.03.2016].
- [9] G-BA. 2016b. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Regorafenib. Vom 17. März 2016. Verfügbar: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3667/2016-03-17_AM-RL-XII_Regorafenib_2015-10-01-D-189_TrG.pdf [Aufgerufen am 18.03.2016].
- [10] Leitlinienprogramm Onkologie. 2014. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 1.1. Verfügbar: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-007OLI_S3_KRK_2014-08.pdf [Aufgerufen am 31.07.2015].
- [11] Les Laboratoires Servier. 2016. Lonsurf® CUP_ECOG Performance Status der eingeschlossenen Patienten zum Stichtag 11.06.2016.
- [12] Lilly Deutschland GmbH. 2016. Fachinformation Cyramza®, Stand Januar 2016. Verfügbar: www.fachinfo.de [Aufgerufen am 17.06.2016].
- [13] Mayer, R. J., Van Cutsem, E., Falcone, A., et al. 2015. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *The New England journal of medicine*, 372, 1909-19.
- [14] Nielsen, D. L., Palshof, J. A., Larsen, F. O., et al. 2014. A systematic review of salvage therapy to patients with metastatic colorectal cancer previously treated with fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan +/- targeted therapy. *Cancer treatment reviews*, 40, 701-15.
- [15] Robert Koch-Institut. 2010. Verbreitung von Krebserkrankungen in Deutschland. Entwicklung der Prävalenzen zwischen 1990 und 2010. Verfügbar:

- http://www.krebsdaten.de/Krebs/SharedDocs/Downloads/Krebspraevalenz.pdf;jsessionid=85B2CFCF21DCFB84C2FFEE05CA125CEB.2_cid290?_blob=publicationFile [Aufgerufen am 14.12.2015].
- [16] Robert Koch-Institut. 2013. Krebs in Deutschland 2009/2010. Verfügbar: http://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsB/KID2013.pdf%3F_blob%3DpublicationFile [Aufgerufen am 14.12.2015].
- [17] Robert Koch-Institut. 2015. Krebs in Deutschland 2011/2012. Verfügbar: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/krebs_in_deutschland_2015.pdf?_blob=publicationFile [Aufgerufen am 02.03.2016].
- [18] Servier Deutschland GmbH. 2016. Fachinformation Lonsurf[®], Stand April 2016.
- [19] Statistisches Bundesamt. 2015. Bevölkerung und Erwerbstätigkeit. Vorläufige Ergebnisse der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011. Verfügbar: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/Bevoelkerungsst and/VorlBevoelkerungsfortschreibung5124103149004.pdf?_blob=publicationFile [Aufgerufen am 22.01.2016].
- [20] 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.
- [21] Taiho Pharmaceutical. 2011. Placebo-Controlled, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Phase II Study of TAS-102 in Patients with Unresectable Advanced or Recurrent Colorectal Cancer Who Have Had 2 or More Chemotherapy Regimens and Who Are Refractory or Intolerant to Fluoropyrimidine, Irinotecan, and Oxaliplatin. J003-10040030 Clinical Study Report.
- [22] Van Cutsem, E., Cervantes, A., Nordlinger, B., et al. 2014. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*, 25 Suppl 3, iii1-9.
- [23] Van Cutsem, E., Cervantes, A., Adam, R., et al. 2016. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*.
- [24] Wong, S. F., Wong, H. L., Field, K. M., et al. 2016. Primary Tumor Resection and Overall Survival in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Treated With Palliative Intent. *Clinical colorectal cancer*.
- [25] Yoshino, T., Mizunuma, N., Yamazaki, K., et al. 2012. TAS-102 monotherapy for pretreated metastatic colorectal cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *The Lancet. Oncology*, 13, 993-1001.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen

konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient und für die GKV insgesamt mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®)	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom, welche bereits mit verfügbaren Therapien (Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen) behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind	35 mg/m ² KOF 2x täglich an Tag 1-5 und Tag 8-12 bei einer Gesamtzyklusdauer von 28 Tagen	13 Zyklen pro Jahr [365 Tage / 28 Tage]	10 Tage je 28-tägigem Zyklus
BSC		kontinuierlich; patientenindividuell unterschiedlich	kontinuierlich; patientenindividuell unterschiedlich	kontinuierlich; patientenindividuell unterschiedlich
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p>				
<p>Die Behandlung erfolgt bis zum Fortschreiten der Erkrankung und/oder bis zum Auftreten von inakzeptablen Toxizitäten. In der Zulassungsstudie zu Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) (RECOURSE) lag die mittlere Behandlungsdauer bei 12,7 Wochen (89 Tagen), entsprechend 35 Behandlungstagen mit Einnahme der Studienmedikation (Mayer et al., 2015).</p> <p>BSC: Best Supportive Care; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; KOF: Körperoberfläche; VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die empfohlene Anfangsdosis von Lonsurf® (Trifluridin/Tipiracil) beträgt 35 mg/m² Körperoberfläche (KOF) zweimal täglich an den Tagen 1-5 und Tagen 8-12 eines insgesamt 28-tägigen Behandlungszyklus. In jedem Zyklus sind folglich die Tage 1-5 und 8-12 Behandlungstage (= 10 Tage), einnahmefrei sind die Tage 6 und 7 sowie 13-28 (= 18 Tage). Dabei soll die Behandlung so lange fortgesetzt werden, bis die Erkrankung fortschreitet oder bis inakzeptable Toxizitäten auftreten (Servier Deutschland GmbH, 2016a).

Die zVT ist BSC, worunter die Therapie verstanden wird, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Der Behandlungsmodus von BSC ist folglich patientenindividuell unterschiedlich.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-9). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf [®])	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom, welche bereits mit verfügbaren Therapien (Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen) behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind	35 mg/m ² KOF 2x täglich an Tag 1-5 und Tag 8-12 bei einer Gesamtzyklusdauer von 28 Tagen	130 Tage [10 Tage je Zyklus x 13 Zyklen pro Jahr]
BSC		kontinuierlich; patientenindividuell unterschiedlich	kontinuierlich; patientenindividuell unterschiedlich
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p>			
<p>Die Behandlung erfolgt so lange, bis die Erkrankung fortschreitet oder bis inakzeptable Toxizitäten auftreten. In der Zulassungsstudie zu Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf[®]) (RECOURSE) lag die mittlere Behandlungsdauer bei 12,7 Wochen (89 Tagen), entsprechend 35 Behandlungstagen mit Einnahme der Studienmedikation (Mayer et al., 2015).</p> <p>BSC: Best Supportive Care; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; KOF: Körperoberfläche; VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor</p>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 den Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in DDD (Defined Daily Dose) an, d. h. Anzahl DDDs pro Jahr. Zusätzlich ist die festgelegte bzw. den Berechnungen zugrunde liegende Maßeinheit der jeweiligen DDD (z. B. 10 mg) anzugeben. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) ^b	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) ^c (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Trifluridin/ Tipiracil (Lonsurf [®])	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom, welche bereits mit verfügbaren Therapien (Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen) behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind	maximal 130 Tage ^a	Nicht geschlechts-spezifisch: 65 mg 3 Tabletten à 15 mg 1 Tablette à 20 mg	Nicht geschlechts-spezifisch: 16.900 mg [Tagesdosis 130 mg, an maximal 130 Tagen im Jahr] 780 Tabletten à 15 mg (entspricht 13 Packungen zu 60 Stück) und 260 Tabletten à 20 mg (entspricht 4 Packungen zu 60 Stück und 1 Packung zu 20 Stück)
			Frauen: 60 mg 0 Tabletten à 15 mg 3 Tabletten à 20 mg	Frauen: 15.600 mg [Tagesdosis 120 mg, an maximal 130 Tagen im Jahr] 0 Tabletten à 15 mg 780 Tabletten à 20 mg (entspricht 13 Packungen zu 60 Stück)
			Männer: 70 mg 2 Tabletten à 15 mg 2 Tabletten à 20 mg	Männer: 18.200 mg [Tagesdosis 140 mg, an maximal 130 Tagen im Jahr] 520 Tabletten à 15 mg (entspricht 8 Packungen zu 60 Stück und 2 Packungen zu 20 Stück) und 520 Tabletten à 20 mg (entspricht 8 Packungen zu 60 Stück und 2 Packungen zu 20 Stück)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) ^b	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) ^c (DDD; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
BSC		patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich
<p>a: Die Behandlung erfolgt so lange, bis die Erkrankung fortschreitet oder bis inakzeptable Toxizitäten auftreten. In der Zulassungsstudie zu Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf[®]) (RECOURSE) lag die mittlere Behandlungsdauer bei 12,7 Wochen (89 Tagen), entsprechend 35 Behandlungstagen mit Einnahme der Studienmedikation (Mayer et al., 2015).</p> <p>b: Der Verbrauch pro Gabe begründet sich in einer Dosierung von 35 mg/m² KOF je Dosis. Dabei soll die errechnete Dosierung unter Anwendung von 5 mg-Schritten auf eine Dosis gerundet werden, die der errechneten Dosierung am nächsten kommt. Zur Einnahme stehen Tabletten à 15 mg und 20 mg zur Verfügung.</p> <p>c: Der Jahresverbrauch errechnet sich aus dem Behandlungsmodus: 35 mg/m² KOF 2x täglich an Tag 1-5 und Tag 8-12 bei einer Gesamtzyklusdauer von 28 Tagen, wodurch sich rein rechnerisch 13 Behandlungszyklen mit je 10 Behandlungstagen pro Jahr ergeben</p> <p>BSC: Best Supportive Care; DDD: Defined Daily Dose; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; KOF: Körperoberfläche; VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Im amtlichen Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation (ATC)-Index ist noch keine DDD für Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf[®]) aufgeführt (WIdO, 2016). Die empfohlene Dosierung von Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf[®]) wird anhand der Körperoberfläche (KOF) ermittelt und beträgt zweimal täglich 35 mg/m² KOF, entsprechend einer Tagesdosis von 70 mg/m² KOF. Dabei soll die errechnete Dosierung auf den nächsten 5 mg-Schritt gerundet werden (Servier Deutschland GmbH, 2016a).

Die KOF lässt sich nach der DuBois-Formel aus der Körpergröße und dem Körpergewicht wie folgt abschätzen:

$$\text{KOF [m}^2\text{]} = 0,007184 \times \text{Körpergewicht [kg]}^{0,425} \times \text{Körpergröße [cm]}^{0,725}$$

Tabelle 3-12 verdeutlicht die Berechnung der empfohlenen Anfangsdosis gemäß der ermittelten Körperoberfläche. Es stehen Tabletten mit 15 mg und 20 mg Trifluridin/Tipiracil

(Lonsurf[®]) zur Verfügung; eine Einzeldosis darf 80 mg nicht überschreiten (Servier Deutschland GmbH, 2016a).

Tabelle 3-12: Berechnung der Anfangsdosis gemäß Körperoberfläche

Anfangsdosis	Körperoberfläche [m ²]	Dosis in mg (2x täglich)	Tabletten pro Dosis		Tagesdosis [mg]
			15 mg	20 mg	
35 mg/m ²	< 1.07	35	1	1	70
	1.07 - 1.22	40	0	2	80
	1.23 - 1.37	45	3	0	90
	1.38 - 1.52	50	2	1	100
	1.53 - 1.68	55	1	2	110
	1.69 - 1.83	60	0	3	120
	1.84 - 1.98	65	3	1	130
	1.99 - 2.14	70	2	2	140
	2.15 - 2.29	75	1	3	150
	≥ 2.30	80	0	4	160

Quelle: (Servier Deutschland GmbH, 2016a)

Als Quelle für Durchschnittsgewicht und -größe der Patienten dienten die Angaben des Mikrozensus 2013 zu den Körpermaßen der Bevölkerung (Statistisches Bundesamt, 2014). Dabei wurden die Durchschnittswerte für die gesamte erwachsene Bevölkerung (alle Altersstufen >18 Jahre) herangezogen.

Die Körperoberfläche der überwiegend vom KRK betroffenen Altersgruppe von Patienten über 55 Jahre unterscheidet sich den Angaben des Mikrozensus zufolge von der betrachteten Bevölkerung >18 Jahre nur gering und resultiert nicht in einer veränderten Anzahl der benötigten Tabletten (vgl. (Statistisches Bundesamt, 2014; Servier Deutschland GmbH, 2016b) und Tabelle 3-12).

Die Körpermaße von Frauen und Männern unterscheiden sich, weswegen zusätzlich die Körperoberfläche für Frauen und Männer getrennt berechnet wurde (Tabelle 3-13).

Tabelle 3-13: Durchschnittliche Körperoberfläche (nicht geschlechtsspezifisch sowie nach Frauen und Männern getrennt)

Körperoberfläche	Altersgruppe >18 Jahre
Nicht geschlechtsspezifisch	1,89 m ²
Frauen	1,75 m ²
Männer	2,02 m ²
Berechnet nach der DuBois-Formel anhand der Durchschnittsangaben zu Körpergröße und -gewicht des Mikrozensus 2013 - Körpermaße der Bevölkerung (Statistisches Bundesamt, 2014)	

Ein altersabhängiger Unterschied bezüglich des Verbrauchs ergibt sich hier also nicht; jedoch wird zum einen der Verbrauch basierend auf Durchschnittsgröße und -gewicht beider Geschlechter dargestellt sowie informationshalber auch der Verbrauch getrennt für Frauen und Männer.

Generell ist anzumerken, dass die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf[®]) bis zur Progression der Erkrankung oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizitäten erfolgt. In der Zulassungsstudie RECURSE lag die mittlere Behandlungsdauer bei 12,7 Wochen (89 Tagen), entsprechend 35 Tagen mit Einnahme der Studienmedikation (Mayer et al., 2015), so dass eine Behandlung der Patienten in der Zielpopulation über ein ganzes Jahr hinweg (13 Zyklen) sehr unwahrscheinlich ist. Wahrscheinlicher ist ein Verbrauch entsprechend etwa drei Zyklen.

Nicht geschlechtsspezifischer Verbrauch

Bei nicht geschlechtsspezifischer Betrachtung ergibt sich bei einer Tagesdosis von 2 x 65 mg an maximal 130 Behandlungstagen im Jahr ein Jahresverbrauch von 16.900 mg (780 Tabletten à 15 mg, entsprechend 13 Packungen zu 60 Stück, und 260 Tabletten à 20 mg, entsprechend 4 Packungen zu 60 Stück und 1 Packung zu 20 Stück).

Für einen Behandlungszyklus (10 Behandlungstage) ergibt sich ein Verbrauch von 1.300 mg (60 Tabletten à 15 mg und 20 Tabletten à 20 mg).

Verbrauch bei weiblichen Patienten

Für Frauen ergibt sich eine Tagesdosis von 2 x 60 mg und somit bei maximal 130 Behandlungstagen ein Jahresverbrauch von 15.600 mg (780 Tabletten à 20 mg, entsprechend 13 Packungen zu 60 Stück).

Für einen Behandlungszyklus (10 Behandlungstage) ergibt sich ein Verbrauch von 1.200 mg (60 Tabletten à 20 mg).

Verbrauch bei männlichen Patienten

Für Männer ergibt sich bei einer Tagesdosis von 2 x 70 mg an maximal 130 Behandlungstagen ein Jahresverbrauch von 18.200 mg (520 Tabletten à 15 mg, entsprechend 8 Packungen

zu 60 Stück und 2 Packungen zu 20 Stück, und 520 Tabletten à 20 mg, entsprechend 8 Packungen zu 60 Stück und 2 Packungen zu 20 Stück)

Für einen Behandlungszyklus (10 Behandlungstage) ergibt sich ein Verbrauch von 1.400 mg (40 Tabletten à 15 mg und 40 Tabletten à 20 mg).

Tabelle 3-14: Übersicht über den durchschnittlichen Jahresverbrauch (geschlechterübergreifend sowie nach Frauen und Männern getrennt)

Verbrauch	Tagesdosis	max. Zahl an Behandlungstagen	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient
nicht geschlechtsspezifisch	2 x 65 mg	130	16.900 mg
Frauen	2 x 60 mg	130	15.600 mg
Männer	2 x 70 mg	130	18.200 mg

Insgesamt stellt diese Berechnung des geschlechterübergreifenden Durchschnittsverbrauchs nach den Angaben des Mikrozensus eine Überschätzung dar, da davon auszugehen ist, dass Patienten in dem indikationsgemäß fortgeschrittenen Erkrankungsstadium eine niedrigere Körperoberfläche aufweisen. In der Zulassungsstudie RECURSE lag die durchschnittliche Körperoberfläche der eingeschlossenen Patienten (Intent-to-treat-Population) bei 1,78 m², (Taiho Oncology Inc., 2014). Damit entspricht der Verbrauch des durchschnittlichen Studienpatienten der Studie RECURSE dem Durchschnittsverbrauch der weiblichen Patienten.

Die zVT ist Best Supportive Care. Der Verbrauch im Rahmen von BSC ist patientenindividuell unterschiedlich.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende

Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)			Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®)	Lonsurf® 15 mg 20 Stück	PZN 11862124	1.227,89	1.158,75
	Lonsurf® 15 mg 60 Stück	PZN 11862153	3.596,53	3.392,64
	Lonsurf® 20 mg 20 Stück	PZN 11862182	1.630,29	1.538,69
	Lonsurf 20 mg 60 Stück	PZN 11862199	4.776,27	4.505,00
BSC	patientenindividuell unterschiedlich			patientenindividuell unterschiedlich
BSC: Best Supportive Care; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Kosten für die verschiedenen Wirkstärken und Packungsgrößen von Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) nach dem Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ergeben sich aus dem Apothekenabgabepreis reduziert um den Apothekenabschlag nach § 130 Absatz 1 SGB V in Höhe von derzeit EUR 1,77 pro Packung und reduziert um den Herstellerabschlag nach § 130a Absatz 1 SGB V in Höhe von derzeit 7 % auf den Herstellerabgabepreis. Die Kosten der einzelnen Packungen von Lonsurf® berechnen sich demnach wie folgt:

$$\text{Lonsurf}^{\text{®}} \text{ 15 mg, 20 Stück: } 1.227,89 - 1,77 - 67,38 = 1.158,75$$

$$\text{Lonsurf}^{\text{®}} \text{ 15 mg, 60 Stück: } 3.596,53 - 1,77 - 202,13 = 3.392,64$$

$$\text{Lonsurf}^{\text{®}} \text{ 20 mg, 20 Stück: } 1.630,29 - 1,77 - 89,83 = 1.538,69$$

$$\text{Lonsurf}^{\text{®}} \text{ 20 mg, 60 Stück: } 4.776,27 - 1,77 - 269,50 = 4.505,00$$

Die zVT ist BSC, deren Kosten patientenindividuell unterschiedlich sind.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Trifluridin/ Tipiracil (Lonsurf®)	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom, welche bereits mit verfügbaren Therapien (Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen) behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind	GOP 32122 Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren	1x vor Therapiebeginn und vor jedem Zyklus	13
		GOP 32066 Bestimmung von Kreatinin	1x vor Therapiebeginn	1
		GOP 32058 Bestimmung von Bilirubin gesamt	1x vor Therapiebeginn	1
		GOP 32069 Bestimmung von GOT	1x vor Therapiebeginn	1
		GOP 32070 Bestimmung von GPT	1x vor Therapiebeginn	1
		GOP 32071 Bestimmung von Gamma-GT	1x vor Therapiebeginn	1
BSC		patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich
BSC: Best Supportive Care; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; Gamma-GT: Gamma-Glutamyltransferase; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die in Tabelle 3-16 aufgeführten zusätzlichen GKV-Aufwendungen ergeben sich aus den Angaben in der Fachinformation von Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) (Servier Deutschland GmbH, 2016a). Folgende GKV-Leistungen sind bei Anwendung von Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) zusätzlich notwendig:

- Vollständiges Blutbild vor Beginn der Behandlung und mindestens vor Beginn eines jeden neuen Behandlungszyklus, da Lonsurf[®] nicht eingenommen werden darf, wenn die absolute Anzahl der neutrophilen Granulozyten bei $< 1,5 \times 10^9/l$ oder die Thrombozytenzahl bei $< 75 \times 10^9/l$ liegt
- Bestimmung der Kreatinin-Clearance zur Beurteilung der Nierenfunktion, da Lonsurf[®] nicht für Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min.) empfohlen wird
- Beurteilung der Leberfunktion (Bestimmung von Bilirubin, GOT, GPT, Gamma-GT), da Lonsurf[®] nicht empfohlen wird für Patienten mit mäßiger oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion
- Frauen sollten während einer Schwangerschaft nicht mit Lonsurf[®] behandelt werden. Für Frauen im gebärfähigen Alter fallen folglich Kosten für den Ausschluss einer Schwangerschaft an; da allerdings die Mehrzahl der Patienten im fortgeschrittenen Lebensalter erkrankt (mittleres Erkrankungsalter bei Frauen: 74 Jahre), sind diese Kosten zu vernachlässigen.

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen im Rahmen der zVT BSC fallen sowohl unter der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil als auch der zVT an und sind patientenindividuell unterschiedlich.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-16 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
GOP 32122 Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren	1,10
GOP 32066 Bestimmung von Kreatinin	0,25
GOP 32058 Bestimmung von Bilirubin gesamt	0,25
GOP 32069 Bestimmung von GOT	0,25
GOP 32070 Bestimmung von GPT	0,25
GOP 32071 Bestimmung von Gamma-GT	0,25
Gamma-GT: Gamma-Glutamyltransferase; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die in Tabelle 3-17 aufgeführten Kosten der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden der aktuellsten Version des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (Stand: 3. Quartal 2016) entnommen (KBV, 2016).

Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation pro Jahr sind, und zwar pro Patient sowie für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-16 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen), Tabelle 3-17 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit), Tabelle 3-7 (Anzahl der Patienten in der Zielpopulation) und Tabelle 3-8 (Anzahl Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient und für die jeweilige Population / Patientengruppe insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Zusatzkosten für die Population bzw. Patientengruppe insgesamt in Euro
Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®)	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom, welche bereits mit verfügbaren Therapien (Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen) behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind	GOP 22122 Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren	14,30	98.670 - 174.460
		GOP 32066 Bestimmung von Kreatinin	0,25	1.725 - 3.050
		GOP 32058 Bestimmung von Bilirubin gesamt	0,25	1.725 - 3.050
		GOP 32069 Bestimmung von GOT	0,25	1.725 - 3.050
		GOP 32070 Bestimmung von GPT	0,25	1.725 - 3.050
		GOP 32071 Bestimmung von Gamma-GT	0,25	1.725 - 3.050
		Summe	15,55	107.295 - 189.710
BSC	patienten-individuell unterschiedlich	patienten-individuell unterschiedlich	patienten-individuell unterschiedlich	
BSC: Best Supportive Care; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; Gamma-GT: Gamma-Glutamyltransferase; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase; VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor				

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-19 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen Sie die Jahrestherapiekosten sowohl bezogen auf einen einzelnen Patienten als auch für die GKV insgesamt (d. h. für die gesamte jeweilige Population bzw. Patientengruppen nach Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-7, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-8) aus. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile

ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient und insgesamt)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro ^a
Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf [®])	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom, welche bereits mit verfügbaren Therapien (Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen) behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind	Nicht geschlechts-spezifisch 63.678,56	Nicht geschlechts-spezifisch 439.382.064 - 776.878.432
		Frauen 58.580,55	Frauen n.b. ^b
		Männer 68.591,55	Männer n.b. ^b
		Durchschnittspatient RECOURSE 58.580,55	Durchschnittspatient RECOURSE 404.205.759 - 714.682.710
BSC		patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich
<p>a: Als Jahrestherapiekosten GKV insgesamt sollen die Kosten ausgewiesen werden, die der GKV entstehen, wenn die in Abschnitt 3.2.3, Tabelle 3-7, sowie Abschnitt 3.2.5, Tabelle 3-8 dargestellte Zielpopulation bzw. Patientengruppen vollständig mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden.</p> <p>b: Da sich keine getrennten Zahlen für männliche und weibliche Patienten in der Zielpopulation ermitteln ließen, werden die Jahrestherapiekosten GKV insgesamt nicht geschlechtsspezifisch dargestellt.</p>			

Die Berechnung der Jahrestherapiekosten pro Patient ist in der folgenden Tabelle detailliert beschrieben (Tabelle 3-20). Die Jahrestherapiekosten ergeben sich aus den Kosten von Lonsurf[®] nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe Tabelle 3-15) gemäß des in Tabelle 3-11 dargestellten Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient zuzüglich der GKV-Zusatzkosten (siehe Tabelle 3-18).

Die Jahrestherapiekosten GKV insgesamt berechnen sich aus den Jahrestherapiekosten pro Patient multipliziert mit der GKV-Patientenzahl in der Zielpopulation (6.900-12.200).

Da sich keine getrennten Zahlen für männliche und weibliche Patienten in der Zielpopulation ermitteln ließen, werden die Jahrestherapiekosten nicht geschlechtsspezifisch dargestellt.

Tabelle 3-20: Berechnung der Jahrestherapiekosten pro Patient für Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®)

Lonsurf®- Jahresverbrauch pro Patient (Anzahl Packungen)	Anzahl Packungen x Kosten pro Packung nach Rabattabzug (EUR)	Lonsurf®-Kosten pro Patient und Jahr (EUR)	GKV- Zusatzkosten pro Patient und Jahr	Jahrestherapiekosten GKV pro Patient
Nicht geschlechts- spezifisch: 13 Packungen zu <u>15 mg / 60 Stück</u> 4 Packungen zu <u>20 mg / 60 Stück</u> 1 Packung zu <u>20 mg / 20 Stück</u>	13 x 3.392,64 4 x 4.505,00 1 x 1.538,69	 63.663,01	 15,55	 63.678,56
Frauen 13 Packungen zu <u>20 mg / 60 Stück</u>	13 x 4.505,00	 58.565,00	 15,55	 58.580,55
Männer 8 Packungen zu <u>15 mg/ 60 Stück</u> 2 Packungen zu <u>15 mg / 20 Stück</u> 8 Packungen zu <u>20 mg/ 60 Stück</u> 2 Packungen zu <u>20 mg / 20 Stück</u>	8 x 3.392,64 2 x 1.158,75 8 x 4.505,00 2 x 1.538,69	 68.576,00	 15,55	 68.591,55
Durchschnitts- patient RECOURSE 13 Packungen zu <u>20 mg / 60 Stück</u>	13 x 4.505,00	 58.565,00	 15,55	 58.580,55

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit

gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf[®]) 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 (Servier Deutschland GmbH, 2016a). Dies entspricht einem fortgeschrittenen Behandlungsstadium, in dem die derzeit empfohlenen und zugelassenen Standardtherapien bereits ausgeschöpft worden sind und weitere anti-neoplastische Therapien nicht regelhaft infrage kommen.

Generell gilt, dass nach Durchlaufen aller in Deutschland verfügbaren Therapieoptionen (inkl. Fluoropyrimidin- Oxaliplatin- und Irinotecan-basierter Chemotherapien sowie Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Therapien) momentan in Deutschland nach dem Marktrückzug von Regorafenib als Behandlungsalternativen allein die Teilnahme an klinischen Studien oder aber „Best Supportive Care“ zur Verfügung stehen (Benson et al., 2014; Leitlinienprogramm Onkologie, 2014; DGHO, 2016a; DGHO, 2016b; Van Cutsem et al., 2016).

Im Praxisalltag werden jedoch - je nach der Beurteilung des behandelnden Arztes, vorhandenen Komorbiditäten und der Therapiewilligkeit des Patienten - die bereits in früheren Linien angewendeten Substanzen wie z.B. 5-FU, Oxaliplatin bzw. Cetuximab oder Panitumumab auch als Monotherapie erneut eingesetzt, um zu sehen, ob der Tumor auf die Therapie anspricht.

Bei einem Teil der Zielpopulation wird wiederum abhängig von der Beurteilung des behandelnden Arztes, vorhandenen Komorbiditäten und der Therapiewilligkeit des Patienten BSC als letzte Therapieoption eingesetzt.

Nach Verfügbarkeit wird Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf[®]) in den kommenden Jahren zunehmend Versorgungsanteile übernehmen. Entsprechend der Rückmeldungen aus den Fachkreisen, der spontanen Nachfrage im Rahmen des aktuell laufenden CUP von Servier und eigener Marktanalysen rechnet die Servier Deutschland GmbH mit etwa 6.500 – 7.000 Patienten.

Es bestehen außer einer Überempfindlichkeit gegen einen der Bestandteile keine Kontraindikationen gegen eine Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf[®]) (Servier Deutschland GmbH, 2016a). Relevante Änderungen der Versorgungsanteile sind hierdurch daher nicht zu erwarten.

Zur Abschätzung der Rate an Therapieabbrüchen wurden die Behandlungsabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus den Zulassungsstudien herangezogen, die lediglich bei 2,7% (J003) bzw. 3,6% (RECOURSE) liegen (Taiho Pharmaceutical, 2011; Taiho Oncology Inc., 2014). Wesentliche Änderungen der Versorgungsanteile aufgrund von Therapieabbrüchen sind daher nicht zu erwarten.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die tatsächlichen Behandlungskosten unterscheiden sich deutlich von den errechneten Jahrestherapiekosten, da die anhand der Zulassungsstudie RECOURSE zu erwartende mittlere Behandlungsdauer lediglich 12,7 Wochen (89 Tage, entsprechend 35 Behandlungstagen mit Einnahme der Studienmedikation) beträgt (Taiho Oncology Inc., 2014). Bei einer durchschnittlichen Körperoberfläche von 1,78 m² (Durchschnitt Studienpatienten RECOURSE) und einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 89 Tagen sind also bei Behandlung aller infrage kommenden Patienten (ca. 6.900 - 12.200) Therapiekosten in Höhe von 114.526.407 - 202.495.966 Euro zu erwarten (siehe Tabelle 3-21). Durch den geschätzten Versorgungsanteil von etwa 6.500 - 7.000 Patienten ergeben sich tatsächliche Therapiekosten von 107.887.195 - 116.186.210 Euro.

Tabelle 3-21: Gegenüberstellung Jahrestherapiekosten basierend auf einer Behandlungsdauer von einem Jahr und basierend auf der durchschnittlichen Behandlungsdauer der RECOURSE-Studienpatienten von 12,7 Wochen (35 Behandlungstage)

	Basierend auf einer Behandlungsdauer von 1 Jahr	Basierend auf der durchschnittlichen Behandlungsdauer
Jahrestherapiekosten GKV pro Patient in Euro (<u>nicht geschlechtsspezifisch</u>)	63.678,56 ^a	18.544,76 ^b
Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro (<u>Frauen</u>)	58.580,55 ^a	16.598,03 ^b
Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro (<u>Männer</u>)	68.591,55 ^a	18.498,37 ^b
Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro (<u>Durchschnittspatient RECOURSE</u>)	58.580,55 ^a	16.598,03 ^c
Jahrestherapiekosten GKV insgesamt ¹ in Euro (<u>nicht geschlechtsspezifisch</u>)	439.382.064 - 776.878.432	127.958.844 - 226.246.072
Jahrestherapiekosten GKV insgesamt ¹ in Euro (<u>Durchschnittspatient</u>)	404.205.759 - 714.682.710	114.526.407 - 202.495.966

	Basierend auf einer Behandlungsdauer von 1 Jahr	Basierend auf der durchschnittlichen Behandlungsdauer
<u>RECOURSE)</u>		
<p>1: Der Berechnung der Jahrestherapiekosten GKV gesamt liegt die Größe der GKV-Zielpopulation von etwa 6.900 - 12.200 Patienten zugrunde.</p> <p>a: Berechnung siehe Tabelle 3-20.</p> <p>b: Verbrauch berechnet basierend auf der durchschnittlichen Körperoberfläche Erwachsener gemäß Mikrozensus (nicht geschlechtsspezifisch, Frauen, Männer; vgl. Tabelle 3-13) und einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 89 Tagen (3,18 Zyklen), entsprechend $3 \times 10 + 5 = 35$ Behandlungstagen. Dies entspricht einem nicht geschlechtsspezifischen Verbrauch von 3 Packungen zu 15 mg / 60 Stück, 2 Packungen zu 15 mg / 20 Stück und je einer Packung zu 20 mg / 60 Stück bzw. 20 mg / 20 Stück. Bei Frauen ergibt sich ein Verbrauch von 3 Packungen zu 20 mg / 60 Stück und 2 Packungen zu 20 mg / 20 Stück. Bei Männern ergibt sich ein Verbrauch von 2 Packungen zu 15 mg / 60 Stück, 1 Packung zu 15 mg / 20 Stück, 2 Packungen zu 20 mg / 60 Stück und 1 Packung zu 20 mg / 20 Stück. Es fallen außerdem GKV-Zusatzkosten für 4 begonnene Zyklen an (5,65 Euro).</p> <p>c: Verbrauch der Durchschnittspatienten berechnet basierend auf einer durchschnittlichen Körperoberfläche der RECOURSE-Studienpatienten von 1,78 m² und einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 12,7 Wochen bzw. 89 Tagen (3,18 Zyklen), entsprechend $3 \times 10 + 5 = 35$ Behandlungstagen (Einnahme der Studienmedikation). Dies entspricht einem Verbrauch von 3 Packungen zu 20 mg / 60 Stück und 2 Packungen zu 20 mg / 20 Stück. Es fallen außerdem GKV-Zusatzkosten für 4 begonnene Zyklen an (5,65 Euro).</p> <p>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p>		

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Angaben zur Dosierung und zur zugelassenen Behandlungsdauer von Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) sowie zu Kontraindikationen wurden der Fachinformation entnommen, für die Zusatzkosten wurde der aktuelle Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM)-Katalog herangezogen. Angaben zu durchschnittlichen Körpermaßen stammen vom Statistischen Bundesamt, Angaben zur durchschnittlichen Körperoberfläche der RECURSE-Studienpatienten entstammen dem Studienbericht. Daten zur medianen Behandlungsdauer und zu den Behandlungsabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse wurden den Zulassungsstudien entnommen. Alle verwendeten Quellen sind an den entsprechenden Stellen in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 zitiert.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- [1] Benson, A. B., 3rd, Venook, A. P., Bekaii-Saab, T., et al. 2014. Colon cancer, version 3.2014. NCCN Clinical Practice Guideline. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*, 12, 1028-59.
- [2] DGHO. 2016a. Kolonkarzinom - Leitlinie - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Verfügbar: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@@view/html/index.html> [Aufgerufen am 08.07.2016].
- [3] DGHO. 2016b. Rektumkarzinom - Leitlinie - Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Verfügbar: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/rektumkarzinom/@@view/html/index.html> [Aufgerufen am 08.07.2016].
- [4] KBV. 2016. Einheitlicher Bewertungsmaßstab. Stand: 3. Quartal 2016. Verfügbar: http://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_3_Quartal_2016.pdf [Aufgerufen am 24.06.2016].
- [5] Leitlinienprogramm Onkologie. 2014. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 1.1. Verfügbar: http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-007OL1_S3_KRK_2014-08.pdf [Aufgerufen am 31.07.2015].
- [6] Mayer, R. J., Van Cutsem, E., Falcone, A., et al. 2015. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *The New England journal of medicine*, 372, 1909-19.
- [7] Servier Deutschland GmbH. 2016a. Fachinformation Lonsurf®, Stand April 2016.
- [8] Servier Deutschland GmbH. 2016b. Eigene Berechnung: Körperoberfläche für Altersgruppe > 55 Jahre, basierend auf Angaben des Mikrozensus.
- [9] Statistisches Bundesamt. 2014. Mikrozensus 2013 - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung. Verfügbar: <https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?blob=publicationFile> [Aufgerufen am 26.01.2016].

- [10] 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.
- [11] Taiho Pharmaceutical. 2011. Placebo-Controlled, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Phase II Study of TAS-102 in Patients with Unresectable Advanced or Recurrent Colorectal Cancer Who Have Had 2 or More Chemotherapy Regimens and Who Are Refractory or Intolerant to Fluoropyrimidine, Irinotecan, and Oxaliplatin. J003-10040030 Clinical Study Report.
- [12] Van Cutsem, E., Cervantes, A., Adam, R., et al. 2016. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*.
- [13] WIdO. 2016. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Verfügbar:
<http://www.dimdi.de/dynamic/de/klassi/downloadcenter/atcddd/version2016/atc-ddd-amtlich-2016.pdf> [Aufgerufen am 11.02.2016].

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Fachinformation von Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf[®]) benennt die folgenden Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Servier Deutschland GmbH, 2016):

Anforderungen an die Diagnostik und Qualifikation des medizinischen Personals

Lonsurf[®] sollte nur von Ärzten verschrieben werden, die Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien haben. Darüber hinaus bestehen keine weiteren Anforderungen an die Diagnostik und Qualifikation des medizinischen Personals.

Anforderungen an die Infrastruktur

Aus der Fach- und Gebrauchsinformation ergeben sich keine besonderen Anforderungen an die Infrastruktur.

Anforderungen an die Anwendung und Behandlungsdauer

Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis Lonsurf[®] bei Erwachsenen beträgt 35 mg/m²/Dosis zweimal täglich oral an Tag 1–5 und Tag 8–12 von jedem 28-Tagezyklus gegeben, solange ein Nutzen beobachtet wird oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität. Die Dosierung wird anhand der Körperoberfläche (KOF) berechnet. Die Dosierung muss auf den am nächsten gelegenen 5 mg-Schritt gerundet werden. Die Dosierung darf 80 mg/Dosis nicht überschreiten. Wenn eine Dosis versäumt oder ausgelassen wurde, darf der Patient die versäumte Dosis nicht nachholen.

Tabelle 3-22 zeigt die nach der Körperoberfläche berechnete Anfangsdosis.

Tabelle 3-22: Berechnung der Anfangsdosis nach der Körperoberfläche

Anfangsdosis	KOF [m ²]	Dosis in mg (2x täglich)	Tabletten pro Dosis		Tagesdosis (mg)
			15 mg	20 mg	
35 mg/m ²	<1,07	35	1	1	70
	1,07-1,22	40	0	2	80
	1,23-1,37	45	3	0	90
	1,38-1,52	50	2	1	100
	1,53-1,68	55	1	2	110
	1,69-1,83	60	0	3	120
	1,84-1,98	65	3	1	130
	1,99-2,14	70	2	2	140
	2,15-2,29	75	1	3	150
	≥2,30	80	0	4	160

Quelle: (Servier Deutschland GmbH, 2016)

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

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Eine Anpassung der Anfangsdosis wird bei Patienten mit leichter bis moderater Nierenfunktionsstörung nicht empfohlen. Die Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz wird nicht empfohlen, da keine Daten für diese Patienten vorliegen.

Eingeschränkte Leberfunktion

Eine Anpassung der Anfangsdosis wird bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung nicht empfohlen. Die Anwendung bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung wird nicht empfohlen, da keine Daten für diese Patienten vorliegen

Ältere Patienten

Bei Patienten ≥ 65 Jahre ist keine Anpassung der Anfangsdosis erforderlich. Zur Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten über 75 Jahren liegen nur begrenzt Daten vor.

Anwendung bei Kindern

Es gibt im Anwendungsgebiet metastasiertes KRK keinen relevanten Nutzen von Lonsurf[®] bei Kindern und Jugendlichen.

Ethnische Unterschiede

Eine Anpassung der Anfangsdosis aufgrund der ethnischen Herkunft des Patienten ist nicht erforderlich. Über die Anwendung von Lonsurf[®] bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe/afroamerikanischen Patienten liegen nur begrenzt Daten vor. Jedoch gibt es keine biologische Grundlage, die auf einen Unterschied zwischen dieser Patientengruppe und der Gesamtbevölkerung schließen ließe.

Art der Anwendung

Lonsurf[®] ist zum Einnehmen. Die Tabletten sind mit einem Glas Wasser innerhalb einer Stunde nach den Mahlzeiten am Morgen und am Abend einzunehmen.

Gegenanzeigen

Bei einer Überempfindlichkeit gegenüber den wirksamen Substanzen oder einen der sonstigen Bestandteile darf Lonsurf[®] nicht eingenommen werden.

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Knochenmarkssuppression

Lonsurf[®] verursacht einen Anstieg in der Häufigkeit von Myelosuppression, einschließlich Anämie, Neutropenie, Leukopenie und Thrombozytopenie. Um die Toxizität zu überwachen, muss ein Gesamtblutbild vor dem Beginn der Therapie und nach Bedarf erstellt werden, zumindest jedoch vor jedem Behandlungszyklus.

Die Behandlung darf nicht begonnen werden, wenn die absolute Anzahl der neutrophilen Granulozyten $<1,5 \times 10^9/l$ ist, wenn die Thrombozytenzahl $<75 \times 10^9/l$ ist oder wenn der Patient eine noch bestehende Grad 3 oder 4 nicht-hämatologische, klinisch relevante Toxizität von vorausgegangenen Therapien aufweist. Nach Behandlung mit Lonsurf[®] wurden schwerwiegende Infektionen berichtet). Da die meisten Fälle im Zusammenhang mit einer Knochenmarkssuppression berichtet wurden, muss der Allgemeinzustand des Patienten engmaschig überwacht und, wenn klinisch angezeigt, geeignete Maßnahmen wie antimikrobielle Substanzen und ein Granulozyten- Kolonie-stimulierender Faktor (G-CSF)

angewendet werden. In der RECURSE-Studie erhielten 9,4% der Patienten in der Lonsurf[®]-Gruppe G-CSF, meist aus therapeutischen Gründen.

Gastrointestinale Toxizität

Lonsurf[®] verursachte einen Anstieg der Häufigkeit gastrointestinaler Toxizität, einschließlich Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe. Patienten mit Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe und anderen gastrointestinalen Toxizitäten sollten sorgfältig überwacht werden und anti-emetische, anti-diarrhoische und andere Maßnahmen wie eine Flüssigkeits-/Elektrolyt-Ersatztherapie sollten, wenn klinisch angezeigt, angewendet werden. Änderungen der Dosis (Verzögerung und/oder Reduktion) sollten je nach Notwendigkeit durchgeführt werden.

Nierenfunktionsstörung

Die Anwendung von Lonsurf[®] bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance [Cl_{Kr}] <30 ml/min bzw. bei erforderlicher Dialyse) wird nicht empfohlen, da Lonsurf[®] bei diesen Patienten nicht untersucht wurde.

Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung sollten häufiger hinsichtlich hämatologischer Toxizität kontrolliert werden.

Leberfunktionsstörung

Die Anwendung von Lonsurf[®] bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung (National Cancer Institute [NCI] Kriterien Gruppe C und D) wird nicht empfohlen, da Lonsurf[®] bei diesen Patienten nicht untersucht wurde.

Proteinurie

Es wird empfohlen vor und während der Behandlung den Urin mittels Teststreifen bezüglich einer Proteinurie zu kontrollieren.

Lactose-Intoleranz

Lonsurf[®] enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In vitro-Studien zeigten, dass Trifluridin, Tipiracil-Hydrochlorid und 5-[Trifluoromethyl]uracil (FTY) die Aktivität von humanen Cytochrom P450 (CYP)-Isoenzymen nicht inhibieren. Eine Auswertung von *in vitro*-Daten zeigte, dass Trifluridin und FTY keinen induzierenden Effekt auf CYP-Isoenzyme haben. Eine induzierende Wirkung von Tipiracil auf humane CYP-Isoenzyme kann nicht ausgeschlossen werden.

In vitro-Studien zeigten, dass Trifluridin ein Substrat der Nukleosid-Transporter CNT1, ENT1 und ENT2 ist. Daher ist bei Anwendung von Arzneimitteln, die mit diesen Transportproteinen interagieren, Vorsicht geboten. Tipiracil-Hydrochlorid ist ein Substrat von OCT2 und

MATE1. Daher könnte die Konzentration bei gleichzeitiger Gabe von Lonsurf[®] und OTC2- oder MATE1-Inhibitoren erhöht sein.

Bei der Anwendung von Arzneimitteln, die den humanen Thymidin-Kinase-Substraten angehören, z. B. Zidovudin, ist Vorsicht geboten. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Lonsurf[®] können diese Arzneimittel mit dem Effektor Trifluridin um die Aktivierung durch die Thymidin-Kinase konkurrieren. Achten Sie daher bei der Anwendung auf eine möglicherweise verminderte Wirksamkeit von antiviralen Arzneimitteln, die zu den humanen Thymidin-Kinase-Substraten gehören, und ziehen Sie alternative antivirale Arzneimittel in Betracht, die keine Thymidin- Kinase-Substrate sind, wie z. B. Lamivudin, Zalcitabin, Didanosin und Abacavir.

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

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Ergebnisse aus Tierexperimenten ergaben, dass Trifluridin eine Schädigung des Fötus verursachen kann, wenn es bei schwangeren Frauen angewendet wird. Frauen sollen während der Einnahme von Lonsurf[®] und bis zu 6 Monate nach Behandlungsende eine Schwangerschaft vermeiden. Daher müssen Frauen im gebärfähigen Alter sehr zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden während sie Lonsurf[®] einnehmen und bis zu 6 Monate nach Behandlungsende. Derzeit ist nicht bekannt, ob Lonsurf[®] die Wirksamkeit von hormonellen Kontrazeptiva herabsetzt. Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva anwenden, sollen daher zusätzlich eine Barrieremethode zur Empfängnisverhütung verwenden. Männer mit einer Partnerin im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Lonsurf[®] und bis zu 6 Monate nach Behandlungsende zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Lonsurf[®] bei Schwangeren vor. Aufgrund des Wirkmechanismus besteht der Verdacht, dass eine Anwendung von Trifluridin während der Schwangerschaft angeborene Fehlbildungen auslösen kann. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt. Lonsurf[®] darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Lonsurf[®] aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Lonsurf[®] oder seine Metabolite in die Muttermilch übergehen. Tierexperimentelle Studien zeigten, dass Trifluridin, Tipiracil-Hydrochlorid und/oder ihre Metabolite in die Milch übergehen. Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit Lonsurf[®] unterbrochen werden.

Fertilität

Es sind keine Daten über die Auswirkung von Lonsurf[®] auf die menschliche Fertilität verfügbar. Ergebnisse aus tierexperimentellen Studien ergaben keinen Hinweis auf einen Einfluss von Lonsurf[®] auf die männliche oder weibliche Fertilität.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Lonsurf[®] hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Ermüdung, Schwindel oder Unwohlsein können während der Behandlung auftreten.

Weitere ausführliche Informationen sind der Fach- und Gebrauchsinformation von Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf[®]) in der jeweils gültigen Fassung zu entnehmen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Lonsurf[®] unterliegt der Verschreibungspflicht und sollte nur von Ärzten verschrieben werden, die Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien haben (EMA, 2016a; Servier Deutschland GmbH, 2016).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es wurde kein Annex IV des EPAR erstellt (EMA, 2016a).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der Risk-Management-Plan zu Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) enthält Informationen zu Sicherheitsbedenken, die im Zusammenhang mit einer Anwendung von Lonsurf® identifiziert worden sind, und führt die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung auf. Diese sind im EPAR veröffentlicht (EMA, 2016b). Tabelle 3-23 gibt einen Überblick über die wichtigen identifizierten Risiken, wichtigen potentiellen Risiken und wichtigen fehlenden Informationen.

Tabelle 3-23: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken

Wichtige identifizierte Risiken	Knochenmarkssuppression Gastrointestinale Symptome (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe) Infektionen Anwendung bei Patienten mit mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion
Wichtige potentielle Risiken	Entwicklungstoxizität / Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit
Wichtige fehlende Informationen	Anwendung bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion Anwendung bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion Anwendung bei Patienten mit Herzerkrankungen Anwendung bei Patienten in schlechterem Zustand als ECOG 0-1
Quelle: (EMA, 2016b)	

Die geplanten (routinemäßigen und zusätzlichen) Maßnahmen zur Risikominimierung, die sich aus diesen Sicherheitsbedenken ergeben, sind in Tabelle 3-24 aufgeführt.

Tabelle 3-24: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Knochenmarkssuppression	Kennzeichnung in der Fachinformation: <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2 (empfohlene Dosisanpassung) • Abschnitt 4.4 • Abschnitt 4.8 Verschreibungspflicht Anwendung beschränkt auf Ärzte, die Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien haben	Keine
Gastrointestinale Symptome (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe)	Kennzeichnung in der Fachinformation: <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.4 • Abschnitt 4.8 Verschreibungspflicht Anwendung beschränkt auf Ärzte, die Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien haben	Keine
Infektionen	Kennzeichnung in der Fachinformation: <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.2 (empfohlene Dosisanpassung) • Abschnitt 4.4 • Abschnitt 4.8 • Verschreibungspflicht Anwendung beschränkt auf Ärzte, die Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien haben	Keine
Anwendung bei Patienten mit mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion	Kennzeichnung in der Fachinformation: <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.4 • Abschnitt 5.2 Verschreibungspflicht Anwendung beschränkt auf Ärzte, die Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien haben	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige potentielle Risiken		
Entwicklungstoxizität / Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit	Kennzeichnung in der Fachinformation: <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.4 • Abschnitt 5.3 Verschreibungspflicht Anwendung beschränkt auf Ärzte, die Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien haben	Keine
Wichtige fehlende Informationen		
Anwendung bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Einschränkung der Leberfunktion	Kennzeichnung in der Fachinformation: <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.4 • Abschnitt 5.2 Verschreibungspflicht Anwendung beschränkt auf Ärzte, die Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien haben	Keine
Anwendung bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion	Kennzeichnung in der Fachinformation: <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 4.4 • Abschnitt 5.2 Verschreibungspflicht Anwendung beschränkt auf Ärzte, die Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien haben	Keine
Anwendung bei Patienten mit Herzerkrankungen	Verschreibungspflicht Anwendung beschränkt auf Ärzte, die Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien haben	Keine
Anwendung bei Patienten in schlechterem Zustand als ECOG 0-1	Kennzeichnung in der Fachinformation: <ul style="list-style-type: none"> • Abschnitt 5.1 Verschreibungspflicht Anwendung beschränkt auf Ärzte, die Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien haben	Keine
Quelle: (EMA, 2016b)		

Tabelle 3-25: Laufende und geplante Studien des Pharmakovigilanzplans nach Zulassung

Studie/Aktivität Typ, Titel und Kategorie (1-3)	Ziele	Adressierte Sicherheits- bedenken	Status (geplant, laufend)	Datum für Einreichung des Interim- oder finalen Berichts (geplant oder tatsächlich)
TO-TAS-102-107 A phase I, open-label study to evaluate the safety, tolerability, and of TAS-102 in patients with advanced solid tumours and varying degrees of renal impairment. Kategorie 3	Vergleich des PK-Profils und Evaluation der Sicherheit und Verträglichkeit von TAS-102 bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren (außer Brustkrebs). PK-Parameter werden zwischen Patienten mit normaler Nierenfunktion und Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion verglichen werden. Der erste Studienteil wird gefolgt werden von einer Verlängerung zur weitergehenden Evaluierung von Sicherheit und Verträglichkeit von TAS-102 in dieser Patientenpopulation.	Sicherheit bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	laufend	Dezember 2017
TO-TAS-102-106 A phase I, open-label study to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of TAS-102 in patients with advanced solid tumours and varying degrees	Vergleich des Plasma-PK-Profils von TAS-102 (TFD, TFY und TPI) bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren and unterschiedlichem Ausmaß an Leberfunktionseinschränkung, um den Einfluss einer Leberfunktionseinschränkung auf das PK-Profil von TAS-102 (FTD und TPI) und TFY	Sicherheit bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	laufend	finaler Bericht Dezember 2017

Studie/Aktivität Typ, Titel und Kategorie (1-3)	Ziele	Adressierte Sicherheits- bedenken	Status (geplant, laufend)	Datum für Einreichung des Interim- oder finalen Berichts (geplant oder tatsächlich)
of hepatic impairment. Kategorie 3	(dem Hauptmetaboliten von FTD) zu evaluieren. Ein exploratorisches Ziel (Zyklus 2 und darüber hinaus) ist die Evaluierung der Sicherheit und Verträglichkeit von TAS-102 bei Patienten mit fortge-schrittenen soliden Tumoren und unter-schiedlichem Ausmaß an Leberfunktionsein- schränkung in Zyklus 2 und darüber hinaus.			
PK: Pharmakokinetik; TFD: Trifluridin, TFY: 5-Trifluoromethyluracil; TPI: Tipiracil Quelle: (EMA, 2016b)				

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es liegen außer den bereits genannten keine weiteren Anforderungen vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben in Abschnitt 3.4.1 wurden der Fach- und Gebrauchsinformation von Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf[®]) entnommen. Informationen zu den Bedingungen für das Inverkehrbringen (Abschnitt 3.4.2), den Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels (Abschnitt 3.4.3) und die Angaben in Abschnitt 3.4.4 entstammen dem EPAR sowie der Fach- und Gebrauchsinformation von Lonsurf[®].

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- [1] EMA. 2016a. Lonsurf: EPAR - Product Information. Verfügbar: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003897/WC500206246.pdf [Aufgerufen am 07.07.2016].
- [2] EMA. 2016b. Assessment Report Lonsurf vom 25. Februar 2016. EMA/CHMP/287846/2016. Verfügbar: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003897/WC500206248.pdf [Aufgerufen am 13.05.2016].
- [3] Servier Deutschland GmbH. 2016. Fachinformation Lonsurf[®], Stand April 2016.