

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf[®])

Servier Deutschland GmbH

Modul 4 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

**Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen**

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	11
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	13
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	14
4.2 Methodik.....	24
4.2.1 Fragestellung.....	24
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	27
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	29
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	29
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	30
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	31
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	32
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	32
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	34
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	34
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	35
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	39
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	41
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	42
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	44
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	46
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	46
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	46
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	46
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	47
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	49
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	50
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	52
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	60
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	61
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	62
4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben - RCT.....	63
4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben – RCT.....	69
4.3.1.3.1.3 Tumorbewertung – RCT.....	76
4.3.1.3.1.4 Zeit bis zum Therapieversagen – RCT.....	83
4.3.1.3.1.5 Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-Performance Status ≥ 2 – RCT.....	87

4.3.1.3.1.6	Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	93
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	114
4.3.1.3.2.1	Präspezifizierte Subgruppen für Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben auf Basis der Einzelstudien.....	115
4.3.1.3.2.1.1	Gesamtüberleben – RCT	115
4.3.1.3.2.1.2	Progressionsfreies Überleben – RCT	120
4.3.1.3.2.2	Post-hoc-Subgruppen nach Möglichkeit auf Basis der Meta- Analyse	124
4.3.1.3.2.2.1	Gesamtüberleben – RCT	126
4.3.1.3.2.2.2	Progressionsfreies Überleben – RCT	128
4.3.1.3.2.2.3	Tumorbewertung – RCT.....	130
4.3.1.3.2.2.4	Zeit bis zum Therapieversagen – RCT.....	131
4.3.1.3.2.2.5	Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥ 2 – RCT.....	132
4.3.1.3.2.2.6	Unerwünschte Ereignisse – RCT.....	133
4.3.1.3.2.3	Weitere Post-hoc-Subgruppenanalysen: Alter (Trennpunkt 70 Jahre)	139
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	150
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	155
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	155
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	155
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	155
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	156
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	156
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	158
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	159
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	159
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	159
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	160
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	160
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	161
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	162
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	162
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	162
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	162
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	162
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	163
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	163
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	164
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	164
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	164
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	176
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	176

4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	176
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	176
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	177
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	177
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien.....	178
4.7	Referenzliste.....	178
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		183
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....		187
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		189
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....		190
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		199
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		221

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen	15
Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen	28
Tabelle 4-3: Klassifizierung des physischen Zustands von Patienten anhand des ECOG-PS	38
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	47
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	47
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	50
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	51
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	53
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
Tabelle 4-13: Charakteristika der im Härtefallprogramm eingeschlossenen Patienten (Stichtag 11.06.2016)	60
Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	61
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	62
Tabelle 4-16: Operationalisierung von Gesamtüberleben.....	63
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
Tabelle 4-18: Ergebnisse für das Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
Tabelle 4-19: Operationalisierung von progressionsfreies Überleben.....	69
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70

Tabelle 4-21: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
Tabelle 4-22: Operationalisierung von Gesamtansprechrates (ORR), Krankheitskontrollrate (DCR) und Dauer des Ansprechens (DOR)	77
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tumorbewertung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	78
Tabelle 4-24: Ergebnisse für Tumorbewertung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	79
Tabelle 4-25: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-26: Operationalisierung von Zeit bis zum Therapieversagen	83
Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zum Therapieversagen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	84
Tabelle 4-28: Ergebnisse für Zeit bis zum Therapieversagen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	85
Tabelle 4-29: Operationalisierung von Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥ 2	88
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥ 2 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88
Tabelle 4-31: Ergebnisse für Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥ 2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-32: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse	93
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	94
Tabelle 4-34: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses (zeitadjustierte Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-35: Übersicht der durchgeführten Interaktionstests auf Basis der Meta-Analyse..	126
Tabelle 4-36: Subgruppenergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	127
Tabelle 4-37: Subgruppenergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	129
Tabelle 4-38: Subgruppenergebnisse für Tumorbewertung (Krankheitskontrollrate) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	131
Tabelle 4-39: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum Therapieversagen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	132
Tabelle 4-40: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	133
Tabelle 4-41: Übersicht der durchgeführten Interaktionstests	139
Tabelle 4-42: Subgruppenergebnisse nach Alter (Trennpunkt 70 Jahre) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Time-to-Event Endpunkte).....	140

Tabelle 4-43: Subgruppenergebnisse nach Alter (Trennpunkt 70 Jahre) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Endpunkte).....	146
Tabelle 4-44: Subgruppenergebnisse nach Alter für Gesamtüberleben aus RCT RECOURSE mit dem zu bewertenden Arzneimittel	148
Tabelle 4-45: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	156
Tabelle 4-46: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	156
Tabelle 4-47: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	157
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	157
Tabelle 4-49: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	158
Tabelle 4-50: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	160
Tabelle 4-51: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	160
Tabelle 4-52: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	161
Tabelle 4-53: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	163
Tabelle 4-54: Ausmaß des Zusatznutzens von Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC auf Endpunktebene	166
Tabelle 4-55: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	176
Tabelle 4-56: Liste der eingeschlossenen Studien - verwendete Quellen im Dossier	178
Tabelle 4-57 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie RECOURSE	200
Tabelle 4-58 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie J003.....	212
Tabelle 4-59 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie RECOURSE.....	222
Tabelle 4-60 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie J003	230

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	49
Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben aus RCT RECURSE (ITT-Population, primäre Analyse).....	67
Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben aus RCT RECURSE (ITT-Population, Update Cut-off 08.10.2014)	67
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben aus RCT J003 (ITT-Population) ...	68
Abbildung 4-5: Meta-Analyse für Gesamtüberleben aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC	68
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Plot für Progressionsfreies Überleben aus RCT RECURSE (ITT-Population)	73
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Plot für Progressionsfreies Überleben aus RCT RECURSE (ITT-Population, Update Cut-off 08.10.2014)	74
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Plot für Progressionsfreies Überleben aus RCT J003 (ITT-Population)	75
Abbildung 4-9: Meta-Analyse für Progressionsfreies Überleben aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC.....	75
Abbildung 4-10: Meta-Analyse für Gesamtansprechrates aus RCT (OR); Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC.....	82
Abbildung 4-11: Meta-Analyse für Gesamtansprechrates aus RCT (RR); Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC.....	82
Abbildung 4-12: Meta-Analyse für Krankheitskontrollrate aus RCT (OR); Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC.....	82
Abbildung 4-13: Meta-Analyse für Krankheitskontrollrate aus RCT (RR); Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC.....	82
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum Therapieversagen aus RCT RECURSE (ITT-Population)	86
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum Therapieversagen aus RCT J003 (ITT-Population)	86
Abbildung 4-16: Meta-Analyse für Zeit bis zum Therapieversagen aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC.....	87
Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥ 2 aus RCT RECURSE (ITT-Population).....	90
Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥ 2 aus RCT RECURSE (ITT-Population, Update Cut-off 08.10.2014)	91
Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥ 2 aus RCT J003 (ITT-Population)	92

Abbildung 4-20: Meta-Analyse für Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥ 2 aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC.....	92
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aus RCT RECURSE (ITT-Population).....	98
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis aus RCT RECURSE (ITT-Population).....	98
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥ 3 aus RCT RECURSE (ITT-Population).....	99
Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum Studienabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses aus RCT RECURSE (ITT-Population).....	99
Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum Tod aufgrund eines unerwünschten Ereignisses aus RCT RECURSE (ITT-Population).....	100
Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis im Zusammenhang mit hepatobiliären Abnormalitäten aus RCT RECURSE (ITT-Population).....	100
Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis im Zusammenhang mit renalen Abnormalitäten aus RCT RECURSE (ITT-Population).....	101
Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis im Zusammenhang mit hämatologischen Störungen aus RCT RECURSE (ITT-Population). 101	101
Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten infektionsbedingten unerwünschten Ereignis aus RCT RECURSE (ITT-Population).....	102
Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aus RCT J003 (ITT-Population).....	104
Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis aus RCT J003 (ITT-Population).....	104
Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥ 3 aus RCT J003 (ITT-Population).....	105
Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum Studienabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses aus RCT J003 (ITT-Population).....	105
Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum Tod aufgrund eines unerwünschten Ereignisses aus RCT J003 (ITT-Population).....	106
Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis im Zusammenhang mit hepatobiliären Abnormalitäten aus RCT J003 (ITT-Population).....	106
Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis im Zusammenhang mit renalen Abnormalitäten aus RCT J003 (ITT-Population).....	107
Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis im Zusammenhang mit hämatologischen Störungen aus RCT J003 (ITT-Population).....	107
Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten infektionsbedingten unerwünschten Ereignis aus RCT J003 (ITT-Population).....	108
Abbildung 4-39: Meta-Analyse für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC.....	108

Abbildung 4-40: Meta-Analyse für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC	109
Abbildung 4-41: Meta-Analyse für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥ 3 aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC.....	109
Abbildung 4-42: Meta-Analyse für Zeit bis zum Studienabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC.....	110
Abbildung 4-43: Meta-Analyse für Zeit bis zum Tod aufgrund eines unerwünschten Ereignisses aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC	111
Abbildung 4-44: Meta-Analyse für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis im Zusammenhang mit hepatobiliären Abnormalitäten aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC	111
Abbildung 4-45: Meta-Analyse für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis im Zusammenhang mit renalen Abnormalitäten aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC	112
Abbildung 4-46: Meta-Analyse für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis im Zusammenhang mit hämatologischen Störungen aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC	112
Abbildung 4-47: Meta-Analyse für Zeit bis zum ersten infektionsbedingten unerwünschten Ereignis aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC.....	113
Abbildung 4-48: Forest-Plot der präspezifizierten Subgruppenanalysen für Gesamtüberleben aus Studie RECOURSE	117
Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben aus RCT RECOURSE stratifiziert nach Anzahl bisheriger Regime.....	118
Abbildung 4-50: Forest-Plot der präspezifizierten Subgruppenanalysen für Gesamtüberleben aus Studie J003.....	119
Abbildung 4-51: Forest-Plot der präspezifizierten Subgruppenanalysen für Progressionsfreies Überleben aus Studie RECOURSE	121
Abbildung 4-52: Forest-Plot der präspezifizierten Subgruppenanalysen für Progressionsfreies Überleben aus Studie J003.....	123
Abbildung 4-53: Forest-Plot für Gesamtüberleben stratifiziert nach KRAS-Status.....	128
Abbildung 4-54: Forest-Plot für progressionsfreies Überleben stratifiziert nach Geschlecht	129
Abbildung 4-55: Forest-Plot für progressionsfreies Überleben stratifiziert nach Region	130
Abbildung 4-56: Forest-Plot für Krankheitskontrollrate stratifiziert nach Geschlecht.....	131
Abbildung 4-57: Forest-Plot für Zeit bis zum Therapieversagen stratifiziert nach Region...	132
Abbildung 4-58: Forest-Plot für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis stratifiziert nach KRAS-Status (Studie J003)	135
Abbildung 4-59: Forest-Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥ 3 stratifiziert nach Geschlecht (Studie RECOURSE).....	136
Abbildung 4-60: Forest-Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥ 3 stratifiziert nach Geschlecht (Studie J003)	136

Abbildung 4-61: Forest-Plot für Zeit bis zum Studienabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses stratifiziert nach Alter (Trennpunkt 65 Jahre)	137
Abbildung 4-62: Forest-Plot für Zeit bis zum Tod aufgrund eines unerwünschten Ereignisses stratifiziert nach Alter (Trennpunkt 65 Jahre).....	138
Abbildung 4-63: Forest-Plot für Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Zeit bis zum Therapieversagen und Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥ 2 stratifiziert nach Alter (Trennpunkt 70 Jahre).....	143
Abbildung 4-64: Forest-Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis stratifiziert nach Alter (Trennpunkt 70 Jahre)	144
Abbildung 4-65: Forest-Plot für Gesamtansprechrates stratifiziert nach Alter (Trennpunkt 70 Jahre)	147
Abbildung 4-66: Forest-Plot für Krankheitskontrollrate stratifiziert nach Alter (Trennpunkt 70 Jahre)	147
Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben aus RCT RECOURSE (ITT-Population, Subgruppe <65 Jahre)	148
Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben aus RCT RECOURSE (ITT-Population, Subgruppe 65-74 Jahre)	149
Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben aus RCT RECOURSE (ITT-Population, Subgruppe ≥ 75 Jahre)	149
Abbildung 4-70 (Anhang): Patientenfluss für Studie RECOURSE.....	211
Abbildung 4-71 (Anhang): Patientenfluss für Studie J003	220

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AMG	Arzneimittelgesetz
AMHV	Arzneimittel-Härtefall-Verordnung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AT	All-treated
BSC	Best Supportive Care
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CUP	„Compassionate-use“-Programm
CR	Komplettes Ansprechen (Complete Response)
CRF	Case Report Form
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DCR	Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
DOR	Dauer des Ansprechens (Duration of Response)
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EG	Europäische Gemeinschaft
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor (epidermal growth factor)-Rezeptor
EMA	European Medicines Agency
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FEM	Modell mit festen Effekten ((Fixed Effect Model)
FOLFIRI	Folinsäure+Fluorouracil+Irinotecan
FOLFOX	Folinsäure+Fluorouracil+Oxaliplatin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	Hazard Ratio
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
IVRS	Interactive Voice Response System

IWRS	Interactive Web Response System
KI	Konfidenzintervall
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma viral oncogene homolog
KRK	Kolorektales Karzinom
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mKRK	Metastasiertes kolorektales Karzinom
MTC	Mixed Treatment Comparison
OR	Odds Ratio
ORR	Gesamtansprechrage (Overall Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PD	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)
PR	Progressive Krankheit (Progressive Disease)
PT	Bevorzugte Bezeichnungen (Preferred Terms)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
REM	Modell mit zufälligen Effekten (Random Effect Model)
RR	Relatives Risiko
SD	Stabile Erkrankung (Stable Disease)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklassen (System Organ Class)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTF	Zeit bis zum Therapieversagen (Time to Treatment Failure)
UE	Unerwünschtes Ereignis
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (vascular endothelial growth factor)
WHO	World Health Organization
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Gegenstand des vorliegenden Dokuments ist der medizinische Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf[®]) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) in der Behandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom, die 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 (EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor).

In dieser Indikation hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in einem Beratungsgespräch „Best Supportive Care“ (BSC) als zVT benannt. Darunter wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Datenquellen

Als Datenquellen für die Identifikation randomisierter kontrollierter Studien (RCTs) mit dem zu bewertenden Arzneimittel dienten firmeninterne Datenbanken von Servier sowie systematische Recherchen in den in der Dossievorgabe geforderten Literaturdatenbanken und Studienregistern. Eine systematische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken Embase, Medline und dem Cochrane Register of Controlled Trials durchgeführt. Des Weiteren wurden die Studienregister ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR), PharmNet.Bund und die International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) der Weltgesundheitsorganisation (WHO) durchsucht.

Als relevant in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden die beiden doppelblinden, placebokontrollierten Studien TPU-TAS-102-301 (RECOURSE) und J003-10040030 (*kurz: J003*).

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Eine Übersicht über die prädefinierten Ein-/Ausschlusskriterien zur Identifikation geeigneter Studien befindet sich in Tabelle 4-1.

Tabelle 4-1: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
Population	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom, die 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	Patienten < 18 Jahre; Patienten mit anderen Erkrankungen
Intervention	Kombinationstherapie mit Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf [®]), oral verabreicht Anfangsdosierung: 35 mg Trifluridin/m ² Körperoberfläche je Dosis Behandlungsdauer: Zwei Wochen lang 2x täglich an fünf Tagen die Woche gefolgt von zwei Tagen Pause, anschließend 14 Tage Pause (= ein Behandlungszyklus) Wiederholung des Zyklus alle vier Wochen bis zur Progression des Tumors oder bis zum Eintreten von inakzeptablen Toxizitäten	Andere Therapien; anderes Behandlungsschema
Vergleichstherapie	Best Supportive Care	Andere Vergleichstherapien
Endpunkte	Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet: Mortalität Gesamtüberleben (OS) Mortalität/Morbidität Progressionsfreies Überleben (PFS) Morbidität Tumorbewertung Gesamtansprechrates (ORR) Krankheitskontrollrate (DCR) Dauer des Ansprechens (DOR) Zeit bis zum Therapieversagen (TTF) Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥ 2 Unerwünschte Ereignisse (UE)	Keiner der genannten patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet
Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien (RCT)	Nicht-randomisierte Studien
Studiendauer	Keine Einschränkung	-
Publikationstyp	Vollpublikation, Studienbericht oder Ergebnisse in Registereinträgen verfügbar	Andere Publikationsarten (z. B. Kommentare, Kongressabstracts, Poster) bzw. keine Ergebnisse verfügbar
DCR: Krankheitskontrollrate; DOR: Dauer des Ansprechens; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor ; ORR: Gesamtansprechrates; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; RCT: Randomisierte kontrollierte Studien; TTF: Zeit bis zum Therapieversagen; UE: Unerwünschte Ereignisse; VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor		

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Zur Bewertung der hier diskutierten Studien wird das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene systematisch untersucht. Die in Anhang 4-F dargelegten Fragestellungen und Kriterien bildeten die Grundlage für die Bewertung des Verzerrungspotenzials. Da die Nutzenbewertung auf RCT beschränkt wurde, wird im Folgenden nur die für RCT relevante Methodik beschrieben.

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des behandelnden Arztes
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Die Bewertungen des Verzerrungspotenzials der Einzelstudien werden tabellarisch zusammengefasst. Gemäß Verfahrensordnung wird das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern. Für die Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wird analog verfahren. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ wird in der Bewertung berücksichtigt und nach Möglichkeit werden Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials für jede Studie und jeden Endpunkt (Operationalisierung) richtete sich nach den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-F.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Es wurden zwei Studien zur Nutzenbewertung herangezogen:

- TPU-TAS-102-301 (RECOURSE)
- J003-10040030 (*kurz: J003*)

Endpunkte

Folgende patientenrelevante Endpunkte wurden betrachtet:

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben war der primäre Endpunkt in den Studien RECOURSE und J003. Da keine statistische Heterogenität vorlag ($I^2=0\%$; $p=0,36$), wurden die Studienergebnisse quantitativ in einer Meta-Analyse zusammengefasst. Diese ermöglicht eine robuste Aussage mit hoher Aussagesicherheit für den Endpunkt Gesamtüberleben. Die Meta-Analyse zeigte analog zu den Einzelstudienresultaten einen statistisch signifikanten Vorteil der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber Placebo+BSC. Die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC führt zu einer signifikanten Reduktion des Risikos für Tod um 34% (Hazard Ratio [95%-Konfidenzintervall] (HR [95%-KI]): 0,66 [0,56; 0,77]).

Progressionsfreies Überleben

Die Tumorprogression wurde anhand der Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)-Kriterien (RECOURSE: RECIST Version 1.1 durch Prüfarzt, J003: RECIST Version 1.0 durch unabhängige radiologische Beurteilung) beurteilt. Für diese beiden Studien konnte eine Meta-Analyse durchgeführt werden (statistische Homogenität, $I^2=0\%$; $p=0,40$), womit die Aussagekraft gegenüber den Einzelstudien noch weiter erhöht wird. Die Meta-Analyse zeigte analog zu den Einzelstudienresultaten einen statistisch signifikanten Vorteil der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 0,47 [0,40; 0,55]). Das bedeutet eine signifikante Reduktion des Risikos für Progression oder Tod um 53% durch die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC.

Tumorbewertung

Analog zu den Einzelstudienresultaten zeigte die Meta-Analyse zur Gesamtansprechrate keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (Odds Ratio (OR) [95%-KI]: 3,11 [0,54; 17,86]), wohingegen hinsichtlich der Krankheitskontrollrate ein Vorteil der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber Placebo+BSC (OR [95%-KI]: 4,33 [3,06; 6,13]) bei homogener Datenlage (Gesamtansprechrate: $I^2=0\%$; $p=0,61$, Krankheitskontrollrate: $I^2=0\%$; $p=0,33$) besteht. Die Berechnungen des Relativen Risikos (RR) bestätigten diese Ergebnisse. Eine Betrachtung der Dauer des Ansprechens ist aufgrund der geringen Patientenzahlen nicht sinnvoll zu interpretieren.

Zeit bis zum Therapieversagen

Für die Studien RECURSE und J003 konnte für den Endpunkt Zeit bis zum Therapieversagen ebenfalls eine Meta-Analyse durchgeführt werden, da nur unbedeutende statistische Heterogenität der Daten vorlag ($I^2=29\%$; $p=0,23$). Mit einer Meta-Analyse liegt gegenüber den Einzelstudien Evidenz mit noch höherer Aussagekraft vor. Diese zeigt analog zu den Einzelstudienresultaten einen statistisch signifikanten Vorteil der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 0,47 [0,39; 0,57]). Das heißt, das Risiko für Progression, Therapieabbruch oder Tod ist unter einer Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber Placebo+BSC um 53% reduziert.

Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-Performance Status ≥ 2

Für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen eines Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) ≥ 2 konnte erneut eine Meta-Analyse durchgeführt werden (statistische Homogenität, $I^2=0\%$; $p=0,38$), womit die Aussagekraft gegenüber den Einzelstudien noch weiter erhöht wird. Die Meta-Analyse zeigte analog zu den Einzelstudienresultaten einen statistisch signifikanten Vorteil der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 0,64 [0,55; 0,75]). Das bedeutet eine signifikante Reduktion des Risikos für die Verschlechterung des physischen Zustandes auf einen ECOG-PS ≥ 2 um 36% durch die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC.

Unerwünschte Ereignisse

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren gastrointestinale Störungen, hämatologische Störungen und Fatigue. Aufgrund der unterschiedlich langen Beobachtungsdauer in Interventions- und Vergleichsgruppe wurden nicht die Raten an unerwünschten Ereignissen betrachtet, sondern jeweils die Zeit bis zum ersten Auftreten des betreffenden unerwünschten Ereignisses.

In beiden Studien war die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse hoch, wobei der Patientenanteil unter der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung (RECURSE 98,3%, J003 98,2%) gegenüber der Placebo+BSC-Behandlung (RECURSE 93,2%, J003 91,2%) noch etwas höher lag. Bei der Betrachtung der Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis zeigte die Meta-Analyse ein statistisch signifikant höheres Risiko unter der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 1,44 [1,25; 1,67]) bei homogener Datenlage ($I^2=0\%$; $p=0,5988$).

In der Studie RECURSE zeigte sich ein geringerer Anteil an Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen unter Trifluridin/Tipiracil+BSC im Vergleich zu Placebo+BSC (29,6% vs. 33,6%). Dagegen war in der Studie J003 der Patientenanteil unter Trifluridin/Tipiracil+BSC höher als unter Placebo+BSC (18,6% vs. 8,8%). Auch die Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis zeigte einen Hinweis auf Heterogenität der beiden Studien ($I^2=63,5\%$; $p=0,0979$). Da die Effektschätzer aus beiden Studien in entgegengesetzte Richtung zeigten, war ein Gesamtschätzer nicht sinnvoll interpretierbar. Während in der Studie J003 kein statistisch

signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt wurde (HR [95%-KI]: 1,67 [0,62; 4,52]), zeigte die Studie RECOURSE einen statistisch signifikanten Vorteil der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 0,70 [0,53; 0,91]). Die Zusatznutzenbewertung erfolgt somit auf Basis der Einzelstudien.

In beiden Studien war der Patientenanteil mit unerwünschten Ereignissen vom Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad ≥ 3 unter der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung höher als unter der Placebo+BSC-Behandlung (RECOURSE: 69,4% vs. 51,7%, J003: 69,0% vs. 15,8%). Die Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥ 3 zeigte eine heterogene Studienlage ($I^2=91,3\%$; $p=0,0007$). Da sich die Effektschätzer der beiden Studien in ihrem Ausmaß stark unterscheiden, ist ein Gesamtschätzer nicht sinnvoll interpretierbar. Die Zusatznutzenbewertung erfolgt somit auf Basis der Einzelstudien (RECOURSE: HR [95%-KI]: 1,44 [1,18; 1,77] bzw. J003: HR [95%-KI]: 5,00 [2,50; 9,98]).

In der Studie RECOURSE zeigte sich ein geringerer Anteil an Patienten mit Studienabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses unter Trifluridin/Tipiracil+BSC im Vergleich zu Placebo+BSC (10,3% vs. 13,6%). In der Studie J003 gab es dagegen insgesamt nur vier Patienten, die die Studie wegen eines unerwünschten Ereignisses abbrachen (Trifluridin/Tipiracil+BSC $n=3$ (2,7%) vs. Placebo+BSC $n=1$ (1,8%)). Die Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum Studienabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil unter der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 0,65 [0,42; 0,9983]) bei homogener Datenlage ($I^2=0\%$; $p=0,6997$). Somit war das Risiko für einen Studienabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses unter einer Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung im Vergleich zu Placebo+BSC um 35% reduziert.

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum Tod aufgrund eines unerwünschten Ereignisses wurde auf Basis des Peto-OR durchgeführt, da aufgrund der geringen Ereignisrate in der Studie J003 kein HR berechnet werden konnte. Dabei wurde ein Hinweis auf Heterogenität der beiden Studien ($I^2=48\%$; $p=0,1657$) festgestellt. Da die Effektschätzer aus beiden Studien in entgegengesetzte Richtung zeigen, ist ein Gesamtschätzer nicht sinnvoll interpretierbar. Für die Bewertung des Zusatznutzens werden Ergebnisse zu diesem Endpunkt aufgrund der Heterogenität nur aus der Studie RECOURSE herangezogen. Die Studie RECOURSE zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 0,21 [0,12; 0,40]).

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis im Zusammenhang mit hepatobiliären Abnormalitäten zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung und Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 0,79 [0,62; 1,01]) bei homogener Datenlage ($I^2=0\%$; $p=0,9298$).

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis im Zusammenhang mit renalen Abnormalitäten zeigte keinen statistisch signifikanten

Unterschied zwischen der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung und Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 1,14 [0,71; 1,83]) bei homogener Datenlage ($I^2=0\%$; $p=0,4292$).

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis im Zusammenhang mit hämatologischen Störungen zeigte ein statistisch signifikant höheres Risiko unter der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 6,46 [4,90; 8,51]) bei homogener Datenlage ($I^2=0\%$; $p=0,3765$).

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten infektionsbedingten unerwünschten Ereignis zeigte eine heterogene Studienlage ($I^2=86,4\%$; $p=0,0067$). Da sich die Effektschätzer der beiden Studien in ihrem Ausmaß stark unterscheiden, ist ein Gesamtschätzer nicht sinnvoll interpretierbar. Die Zusatznutzenbewertung erfolgt somit auf Basis der Einzelstudien, wobei in beiden Studien ein höheres Risiko unter der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber Placebo+BSC zu beobachten war (RECOURSE-Studie: HR [95%-KI]: 3,08 [2,42; 3,92] bzw. J003: HR [95%-KI]: 1,62 [1,08; 2,41]).

Zusammenfassung Unerwünschte Ereignisse

Das Sicherheitsprofil von Trifluridin/Tipiracil+BSC war in den beiden Studien konsistent und die Behandlung wurde von den bereits stark vorbehandelten Patienten insgesamt gut toleriert. Dies zeigt sich unter anderem in den positiven Ergebnissen hinsichtlich der Studienabbrüche. Auch hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und Todesfälle aufgrund unerwünschter Ereignisse zeigten sich keine Nachteile für eine Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC im Vergleich zu Placebo+BSC. Für die Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses vom CTCAE-Grad ≥ 3 lag ein signifikanter Nachteil vor, dessen Bedeutung jedoch vor dem Hintergrund des Vorteils bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zu hinterfragen ist.

Die häufigsten Nebenwirkungen waren gastrointestinale Störungen, hämatologische Störungen und Fatigue. Die Meta-Analysen der Studien RECOURSE und J003 zeigen analog dazu für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis im Zusammenhang mit hämatologischen Störungen und Zeit bis zum ersten infektionsbedingten unerwünschten Ereignis Nachteile durch die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC im Vergleich zu Placebo+BSC. Diese sind bei einem wirksamen antineoplastischen Medikament jedoch zu erwarten und können daher gezielt beobachtet und frühzeitig behandelt werden.

Subgruppen

Aus den Studien RECOURSE und J003 wurden die präspezifizierten Subgruppen auf Einzelstudienbasis berichtet. Auf Basis der Meta-Analyse der beiden Studien wurden post hoc die Subgruppen nach Geschlecht, Alter (Trennpunkt 65 Jahre), Region und Kirsten Rat Sarcoma viral oncogene homolog (KRAS)-Status für alle Endpunkte in Abschnitt 4.3.1.3.1 betrachtet. Zusätzlich wurde eine Analyse der Altersgruppen mit dem höheren Trennpunkt bei 70 Jahren durchgeführt, um die Konsistenz der Therapieeffekte bei älteren Patienten zu überprüfen und die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext zu beurteilen.

Insgesamt zeigte sich keine konsistente Subgruppe, die über mehrere Endpunkte hinweg auf eine relevante Effektmodifikation hinweisen würde. Die wenigen Interaktionen, die auch aufgrund von multiplem Testen aufgetreten sein können, rechtfertigen keine getrennte Zusatznutzenableitung einer bestimmten Subgruppe. Daher wird von konsistenten Ergebnissen ausgegangen und die Gesamtpopulation zur Ableitung des Zusatznutzens von Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC herangezogen werden.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Im Folgenden werden die Schlussfolgerungen für das Ausmaß des Zusatznutzens von Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf[®])+BSC gegenüber Placebo+BSC gemäß Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) zusammengefasst. Eine tabellarische Übersicht befindet sich in Tabelle 4-54.

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Overall Survival (OS) ergibt sich für die Gesamtpopulation ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen.

Progressionsfreies Überleben

Für den Endpunkt Progression Free Survival (PFS) liegt für die Gesamtpopulation ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen vor.

Tumorbewertung: Gesamtansprechrates

Ein Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtansprechrates in der Gesamtpopulation ist nicht belegt.

Tumorbewertung: Krankheitskontrollrate

Für den Endpunkt Krankheitskontrollrate liegt für die Gesamtpopulation ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen vor.

Zeit bis zum Therapieversagen

Für den Endpunkt Zeit bis zum Therapieversagen liegt für die Gesamtpopulation ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen vor.

Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥ 2

Für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥ 2 liegt ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen vor.

Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Nebenwirkungen einer Therapie können den Patienten physisch und psychisch belasten und somit zu einer Verschlechterung der Lebensqualität führen. In den Studien REOURSE und J003 wurden die Anteile an Patienten mit mindestens einem Ereignis je Behandlungsgruppe erhoben. Aufgrund unterschiedlich langer Beobachtungsdauern in Interventions- und Vergleichsgruppe wurde für die Nutzenbewertung der Endpunkt Zeit (ab

Verabreichung der ersten Studienmedikation) bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses post hoc analysiert.

Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis

Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis liegt ein Beleg für einen geringen Schaden vor.

Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis

Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis liegt anhand der Ergebnisse der Studie J003 kein größerer Schaden von Trifluridin/Tipiracil+BSC vor; anhand der Ergebnisse der Studie RECOURSE ergibt sich für die Gesamtpopulation ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥ 3

Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥ 3 ergibt sich anhand der Ergebnisse der Studie RECOURSE ein Hinweis auf einen geringen Schaden und anhand der Studie J003 ein Hinweis auf einen beträchtlichen Schaden von Trifluridin/Tipiracil+BSC.

Zeit bis zum Studienabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses

Für den Endpunkt Zeit bis zum Studienabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses liegt ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen in der Gesamtpopulation vor.

Zeit bis zum Tod aufgrund eines unerwünschten Ereignisses

Für den Endpunkt Zeit bis zum Tod aufgrund eines unerwünschten Ereignisses liegt anhand der Ergebnisse der Studie RECOURSE für die Gesamtpopulation ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC vor.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis im Zusammenhang mit hepatobiliären Abnormalitäten ergibt sich für die Gesamtpopulation kein größerer Schaden für die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC.

Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis im Zusammenhang mit renalen Abnormalitäten ergibt sich für die Gesamtpopulation kein größerer Schaden für die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC.

Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis im Zusammenhang mit hämatologischen Störungen liegt ein Beleg für einen beträchtlichen Schaden vor.

Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten infektionsbedingten unerwünschten Ereignis liegt anhand der Ergebnisse der Studie RECOURSE ein Hinweis auf einen beträchtlichen Schaden und anhand der Studie J003 ein Hinweis auf einen geringen Schaden für die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC vor.

Zusammenfassung

Die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf[®])+BSC bewirkte eine deutliche Verlängerung des Gesamtüberlebens. Beide Studien bestätigten einen Vorteil in der medianen Überlebensdauer von 1,8 bis 2,4 Monaten gegenüber der zVT. Eine solche Verlängerung ist angesichts der palliativen Behandlungssituation und der geringen Gesamtüberlebensdauer der Patienten von im Median etwa sechs Monaten auch klinisch relevant. Nach Durchlaufen verschiedener Therapieschemata und weiterem Progress der Erkrankung haben diese Patienten in der Regel nur noch eine geringe Lebenserwartung. Zudem sind lebensverlängernde Therapiemöglichkeiten, die für diese Behandlungssituation zugelassen und verfügbar sind, praktisch ausgeschöpft. Hier bietet Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf[®]) eine wirksame Behandlungsoption, die auch bei den Endpunkten PFS, Krankheitskontrollrate, Zeit bis zum Therapieversagen und Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS \geq 2 eine überzeugende Wirksamkeit zeigte.

Gleichzeitig erwies sich Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf[®])+BSC als relativ gut verträgliche Substanz, mit einem für die Substanzklasse typischen Sicherheitsprofil. Es zeigte sich ein erhöhtes Risiko für infektionsbedingte unerwünschte Ereignisse (UE) und UE aufgrund von hämatologischen Störungen. Nebenwirkungen waren im Allgemeinen durch Dosisreduktionen oder -verschiebungen und Begleitmedikation gut behandelbar. Insgesamt weist Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf[®])+BSC also ein gut beherrschbares Nebenwirkungsprofil auf, das im Hinblick auf die deutliche therapeutische Verbesserung akzeptabel ist.

Fazit

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

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

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Unter dem Begriff Darmkrebs versteht man im Allgemeinen Krebserkrankungen des Dickdarms und des Mastdarms, die unter der Bezeichnung kolorektales Karzinom (KRK) zusammengefasst werden. Das KRK ist in Deutschland die zweithäufigste Krebsart bei Frauen und die dritthäufigste bei Männern. Jährlich versterben in Deutschland ca. 25.000 Patienten an den Folgen des Darmkrebses (Robert Koch-Institut, 2015). Viele Karzinome werden erst in einem relativ späten Stadium diagnostiziert, ca. 25% sogar erst im weit fortgeschrittenen Stadium IV, in dem sich bereits Fernmetastasen gebildet haben (Van Cutsem et al., 2014). Die Mehrheit der Patienten im metastasierten Krankheitsstadium kommt für eine potenziell kurative Resektion nicht in Frage, so dass hier die Therapie eine palliative Zielsetzung verfolgt (Leitlinienprogramm Onkologie, 2014).

In der palliativen Behandlungssituation sind verschiedene Kombinations-Chemotherapie-Regime verfügbar. Diese basieren auf 5-Fluorouracil+Folinsäure in Kombination mit Oxaliplatin (FOLFOX) oder Irinotecan (FOLFIRI) und werden in der Regel mit einer Anti-EGFR-Therapie (Cetuximab, Panitumumab) oder einer Anti-VEGF-Therapie (Bevacizumab, Aflibercept) kombiniert (Leitlinienprogramm Onkologie, 2014). Nach Durchlaufen aller in Deutschland verfügbaren Therapieoptionen kommt bei weiterem Fortschreiten der Erkrankung momentan nur noch die Teilnahme an klinischen Studien oder aber „Best

Supportive Care“ für diese Patienten als Behandlungsalternativen in Frage (Leitlinienprogramm Onkologie, 2014). Für diese „austherapierten“ Patienten, die auf die gängigen Therapien aufgrund der Tumoresistenz nicht mehr ansprechen, besteht ein hoher therapeutischer Bedarf nach weiteren Therapieoptionen, die das Überleben der Patienten verlängern können. Diesen therapeutischen Bedarf deckt Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf[®]), dessen Zusatznutzen gegenüber der zVT Gegenstand des vorliegenden Dossiers ist.

Patientenpopulation

Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf[®]) ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom (KRR), 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).

Intervention

Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf[®]) ist ein Kombinationspräparat der Substanzen Trifluridin und Tipiracil im molaren Verhältnis von 1:0,5. Trifluridin ist der antineoplastische Wirkstoff in Lonsurf[®] und wird bei der Zellteilung anstelle des Nukleosids Thymidin in die DNA (Desoxyribonukleinsäure) eingebaut. Tipiracil hemmt den Abbau von Trifluridin und erhält damit die therapeutisch wirksame Konzentration von Trifluridin aufrecht.

Gemäß der Fachinformation wird Lonsurf[®] jeweils zwei Wochen lang an den ersten fünf Tagen der Woche zweimal täglich in einer Dosierung von 35 mg/m² Körperoberfläche eingenommen, gefolgt von zwei Wochen Pause. Ein Behandlungszyklus umfasst somit vier Wochen (Servier Deutschland GmbH, 2016).

Vergleichstherapie

Entsprechend dem Beratungsgespräch mit dem G-BA am 2.12.2015 ist die zVT „Best Supportive Care“ (BSC). Darunter wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und zur Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet (G-BA, 2015).

Endpunkte

Die Bewertung erfolgt anhand folgender patientenrelevanter Endpunkte:

Mortalität

- Gesamtüberleben

Mortalität/Morbidität

- Progressionsfreies Überleben

Morbidität

- Tumorbewertung:
 - Gesamtansprechrage
 - Krankheitskontrollrate
 - Dauer des Ansprechens
- Zeit bis zum Therapieversagen
- Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS \geq 2

Nebenwirkungen

- Unerwünschte Ereignisse

Studientypen

Die Nutzenbewertung erfolgt anhand von RCTs, da diese mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar.

Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
Population	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom, die 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	Patienten < 18 Jahre; Patienten mit anderen Erkrankungen
Intervention	Kombinationstherapie mit Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf [®]), oral verabreicht Anfangsdosierung: 35 mg Trifluridin/m ² Körperoberfläche je Dosis Behandlungsdauer: Zwei Wochen lang 2x täglich an fünf Tagen die Woche gefolgt von zwei Tagen Pause, anschließend 14 Tage Pause (= ein Behandlungszyklus) Wiederholung des Zyklus alle vier Wochen bis zur Progression des Tumors oder bis zum Eintreten von inakzeptablen Toxizitäten	Andere Therapien; anderes Behandlungsschema
Vergleichs-therapie	Best Supportive Care	Andere Vergleichstherapien
Endpunkte	Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet: Mortalität Gesamtüberleben (OS) Mortalität/Morbidität Progressionsfreies Überleben (PFS) Morbidität Tumorbewertung Gesamtansprechrates (ORR) Krankheitskontrollrate (DCR) Dauer des Ansprechens (DOR) Zeit bis zum Therapieversagen (TTF) Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥ 2 Unerwünschte Ereignisse (UE)	Keiner der genannten patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet
Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studien (RCT)	Nicht-randomisierte Studien
Studiendauer	Keine Einschränkung	-
Publikations- typ	Vollpublikation, Studienbericht oder Ergebnisse in Registereinträgen verfügbar	Andere Publikationsarten (z. B. Kommentare, Kongressabstracts, Poster) bzw. keine Ergebnisse verfügbar
DCR: Krankheitskontrollrate; DOR: Dauer des Ansprechens; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor ; ORR: Gesamtansprechrates; OS: Gesamtüberleben; PFS: Progressionsfreies Überleben; RCT: Randomisierte kontrollierte Studien; TTF: Zeit bis zum Therapieversagen; UE: Unerwünschte Ereignisse; VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor		

Die Einschlusskriterien zur Population und zur Intervention ergeben sich aus der Fachinformation für Lonsurf® (Servier Deutschland GmbH, 2016).

Die Vergleichstherapie ist entsprechend der Festlegung des G-BA „Best Supportive Care“. Darunter wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und zur Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet (G-BA, 2015).

Die genannten Endpunkte stellen in der Indikation mKRR etablierte patientenrelevante Endpunkte dar. Zur Begründung der Patientenrelevanz der Endpunkte im Einzelnen siehe Abschnitt 4.2.5.2.

Der Studientyp wird auf RCT eingeschränkt, da diese mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind.

Da die Behandlung gemäß Fachinformation so lange fortgesetzt wird, wie sie Wirkung zeigt und keine inakzeptable Toxizität mit sich bringt (Servier Deutschland GmbH, 2016), ist die Behandlungsdauer patientenindividuell. Eine Einschränkung hinsichtlich der Studiendauer wird daher nicht vorgenommen.

Es werden Studien eingeschlossen, deren Ergebnisse in Vollpublikationen, Studienberichten oder Registereinträgen berichtet werden. Ergebnisse in Kongressabstracts, Postern o. ä. haben meist vorläufigen Charakter, unterliegen keinem Peer Review und sind oft unvollständig. Diese Publikationstypen werden daher ausgeschlossen.

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die bibliografische Literaturrecherche wird über die Suchplattform Ovid in den Datenbanken Cochrane (Cochrane Central Register of Controlled Trials), Embase (Embase Classic+Embase) und Medline (Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE(R) and Ovid OLDMEDLINE(R)) durchgeführt. Für Embase und Medline wird der RCT-Filter nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity - verwendet (Wong et al., 2006). Generelle Einschränkungen (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen) werden nicht vorgenommen.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Suche in Studienregistern wird entsprechend den oben beschriebenen Vorgaben in den Registern [Clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), [ICTRP](http://www.who.int/trialsearch/), [EU-CTR](http://www.clinicaltrialsregister.eu) und [PharmNet.Bund](http://www.pharmnet-bund.de) durchgeführt. Generelle Einschränkungen (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen) werden nicht vorgenommen.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2 und 4.2.3.3 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die bei der bibliografischen Literaturrecherche und bei der Suche in Studienregistern identifizierten Treffer werden von zwei unabhängigen Personen anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Einschlusskriterien bewertet. Diskrepanzen werden durch Diskussion aufgelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Zur Bewertung der hier diskutierten Studien wird das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene systematisch untersucht. Die in Anhang 4-F dargelegten Fragestellungen und Kriterien bildeten die Grundlage für die Bewertung des Verzerrungspotenzials. Da die Nutzenbewertung auf RCT beschränkt wurde, wird im Folgenden nur die für RCT relevante Methodik beschrieben.

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des behandelnden Arztes
- Ergebnigesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnigesteuerte Berichterstattung

- Sonstige Aspekte

Die Bewertungen des Verzerrungspotenzials der Einzelstudien werden tabellarisch zusammengefasst. Gemäß Verfahrensordnung wird das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern. Für die Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wird analog verfahren. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ wird in der Bewertung berücksichtigt und nach Möglichkeit werden Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials für jede Studie und jeden Endpunkt (Operationalisierung) richtete sich nach den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-F.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Für alle bezüglich der gegebenen Fragestellung relevanten Studien werden Detailinformationen zu Design und Methodik extrahiert und im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben. Die Beschreibung erfolgt gemäß den Punkten 2b bis 14 des CONSORT-Statements (siehe Anhang 4-E). Der Patientenfluss wird gemäß CONSORT-Flow-Chart dargestellt.

¹ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

² Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

³ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Zur Charakterisierung der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien hinsichtlich der untersuchten Patientenpopulation werden sowohl demografische als auch krankheits-spezifische Daten betrachtet. Folgende Patientencharakteristika werden berücksichtigt:

- Alter
- Geschlecht
- ethnische Zugehörigkeit
- geografische Region
- ECOG-PS
- KRAS-Status
- Zeit seit Diagnose der ersten Metastase
- Anzahl vorhergehender systemischer antitumoraler Behandlungen
- Lokalisation des Primärtumors
- Histologie
- Anzahl Metastasen

Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte werden mittels der in den Studienberichten dargestellten Maßzahlen berichtet. Time-to-event-Endpunkte werden mittels Kaplan-Meier-Methode analysiert. Wenn diese berechenbar sind, werden mediane Überlebensdauern dargestellt. Als Effektschätzer für den Gruppenvergleich wird das HR mit dem entsprechenden 95%-KI unter Angabe des statistischen Modells und der eingeschlossenen Faktoren angegeben.

Für dichotome Endpunkte, wie z. B. die Ansprechrate, werden die beobachteten Häufigkeiten und Anteile berichtet. Als Effektschätzer für den Therapievergleich werden hier das OR, das RR und die Risikodifferenz (RD) berichtet. Soweit in den relevanten Studienberichten bzw. Publikationen verfügbar, werden adjustierte Schätzer verwendet. Andernfalls wird auf nicht-adjustierte Schätzer, z. T. aus eigener Berechnung, zurückgegriffen. Für die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden wegen der höheren quantitativen Ergebnissicherheit (Präzision) adjustierte Effektschätzer gegenüber nicht-adjustierten bevorzugt.

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf[®]) erfolgt mittels der folgenden patientenrelevanten Endpunkte:

- Gesamtüberleben
- Progressionsfreies Überleben
- Tumorbewertung
- Zeit bis zum Therapieversagen
- Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥ 2
- Unerwünschte Ereignisse

Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauern in den Studienarmen werden bei der Betrachtung unerwünschter Ereignisse zusätzlich zu den naiven Proportionen die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses mittels Überlebenszeitanalysen verglichen.

Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte

Gesamtüberleben(OS)

Das Gesamtüberleben, operationalisiert als Zeit zwischen Randomisierung und Tod aus jeglicher Ursache, stellt aufgrund seiner eindeutigen Definition und seiner zweifelsfreien Patientenrelevanz ein herausragendes Therapieziel in der Onkologie und den Goldstandard für den Nachweis des klinischen Nutzens einer Therapie dar (Pazdur, 2008; IQWiG, 2011). Es wird daher auch von Zulassungsbehörden als primärer Endpunkt in onkologischen Studien empfohlen (EMA, 2013).

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Das progressionsfreie Überleben wird im vorliegenden Dossier als Zeit zwischen Randomisierung und dem radiologisch bestätigten Fortschreiten der Erkrankung oder dem Tod aus jeglicher Ursache operationalisiert.

Um eine standardisierte und einheitliche Beurteilung des Tumors zu gewährleisten, wurde der internationale Standard der RECIST-Kriterien angewandt. In der Studie J003 wurde die Version 1.0 (Therasse et al., 2000), in der Studie RECOURSE die Version 1.1 (Eisenhauer et al., 2009) der RECIST-Kriterien verwendet.

Die Progression des Tumors hat in der Regel eine Verkürzung des Gesamtüberlebens, eine Verschlechterung des Befindens und eine Beeinträchtigung der Lebensqualität zur Folge. Die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens trägt darüber hinaus zu einer Verringerung der ständigen Angst vor einem Fortschreiten der Erkrankung und der damit verbundenen emotionalen Belastung bei. Eine ganze Reihe von Untersuchungen zeigt diesen direkten Zusammenhang des PFS mit dem Gesamtüberleben und der Lebensqualität sowohl beim mKRK als auch in anderen onkologischen Indikationen (Buyse et al., 2007; Siena et al., 2007; Thong et al., 2009).

Auch die Europäische Arzneimittelbehörde (EMA) betont den hohen Stellenwert des PFS und empfiehlt dieses alternativ zum OS als primären Endpunkt in onkologischen Studien (EMA, 2012; EMA, 2013).

Tumorbewertung

Zur Tumorbewertung werden die Gesamtansprechrates (ORR), die Krankheitskontrollrate (DCR) und die Dauer des Ansprechens (DOR) herangezogen.

Die Gesamtansprechrates ist operationalisiert als der Anteil der Patienten mit komplettem oder partiellem Ansprechen nach RECIST-Kriterien als bestes Gesamtansprechen. Die Krankheitskontrollrate umfasst zusätzlich dazu auch die Patienten mit stabiler Erkrankung als bestes Gesamtansprechen.

Für die ORR und DCR ist ein direkter Zusammenhang mit dem OS gezeigt worden (Buyse et al., 2000; Tang et al., 2007), ebenso ein Zusammenhang mit der Lebensqualität (Victorson et al., 2006). Daraus ergibt sich auch die Patientenrelevanz der Dauer des Ansprechens, die für alle Patienten, die ein komplettes oder partielles Ansprechen aufweisen, operationalisiert ist als die Zeit vom ersten kompletten oder partiellen Ansprechen bis zur Krankheitsprogression oder dem Tod aus jeglicher Ursache.

Zeit bis zum Therapieversagen (TTF)

Die Zeit bis zum Therapieversagen wird operationalisiert als Zeit zwischen Randomisierung und dem radiologisch bestätigten Fortschreiten der Erkrankung, dem Abbruch der Behandlung oder dem Tod aus jeglicher Ursache. Die Operationalisierung ähnelt der des PFS, daher gelten die o. g. Ausführungen zur Patientenrelevanz des PFS auch hierfür.

Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥ 2

Mit Hilfe des ECOG-PS lässt sich der physische Zustand von Krebspatienten beschreiben (Oken et al., 1982). Er dient der Quantifizierung des allgemeinen Wohlbefindens und der Fähigkeit, alltäglichen Aktivitäten nachzugehen. Auf Basis des ECOG-PS kann beurteilt werden, inwiefern die Erkrankung oder die Nebenwirkungen der Therapie das tägliche Leben des Patienten beeinträchtigen. Der ECOG-PS wird durch den behandelnden Arzt beurteilt und mittels einer Skala von 0 bis 5 eingestuft:

Tabelle 4-3: Klassifizierung des physischen Zustands von Patienten anhand des ECOG-PS

0	Normale, uneingeschränkte Aktivität wie vor der Erkrankung
1	Einschränkungen bei körperlich anstrengenden Tätigkeiten, aber gehfähig und in der Lage, leichte körperliche Arbeit zu verrichten, wie z. B. leichte Hausarbeit oder Büroarbeit
2	Gehfähig und in der Lage sich selbst zu versorgen, aber nicht arbeitsfähig. Kann mehr als 50% der Wachzeit aufstehen
3	Begrenzt in der Lage sich selbst zu versorgen; 50% oder mehr der Wachzeit an Bett oder Stuhl gebunden
4	Vollständig pflegebedürftig, keinerlei Selbstversorgung möglich; völlig an Bett oder Stuhl gebunden
5	Tod
Quelle: (Oken et al., 1982)	

Da sich für den ECOG-PS eine gute Übereinstimmung in der Beurteilung von Patienten durch mehrere Onkologen gezeigt hat, ist eine objektive Erhebung dieses Endpunkts möglich (Sorensen et al., 1993).

Veränderungen des ECOG-PS sind direkt patientenrelevant, da sie die Fähigkeit zu einem selbständigen und selbstbestimmten Leben beschreiben. Da die Patienten bei einem ECOG-PS ≥ 2 arbeitsunfähig sind, beschreibt das Erreichen eines ECOG-PS von 2 oder schlechter einen besonders gravierenden Einschnitt in das Leben des Patienten mit erheblichen negativen Auswirkungen auch auf seine soziale und finanzielle Situation.

Ein weiteres Kriterium für die direkte Patientenrelevanz des ECOG-PS ist seine in anderen Untersuchungen bestätigte Korrelation mit Instrumenten zur Lebensqualitätserhebung. Die ECOG-PS Einteilung wurde bereits im Rahmen der Validierung des heute in onkologischen Indikationen standardmäßig verwendeten Lebensqualitätsinstrumentes EORTC QLQ-C30 eingesetzt. Die meisten funktionellen und symptomorientierten Messparameter des QLQ-C30 zeigten hierbei deutliche Unterschiede zwischen Patientengruppen, unterteilt in die klinischen Performance-Stadien nach ECOG (Aaronson et al., 1993). Teckle et al. bestätigten 2011 die enge Korrelation der Ergebnisse des QLQ-C30 mit dem ECOG-Status (Teckle et al., 2011).

Unerwünschte Ereignisse

Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen dienen der Nutzen-Schadens-Abwägung einer Therapie (IQWiG, 2015). Die UE werden im vorliegenden Dossier wie folgt operationalisiert:

- Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis
- Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis
- Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Schweregrad ≥ 3
- Zeit bis zum Studienabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse
- Zeit bis zum Tod aufgrund eines unerwünschten Ereignisses
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse:
 - Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis im Zusammenhang mit hepatobiliären Abnormalitäten
 - Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis im Zusammenhang mit renalen Abnormalitäten
 - Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis im Zusammenhang mit hämatologischen Störungen
 - Zeit bis zum ersten infektionsbedingten unerwünschten Ereignis

Die Verringerung von Nebenwirkungen zählt zu den Aspekten der therapiebedingten Morbidität (IQWiG, 2015). Unerwünschte Nebenwirkungen einer Therapie können den Patienten physisch und psychisch belasten und somit zu einer Verschlechterung der Lebensqualität führen und sind daher direkt patientenrelevant.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁴ erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁵ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die Meta-Analyse ist ein statistisches Verfahren, um die Ergebnisse mehrerer Studien, die die gleiche Frage bearbeiten, quantitativ zu einem Ergebnis zusammenzufassen und dadurch die Aussagekraft (Genauigkeit der Effektschätzer) gegenüber Einzelstudien zu erhöhen. Sofern die Einzelstudien hinreichend ähnlich in ihrer Fragestellung, in ihren Populations- und Design-Charakteristika (vgl. Abschnitt 4.3.1.2.1, Bewertung der klinischen Heterogenität) und die zu kombinierenden Studienresultate für die einzelnen Endpunkte hinreichend homogen (Bewertung der Heterogenität auf Basis des Heterogenitätstests oder I^2 -Maß) sind, erfolgt die quantitative Zusammenfassung der Studienresultate durch eine Meta-Analyse. Die quantitative Untersuchung der statistischen Heterogenität erfolgt mithilfe eines statistischen Heterogenitätstests (Q-Statistik, p-Wert) und der Berechnung der I^2 -Statistik (Higgins et al.,

⁴ DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986;7(3):177-188.

⁵ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁶ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

2003). Um statistische Heterogenität festzustellen, wird ein Signifikanzlevel von 0,2 verwendet. Für die I^2 -Statistik gelten die im Cochrane Handbuch (Deeks, 2008) beschriebenen Grenzwerte für Heterogenität (>50% indiziert erhebliche Heterogenität). Ist die statistische Heterogenität nicht bedeutsam, d.h. $p > 0,2$ (Heterogenitätstest), so wird ein zusammenfassender Schätzer berechnet. Für den Fall, dass die Studien aufgrund klinischer Heterogenität einen zusammenfassenden Schätzer nicht sinnvoll interpretierbar erscheinen lassen, werden keine Meta-Analysen durchgeführt. In diesen Fällen werden die Resultate der patientenrelevanten Endpunkte, wie in der/den Einzelstudie(n) analysiert, dargestellt.

Die Meta-Analyse wird mithilfe der Software Review Manager (RevMan, Version 5.3), durchgeführt. Sofern verfügbar, werden primär die Resultate aus ITT-Analysen kombiniert und nach Möglichkeit adjustierte Werte gegenüber rohen Werten bevorzugt. Falls Effekt- oder Streuungsmaße der Einzelstudien nicht verfügbar sind, werden diese nach Möglichkeit durch Angaben aus den Studienberichten berechnet oder approximiert. Als Effektschätzer für den Gruppenvergleich bei Time-to-event-Endpunkten wird das HR verwendet, für dichotome Endpunkte wird der Therapieeffekt anhand des OR und des RR zusammengefasst.

Alle Meta-Analysen basieren auf einem Modell mit zufälligen Effekten (Random Effect Model (REM)); Modelle mit festen Effekten (Fixed Effect Model (FEM)) werden im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse verwendet und im Falle von Abweichungen zum REM dargestellt.

Die zusammenfassende Darstellung der Resultate der Einzelstudien, sowie eine visuelle Einschätzung möglicher Heterogenität der Studienergebnisse erfolgt mithilfe eines Forest-Plots, in dem die Therapieeffekte der Einzelstudien sowie im Fall hinreichender Homogenität ein zusammenfassender Effektschätzer mit dem entsprechenden Konfidenzintervall abgetragen werden.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse werden Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren, wie z. B. der Stratifizierung statistischer Modelle oder der Analysepopulation durchgeführt.

In den für die Bewertung des Zusatznutzens eingeschlossenen Studien wurde die primäre Analyse des primären Endpunkts Gesamtüberleben stratifiziert nach den bereits bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren durchgeführt. Die im Studienbericht präspezifiziert dargestellten Sensitivitätsanalysen wie Variationen in der Stratifizierung (z. B. unstratifiziert), Variationen in der Definition der Analysepopulation (z. B. All-treated-Population) sowie Variationen in der Berechnung der Überlebenszeit (z. B. Startzeitpunkt erste Dosis der Studienmedikation) werden im Folgenden präsentiert (Details siehe Tabelle 4-18).

Für den Endpunkt progressionsfreies Überleben werden Variationen hinsichtlich der Definitionen von Progression und Zensierung untersucht (Details siehe Tabelle 4-21).

Sensitivitätsanalysen können sich zudem auf die Variation meta-analytischer Methodik beziehen (wie z. B. die Verwendung eines Modells mit festen Effekten anstelle eines Modells mit zufälligen Effekten oder die Nicht-Berücksichtigung von Studien mit geringerer Qualität oder erhöhtem Verzerrungspotential). Sofern eine Meta-Analyse durchgeführt wird, werden diese Aspekte betrachtet und immer dann berichtet, wenn ihr Ergebnis von der primären Analyse abweicht (z. B. Ergebnis im REM nicht signifikant, aber signifikant im FEM).

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressions- oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die

Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Wie das IQWiG in den Allgemeinen Methoden (Version 4.2., 8.1.6) erwähnt, sind Interpretationen aus Subgruppenanalysen oft mit großer Unsicherheit behaftet (IQWiG, 2015). Dies betrifft insbesondere den Fall post hoc gebildeter Subgruppen. Zum einen ist es methodisch nicht korrekt, Schlüsse aus den Resultaten einzelner Subgruppen zu ziehen. Zum anderen können dadurch Subgruppen mit äußerst kleinen Patientenzahlen entstehen, die einen in Wahrheit vorliegenden statistisch signifikanten Effekt aufgrund hoher Varianz verdecken können. Außerdem steigt mit der Anzahl der durchgeführten Subgruppenanalysen die Wahrscheinlichkeit zufälliger Ergebnisse mit statistisch signifikanter Interaktion. Hier werden Subgruppenanalysen deshalb ausschließlich verwendet, um die Konsistenz der Ergebnisse in den einzelnen Subgruppen zu beurteilen.

Um zu untersuchen, ob ein Faktor ein potenzieller Effektmodifikator ist, wird ein Interaktionstest (Q-Test für Heterogenität) auf Basis aggregierter Daten angewendet. Bei Vorliegen von mehr als einer Studie werden die Ergebnisse je Subgruppe zunächst in einer Meta-Analyse zusammengefasst. Falls der p-Wert des Interaktionstests $<0,2$ ist, liegt ein Hinweis auf unterschiedliche Effekte in den einzelnen Subgruppen vor. Unterschreitet der p-Wert die Grenze von 0,05, wird dies als Beleg unterschiedlicher Effekte bezeichnet. Bei Hinweis oder Beleg auf Heterogenität werden die Ergebnisse je Studie und Subgruppe tabellarisch und anhand eines Forest-Plots präsentiert. Wenn die Effekte in den Subgruppen gleichgerichtet sind, so wird keine nach Subgruppen getrennte Nutzensaussage vorgenommen.

Für alle patientenrelevanten Endpunkte werden Subgruppenanalysen zu folgenden Faktoren durchgeführt:

- Geschlecht (männlich/ weiblich)
- Alter ($<65/ \geq 65$ Jahre sowie $<70/ \geq 70$ Jahre).
- KRAS-Status (Wildtyp/ mutiert)
- Region (Asien/ Westen (=Australien, Europa und USA)).

Eine Subgruppenanalyse nach Schweregrad der Erkrankung wird nicht als sinnvoll erachtet, da die betrachteten Patienten bereits im fortgeschrittenen Stadium ihrer Krebserkrankung behandelt werden und somit nur diese Subgruppe der schwer erkrankten Patienten betrachtet wird.

In beiden für diese Nutzenbewertung relevanten Studien RECURSE und J003 sind Subgruppenanalysen bezüglich des primären Endpunkts Gesamtüberleben und des sekundären Endpunkts PFS präspezifiziert. In den jeweiligen Studienprotokollen waren jedoch keine Interaktionstests geplant. Die Darstellung aller präspezifizierten Subgruppenanalysen erfolgt anhand eines Forest-Plots je Studie und Endpunkt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹¹.

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen

⁷ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

⁸ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

⁹ Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

¹⁰ Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

¹¹ B. Schöttker, D. Lüthmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genauere Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Da für die Bewertung des Zusatznutzens im Anwendungsgebiet direkt vergleichende Studien gegenüber der zVT BSC vorliegen, wird auf die Beschreibung der Methodik von indirekten Vergleichen verzichtet.

¹² Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
J003-10040030	ja	nein ¹	abgeschlossen	Behandlung bis zum Progress oder bis zum Eintreten anderer Abbruchkriterien	Trifluridin/Tipiracil+BSC Placebo+BSC
TPU-TAS-102-301 (RECOURSE)	ja	nein ¹	abgeschlossen	Behandlung bis zum Progress oder bis zum Eintreten anderer Abbruchkriterien	Trifluridin/Tipiracil+BSC Placebo+BSC
10040090 (TERRA)	nein	nein ²	laufend	Behandlung bis zum Progress oder bis zum Eintreten anderer Abbruchkriterien	Trifluridin/Tipiracil+BSC Placebo+BSC
<p>1: Sponsor der Studie ist Taiho. Am 19.10.2015 wurde der Zulassungsantrag in der EU auf Les Laboratoires Servier übertragen inkl. der Vermarktungsrechte für Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf[®]) in Europa.</p> <p>2: Sponsor der Studie ist Taiho. Studie zur Beantragung der Zulassung in einzelnen asiatischen Ländern durch den Antragsteller/Zulassungsinhaber Taiho. Diese Zulassungen verbleiben bei Taiho.</p>					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-4 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben sind auf dem Stand vom 06.06.2016.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-4 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
10040090 (TERRA)	Die Studie ist noch nicht abgeschlossen, der Studienbericht liegt noch nicht vor.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem

Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

Die bibliografische Literaturrecherche am 06.06.2016 ergab insgesamt 77 Treffer. Nach Entfernung von Duplikaten blieben 60 Treffer, die anhand von Titel und Abstract gemäß den in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien selektiert wurden. Davon wurden 57 Publikationen als nicht relevant ausgeschlossen, die verbliebenen drei Publikationen wurden im Volltext gesichtet.

Es wurden zwei Publikationen zu zwei Studien als relevant eingeschlossen:

- J003-10040030 (Yoshino et al., 2012)
- TPU-TAS-102-301 (RECOURSE) (Mayer et al., 2015)

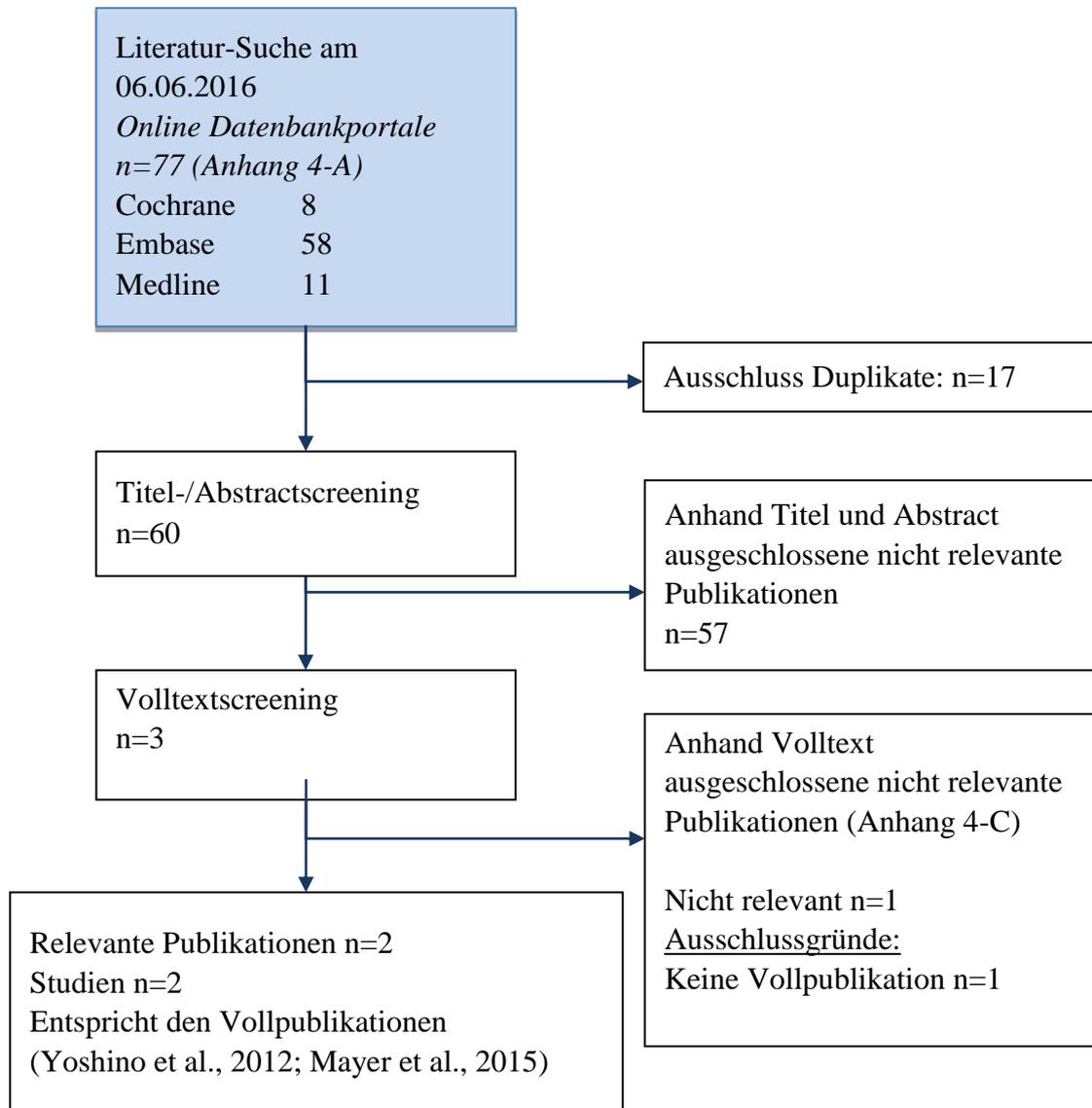


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten, kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-4) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert

wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja / nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja / nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)
TPU-TAS- 102-301 (RECOURS E)	Clinicaltrials.gov [NCT01607957] (ClinicalTrials.gov, 2013) ICTRP [2012-000109-66] (ICTRP, 2014) ICTRP [NCT01607957] (ICTRP, 2015) EU-CTR [2012-000109-66] (EU-CTR, 2015) PharmNet.Bund [2012- 000109-66] (PharmNet.Bund, 2015)	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben sind auf dem Stand vom 06.06.2016.

4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
J003-10040030	ja	nein ^d	nein	ja (Taiho Pharmaceutical, 2011)	nein	ja (Yoshino et al., 2012)
TPU-TAS-102-301 (RECOURSE)	ja	nein ^d	nein	ja (Taiho Oncology Inc., 2014)	ja (ClinicalTrials.gov, 2013; ICTRP, 2014; EU-CTR, 2015; ICTRP, 2015; PharmNet.Bund, 2015)	ja (Mayer et al., 2015)
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
--						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sponsor der Studie ist Taiho. Am 19.10.2015 wurde der Zulassungsantrag in der EU auf Les Laboratoires Servier übertragen inkl. der Vermarktungsrechte für Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf[®]) in Europa.</p>						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

In Tabelle 4-8 und Tabelle 4-9 werden die Studien beschrieben, die zur Nutzenbewertung herangezogen werden. Tabelle 4-10 und Tabelle 4-11 zeigen die Charakteristika der Patienten in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
	<RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>		<ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>		
RECOURSE	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom mit Tumorprogression nach mindestens zwei vorhergehenden Standardtherapien	Trifluridin/ Tipiracil+BSC (n= 534) Placebo+BSC (n= 266)	<u>Behandlung:</u> Ein Behandlungszyklus dauert vier Wochen mit Gabe der Studienmedikation an den Tagen 1-5 und 8-12. Die Behandlung erfolgte bis zum Erreichen eines Abbruchkriteriums (Krankheitsprogression, unerwünschtes Ereignis (irreversibel, therapiebedingt, Grad 4, klinisch relevant, nicht hämatologisch), inakzeptable Toxizität, Schwangerschaft, Rücknahme der Einwilligungserklärung oder Entscheidung des Prüfarztes)	Internationale multizentrische Studie in 101 Studienzentren (Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Irland, Italien, Japan, Österreich, Schweden, Spanien, Tschechische Republik, USA). 6/2012 – 1/2014	<u>Primärer Endpunkt:</u> Gesamtüberleben; <u>Sekundäre Endpunkte:</u> Progressionsfreies Überleben Zeit bis zum Therapieversagen Gesamtansprechrate Krankheitskontrollrate Dauer des Ansprechens Sicherheit
J003	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene Patienten mit nicht resezierbarem kolorektalem Karzinom mit Tumorprogression nach mindestens zwei vorhergehenden Standardtherapien	Trifluridin/ Tipiracil +BSC (n=114) Placebo+BSC (n=58)	Behandlung analog zur Studie RECOURSE.	Multizentrische Studie an 21 Studien- zentren in Japan. 8/2009-4/2011	Analog zur Studie RECOURSE.
BSC: Best Supportive Care, RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Trifluridin/Tipiracil+BSC	Placebo+BSC	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
RECOURSE	Morgens und abends je 35 mg Trifluridin/m ² Körperoberfläche nach dem Essen	Morgens und abends entsprechende Menge Placebo	28-tägiger Behandlungszyklus: Tag 1 bis 5: Behandlung Tag 6 und 7: Pause Tag 8 bis 12: Behandlung Tag 13 bis 28: Pause
J003	Identisch mit Studie RECOURSE	Identisch mit Studie RECOURSE	Identisch mit Studie RECOURSE
BSC: Best Supportive Care, RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter in Jahren Median (Min-Max)	Altersgruppen <65 / ≥65 Jahre n (%)	Altersgruppen <70 / ≥70 Jahre n (%)	Geschlecht w/m (%)
RECOURSE					
Trifluridin/Tipiracil+BSC	534	63 (27-82)	300 (56,2) / 234 (43,8)	406 (76,0) / 128 (24,0)	208 (39,0) / 326 (61,0)
Placebo+BSC	266	63 (27-82)	148 (55,6) / 118 (44,4)	210 (78,9) / 56 (21,1)	101 (38,0) / 165 (62,0)
J003					
Trifluridin/Tipiracil+BSC	112	63 (28-80)	60 (53,6) / 52 (46,4)	86 (76,8) / 26 (23,2)	48 (42,9) / 64 (57,1)
Placebo+BSC	57	62 (39-79)	34 (59,6) / 23 (40,4)	46 (80,7) / 11 (19,3)	29 (50,9) / 28 (49,1)

BSC: Best Supportive Care

Tabelle 4-11: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Ethnische Zugehörigkeit Kaukasisch / asiatisch / schwarz oder afroamerikanisch / nicht erhoben n (%)	Geografische Region Asien ^a / Westen ^b n (%)	ECOG-PS 0 / 1 / 2 n (%)	KRAS-Status ^{c,d} Wildtyp / mutiert n (%)
RECOURSE					
Trifluridin/Tipiracil+BSC	534	306 (57,3) / 184 (34,5) / 4 (0,7) / 40 (7,5)	178 (33,3) / 356 (66,7)	301 (56,4) / 233 (43,6) / 0 (0)	262 (49,1) / 272 (50,9)
Placebo+BSC	266	155 (58,3) / 94 (35,3) / 5 (1,9) / 12 (4,5)	88 (33,1) / 178 (66,9)	147 (55,3) / 119 (44,7) / 0 (0)	131 (49,2) / 135 (50,8)
J003					
Trifluridin/Tipiracil+BSC	112	nicht berichtet	112 (100) / 0 (0)	72 (64,3) / 37 (33,0) / 3 (2,7)	58 (51,8) / 51 (45,5)
Placebo+BSC	57	nicht berichtet	57 (100) / 0 (0)	35 (61,4) / 21 (36,8) / 1 (1,8)	28 (49,1) / 28 (49,1)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie Gruppe	N	Ethnische Zugehörigkeit Kaukasisch / asiatisch / schwarz oder afroamerikanisch / nicht erhoben n (%)	Geografische Region Asien ^a / Westen ^b n (%)	ECOG-PS 0 / 1 / 2 n (%)	KRAS-Status ^{c,d} Wildtyp / mutiert n (%)
<p>a: Japan b: Trifluridin/Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC: Australien : 21 (3,9%) vs. 11 (4,1%), Europa: 271 (50,7%) vs. 132 (49,6), USA: 64 (12,0%) vs. 35 (13,2%) c: in der Studie RECURSE wie im IWRS angegeben d: in der Studie J003 waren drei bzw. ein Patient(en) in der Trifluridin/Tipiracil+BSC- bzw. Placebo+BSC-Gruppe nicht bestimmt BSC: Best Supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, IWRS: Interactive Web Response System; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma</p>					

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Zeit seit Diagnose der ersten Metastase <18 Monate / ≥18 Monate n (%)	Anzahl vorhergehender systemischer antitumoraler Behandlungen 2 / 3 / ≥ 4 n (%)	Lokalisation des Primärtumors Kolon / Rektum n (%)	Histologie Adenokarzinom / Mucinöses Karzinom n (%)	Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe 1-2 / ≥3 n (%)
RECURSE						
Trifluridin/Tipiracil+BSC	534	111 (20,8) / 423 (79,2)	95 (17,8) / 119 (22,3) / 320 (59,9)	338 (63,3) / 196 (36,7)	534 (100) / 0 (0)	324 (60,7) / 210 (39,3)
Placebo+BSC	266	55 (20,7) / 211 (79,3)	45 (16,9) / 54 (20,3) / 167 (62,8)	161 (60,5) / 105 (39,5)	266 (100) / 0(0)	153 (57,5) / 113 (42,5)
J003						
Trifluridin/Tipiracil+BSC	112	Nicht erhoben	17 (15,2) / 46 (41,1) / 49 (43,8)	63 (56,3) / 49 (43,8)	111 (99,1) / 1 (0,9)	68 (60,7) / 44 (39,3)
Placebo+BSC	57	Nicht erhoben	13 (22,8) / 16 (28,1) / 28 (49,1)	36 (63,2) / 21 (36,8)	55 (96,5) / 2 (3,5)	31 (54,4) / 26 (45,6)
BSC: Best Supportive Care						

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Die Studie RECURSE ist eine internationale, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Trifluridin/Tipiracil+BSC bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom mit Tumorprogression nach mindestens zwei vorausgegangenen Standard-Chemotherapien. Die Behandlung erfolgte in vierwöchentlichen Zyklen.

Es wurden 534 Patienten in den Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm und 266 Patienten in den Placebo+BSC-Arm randomisiert. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 stratifiziert nach KRAS-Gen-Status (Wildtyp vs. mutiert), Zeit seit Diagnose der ersten Metastase (<18 Monate vs. ≥18 Monate) und geographischer Region (Asien vs. Westen). Die Verteilung der drei Stratifizierungsmerkmale ist in beiden Behandlungsarmen ausgeglichen. Das mediane Alter lag in beiden Behandlungsarmen bei 63 Jahren. Der Frauenanteil war im Interventionsarm ähnlich dem im Placebo+BSC-Arm (39% vs. 38%). Auch bei der ethnischen Zugehörigkeit gab es nur geringe Unterschiede (Behandlungs- vs. Placebo+BSC-Arm 57,3% vs. 58,3% weiß, 34,5% vs. 35,3% asiatisch, 0,7% vs. 1,9% schwarz oder afroamerikanisch, 7,5% vs. 4,5% nicht erhoben). Der ECOG-PS ist in den Behandlungsgruppen ebenfalls gleichmäßig verteilt (ECOG-PS 0: 56,4% vs. 55,3%, ECOG-PS 1: 43,6% vs. 44,7%). Die Anzahl der vorangegangenen Therapien ist in beiden Behandlungsarmen ähnlich (17,8% vs. 16,9% erhielten zwei vorhergehende Therapien, 22,3% vs. 20,3% drei vorhergehende Therapien und 59,9% vs. 62,8% mindestens vier vorhergehende Therapien). Bei etwas mehr als der Hälfte der Patienten lag der Primärtumor im Kolon (63,3% vs. 60,5% in der Behandlungs- vs. Placebo+BSC-Gruppe) und bei allen Patienten handelte es sich um ein Adenokarzinom. Bei allen Patienten lagen Metastasen vor, bei 60,7% bzw. 57,5% der Patienten in der Behandlungs- bzw. Placebo+BSC-Gruppe handelte es sich dabei um 1-2 von Metastasen betroffene Organe.

Insgesamt waren die Behandlungsgruppen der Studie RECURSE hinsichtlich ihrer Demografie und den Baseline-Charakteristika vergleichbar. Im Folgenden werden die Ergebnisse der primären Analyse (Cut-off 24.01.2014 für das Gesamtüberleben, Cut-off 31.01.2014 alle anderen Endpunkte) präsentiert. Unterstützend wird ein Update (Cut-off 08.10.2014) präsentiert, das im Rahmen des Zulassungsprozesses an die Zulassungsbehörden übermittelt wurde.

Die Studie J003 ist eine japanische, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase-II-Studie zur Untersuchung von Trifluridin/Tipiracil+BSC bei Patienten mit inoperablem fortgeschrittenen oder wiederkehrendem kolorektalem Karzinom mit Tumorprogression nach mindestens zwei vorausgegangenen Chemotherapien und die refraktär oder intolerant gegenüber Fluoropyrimidin, Irinotecan und Oxaliplatin sind. Die Behandlung erfolgte in vierwöchentlichen Zyklen.

Es wurden 172 Patienten randomisiert, davon 114 Patienten zu Trifluridin/Tipiracil+BSC und 58 Patienten zu Placebo+BSC. Im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm wurden zwei Patienten nach der Randomisierung ausgeschlossen: ein Patient war nach der Behandlung nicht mehr geeignet und ein Patient beendete die Studie vor Beginn der Behandlung. Im Placebo+BSC-Arm beendete ebenfalls ein Patient die Studie vor Beginn der Behandlung. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 stratifiziert nach ECOG-PS (0 vs. 1/2). Die Verteilung der Stratifizierungsfaktoren ist in beiden Behandlungsarmen in etwa ausgeglichen. Das mediane Alter war im Behandlungsarm ähnlich dem im Placebo+BSC-Arm (63 Jahre vs. 62 Jahre). Der Frauenanteil im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm lag etwas unter dem im Placebo+BSC-Arm (42,9% vs. 50,9%). Es lag keine Erhebung der ethnischen Zugehörigkeit vor, da die Studie ausschließlich in Japan durchgeführt wurde. Geringe Abweichungen bestehen in der Anzahl der vorangegangenen Therapien: Die Mehrzahl der Patienten erhielt bereits mindestens vier vorhergehende Therapien (Trifluridin/Tipiracil+BSC- vs. Placebo+BSC-Arm: 43,8% vs. 49,1%), gefolgt von drei vorhergehenden Therapien (41,1% vs. 28,1%) und zwei vorhergehenden Therapien (15,2% vs. 22,8%). Bei etwas mehr als der Hälfte der Patienten lag der Primärtumor im Kolon (56,3% vs. 63,2% in der Behandlungs- vs. Placebo+BSC-Gruppe) und bei fast allen Patienten handelte es sich um ein Adenokarzinom (99,1% vs. 96,5% der Behandlungs- vs. Placebo+BSC-Gruppe). Bei allen Patienten lagen Metastasen vor, bei 60,7% bzw. 54,4% der Patienten in der Behandlungs- bzw. Placebo+BSC-Gruppe handelte es sich dabei um 1-2 von Metastasen betroffene Organe.

Insgesamt werden die Behandlungsgruppen hinsichtlich ihrer Demografie und den Baseline-Charakteristika als vergleichbar angesehen.

Mit Ausnahme der designbedingten Unterschiede (Durchführung international vs. Japan) und kleinerer Unterschiede im Geschlecht (etwas geringerer Frauenanteil in der Studie RECURSE im Vergleich zur J003) und der Anzahl vorhergehender systemischer antitumorale Behandlungen (etwas höherer Anteil an Patienten mit ≥ 4 vorhergehenden Behandlungen in der Studie RECURSE im Vergleich zur J003) werden die beiden Studien hinsichtlich ihrer Demografie und den Baseline-Charakteristika als vergleichbar angesehen und können grundsätzlich in einer Meta-Analyse zusammen gefasst werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Patienten in beiden zur Bewertung herangezogenen Studien entsprechen genau der in Deutschland gültigen Zulassung: erwachsene Patienten mit mKRK, die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecanbasierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen. Auch das Behandlungsschema und die Dosierung wurde in den Studien so gehandhabt, wie in der deutschen Fachinformation vorgesehen (Servier Deutschland GmbH, 2016). Der Anteil der Frauen lag in den Studien bei 39% bzw. 46% und entspricht damit dem Anteil in Deutschland, der bei etwa 45% liegt (Robert Koch-Institut, 2015). Das Alter in den Studien liegt mit einem Median von 63 Jahren etwas unter dem der Patienten in Deutschland, wo mehr als die Hälfte der Patienten jenseits des 70. Lebensjahrs erkranken (Leitlinienprogramm Onkologie, 2014; Robert Koch-Institut, 2015).

Insgesamt waren jedoch 221 Patienten über 70 Jahre im klinischen Studienprogramm eingeschlossen. Da die Subgruppenanalysen nach dem Alter ($</\geq 65$ Jahre und zusätzlich $</\geq 70$ Jahre) bei keinem Endpunkt fazitrelevante Effektmodifikationen zeigen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2), kann davon ausgegangen werden, dass die Wirkung von Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf[®]) vom Alter unabhängig ist und die Übertragbarkeit auf die gesamte Zielpopulation gegeben ist.

In der Studie RECURSE wurden zu 58% Kaukasier eingeschlossen, 35% der Patienten waren Asiaten. Sowohl die Subgruppenanalysen nach der ethnischen Zugehörigkeit als auch diejenigen nach der geografischen Region (Asien/Westen) zeigen bei keinem Endpunkt fazitrelevante Effektmodifikationen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2), so dass davon ausgegangen werden kann, dass zumindest zwischen Kaukasiern und Asiaten kein Unterschied bei der Wirksamkeit von Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf[®]) besteht. Dies wird auch dadurch bestätigt, dass die Meta-Analysen der Studien RECURSE (mehrheitlich kaukasische Patienten) und J003 (nur asiatische Patienten) eine homogene Datenlage zeigen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.)

Die Einschlusskriterien hinsichtlich des ECOG-PS umfassten in der Studie J003 Patienten mit einem ECOG-PS 0-2, in der Studie RECURSE Patienten mit ECOG-PS 0-1. Im gesamten Studienprogramm waren jedoch nur drei (Trifluridin/Tipiracil) vs. ein (Placebo) Patienten im Stadium ECOG-PS 2 eingeschlossen.

Hinsichtlich der Verteilung auf ECOG-PS liegen für Patienten mit mKRK nur sehr begrenzt Daten aus dem deutschen Versorgungsalltag vor. Beobachtungsstudien zeigen in der Erstlinie ca. 11% mit ECOG-PS ≥ 2 im Versorgungsalltag (Hofheinz et al., 2014). Verlässliche Daten aus der Versorgungsrealität zur Behandlung der mKRK-Patienten nach Ausschöpfung jeglicher Therapieoptionen fehlen.

Seit 12.1.2016 wird Lonsurf[®] im Rahmen eines Härtefallprogrammes ("compassionate-use"-Programm, CUP) nach Artikel 83 der Verordnung (EG) 726/2004, in Deutschland § 21 Abs. 2 AMG und der "Arzneimittel-Härtefall-Verordnung" (AMHV) bis zur Marktverfügbarkeit innerhalb der mittlerweile zugelassenen Indikation eingesetzt (BfArM, 2016). Hier ist geregelt, dass Arzneimittel bereits vor der Zulassung und bis zur Markteinführung kostenlos für eine Anwendung bei Patienten zur Verfügung gestellt werden können, die u.a. an einer lebensbedrohenden Krankheit leiden, die mit einem zugelassenen Arzneimittel nicht zufriedenstellend behandelt werden kann.

In Deutschland ist die Verordnung Ärzten in DGHO- und DKG-zertifizierten Einrichtungen vorbehalten. Zum Stichtag 11.06.2016 war die Population wie folgt charakterisiert:

Tabelle 4-13: Charakteristika der im Härtefallprogramm eingeschlossenen Patienten (Stichtag 11.06.2016)

	Lonsurf® Härtefallprogramm (CUP) zum Stichtag 11.06.2016	
	eingeschlossene Patienten europaweit nach Artikel 83 der Verordnung (EG) 726/2004 N=1463	eingeschlossene Patienten Deutschland nach § 21 Abs. 2 AMG N=137
Alter (Mittelwert in Jahren)	63 ^a	63
	Anzahl (%)	Anzahl (%)
männlich	843 (60,6 ^b)	81 (59,1 ^c)
weiblich (Anzahl (%))	549 (39,4 ^b)	56 (40,9 ^c)
ECOG-PS 0-1 (Anzahl (%))	1326 (95,3 ^b)	125 (91,9 ^c)
ECOG-PS \geq 2 (Anzahl (%))	66 (4,7 ^b)	11 (8,1 ^c)
a: basierend auf 1393 Patienten mit Altersangabe b: basierend auf 1392 Patienten mit entsprechender Angabe c: basierend auf 136 Patienten mit entsprechender Angabe AMG: Arzneimittelgesetz, CUP: "compassionate-use"-Programm, ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EG: Europäische Gemeinschaft ,N: Anzahl ausgewerteter Patienten Quelle: (Les Laboratoires Servier, 2016)		

Im aktuell laufenden Härtefallprogramm zu Lonsurf® beträgt der Anteil von Patienten mit ECOG-PS \geq 2, die für die Behandlung mit Lonsurf® gemäß der aktuellen Zulassung geeignet waren, lediglich knapp 5% europaweit und 8% in Deutschland (bezogen auf Patienten mit Angaben, Stand 11.06.2016) (Les Laboratoires Servier, 2016).

Damit ist der Anteil der Patienten mit ECOG-PS \geq 2, die tatsächlich in dieser "austherapierten" Situation behandelt werden, niedrig, so dass in Bezug auf den ECOG-PS die Daten der Meta-Analyse dem deutschen Versorgungskontext entsprechen.

Wie im Abschnitt 4.3.1.3.1 beschrieben wurden die Endpunkte nach international gültigen, objektiven Kriterien erhoben, die im deutschen Versorgungsalltag in gleicher Weise angewandt werden.

Insgesamt kann daher davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien in vollem Umfang auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden können.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
RECOURSE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
J003	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie RECOURSE ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie. Die Randomisierung erfolgte anhand eines IWRS (Interactive Web Response System). Dadurch waren die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie die Verdeckung der Gruppenzuteilung gewährleistet. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 stratifiziert nach KRAS-Gen-Status (Wildtyp vs. mutiert), Zeit seit Diagnose der ersten Metastase (<18 Monate vs. ≥18 Monate) und geographischer Region (Asien vs. Westen). Die Verblindung erfolgte adäquat über ein passendes Placebo und die verblindete Zuteilung mittels IWRS. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte. Daher wird das Verzerrungspotenzial für die Studie RECOURSE als niedrig bewertet.

Die Studie J003 ist eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie. Die Randomisierung erfolgte zentral. Dadurch waren die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie die Verdeckung der Gruppenzuteilung gewährleistet. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 stratifiziert nach ECOG-PS (0 vs. 1/2). Die Verblindung erfolgte adäquat über ein passendes Placebo und die zentrale verblindete Zuteilung. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte. Daher wird das Verzerrungspotenzial für die Studie J003 ebenfalls als niedrig bewertet.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden.

Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Gesamt- überleben	Gesundheits- bezogene Lebens- qualität	Progressions- freies Überleben	Zeit bis zum Therapie- versagen	Tumoran- sprechen*	Zeit bis zum Erreichen eines ECOG- PS ≥ 2	Unerwünschte Ereignisse
RECOURSE	ja	nein	ja	ja	ja	ja	ja
J003	ja	nein	ja	ja	ja	ja	ja

*Bestehend aus Gesamtansprechrates, Krankheitskontrollrate und Dauer des Ansprechens

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen

(z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

Im Folgenden werden die Operationalisierung, das Verzerrungspotenzial und die Ergebnisse jedes Endpunkts in einem separaten Abschnitt untersucht. Alle hier präsentierten Daten sind dem Studienbericht der beiden Studien (Taiho Pharmaceutical, 2011; Taiho Oncology Inc., 2014), dem Zusatzdokument mit weiteren Analysen (Institut de Recherches Internationales Servier (I.R.I.S.), 2016b; Institut de Recherches Internationales Servier (I.R.I.S.), 2016a), oder dem Bericht zum Update der RECOURSE (Taiho Oncology Inc., 2016) entnommen.

4.3.1.3.1.1 Gesamtüberleben - RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-16: Operationalisierung von Gesamtüberleben

Studie	Operationalisierung
RECOURSE	Das Gesamtüberleben war operationalisiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod aus jeglicher Ursache. Falls der Patient zum Zeitpunkt des Studienendes am Leben oder Lost-to-Follow-Up war, wurde die Überlebenszeit zum letzten Zeitpunkt zensiert, an dem bekannt war, dass der Patient noch am Leben war.
J003	Analog zur Studie RECOURSE.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für das Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RECOURSE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
J003	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Gesamtüberleben war der primäre Endpunkt in den Studien RECOURSE und J003. Die Analyse dieses Endpunkts wurde in beiden Studien basierend auf der ITT-Population mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Für den Gruppenvergleich wurde ein stratifizierter Log-Rank-Test verwendet, wobei die Stratifizierung jeweils nach den bereits bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren erfolgte. Für die Studie RECOURSE umfassten diese den KRAS-Gen-Status (Wildtyp vs. mutiert), die Zeit seit Diagnose der ersten Metastase (<18 Monate vs. ≥18 Monate) und die geographische Region (Asien vs. Westen). Für die Studie J003 war es der ECOG-PS (0 vs. 1/2). Das HR wurde in jeder Studie mit einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell geschätzt. Das Gesamtüberleben wurde für jeden Behandlungsarm mit Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Da der Endpunkt Gesamtüberleben anhand des objektiv feststellbaren Ereignisses Tod bewertet wurde, wird hier nicht von einer Beeinflussbarkeit des Ergebnisses durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit ausgegangen. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Gesamtüberleben wird demnach für beide Studien als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-18: Ergebnisse für das Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Trifluridin/Tipiracil+BSC		Placebo+BSC		Behandlungseffekt (Trifluridin/Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC)
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert ^e
Studie RECURSE					
Primäre Analyse (stratifiziert ^a)	364/534 (68,2)	7,1 [6,5; 7,8]	210/266 (78,9)	5,3 [4,6; 6,0]	0,68 [0,58; 0,81] <0,0001
Sensitivitätsanalysen RECURSE					
Unstratifiziert	364/534 (68,2)	7,1 [6,5; 7,8]	210/266 (78,9)	5,3 [4,6; 6,0]	0,68 [0,57; 0,81] <0,0001
Ohne Patienten, die Einschlusskriterien 3 ^b und 4 ^c nicht erfüllt haben	353/517 (68,3)	7,1 [6,5; 7,8]	199/253 (78,7)	5,6 [4,6; 6,2]	0,69 [0,58; 0,83] <0,0001
Ohne Patienten, die Einschlusskriterien 3 ^b und 4 ^c nicht erfüllt haben oder eine falsche Behandlung erhalten haben; Zensierung zum Zeitpunkt des Beginns einer anderen antitumoralen Therapie	348/517 (67,3)	7,2 [6,5; 7,8]	196/253 (77,5)	5,6 [4,6; 6,2]	0,69 [0,58; 0,83] <0,0001
Wie behandelt (AT- Population, stratifiziert ^a)	363/533 (68,1)	7,1 [6,5; 7,8]	209/265 (78,9)	5,3 [4,6; 6,0]	0,68 [0,58; 0,81] <0,0001
Wie behandelt (AT- Population mit Strata wie auf finalelem eCRF angegeben)	364/534 (68,2)	7,1 [6,5; 7,8]	210/266 (78,9)	5,3 [4,6; 6,0]	0,68 [0,58; 0,81] <0,0001
Berechnet ab Erhalt der ersten Dosis der Studienmedikation	364/534 (68,2)	7,1 [6,5; 7,8]	210/266 (78,9)	5,3 [4,6; 6,0]	0,68 [0,58; 0,81] <0,0001
Update Cut-off 08.10.2014 RECURSE					
Analog zur primären Analyse ^a	463/534 (86,7)	7,2 [6,6; 7,8]	249/266 (93,6)	5,2 [4,6; 5,9]	0,69 [0,59; 0,81] <0,0001
Studie J003					
Primäre Analyse (stratifiziert ^d)	75/112 (67,0)	9,0 [7,3; 11,3]	48/57 (84,2)	6,6 [4,9; 8,0]	0,56 [0,39; 0,81] 0,0011
Sensitivitätsanalysen J003					
Unstratifiziert	75/112 (67,0)	9,0 [7,3; 11,3]	48/57 (84,2)	6,6 [4,9; 8,0]	0,57 [0,39; 0,82] 0,0021
a: stratifiziert nach KRAS-Gen-Status (Wildtyp vs. mutiert), Zeit seit Diagnose der ersten Metastase (<18 Monate vs. ≥18 Monate) und geographischer Region (Asien vs. Westen) aus IWRS/IVRS-System					
b: Einschlusskriterium 3 (RECURSE): Histologisch oder zytologisch bestätigtes Adenokarzinom des Kolons oder					

	Trifluridin/Tipiracil+BSC		Placebo+BSC		Behandlungseffekt (Trifluridin/Tipiracil+ BSC vs. Placebo+BSC)
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert ^e
Rektums. c: Einschlusskriterium 4 (RECOURSE): Erhalt von mindestens zwei Standard-Chemotherapien. d: stratifiziert nach ECOG-PS (0 vs. 1/2). e: aus Log-Rank-Test. AT: all-treated; AT-Population: alle Patienten, die mindestens eine Behandlung erhalten haben, ausgewertet in der Gruppe, deren Behandlung sie tatsächlich erhalten haben; BSC: Best Supportive Care; CRF: Case Report Form; HR: Hazard Ratio; IVRS: Interactive Voice Response System; IWRS: Interactive Web Response System; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis (Tod)					

Bei der primären Analyse der Studie RECOURSE wurden 364 Todesfälle (68,2%) im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm und 210 Todesfälle (78,9%) im Placebo+BSC-Arm dokumentiert. Die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC zeigte eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für Tod um 32% (HR [95%-KI]: 0,68 [0,58; 0,81]). Im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm lag das mediane Gesamtüberleben bei 7,1 Monaten und war damit 1,8 Monate länger als im Placebo+BSC-Arm (5,3 Monate). Die Kaplan-Meier-Kurve ist in Abbildung 4-2 dargestellt und zeigt eine frühe und andauernde Separierung der Kurven, was auf einen deutlichen und anhaltenden Unterschied in der Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen den beiden Behandlungsarmen hinweist. Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen zudem das Ergebnis der primären Analyse, weshalb die Resultate als robust angesehen werden können. Das Update (Cut-off 08.10.2014), das im Rahmen des Zulassungsprozesses an die Zulassungsbehörden übermittelt wurde, bestätigt das Ergebnis der primären Analyse ebenfalls: Mit einem HR [95%-KI] von 0,69 [0,59; 0,81] besteht der signifikante Überlebensvorteil von Trifluridin/Tipiracil+BSC (medianes Gesamtüberleben 7,2 Monate) gegenüber Placebo+BSC (medianes Gesamtüberleben 5,2 Monate) weiterhin. Auch Abbildung 4-3 zeigt weiterhin die frühe und andauernde Separierung der Kaplan-Meier-Kurven über den gesamten Beobachtungszeitraum.

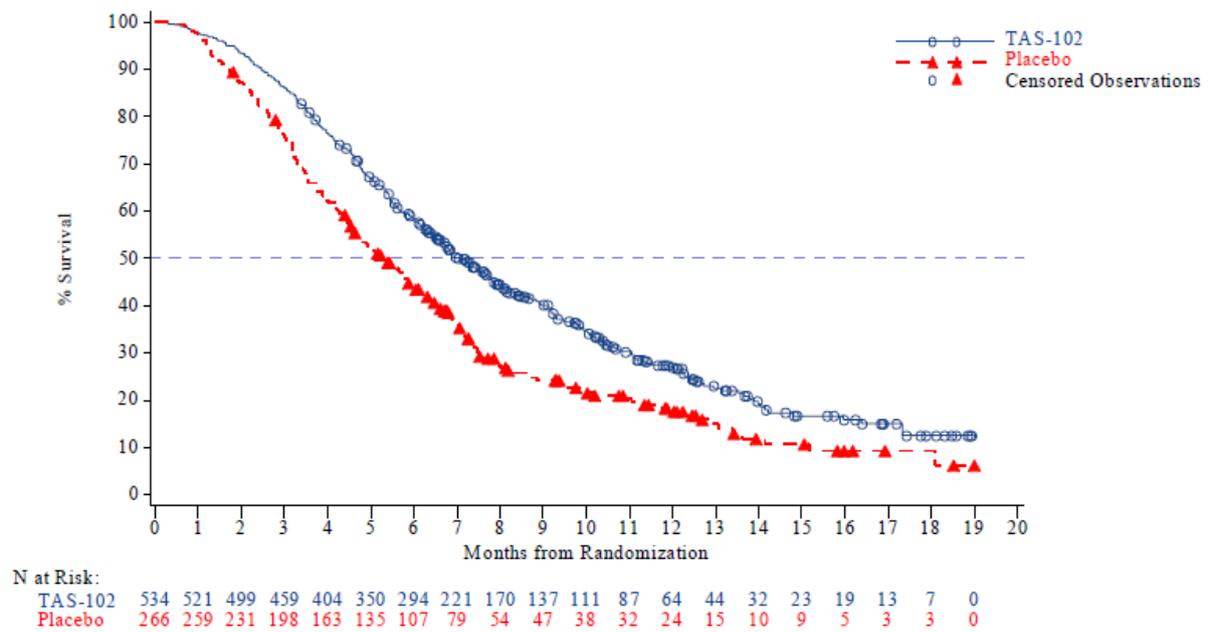


Abbildung 4-2: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben aus RCT RECOURSE (ITT-Population, primäre Analyse)

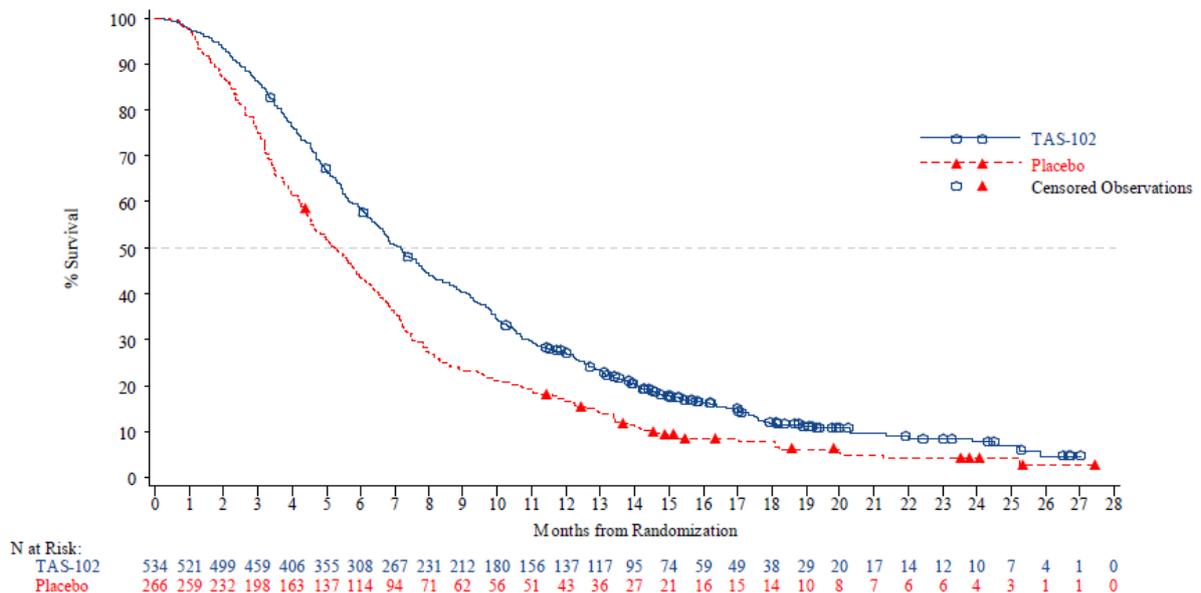


Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben aus RCT RECOURSE (ITT-Population, Update Cut-off 08.10.2014)

Die Studie J003 lieferte ähnliche Ergebnisse: hier wurden 75 Todesfälle (67,0%) im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm und 48 Todesfälle (84,2%) im Placebo+BSC-Arm dokumentiert. Die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC zeigte eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für Tod um 44% (HR [95%-KI]: 0,56 [0,39; 0,81]). Im

Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm lag das mediane Gesamtüberleben bei 9,0 Monaten und war damit 2,4 Monate länger als im Placebo+BSC-Arm (6,6 Monate). Die Kaplan-Meier-Kurve ist in Abbildung 4-4 dargestellt und zeigt auch für diese Studie eine frühe und andauernde Separierung der Kurven.

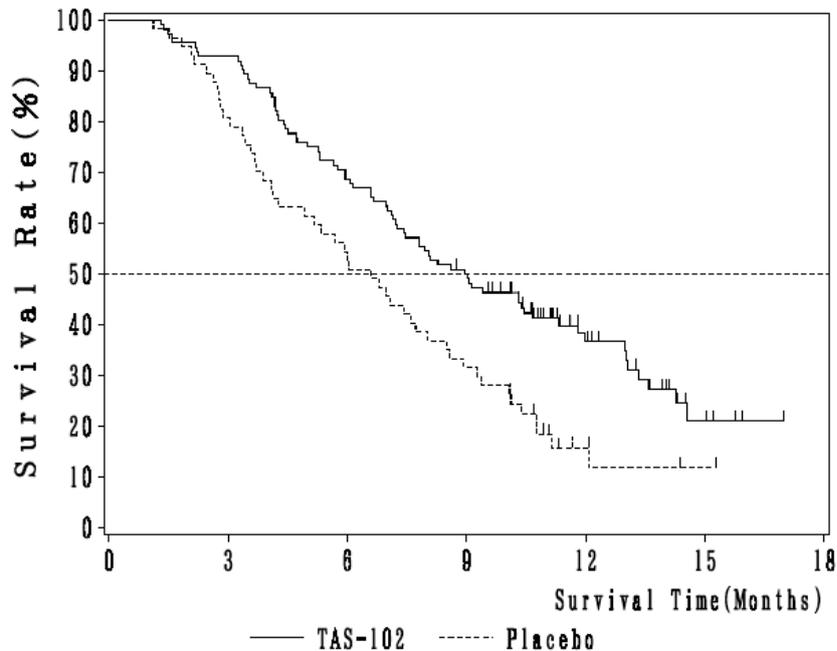


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben aus RCT J003 (ITT-Population)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

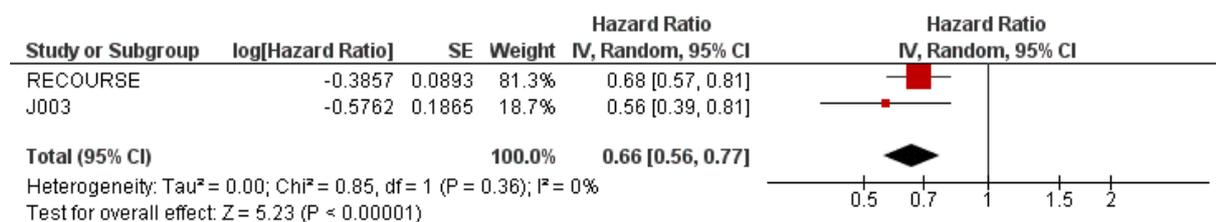


Abbildung 4-5: Meta-Analyse für Gesamtüberleben aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 diskutiert, werden die beiden RCTs RECURSE und J003 als ähnlich in ihrer Fragestellung, in ihren Populations- und Design-Charakteristika angesehen, weshalb keine klinische Heterogenität vorliegt und eine Meta-Analyse grundsätzlich möglich ist. Für das Gesamtüberleben liegt zudem keine statistische Heterogenität vor ($I^2=0\%$; $p=0,36$), weshalb die Studienergebnisse quantitativ kombiniert werden können und dadurch die Aussagekraft gegenüber den Einzelstudien noch weiter erhöht wird. Analog zu den Einzelstudien zeigt die Meta-Analyse zum Gesamtüberleben einen statistisch signifikanten Vorteil der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber Placebo+BSC: Die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC führt also zu einer signifikanten Reduktion des Risikos für Tod um 34% (HR [95%-KI]: 0,66 [0,56; 0,77]).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext kann aufgrund der eindeutigen Definition und objektiven Erhebbarkeit dieses Endpunktes ausgegangen werden.

4.3.1.3.1.2 Progressionsfreies Überleben – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-19: Operationalisierung von progressionsfreies Überleben

Studie	Operationalisierung
RECURSE	Das progressionsfreie Überleben ist operationalisiert als Zeit (in Monaten) vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zur radiologisch bestätigten Progression der Erkrankung (nach RECIST Version 1.1 beurteilt vom Prüfarzt) oder Tod jedweder Ursache. Die Tumorbewertung fand alle 8 Wochen statt.
J003	Das progressionsfreie Überleben ist operationalisiert als Zeit (in Monaten) vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zur Progression der Erkrankung oder Tod jedweder Ursache. Die Tumorbewertung wurde sowohl von einem radiologischen Bildbewertungsinstitut durchgeführt als auch vom Prüfarzt. Die Bewertung des Instituts nach RECIST Version 1.0 wurde für die primäre Analyse verwendet, die Bewertung nach RECIST Version 1.1 vom Prüfarzt wurde als Referenz betrachtet. Die Tumorbewertung fand an Woche 4, 8 und 12 statt, danach in einem Intervall von 8 Wochen.

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RECOURSE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
J003	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das progressionsfreie Überleben war ein sekundärer Endpunkt in der Studie RECOURSE. Die Tumorprogression wurde anhand der RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch den Prüfarzt alle 8 Wochen beurteilt. Die Analyse dieses Endpunkts wurde basierend auf der ITT-Population mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Für den Gruppenvergleich wurde ein stratifizierter Log-Rank-Test verwendet, wobei die Stratifizierung nach den bereits bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren erfolgte. Diese umfassten den KRAS-Gen-Status (Wildtyp vs. mutiert), die Zeit seit Diagnose der ersten Metastase (<18 Monate vs. ≥18 Monate) und die geographische Region (Asien vs. Westen). Das HR wurde mit einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell geschätzt. Das progressionsfreie Überleben wurde für jeden Behandlungsarm mit Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet und es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt progressionsfreies Überleben wird demnach als niedrig bewertet.

In der Studie J003 war das progressionsfreie Überleben ebenfalls ein sekundärer Endpunkt. Die Tumorbewertung wurde sowohl von einem radiologischen Bildbewertungsinstitut durchgeführt als auch vom Prüfarzt. Die Bewertung des Instituts nach RECIST Version 1.0 wurde für die primäre Analyse verwendet, die Bewertung nach RECIST Version 1.1 wurde als Referenz betrachtet. Die Tumorbewertung fand an Woche 4, 8 und 12 statt, danach in einem Intervall von 8 Wochen. Die Analyse erfolgte basierend auf der ITT-Population mittels Kaplan-Meier-Methode. Für den Gruppenvergleich wurde ein stratifizierter Log-Rank-Test verwendet, wobei die Stratifizierung jeweils nach den bereits bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren erfolgte (ECOG-PS [0 vs. 1/2]). Das HR wurde mit einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell geschätzt und das progressionsfreie Überleben für jeden Behandlungsarm mit Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet und es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das

Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt progressionsfreies Überleben wird demnach ebenfalls als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-21: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Trifluridin/Tipiracil+BSC		Placebo+BSC		Behandlungseffekt (Trifluridin/Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC)
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Primäre Analyse^a Studie RECURSE					
Nach Einschätzung des Prüfarztes mittels RECIST Kriterien (Version 1.1)	472/534 (88,4)	2,0 [1,9; 2,1]	251/266 (94,4)	1,7 [1,7; 1,8]	0,48 [0,41; 0,57] <0,0001
Sensitivitätsanalysen^a Studie RECURSE					
Inklusive klinischer Progression	478/534 (89,5)	1,9 [1,9; 2,1]	257/266 (96,6)	1,7 [1,7; 1,8]	0,48 [0,41; 0,56] <0,0001
Inklusive klinischer Progression und Initiierung Anti-Tumor-Therapie	497/534 (93,1)	1,9 [1,9; 2,1]	263/266 (98,9)	1,7 [1,7; 1,8]	0,49 [0,42; 0,57] <0,0001
Radiologische Progression basierend auf geplanten Visiten	472/534 (88,4)	1,9 [1,9; 2,2]	251/266 (94,4)	1,8 [1,8; 1,9]	0,52 [0,45; 0,61] <0,0001
Update Cut-off 08.10.2014 RECURSE					
Analog zur primären Analyse ^a	491/534 (92,9)	2,0 [1,9; 2,1]	254/266 (95,5)	1,7 [1,7; 1,8]	0,49 [0,42; 0,58] <0,0001
Primäre Analyse^b Studie J003					
Unabhängige radiologische Beurteilung mittels RECIST Kriterien (Version 1.0)	91/112 (81,3)	2,0 [1,9; 2,8]	49/57 (86,0)	1,0 [1,0; 1,0]	0,41 [0,28; 0,59] <0,0001
Sensitivitätsanalyse^b Studie J003					
Nach Einschätzung des Prüfarztes mittels RECIST Kriterien (Version 1.1)	109/112 (97,3)	2,7 [1,9; 3,2]	56/57 (98,2)	1,0 [1,0; 1,0]	0,35 [0,25; 0,50] <0,0001
a: stratifiziert nach KRAS-Gen-Status (Wildtyp vs. mutiert), Zeit seit Diagnose der ersten Metastase (<18 vs. ≥18 Monate) und geographischer Region (Asien vs. Westen)					
b: stratifiziert nach ECOG-PS (0 vs. 1/2)					
c: aus Log-Rank-Test					
BSC: Best Supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status ,HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma, N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis (Krankheitsprogression oder Tod); RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors					

In der Studie RECURSE wurden 472 Ereignisse (Tod oder Progression) in der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Gruppe dokumentiert, in der Placebo+BSC-Gruppe waren dies 251 Ereignisse. Die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC zeigte eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für Progression oder Tod um 52% (HR [95%-KI]: 0,48 [0,41; 0,57]). In der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Gruppe lag das mediane progressionsfreie Überleben bei 2,0 Monaten und war damit 0,3 Monate länger als in der Vergleichsgruppe Placebo+BSC (1,7 Monate). Abbildung 4-6 zeigt eine deutliche Separierung der Kaplan-Meier-Kurven nach etwa 2 Monaten, also zum Zeitpunkt der ersten radiologischen Evaluierung. Die Separierung hält über die gesamte Beobachtungsdauer an. Alle durchgeführten Sensitivitätsanalysen bestätigen zudem das Ergebnis der primären Analyse, weshalb die Resultate als robust angesehen werden können. Das Update (Cut-off 08.10.2014), das im Rahmen des Zulassungsprozesses an die Zulassungsbehörden übermittelt wurde, bestätigt das Ergebnis der primären Analyse ebenfalls: Mit einem HR [95%-KI] von 0,49 [0,42; 0,58] besteht der signifikante Vorteil von Trifluridin/Tipiracil+BSC (medianes progressionsfreies Überleben 2,0 Monate) gegenüber Placebo+BSC (medianes progressionsfreies Überleben 1,7 Monate) weiterhin. Abbildung 4-7 zeigt ein ähnliches Bild wie die primäre Analyse.

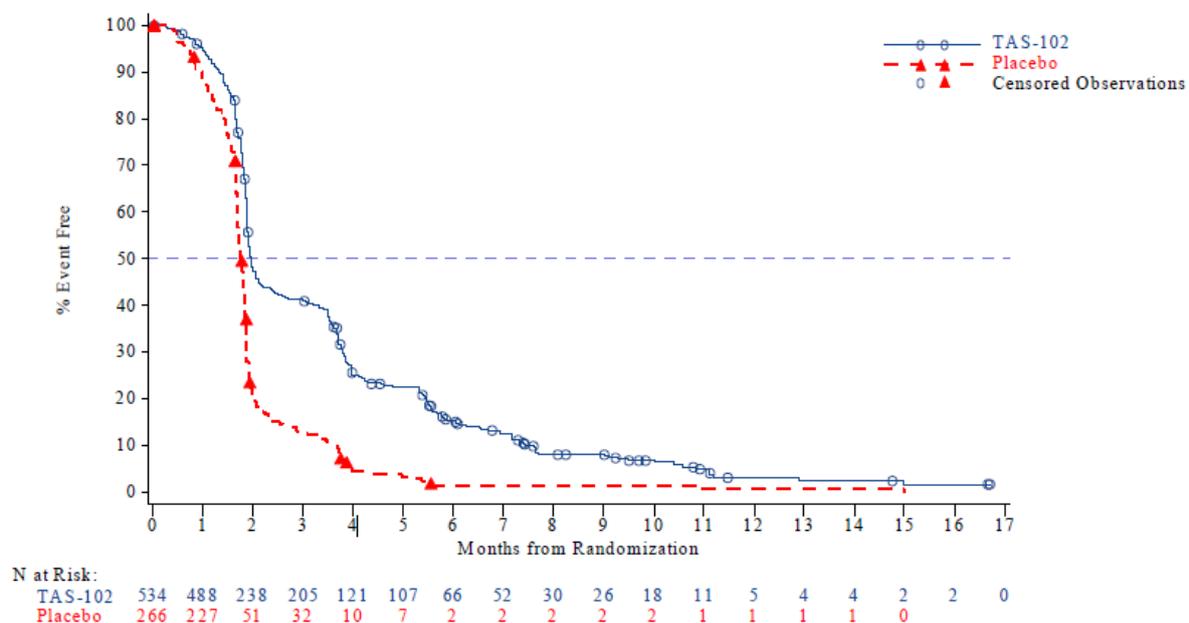


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Plot für Progressionsfreies Überleben aus RCT RECURSE (ITT-Population)

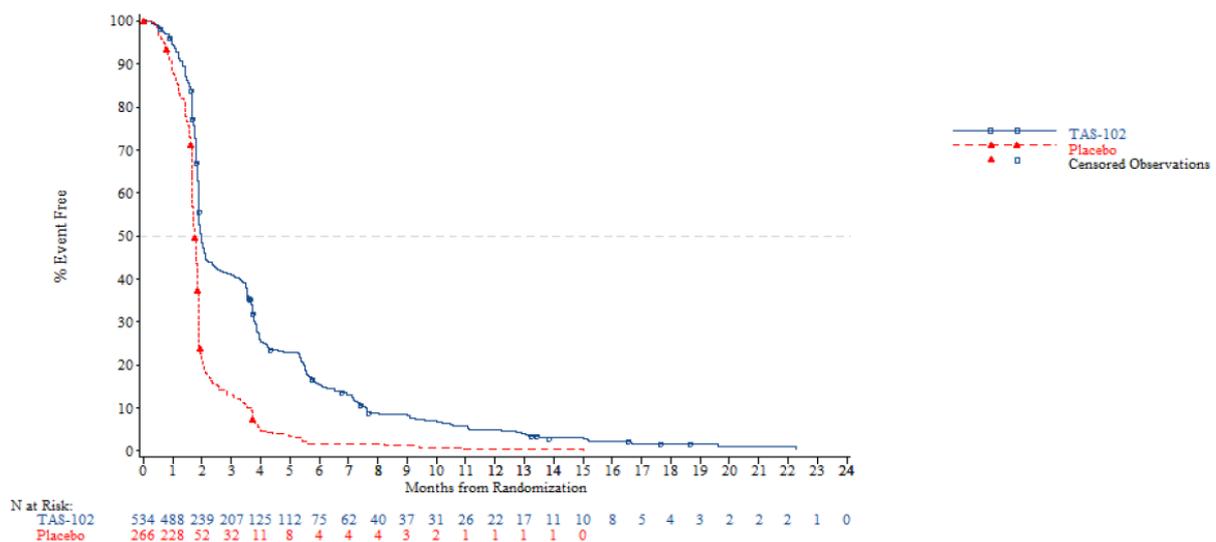


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Plot für Progressionsfreies Überleben aus RCT RECURSE (ITT-Population, Update Cut-off 08.10.2014)

In der Studie J003 erlitten 91 Patienten der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Gruppe und 49 Patienten der Placebo+BSC-Gruppe eine Progression oder verstarben. Die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC zeigte auch hier eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für Progression oder Tod um 59% (HR [95%-KI]: 0,41 [0,28; 0,59]). In der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Gruppe der Studie J003 lag das mediane progressionsfreie Überleben ebenfalls bei 2,0 Monaten und war damit 1,0 Monate länger als in der Vergleichsgruppe Placebo+BSC (1,0 Monate). Ähnlich wie die Grafik der Studie RECURSE, zeigt Abbildung 4-8 für die Studie J003 eine deutliche Separierung der Kaplan-Meier-Kurven nach etwa zwei Monaten (die erste radiologische Untersuchung fand in dieser Studie bereits nach vier Wochen statt), die über die gesamte Beobachtungsdauer anhält. Die Einschätzung des Prüfarztes in der Sensitivitätsanalyse bestätigt das Ergebnis der primären Analyse.

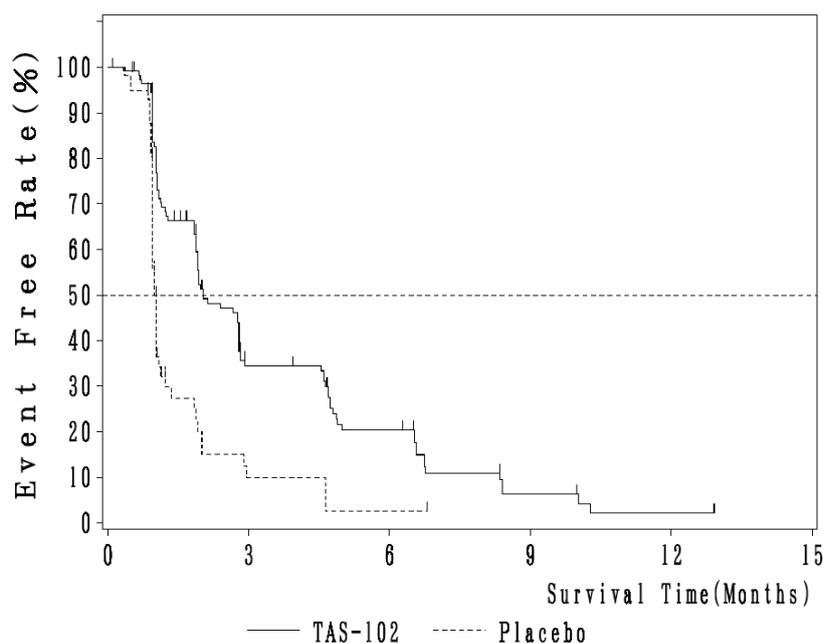


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Plot für Progressionsfreies Überleben aus RCT J003 (ITT-Population)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

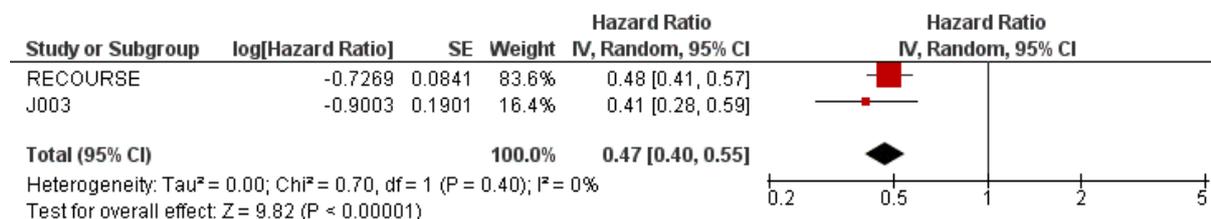


Abbildung 4-9: Meta-Analyse für Progressionsfreies Überleben aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

Auch für das progressionsfreie Überleben konnte eine Meta-Analyse mit den beiden RCT RECOURSE und J003 durchgeführt werden (statistische Homogenität, I²=0%; p=0,40), womit die Aussagekraft gegenüber den Einzelstudien noch weiter erhöht wird. Dafür wurden

die beiden Operationalisierungen der jeweils primären Analyse verwendet (RECOURSE: RECIST Version 1.1 durch Prüfarzt, J003: RECIST Version 1.0 durch unabhängige radiologische Beurteilung). Diese Analyse zeigt analog zu den Einzelstudienresultaten einen statistisch signifikanten Vorteil der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 0,47 [0,40; 0,55]). Das bedeutet eine signifikante Reduktion des Risikos für Progression oder Tod um 53% durch die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC (siehe Abbildung 4-9).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Das progressionsfreie Überleben wird im vorliegenden Dossier als Zeit zwischen Randomisierung und dem radiologisch bestätigten Fortschreiten der Erkrankung oder dem Tod aus jeglicher Ursache operationalisiert. Um eine standardisierte und einheitliche Beurteilung des Tumors zu gewährleisten, wurde der internationale Standard der RECIST-Kriterien angewandt. In der Studie J003 wurde die Version 1.0 (Therasse et al., 2000), in der Studie RECOURSE die Version 1.1 (Eisenhauer et al., 2009) der RECIST-Kriterien verwendet. Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die deutsche Versorgungsrealität kann durch die Verwendung objektiver und standardisierter Kriterien ausgegangen werden.

4.3.1.3.1.3 Tumorbewertung – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-22: Operationalisierung von Gesamtansprechrates (ORR), Krankheitskontrollrate (DCR) und Dauer des Ansprechens (DOR)

Studie	Operationalisierung
RECOURSE	<p>Das Tumoransprechen wurde nach RECIST-Kriterien (Version 1.1) vom Prüfarzt bei Patienten mit messbarer Erkrankung (mindestens eine Zielläsion) bewertet.</p> <p>ORR: Die Gesamtansprechrates ist operationalisiert als der Anteil an Patienten mit komplettem oder partiellem Ansprechen als bestes Gesamtansprechen über alle Messungen während der Behandlungsphase (Ansprechen nach Progression oder Start einer neuen antitumoralen Therapie wurde nicht gewertet).</p> <p>DCR: Die Krankheitskontrollrate ist operationalisiert als der Anteil an Patienten mit komplettem oder partiellem Ansprechen oder mit stabiler Erkrankung als bestes Gesamtansprechen.</p> <p>DOR: Für alle Patienten, die ein komplettes oder partielles Ansprechen aufweisen: Zeit vom ersten Ansprechen (komplett oder partiell) bis zur Krankheitsprogression oder dem Tod jedweder Ursache.</p>
J003	<p>Die Tumorbewertung wurde sowohl von einem unabhängigen radiologischen Bildbewertungsinstitut durchgeführt als auch vom Prüfarzt. Die Bewertung des Instituts nach RECIST Version 1.0 wurde für die primäre Analyse verwendet, die Bewertung nach RECIST Version 1.1 wurde als Referenz betrachtet.</p> <p>ORR: Die Gesamtansprechrates ist operationalisiert als der Anteil an Patienten mit komplettem oder partiellem Ansprechen als bestes Gesamtansprechen.</p> <p>DCR: Die Krankheitskontrollrate ist operationalisiert als der Anteil an Patienten mit komplettem oder partiellem Ansprechen oder mit stabiler Erkrankung als bestes Gesamtansprechen.</p> <p>DOR: Für alle Patienten, die ein komplettes oder partielles Ansprechen aufweisen: Zeit vom ersten Ansprechen (komplett oder partiell) bis zur Krankheitsprogression oder dem Tod jedweder Ursache.</p>
DCR: Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate); DOR: Dauer des Ansprechens (Duration Of Response); ORR: Gesamtansprechrates (Overall Response Rate); RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tumorbewertung in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RECOURSE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
J003	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Tumorbewertung wurde in der Studie RECOURSE anhand der RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch den Prüfarzt beurteilt. Die Analyse der Gesamtansprechrates und der Krankheitskontrollrate wurde in den beiden Gruppen mittels exaktem Fisher-Test verglichen, basierend auf der ITT-Population bei Patienten, die eine messbare Erkrankung zu Beginn der Studie aufwiesen. Die Dauer des Ansprechens wurde für Patienten, die ein komplettes oder partielles Ansprechen erreichten, basierend auf der ITT-Population analog zum Gesamtüberleben erhoben. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet und es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Tumorbewertung wird demnach als niedrig bewertet.

In der Studie J003 wurde die Tumorbewertung sowohl von einem unabhängigen radiologischen Bildbewertungsinstitut durchgeführt als auch vom Prüfarzt. Die Bewertung des Instituts nach RECIST Version 1.0 wurde für die primäre Analyse verwendet, die Bewertung nach RECIST Version 1.1 wurde als Referenz betrachtet. Die Analyse der Gesamtansprechrates und der Krankheitskontrollrate wurde in den beiden Gruppen mittels exaktem Fisher-Test verglichen, basierend auf der ITT-Population bei Patienten, die eine messbare Erkrankung zu Beginn der Studie aufwiesen. Die Dauer des Ansprechens wurde für Patienten, die ein komplettes oder partielles Ansprechen erreichten basierend auf der ITT-Population analog zum Gesamtüberleben. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet und es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Tumorbewertung wird demnach für die Studie J003 ebenfalls als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-24: Ergebnisse für Tumorbewertung aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Trifluridin/ Tipiracil+BSC		Placebo+BSC		Behandlungseffekt: Trifluridin/Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC		
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	ARR ^e [95%-KI] p-Wert
Studie RECURSE							
Bestes Ansprechen, n (%)	502		258				
CR		0 (0,0)		1 (0,4)			
PR		8 (1,6)		0 (0,0)			
SD		213 (42,4)		41 (15,9)			
PD		260 (51,8)		195 (75,6)			
Nicht evaluierbar ^a		21 (4,2)		21 (8,1)			
Gesamtansprechrates ^b	502		258		4,16	4,11	1,2
n (%)		8 (1,6)		1 (0,4)	[0,52; 33,46]	[0,52; 32,70]	[-0,1; 2,5]
[95%-KI] ^c		[0,7; 3,1]		[0,0; 2,1]	0,1800	0,1814	0,2862
Krankheitskontrollrate ^b	502		258		4,04	2,70	27,7
n (%)		221 (44,0)		42 (16,3)	[2,78; 5,88]	[2,02; 3,63]	[21,5; 34,0]
[95%-KI] ^c		[39,6; 48,5]		[12,0; 21,4]	<0,0001	<0,0001	<0,0001
Studie J003							
Bestes Ansprechen ^d , n (%)	112		57				
CR		0 (0)		0 (0)			
PR		1 (0,9)		0 (0)			
SD		48 (42,9)		6 (10,5)			
PD		53 (47,3)		44 (77,2)			
Nicht evaluierbar		10 (8,9)		7 (12,3)			
Gesamtansprechrates ^b	112		57		1,55	1,54	0,01
n (%)		1 (0,9)		0 (0)	[0,06, 38,58]	[0,06; 37,21]	[-0,02; 0,04]
[95%-KI] ^c		[0,0; 4,9]		[0,0; 6,3]	0,7903	0,7905	0,5821
Krankheitskontrollrate ^b	112		57		6,6	4,16	0,33
n (%)		49 (43,8)		6 (10,5)	[2,62; 16,67]	[1,89; 9,12]	[0,21; 0,45]
[95%-KI] ^c		[34,4; 53,4]		[4,0; 21,5]	0,0001	0,0004	<0,0001
a: Patienten mit krankheitsbedingtem Tod ohne Tumorevaluation während der Studienbehandlung							
b: Gesamtansprechrates: CR+PR, Krankheitskontrollrate: CR+PR+SD							
c: Exakte zweiseitige Konfidenzintervalle basierend auf der Clopper-Pearson Methode							
d: primäre Bewertung des unabhängigen radiologischen Bildbewertungsinstitut nach RECIST Version 1.0							
e: für RECURSE: Angaben in %, Konfidenzintervalle basierend auf Normalapproximation, p-Wert aus exaktem Fisher-Test; für J003: Berechnungen in RevMan 5.3, da keine Angaben im Studienbericht verfügbar waren							
ARR: absolute Risikoreduktion (=Differenz Trifluridin/Tipiracil+BSC - Placebo+BSC); CR: Complete Response; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; PD: Progressive							

	Trifluridin/ Tipiracil+BSC		Placebo+BSC		Behandlungseffekt: Trifluridin/Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC		
	N	n (%)	N	n (%)	OR [95%-KI] p-Wert	RR [95%-KI] p-Wert	ARR ^c [95%-KI] p-Wert
Disease; PR: Partial Response; RR: relatives Risiko; SD: Stable Disease							

In der Studie RECURSE erreichte von den 502 Patienten mit messbarer Erkrankung in der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Gruppe kein Patient ein komplettes und 8 Patienten (1,6%) ein partielles Ansprechen. In der Placebo+BSC-Gruppe erreichte 1 von 258 Patienten (0,4%) ein komplettes und kein Patient ein partielles Ansprechen. Die Gesamtansprechrates ist somit nicht statistisch signifikant unterschiedlich (OR [95%-KI]: 4,16 [0,52; 33,46]). Eine stabile Erkrankung als bestes Gesamtansprechen erreichten 213 Patienten (42,4%) in der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Gruppe und 41 Patienten (15,9%) in der Placebo+BSC-Gruppe. Somit ergibt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Trifluridin/Tipiracil-Gruppe gegenüber der Placebo+BSC-Gruppe (OR [95%-KI]: 4,04 [2,78; 5,88]).

Ein ähnliches Bild zeigt sich in der Studie J003. Von den 112 Patienten mit messbarer Erkrankung in der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Gruppe erreichte kein Patient ein komplettes und 1 Patient (0,9%) ein partielles Ansprechen. Von den 57 Patienten in der Placebo+BSC-Gruppe erreichte kein Patient ein komplettes oder ein partielles Ansprechen. Damit liegt kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied hinsichtlich der Gesamtansprechrates vor (OR [95%-KI]: 1,55 [0,06, 38,58]). Eine stabile Erkrankung als bestes Gesamtansprechen erreichten 48 Patienten (42,9%) in der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Gruppe und 6 Patienten (10,5%) in der Placebo+BSC-Gruppe. Somit ergibt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Gruppe gegenüber der Placebo+BSC-Gruppe (OR [95%-KI]: 6,6 [2,62; 16,67]).

Tabelle 4-25: Ergebnisse für Dauer des Ansprechens aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Trifluridin/Tipiracil+BSC		Placebo+BSC		Behandlungseffekt (Trifluridin/Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC)
	n/N	Median (Monate) [95%-KI]	n/N	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Studie RECURSE					
Analyse (stratifiziert ^a)	5/8	7,4 [1,9; 7,5]	1/1	13,1 [nb; nb]	>999 [0,00; nb] 0,1823
Studie J003					
Berechnung der Dauer des Ansprechens nicht sinnvoll, da zu wenige Patienten ein Ansprechen zeigten (siehe Tabelle 4-24)					
a: stratifiziert nach KRAS-Gen-Status (Wildtyp vs. mutiert), Zeit seit Diagnose der ersten Metastase (<18 Monate vs. ≥18 Monate) und geographischer Region (Asien vs. Westen)					
b: stratifiziert nach ECOG-PS (0 vs. 1/2)					
c: aus Log-Rank-Test					
BSC: Best Supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma, N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis (Krankheitsprogression oder Tod); nb: nicht berechenbar					

Die Dauer des Ansprechens konnte in der Studie RECURSE für diejenigen 8 Patienten in der Behandlungsgruppe, die ein partielles Ansprechen zeigten, betrachtet werden. Die mediane Ansprechdauer betrug 7,4 Monate (95%-KI [1,9; 7,5]). Ein Patient mit vollständigem Ansprechen in der Placebo+BSC-Gruppe sprach über 13,1 Monate an, bevor radiologisch eine Progression festgestellt wurde. Der Gruppenunterschied ist aufgrund der geringen Patientenzahlen nicht sinnvoll zu interpretieren.

In der Studie J003 zeigte ein Patient in der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Gruppe ein partielles Ansprechen, in der Placebo+BSC-Gruppe wurde dies für keinen Patienten dokumentiert. Auf Basis dieser geringen Patientenzahlen ist die Betrachtung der Dauer des Ansprechens nicht sinnvoll.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

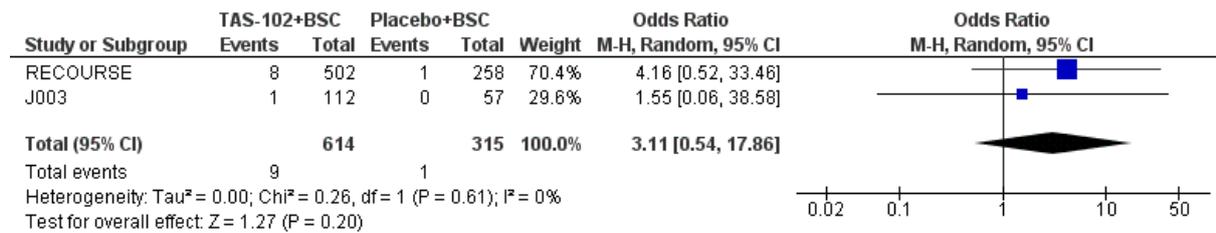


Abbildung 4-10: Meta-Analyse für Gesamtansprechrates aus RCT (OR); Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

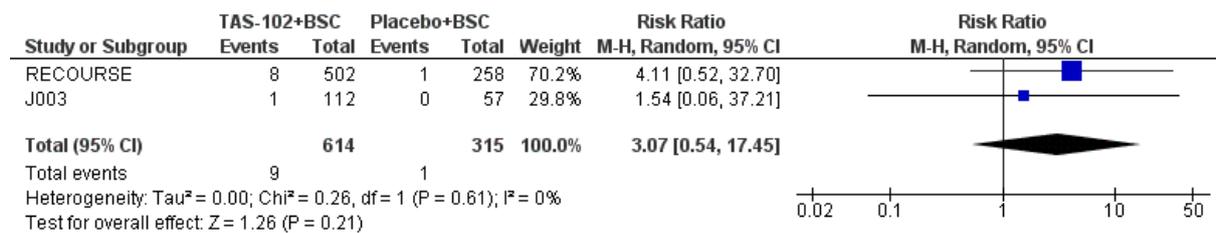


Abbildung 4-11: Meta-Analyse für Gesamtansprechrates aus RCT (RR); Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

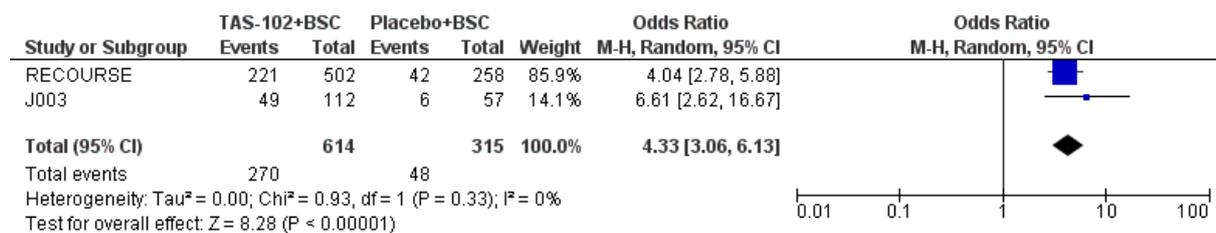


Abbildung 4-12: Meta-Analyse für Krankheitskontrollrate aus RCT (OR); Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

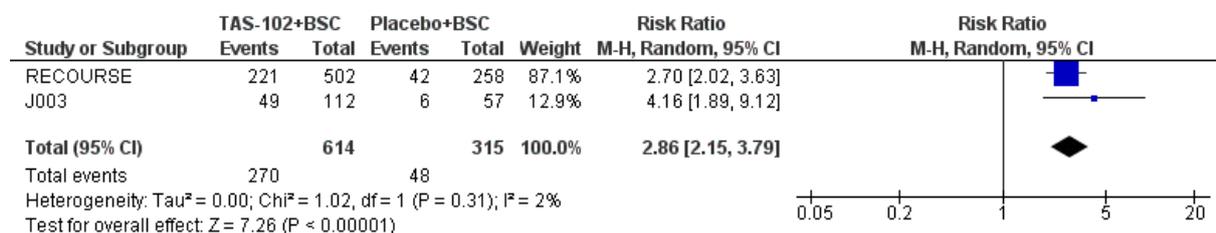


Abbildung 4-13: Meta-Analyse für Krankheitskontrollrate aus RCT (RR); Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

Auch für das Gesamtansprechen und die Krankheitskontrollrate wurde eine Meta-Analyse durchgeführt, um die beiden RCTs RECOURSE und J003 quantitativ zusammenzufassen,

womit die Aussagekraft gegenüber den Einzelstudien noch weiter gesteigert wird. Analog zu den Einzelstudienresultaten zeigt die Meta-Analyse zum Gesamtansprechen keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (OR [95%-KI]: 3,11 [0,54; 17,86]) bei homogener Datenlage ($I^2=0\%$; $p=0,61$), wohingegen hinsichtlich der Krankheitskontrollrate konsistent ein Vorteil der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber Placebo+BSC (OR [95%-KI]: 4,33 [3,06; 6,13]) bei homogener Datenlage ($I^2=0\%$; $p=0,33$) nachgewiesen werden konnte. Die Berechnungen des RR bestätigen diese Ergebnisse.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Auch zur Beurteilung des Tumoransprechens wurden die international standardisierten RECIST-Kriterien verwendet. Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die deutsche Versorgungsrealität kann durch die Verwendung objektiver und standardisierter Kriterien ausgegangen werden.

4.3.1.3.1.4 Zeit bis zum Therapieversagen – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-26: Operationalisierung von Zeit bis zum Therapieversagen

Studie	Operationalisierung
RECOURSE	Die Zeit bis zum Therapieversagen ist operationalisiert als Zeit (in Monaten) vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression (nach RECIST Version 1.1 beurteilt vom Prüfarzt), Therapieabbruch oder dem Tod.
J003	Die Zeit bis zum Therapieversagen ist operationalisiert als Zeit (in Monaten) vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zur Progression der Erkrankung, Therapieabbruch oder Tod jedweder Ursache. Die Tumorbewertung wurde sowohl von einem radiologischen Bildbewertungsinstitut durchgeführt als auch vom Prüfarzt. Die Bewertung des Instituts nach RECIST Version 1.0 wurde für die primäre Analyse verwendet, die Bewertung nach RECIST Version 1.1 wurde als Referenz betrachtet.
RECIST: Response Evaluation Criteria in Solid Tumors	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zum Therapieversagen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RECOURSE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
J003	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Zeit bis zum Therapieversagen ist operationalisiert als die Zeit von der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression, dem Therapieabbruch oder dem Tod gemessen. Aufgrund der ähnlichen Operationalisierung zum progressionsfreien Überleben gelten die Ausführungen zum Verzerrungspotenzial aus Abschnitt 4.3.1.3.1.2 auch hier.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-28: Ergebnisse für Zeit bis zum Therapieversagen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Trifluridin/Tipiracil+BSC		Placebo+BSC		Behandlungseffekt (Trifluridin/Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC)
	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert
Studie RECURSE					
Analyse (stratifiziert ^a)	494/534 (92,5)	1,9 [1,9; 2,0]	261/266 (98,1)	1,7 [1,7; 1,8]	0,50 [0,42; 0,58] < 0,0001
Studie J003					
Analyse (stratifiziert ^{b,c})	109/112 (97,3)	1,9 [1,3; 2,1]	57/57 (100,0)	1,0 [1,0; 1,0]	0,40 [0,28; 0,56] < 0,0001
a: stratifiziert nach KRAS-Gen-Status (Wildtyp vs. mutiert), Zeit seit Diagnose der ersten Metastase (<18 Monate vs. ≥18 Monate) und geographischer Region (Asien vs. Westen) b: stratifiziert nach ECOG-PS (0 vs. 1/2) c: primäre Bewertung des unabhängigen radiologischen Bildbewertungsinstitut nach RECIST Version 1.0 BSC: Best Supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma, N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis (Krankheitsprogression nach RECIST, Therapieabbruch oder Tod)					

In der Studie RECURSE wurden pisse (Progression, Therapieabbruch oder Tod, 92,5%) in der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Gruppe dokumentiert, in der Placebo+BSC-Gruppe waren dies 261 Ereignisse (98,1%). Die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC zeigte eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für Progression, Therapieabbruch oder Tod um 50% (HR [95%-KI]: 0,50 [0,42; 0,58]). In der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Gruppe lag die mediane Zeit bis zum Therapieversagen bei 1,9 Monaten und war damit 0,2 Monate länger als in der Vergleichsgruppe Placebo+BSC (1,7 Monate). Die Kaplan-Meier-Kurve ist in Abbildung 4-14 dargestellt.

In der Studie J003 wurden 109 Ereignisse (Progression, Therapieabbruch oder Tod, 97,3%) in der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Gruppe dokumentiert, in der Placebo+BSC-Gruppe waren dies 57 Ereignisse (100%). Die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC zeigte auch hier eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für Progression, Therapieabbruch oder Tod um 60% (HR [95%-KI]: 0,40 [0,28; 0,56]). In der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Gruppe der Studie J003 lag die mediane Zeit bis zum Therapieversagen bei 1,9 Monaten und war damit 0,9 Monate länger als in der Vergleichsgruppe Placebo+BSC (1,0 Monate). Die Kaplan-Meier-Kurve ist in Abbildung 4-15 dargestellt.

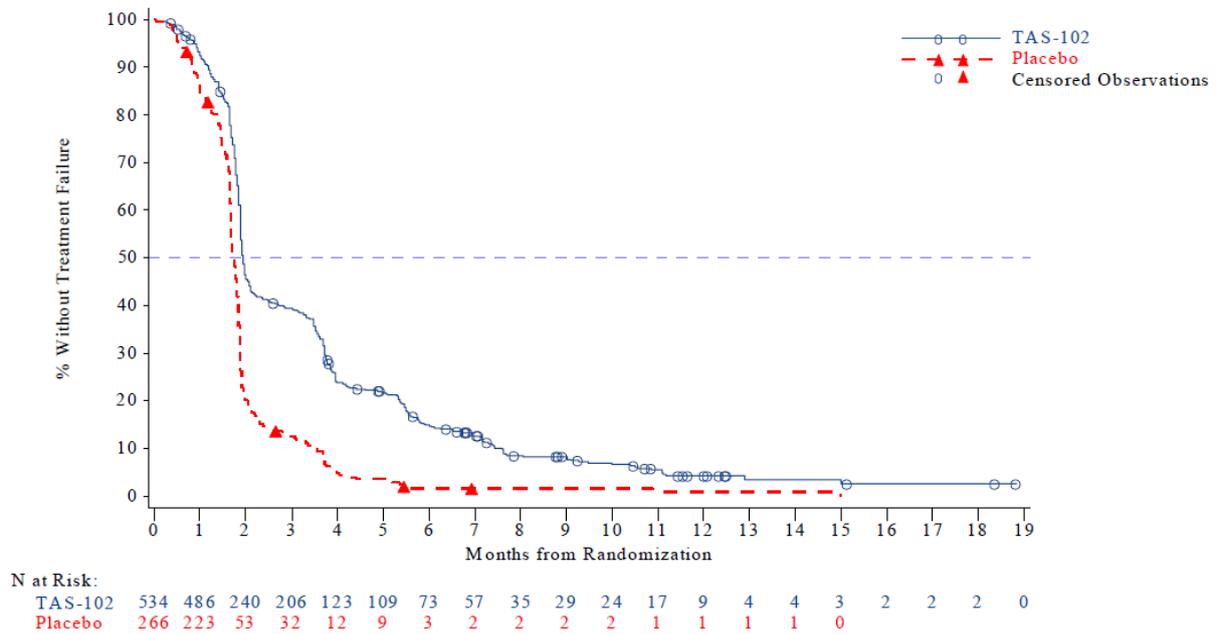


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum Therapieversagen aus RCT RECOURSE (ITT-Population)

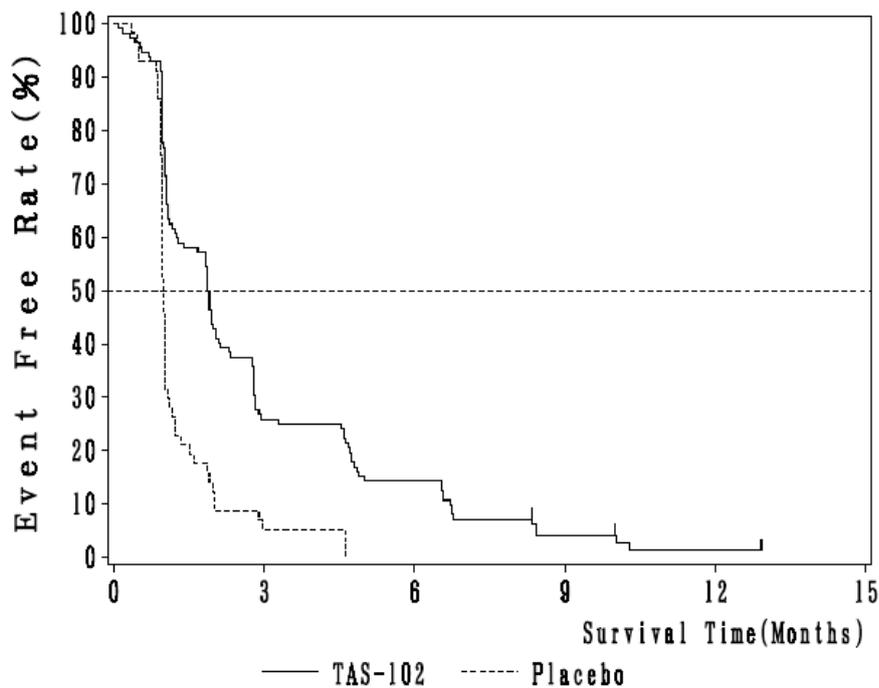


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum Therapieversagen aus RCT J003 (ITT-Population)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

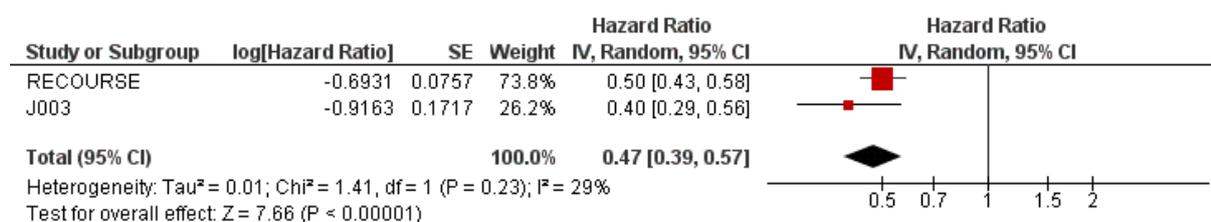


Abbildung 4-16: Meta-Analyse für Zeit bis zum Therapieversagen aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

Für den Endpunkt Zeit bis zum Therapieversagen konnte ebenfalls eine Meta-Analyse durchgeführt werden, da nur unbedeutende statistische Heterogenität der Daten vorlag (I²=29%; p=0,23). Die Meta-Analyse zeigt analog zu den Einzelstudienergebnissen einen statistisch signifikanten Vorteil der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 0,47 [0,39; 0,57]) hinsichtlich der Zeit bis zum Therapieversagen. Das heißt, das Risiko für Progression, Therapieabbruch oder Tod ist unter einer Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber Placebo+BSC um 53% reduziert.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Zeit bis zum Therapieversagen ist operationalisiert als Zeit vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zur Krankheitsprogression, Therapieabbruch oder dem Tod. Zur Beurteilung der Krankheitsprogression wurden die international standardisierten RECIST-Kriterien verwendet. Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die deutsche Versorgungsrealität kann durch die Verwendung objektiver und standardisierter Kriterien ausgegangen werden.

4.3.1.3.1.5 Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-Performance Status ≥ 2 – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-29: Operationalisierung von Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥ 2

Studie	Operationalisierung
RECOURSE	Der ECOG-PS wurde prospektiv zur Baseline und alle vier Wochen während der Behandlung (also zu jedem Zyklus), zum Ende der Therapie und nach der Follow-up-Visite nach 30 Tagen erfasst. Es wird die Zeit von Randomisierung bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustandes auf einen ECOG-PS ≥ 2 betrachtet.
J003	Der ECOG-PS wurde innerhalb von sieben Tagen vor der Registrierung, jeweils am folgenden Tag eines vierwöchigen Zyklus (Tag 29), zum Ende der Therapie bzw. am Tag des Studienabbruchs und in der Follow-up-Visite 30 Tage nach der letzten Medikationseinnahme erfasst. Es wird die Zeit von Randomisierung bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustandes auf einen ECOG-PS ≥ 2 betrachtet.

ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥ 2 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RECOURSE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
J003	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥ 2 war ein sekundärer Endpunkt in der Studie RECOURSE, während dieser in der Studie J003 nicht präspezifiziert war und für die Nutzenbewertung post hoc erhoben wurde. Die Analyse dieses Endpunkts wurde in beiden Studien basierend auf der ITT-Population mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Für den Gruppenvergleich wurde ein stratifizierter Log-Rank-Test verwendet, wobei die Stratifizierung nach den bereits bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren erfolgte. Für die Studie RECOURSE umfassten diese den KRAS-Gen-Status (Wildtyp vs. mutiert), Zeit seit Diagnose der ersten Metastase (<18 Monate vs. ≥ 18 Monate) und geographische Region (Asien vs. Westen). Für die Studie J003 war es der ECOG-PS (0 vs. 1/2). Das HR wurde mit einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell geschätzt. Die

Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥ 2 wurde für jeden Behandlungsarm mit Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥ 2 wird demnach für beide Studien als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-31: Ergebnisse für Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥ 2 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Trifluridin/Tipiracil+BSC		Placebo+BSC		Behandlungseffekt (Trifluridin/Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC)
	n/N	Median (Monate) [95%-KI]	n/N	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert ^c
Studie RECURSE					
Analyse (stratifiziert ^a)	383/534	5,7 [5,3; 6,3]	216/266	4,0 [3,4; 4,6]	0,66 [0,56; 0,78] <0,0001
Update Cut-off 08.10.2014 RECURSE					
Analyse (stratifiziert ^a)	471/537	6,2 [5,6; 6,8]	251/266	4,4 [3,6; 5,1]	0,74 [0,64; 0,87] 0,0002
Studie J003					
Analyse (stratifiziert ^b)	na/112	7,3 [5,7; 8,3]	na/57	5,2 [3,9; 6,8]	0,55 [0,38; 0,80] 0,0015
a: stratifiziert nach KRAS-Gen-Status (Wildtyp vs. mutiert), Zeit seit Diagnose der ersten Metastase (<18 Monate vs. ≥ 18 Monate) und geographischer Region (Asien vs. Westen) b: stratifiziert nach ECOG-PS (0 vs. 1/2) c: aus Log-Rank-Test BSC: Best Supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma, N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis (Verschlechterung des Allgemeinzustandes auf einen ECOG-PS ≥ 2); na: nicht angegeben					

In der Studie RECURSE wurde bei 383 Patienten im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm eine Verschlechterung des ECOG-PS ≥ 2 dokumentiert, während dies im Placebo+BSC-Arm 216 Patienten betraf. Die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC zeigte eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos einer Verschlechterung auf einen ECOG-PS ≥ 2 um 34% (HR [95%-KI]: 0,66 [0,56; 0,78]). Für Patienten in der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Gruppe lag die mediane Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥ 2 bei 5,7 Monaten und war damit

1,7 Monate länger als in der Vergleichsgruppe Placebo+BSC (4,0 Monate). Diese Verbesserung liegt im Bereich der Verbesserung des Gesamtüberlebens, weshalb davon ausgegangen werden kann, dass der Überlebensvorteil einer Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung im Vergleich zu Placebo+BSC sich für die Patienten auch in ihrem physischen Zustand widerspiegelt. Die Kaplan-Meier-Kurve für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥ 2 ist in Abbildung 4-17 dargestellt und zeigt den Vorteil der Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC durch die frühe und andauernde Separierung der Kurven. Das Update (Cut-off 08.10.2014), das im Rahmen des Zulassungsprozesses an die Zulassungsbehörden übermittelt wurde, bestätigt das Ergebnis der primären Analyse: Mit einem HR [95%-KI] von 0,74 [0,64; 0,87] besteht der signifikante Vorteil von Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC (mediane Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥ 2 : 6,2 vs. 4,4 Monate) weiterhin. Auch Abbildung 4-18 zeigt weiterhin die frühe und andauernde Separierung der Kaplan-Meier-Kurven über den gesamten Beobachtungszeitraum.

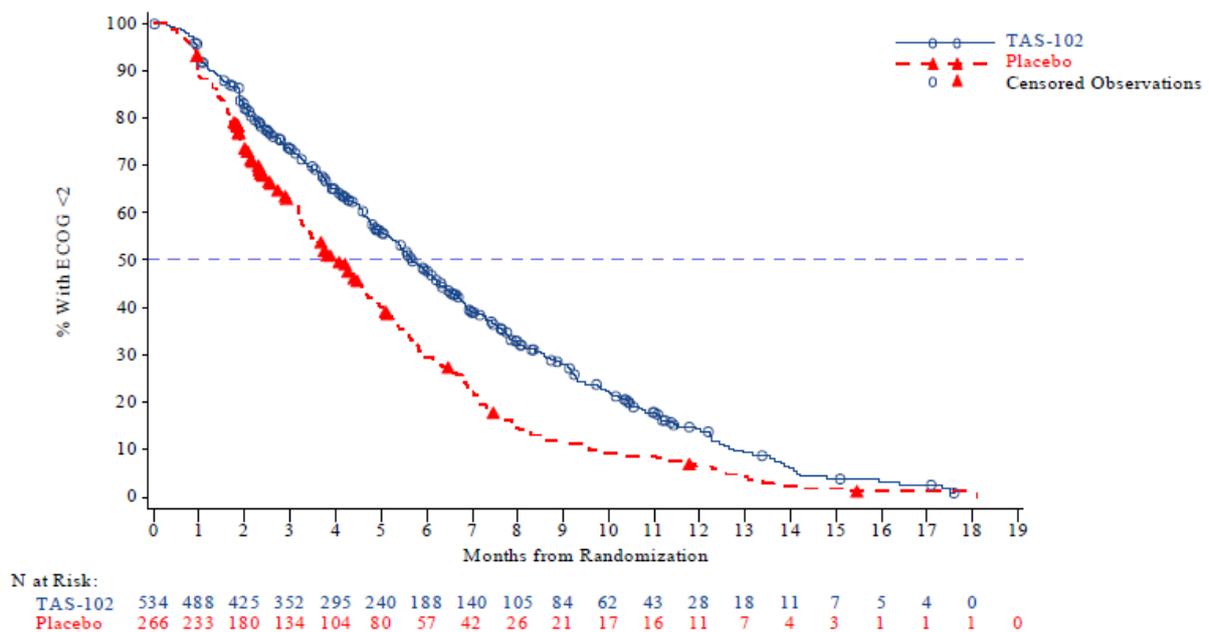


Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥ 2 aus RCT RECURSE (ITT-Population)

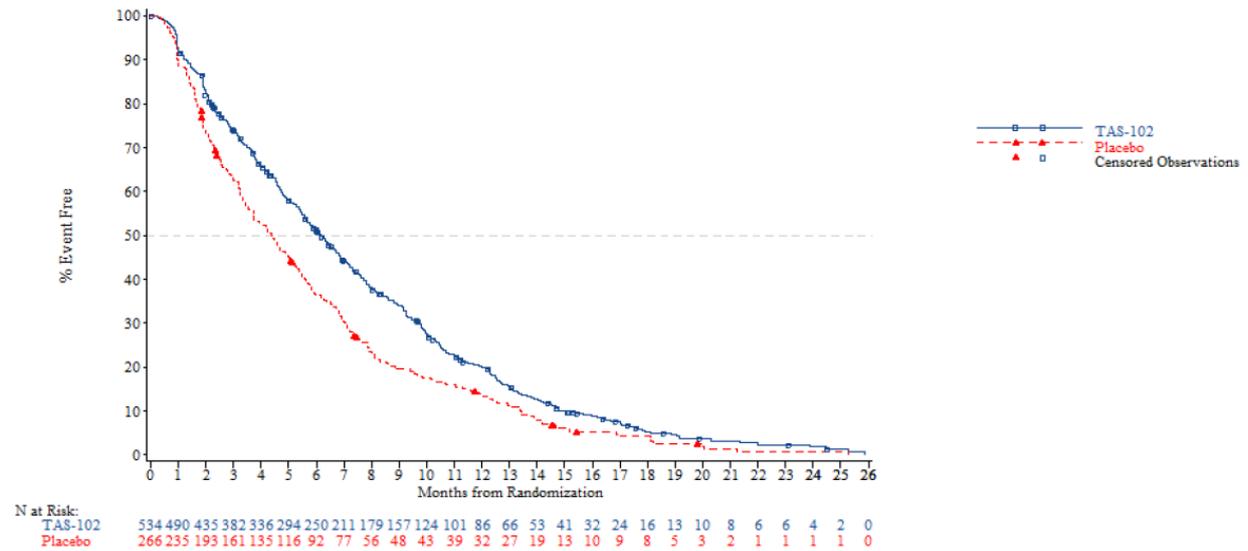


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥ 2 aus RCT RECOURSE (ITT-Population, Update Cut-off 08.10.2014)

Die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC zeigte in der Studie J003 eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos einer Verschlechterung auf einen ECOG-PS ≥ 2 um 45% (HR [95%-KI]: 0,55 [0,38; 0,80]). In der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Gruppe lag die mediane Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥ 2 bei 7,3 Monaten und war damit 2,1 Monate länger als in der Vergleichsgruppe Placebo+BSC (5,2 Monate). Die Kaplan-Meier-Kurve ist in Abbildung 4-19 dargestellt und zeigt erneut eine frühe und andauernde Separierung der Kurven.

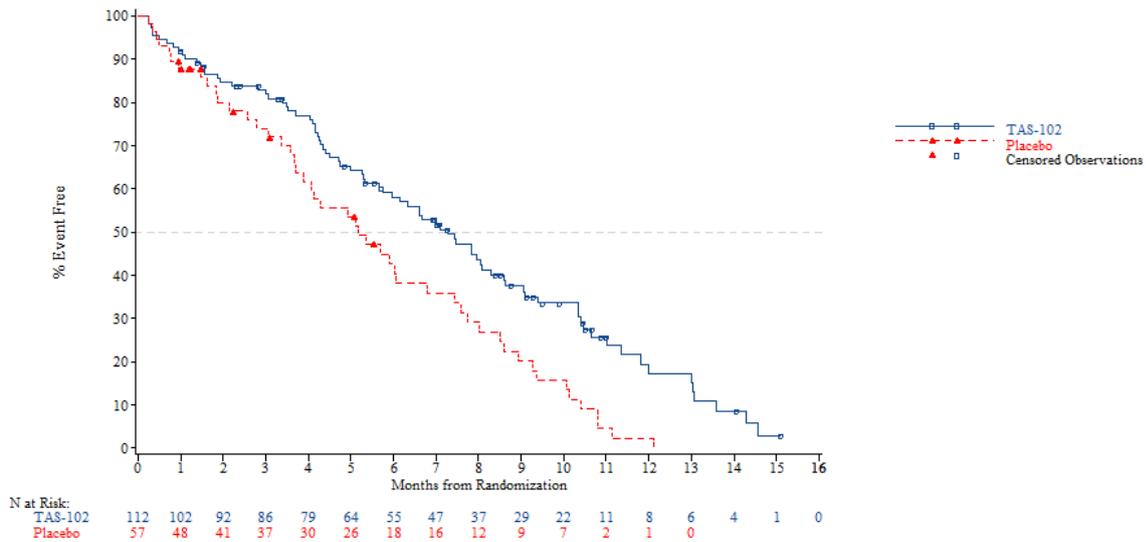


Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥ 2 aus RCT J003 (ITT-Population)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

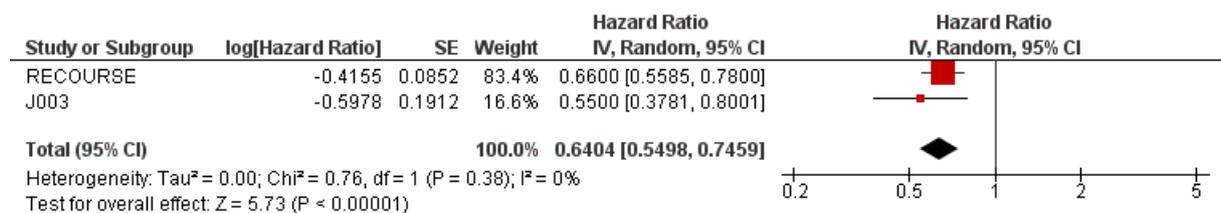


Abbildung 4-20: Meta-Analyse für Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥ 2 aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

Auch für die Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥ 2 wurde eine Meta-Analyse mit den beiden RCTs RECOURSE und J003 durchgeführt, um die Aussagekraft der Ergebnisse gegenüber den Einzelstudien zu erhöhen. Die Meta-Analyse zeigt analog zu den Einzelstudienergebnissen einen statistisch signifikanten Vorteil der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 0,64 [0,55; 0,75]) bei homogener Datenlage (I²=0%; p=0,38). Das bedeutet eine signifikante Reduktion des Risikos für die

Verschlechterung des physischen Zustandes auf einen ECOG-PS ≥ 2 um 36% durch die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Mit Hilfe des ECOG-PS lässt sich der physische Zustand von Krebspatienten beschreiben (Oken et al., 1982). Er dient der Quantifizierung des allgemeinen Wohlbefindens und der Fähigkeit, alltäglichen Aktivitäten nachzugehen. Dabei besteht eine Beziehung zwischen dem ECOG-PS und der Patienten-berichteten Lebensqualität, wie sich bei der Validierung des heute in onkologischen Indikationen standardmäßig verwendeten Lebensqualitätsinstrumentes EORTC QLQ-C30 zeigte (Aaronson et al., 1993). Da sich ferner für den ECOG-PS eine gute Übereinstimmung in der Beurteilung von Patienten durch mehrere Onkologen ergab (Sorensen et al., 1993), ist eine objektive Erhebung dieses Endpunkts möglich und die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext wird als gegeben angesehen.

4.3.1.3.1.6 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-32: Operationalisierung von Unerwünschte Ereignisse

Studie	Operationalisierung
RECOURSE	<p>Unerwünschte Ereignisse wurden anhand MedDRA (Version 14.0 oder höher) kodiert und in Systemorganklassen (SOC) und bevorzugte Bezeichnungen (PT) kategorisiert.</p> <p>Für die Nutzenbewertung werden folgende Endpunkte betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis - Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis - Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥ 3 - Zeit bis zum Studienabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses - Zeit bis zum Tod aufgrund eines unerwünschten Ereignisses - Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: <ul style="list-style-type: none"> o Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis im Zusammenhang mit hepatobiliären Abnormalitäten o Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis im Zusammenhang mit renalen Abnormalitäten o Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis im Zusammenhang mit hämatologischen Störungen o Zeit bis zum ersten infektiionsbedingten unerwünschten Ereignis
J003	Analog zur Studie RECOURSE. MedDRA/J (ver. 13.1), japanische Übersetzung.
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: preferred terms; SOC: system organ class	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
RECOURSE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
J003	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Unerwünschte Ereignisse wurden anhand des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) (RECOURSE: Version 14.0 oder höher; J003: MedDRA/J, ver. 13.1, japanische Übersetzung) kodiert und in Systemorganklassen (SOC) und bevorzugte Bezeichnungen (PT) kategorisiert. In beiden Studien wurden die Anteile an Patienten mit mindestens einem Ereignis je Behandlungsgruppe erhoben. Dabei war die Beobachtungsdauer in der Interventionsgruppe länger als in der Vergleichsgruppe (im Mittel 12,65 vs. 6,76 Wochen in RECOURSE und 34,5 und 16,4 Tage in J003). Daher ist auch die Wahrscheinlichkeit, ein unerwünschtes Ereignis zu beobachten, im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm erhöht. Aus diesem Grund wurde für die Nutzenbewertung der Endpunkt Zeit (ab Verabreichung der ersten Studienmedikation) bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses post hoc analysiert.

Zu jedem in Tabelle 4-32 gelisteten Endpunkt wurde das HR mit einem stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell auf Basis der AT (as treated)-Population geschätzt. Für den Gruppenvergleich wurde ein stratifizierter Log-Rank-Test verwendet, wobei die Stratifizierung nach den bereits bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren erfolgte. Für die Studie RECOURSE umfassten diese den KRAS-Gen-Status (Wildtyp vs. mutiert), Zeit seit Diagnose der ersten Metastase (<18 Monate vs. ≥18 Monate) und geographische Region (Asien vs. Westen). Für die Studie J003 war es der ECOG-PS (0 vs. 1/2). Außerdem wurde je Behandlungsarm die Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Ereignis dargestellt. Die Verblindung des Endpunkterhebers ist durch das doppelblinde Design der Studie gewährleistet. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das

Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wird demnach für beide Studien als niedrig bewertet.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-34: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses (zeitadjustierte Analyse) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Trifluridin/Tipiracil+BSC		Placebo+BSC		Behandlungseffekt (Trifluridin/Tipiracil +BSC vs. Placebo+BSC)
	n/N (%)	Median (Monate) ^a [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) ^a [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Studie RECURSE^b					
Unerwünschte Ereignisse	524/533 (98,3)	0,2 [0,2; 0,3]	247/265 (93,2)	0,4 [0,3; 0,4]	1,47 [1,25; 1,73]; <0,0001
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	158/533 (29,6)	nb [8,7; nb]	89/265 (33,6)	5,4 [3,7; nb]	0,70 [0,53; 0,91]; 0,0078
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3	370/533 (69,4)	1,6 [1,3; 1,8]	137/265 (51,7)	2,5 [2,0; 3,3]	1,44 [1,18; 1,77]; 0,0004
Studienabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses	55/533 (10,3)	nb [nb; nb]	36/265 (13,6)	nb [nb; nb]	0,64 [0,41; 0,99], 0,0433
Tod aufgrund eines unerwünschten Ereignisses	17/533 (3,2)	nb [nb; nb]	30/265 (11,3)	nb [5,4; nb]	0,21 [0,12; 0,40]; <0,0001 Peto-OR ^d : 0,23 [0,12; 0,43]
Unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit hepatobiliären Abnormalitäten	150/533 (28,1)	nb [nb; nb]	79/265 (29,8)	nb [nb; nb]	0,80 [0,60; 1,06]; 0,1237
Unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit renalen Abnormalitäten	48/533 (9,0)	nb [nb; nb]	13/265 (4,9)	nb [nb; nb]	1,34 [0,72; 2,51]; 0,3521
Unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit hämatologischen Störungen	378/533 (70,9)	1,3 [1,0; 1,4]	41/265 (15,5)	nb [nb; nb]	6,99 [5,04; 9,69]; <0,0001
Infektionsbedingte unerwünschte Ereignisse	393/533 (73,7)	1,0 [1,0; 1,4]	88/265 (33,2)	5,8 [3,3; nb]	3,08 [2,42; 3,92]; <0,0001

	Trifluridin/Tipiracil+BSC		Placebo+BSC		Behandlungseffekt (Trifluridin/Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC)
	n/N (%)	Median (Monate) ^a [95%-KI]	n/N (%)	Median (Monate) ^a [95%-KI]	HR [95%-KI] p-Wert ^d
Studie J003^c					
Unerwünschte Ereignisse	111/113 (98,2)	0,3 [0,2; 0,3]	52/57 (91,2)	0,3 [0,3; 0,4]	1,33 [0,95; 1,86]; 0,0910
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse	21/113 (18,6)	nb [nb; nb]	5/57 (8,8)	nb [nb; nb]	1,67 [0,62; 4,52]; 0,3044
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3	78/113 (69,0)	1,8 [0,8; 1,9]	9/57 (15,8)	nb [nb; nb]	5,00 [2,50; 9,98]; <0,0001
Studienabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses	3/113 (2,7)	nb [nb; nb]	1/57 (1,8)	nb [nb; nb]	1,02 [0,10; 10,46]; 0,9865
Tod aufgrund eines unerwünschten Ereignisses	1/113 (0,9)	nb [nb; nb]	0/57 (0,0)	nb [nb; nb]	>999 [0,00; nb]; 0,7488 Peto-OR ^e : 4,50 [0,07; 286,02]
Unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit hepatobiliären Abnormalitäten	na/113	3,1 [2,1; nb]	na/57	1,7 [1,3; nb]	0,78 [0,48; 1,27]; 0,3221
Unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit renalen Abnormalitäten	na/113	nb [nb; nb]	na/57	nb [3,3; nb]	0,91 [0,44; 1,88]; 0,7966
Unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit hämatologischen Störungen	na/113	0,6 [0,5; 0,7]	na/57	2,5 [1,5; nb]	5,31 [3,18; 8,88]; <0,0001
Infektionsbedingte unerwünschte Ereignisse	na/113	0,8 [0,7; 0,8]	na/57	0,8 [0,6; nb]	1,62 [1,08; 2,41]; 0,0175
<p>a: Zeit bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses</p> <p>b: Analyse stratifiziert nach KRAS-Gen-Status (Wildtyp vs. mutiert), Zeit seit Diagnose der ersten Metastase (<18 Monate vs. ≥ 18 Monate) und geographischer Region (Asien vs. Westen)</p> <p>c: Analyse stratifiziert nach ECOG-PS (0 vs. 1/2)</p> <p>d: aus Log-Rank-Test</p> <p>e: für den Endpunkt Tod aufgrund eines unerwünschten Ereignisses wurde aufgrund der geringen Ereignisrate in der Studie J003 zusätzlich das Peto-OR für beide Studien berechnet.</p> <p>BSC: Best Supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS : Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status , HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit unerwünschtem Ereignis; na: nicht angegeben; nb: nicht berechenbar</p>					

Studie RECURSE

Die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse war in beiden Behandlungsarmen gleichermaßen hoch, mit einer etwas höheren Inzidenz unter Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung. Bei 98,3% der Patienten unter Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung und 93,2% der Patienten unter Placebo+BSC-Behandlung traten unerwünschte Ereignisse auf (Tabelle 4-34).

Die im Studienbericht zur Studie RECURSE am häufigsten ($\geq 25\%$) berichteten Nebenwirkungen (alle Schweregrade / CTCAE-Grad ≥ 3) in der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Gruppe waren Übelkeit (48,4% / 1,9%), Anämie (40,2% / 16,1%), verminderter Appetit (39,0% / 3,6%), Fatigue (35,3% / 3,9%), Diarrhoe (31,9% / 3,0%), Neutropenie (29,3% / 20,1%), verminderte Neutrophilenzahl (27,8% / 15,9%), Erbrechen (27,8% / 2,1%) und verminderte Leukozytenzahl (27,4% / 10,3%). Die auftretenden Nebenwirkungen waren mit Dosisreduktionen oder -verschiebungen sowie Begleitmedikationen gut behandelbar (EMA, 2016).

Aufgrund der unterschiedlich langen Beobachtungsdauern in Interventions- und Vergleichsgruppe wurden nicht die Raten an unerwünschten Ereignissen betrachtet, sondern jeweils die Zeit bis zum ersten Auftreten des betreffenden unerwünschten Ereignisses. Die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC zeigte in der Studie RECURSE eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos schwerwiegender unerwünschte Ereignisse (HR [95%-KI]: 0,70 [0,53; 0,91]), des Risikos eines Studienabbruchs aufgrund eines unerwünschten Ereignisses (HR [95%-KI]: 0,64 [0,41; 0,99]) und des Risikos für Tod aufgrund eines unerwünschten Ereignisses (HR [95%-KI]: 0,21 [0,12; 0,40]). Andererseits zeigte sich ein statistisch signifikant höheres Risiko unter der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber Placebo+BSC für unerwünschte Ereignisse (HR [95%-KI]: 1,47 [1,25; 1,73]); für unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 (HR [95%-KI]: 1,44 [1,18; 1,77]) für unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit hämatologischen Störungen (HR [95%-KI]: 6,99 [5,04; 9,69]) sowie für infektionsbedingte unerwünschte Ereignisse (HR [95%-KI]: 3,08 [2,42; 3,92]).

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Endpunkten der relevanten unerwünschten Ereignisse sind in Abbildung 4-21 bis Abbildung 4-29 dargestellt.

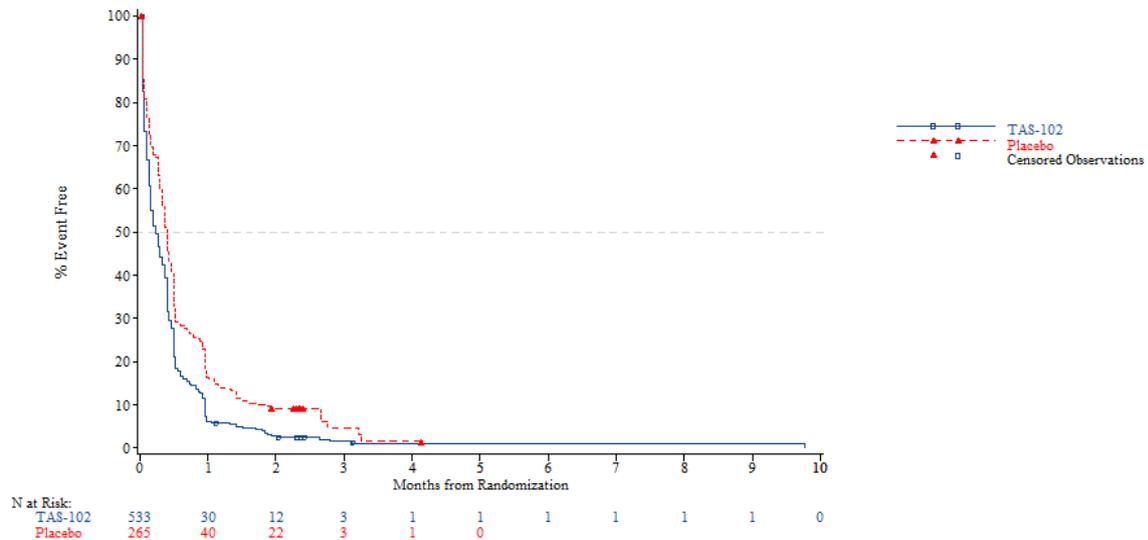


Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aus RCT RECURSE (ITT-Population)

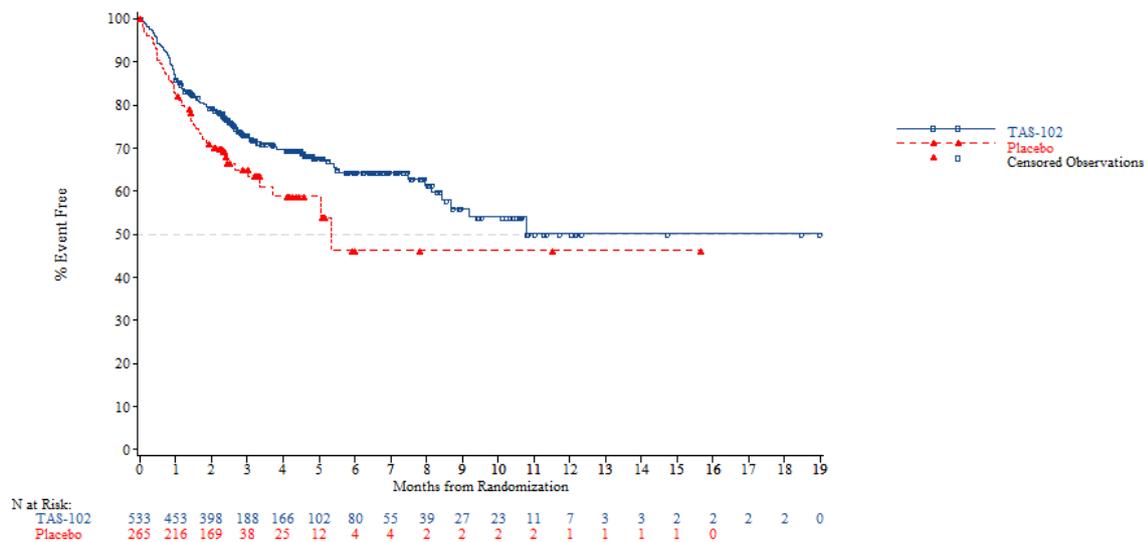


Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis aus RCT RECURSE (ITT-Population)

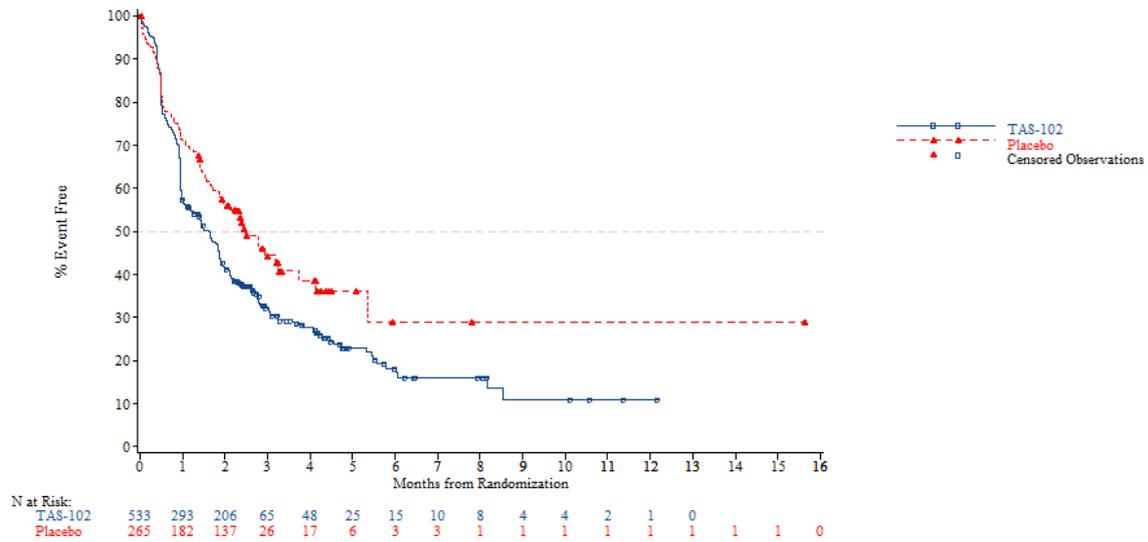


Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥ 3 aus RCT RECOURSE (ITT-Population)

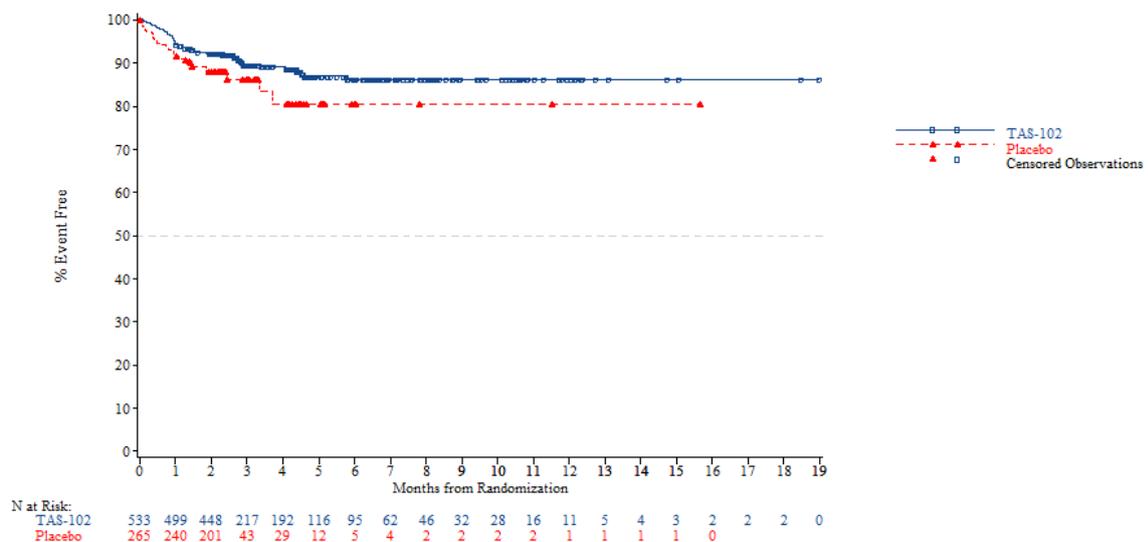


Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum Studienabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses aus RCT RECOURSE (ITT-Population)

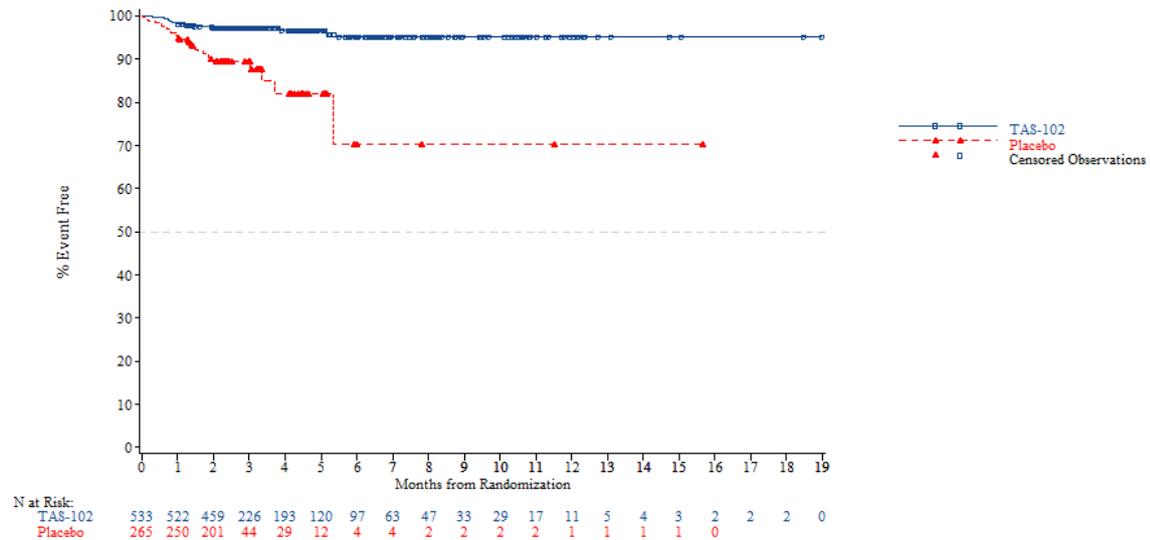


Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum Tod aufgrund eines unerwünschten Ereignisses aus RCT RECOURSE (ITT-Population)

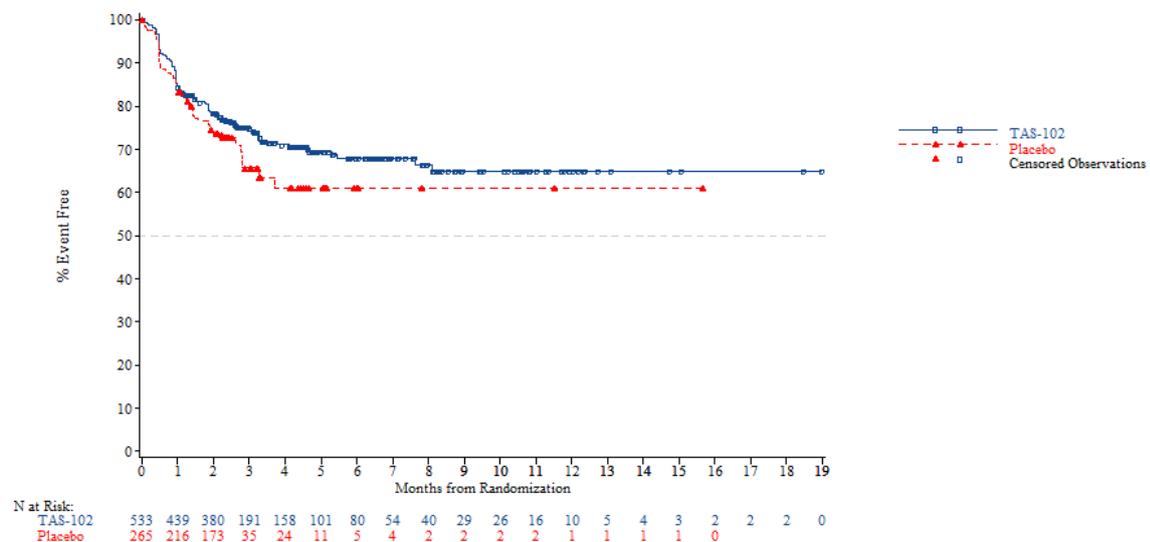


Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis im Zusammenhang mit hepatobiliären Abnormalitäten aus RCT RECOURSE (ITT-Population)

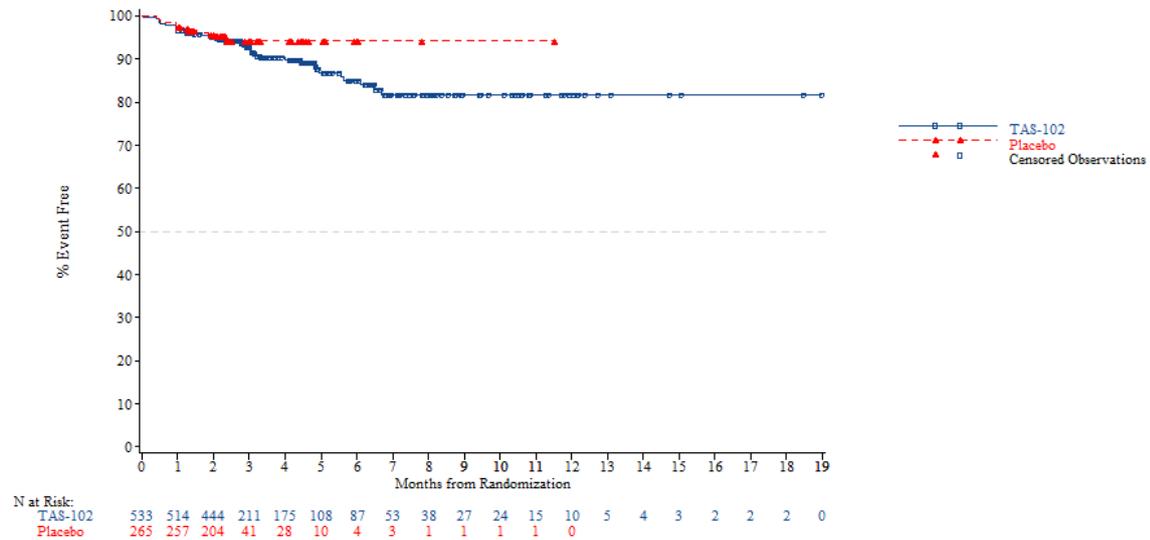


Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis im Zusammenhang mit renalen Abnormalitäten aus RCT RECOURSE (ITT-Population)

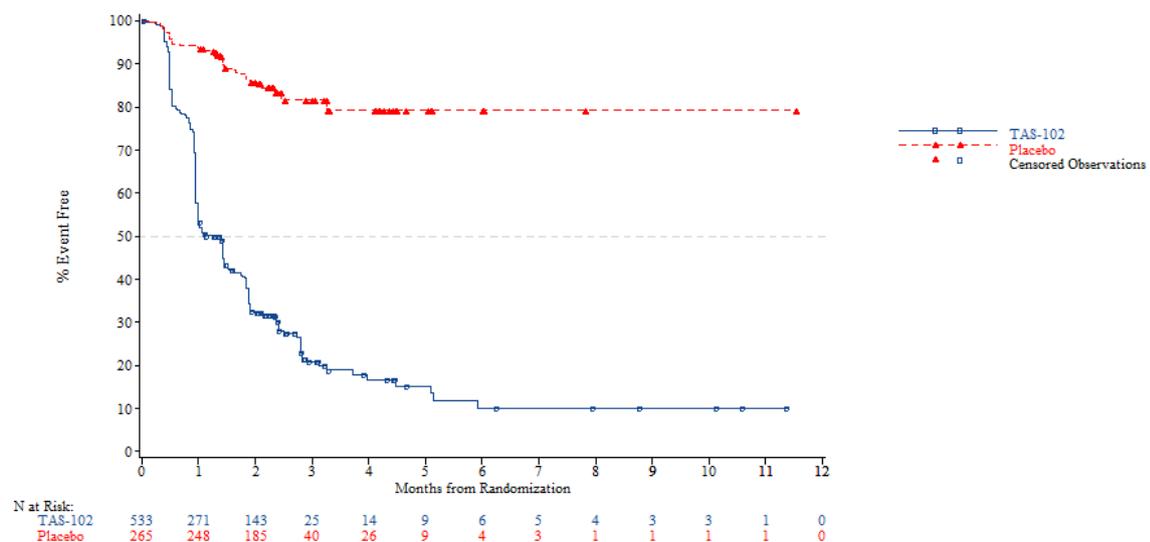


Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis im Zusammenhang mit hämatologischen Störungen aus RCT RECOURSE (ITT-Population)

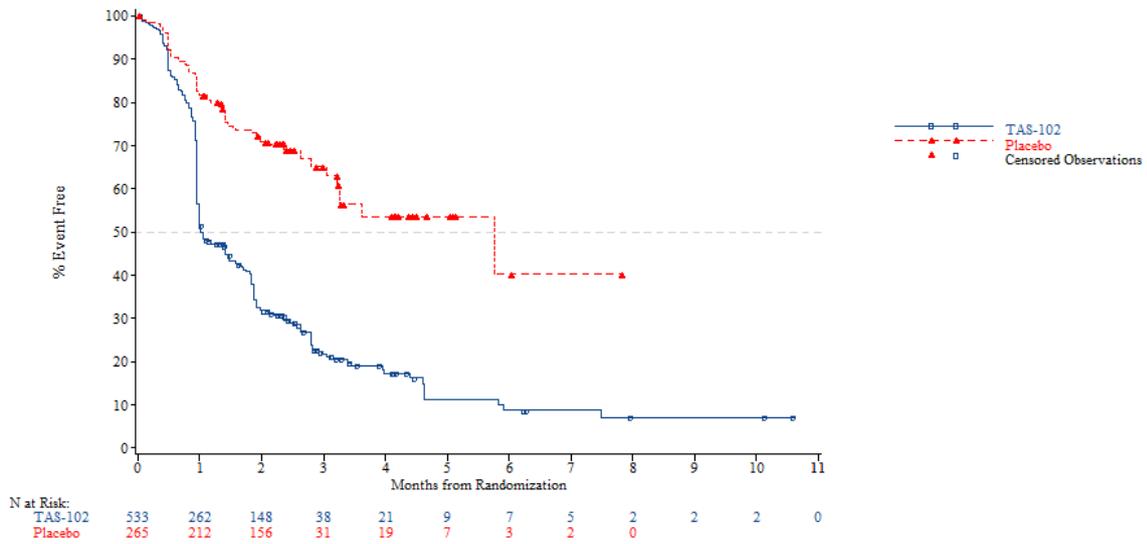


Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten infektionsbedingten unerwünschten Ereignis aus RCT RECOURSE (ITT-Population)

Studie J003

Auch in der Studie J003 war die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse in beiden Behandlungsarmen gleichermaßen hoch, mit einer etwas höheren Inzidenz unter Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung. Bei 98,2% der Patienten unter Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung und 91,2% der Patienten unter Placebo+BSC-Behandlung traten unerwünschte Ereignisse auf (Tabelle 4-34).

Analog zu den Studienergebnissen der RECURSE waren die am häufigsten in der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Gruppe berichteten Nebenwirkungen - wie bei einer Behandlung mit einem Chemotherapeutikum zu erwarten - Knochenmarkssuppression, gastrointestinale Störungen und Fatigue. Die im Studienbericht zur Studie J003 am häufigsten ($\geq 25\%$) berichteten Nebenwirkungen (alle Schweregrade / CTCAE-Grad ≥ 3) in der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Gruppe waren verminderte Leukozytenzahl (76,1% / 28,3%), verminderter Hämoglobinwert (72,6% / 16,8%), Neutropenie (71,7% / 50,4%), Übelkeit (64,6% / 4,4%), verminderter Appetit (61,9% / 4,4%), Fatigue (58,4% / 6,2%), verminderte Thrombozytenzahl (38,9% / 4,4%), Diarrhoe (38,1% / 6,2%), verminderte Lymphozytenzahl (34,5% / 9,7%), Erbrechen (33,6% / 3,5%), verminderter Hämatokrit (30,1% / 0,0%), verminderte Erythrozytenzahl (32,7% / 0,0%), erhöhte Bilirubinkonzentration (29,2% / 2,7%) und verminderte Albuminkonzentration (25,7% / 0,9). Auch hier waren alle Nebenwirkungen gut mit Dosisverschiebungen sowie Begleitmedikationen behandelbar.

Auch in der Studie J003 wurden aufgrund der unterschiedlich langen Beobachtungsdauern in Interventions- und Vergleichsgruppe nicht die Raten an unerwünschten Ereignissen betrachtet, sondern jeweils die Zeit bis zum ersten Auftreten des betreffenden unerwünschten Ereignisses. Es zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikant höheres Risiko unter der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber Placebo+BSC für unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 (HR [95%-KI]: 5,00 [2,50; 9,98]) für unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit hämatologischen Störungen (HR [95%-KI]: 5,31 [3,18; 8,88]) sowie für infektionsbedingte unerwünschte Ereignisse (HR [95%-KI]: 1,62 [1,08; 2,41]). Für die anderen Endpunkte (u.a. schwerwiegende UE, Studienabbruch aufgrund eines UE) zeigte sich lediglich ein Trend zugunsten der Placebo+BSC-Gruppe, jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Dies ist auch auf die teilweise geringen Ereigniszahlen in den Gruppen zurückzuführen.

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Endpunkten der relevanten unerwünschten Ereignisse sind in Abbildung 4-30 bis Abbildung 4-38 dargestellt.

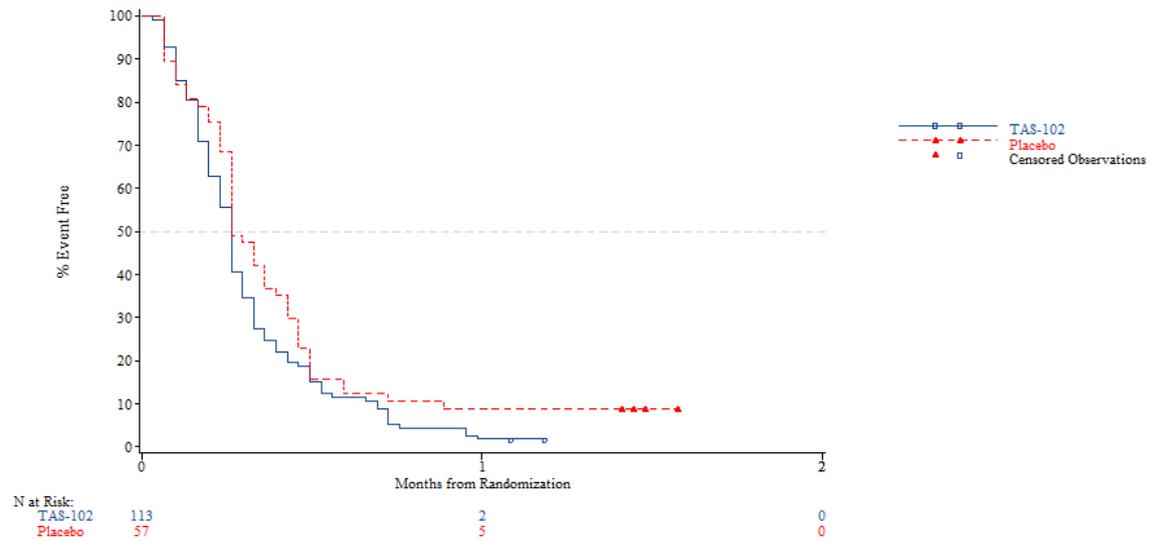


Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aus RCT J003 (ITT-Population)

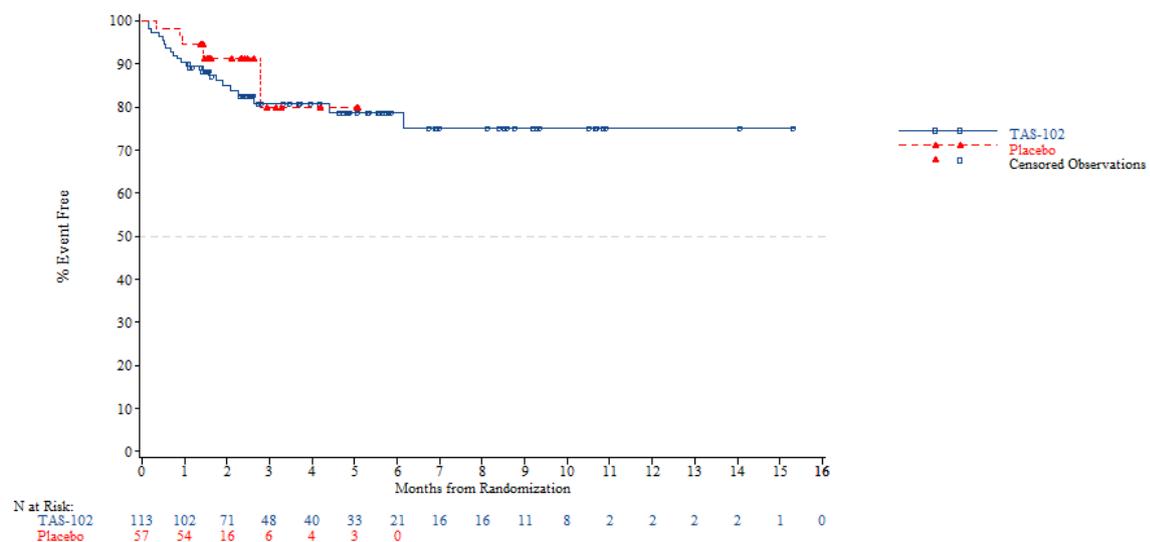


Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis aus RCT J003 (ITT-Population)

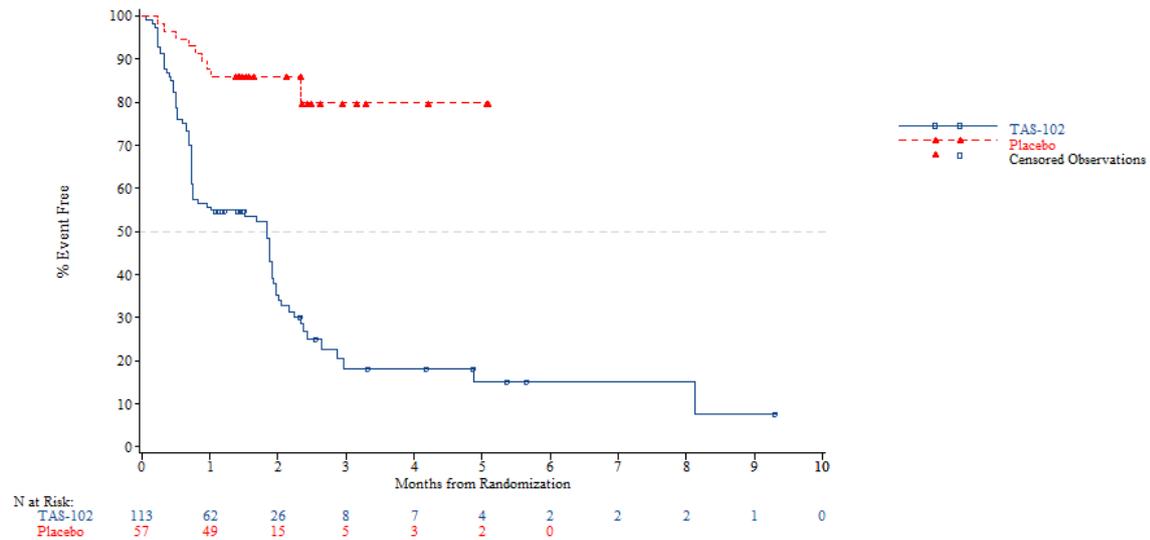


Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥ 3 aus RCT J003 (ITT-Population)

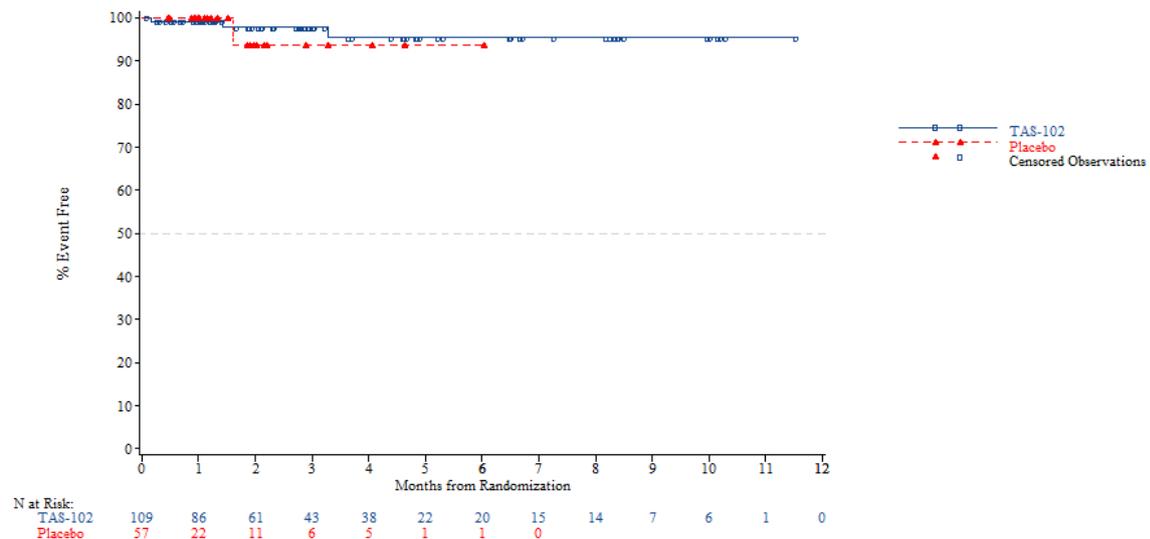


Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum Studienabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses aus RCT J003 (ITT-Population)

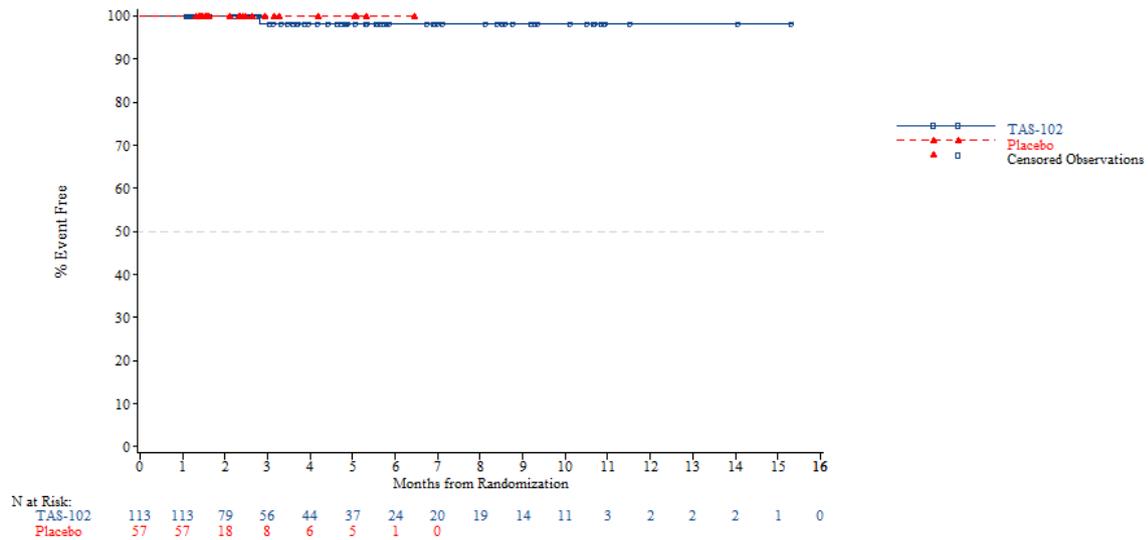


Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum Tod aufgrund eines unerwünschten Ereignisses aus RCT J003 (ITT-Population)

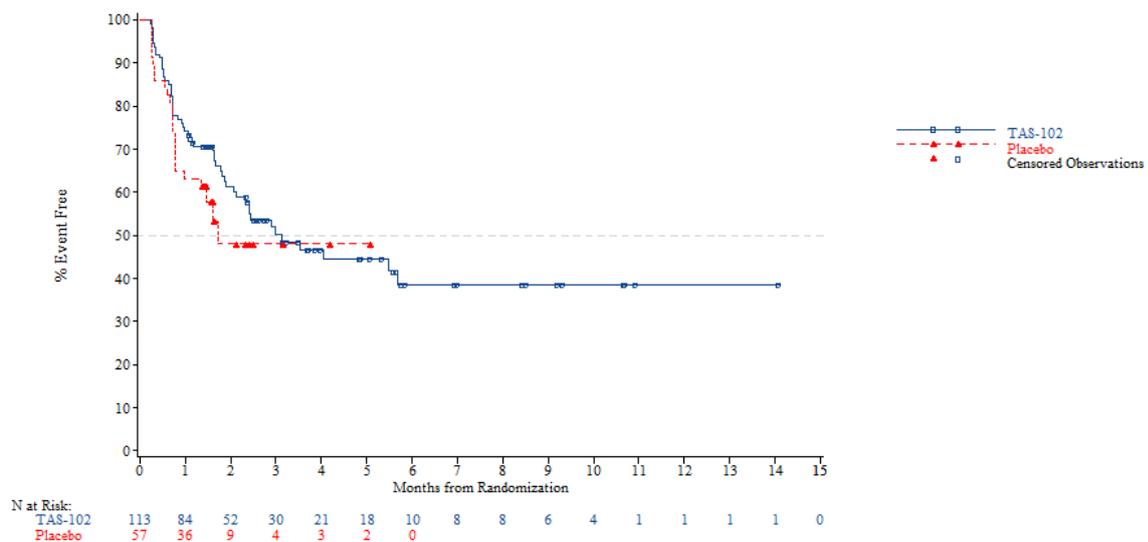


Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis im Zusammenhang mit hepatobiliären Abnormalitäten aus RCT J003 (ITT-Population)

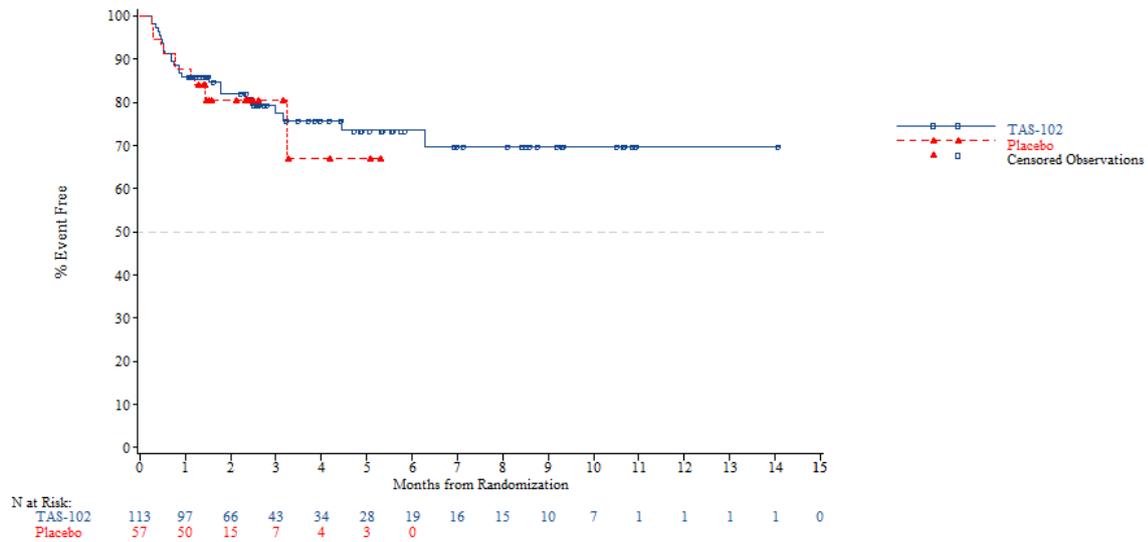


Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis im Zusammenhang mit renalen Abnormalitäten aus RCT J003 (ITT-Population)

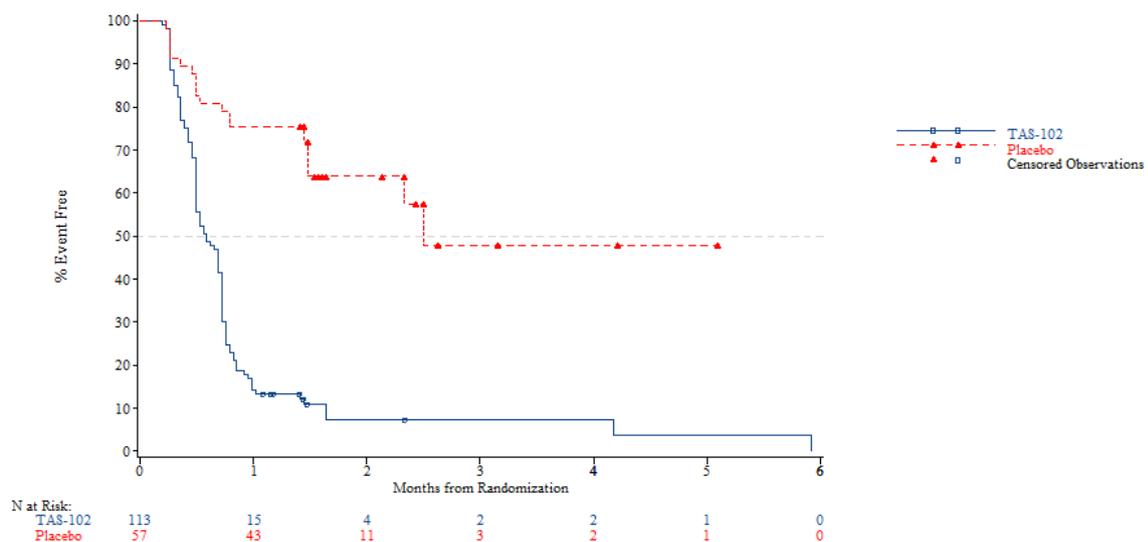


Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis im Zusammenhang mit hämatologischen Störungen aus RCT J003 (ITT-Population)

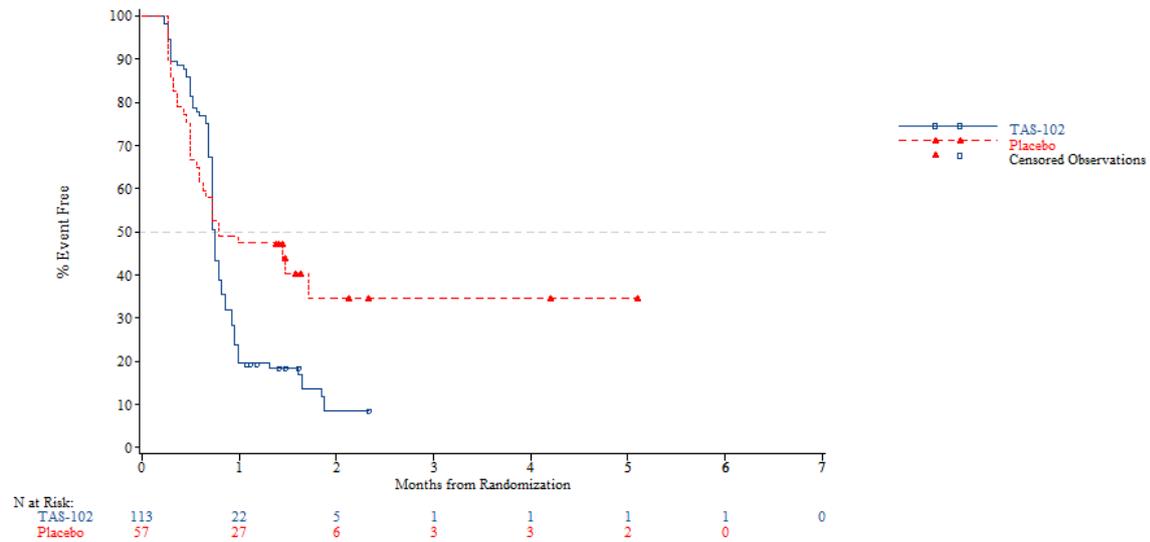


Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten infektionsbedingten unerwünschten Ereignis aus RCT J003 (ITT-Population)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Meta-Analyse für Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses aus RCT

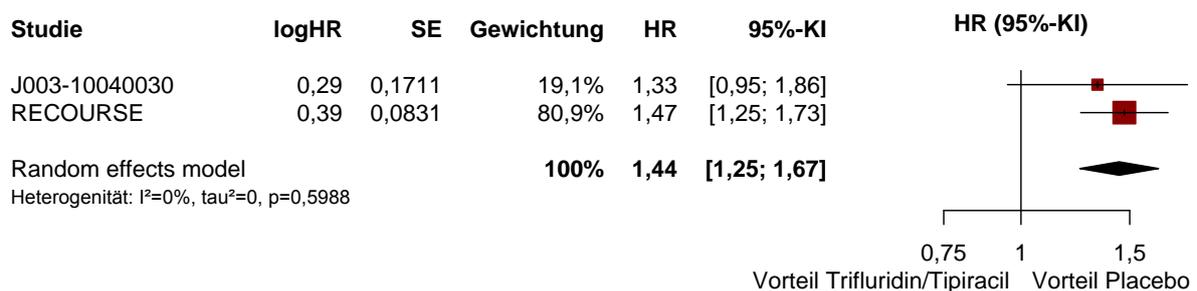


Abbildung 4-39: Meta-Analyse für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

In beiden Studien war die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse hoch, wobei der Patientenanteil unter der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung (RECOURSE 98,3%, J003 98,2%) gegenüber der Placebo+BSC-Behandlung (RECOURSE 93,2%, J003 91,2%) noch

etwas höher lag. Bei der Betrachtung der Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis zeigte die Meta-Analyse ein statistisch signifikant höheres Risiko unter der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 1,44 [1,25; 1,67]) bei homogener Datenlage ($I^2=0\%$; $p=0,5988$).

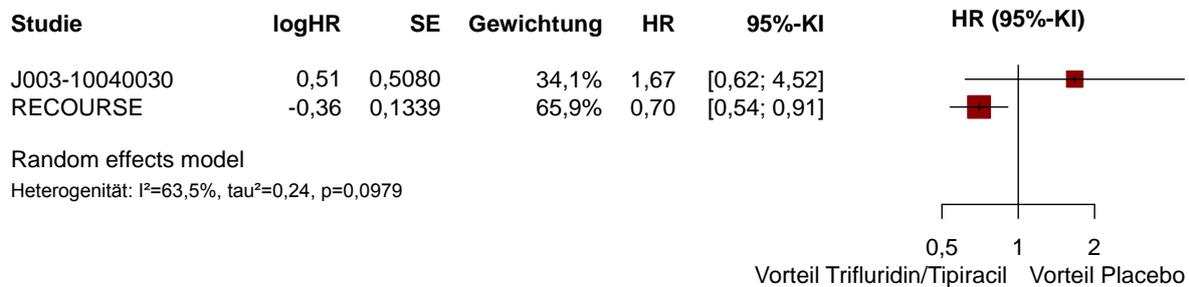


Abbildung 4-40: Meta-Analyse für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

In der Studie RECOURSE zeigte sich ein geringerer Anteil an Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen unter Trifluridin/Tipiracil+BSC im Vergleich zu Placebo+BSC (29,6% vs. 33,6%). Dagegen war in der Studie J003 der Patientenanteil unter Trifluridin/Tipiracil+BSC höher als unter Placebo+BSC (18,6% vs. 8,8%). Die Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis zeigte einen Hinweis auf Heterogenität der beiden Studien ($I^2=63,5\%$; $p=0,0979$). Da die Effektschätzer aus beiden Studien in entgegengesetzte Richtung zeigen, ist ein Gesamtschätzer nicht sinnvoll interpretierbar. Während in der Studie J003 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt wurde (HR [95%-KI]: 1,67 [0,62; 4,52]), zeigte die Studie RECOURSE einen statistisch signifikanten Vorteil der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 0,70 [0,53; 0,91]). Die Zusatznutzenbewertung erfolgt somit auf Basis der Einzelstudien.

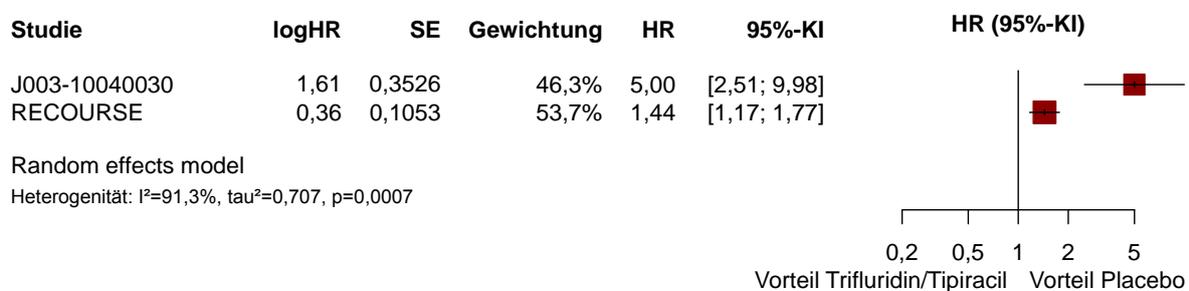


Abbildung 4-41: Meta-Analyse für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥ 3 aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

In beiden Studien war der Patientenanteil mit unerwünschten Ereignissen vom CTCAE-Grad ≥ 3 unter der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung höher als unter der Placebo+BSC-Behandlung (RECOURSE: 69,4% vs. 51,7%, J003: 69,0% vs. 15,8%). Die Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥ 3 zeigte eine heterogene Studienlage ($I^2=91,3\%$; $p=0,0007$). Da sich die Effektschätzer der beiden Studien in ihrem Ausmaß stark unterscheiden, ist ein Gesamtschätzer nicht sinnvoll interpretierbar. Die Zusatznutzenbewertung erfolgt somit auf Basis der Einzelstudien (RECOURSE: HR [95%-KI]: 1,44 [1,18; 1,77] bzw. J003: HR [95%-KI]: 5,00 [2,50; 9,98]).

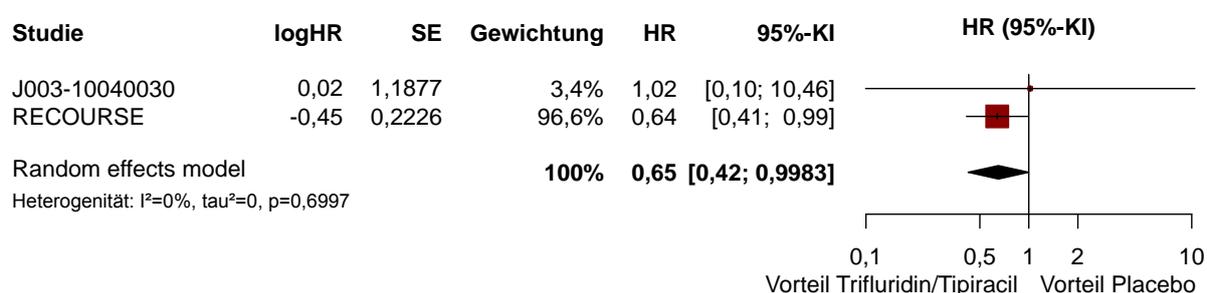


Abbildung 4-42: Meta-Analyse für Zeit bis zum Studienabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

In der Studie RECOURSE zeigte sich ein geringerer Anteil an Patienten mit Studienabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses unter Trifluridin/Tipiracil+BSC im Vergleich zu Placebo+BSC (10,3% vs. 13,6%). In der Studie J003 gab es dagegen insgesamt nur vier Patienten, die die Studie wegen eines unerwünschten Ereignisses abbrachen (Trifluridin/Tipiracil+BSC $n=3$ (2,7%) vs. Placebo+BSC $n=1$ (1,8%)). Die Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum Studienabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil unter der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 0,65 [0,42; 0,9983]) bei homogener Datenlage ($I^2=0\%$; $p=0,6997$). Dieses Ergebnis ist für ein wirksames antineoplastisches Medikament im Vergleich zu Placebo+BSC bemerkenswert und zeigt, dass eine Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC im Vergleich zu Placebo+BSC insgesamt gut toleriert wurde.

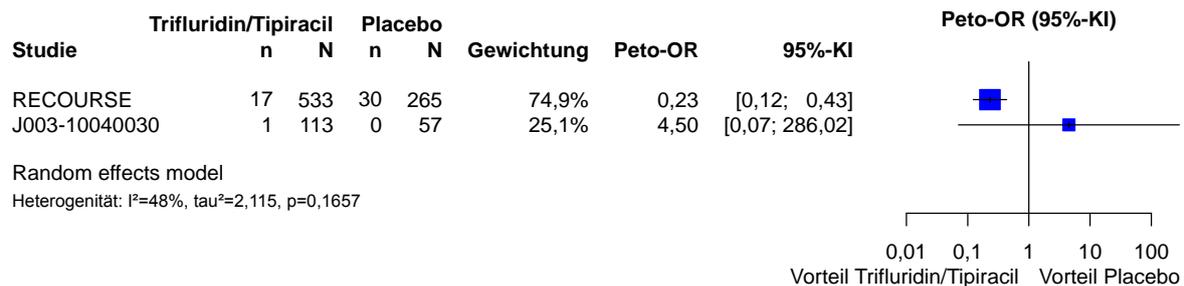


Abbildung 4-43: Meta-Analyse für Zeit bis zum Tod aufgrund eines unerwünschten Ereignisses aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

In der Studie RECOURSE war der Anteil an Patienten mit Tod aufgrund eines unerwünschten Ereignisses unter Trifluridin/Tipiracil+BSC im Vergleich zu Placebo+BSC geringer (3,2% vs. 11,3%). In der Studie J003 verstarb nur ein Patient aufgrund eines unerwünschten Ereignisses (im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm). Die Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum Tod aufgrund eines unerwünschten Ereignisses wurde auf Basis des Peto-OR durchgeführt, da aufgrund der geringen Ereignisrate in der Studie J003 kein HR berechnet werden konnte. Dabei wurde ein Hinweis auf Heterogenität der beiden Studien (I²=48%; p=0,1657) festgestellt. Da die Effektschätzer aus beiden Studien in entgegengesetzte Richtung zeigen, ist ein Gesamtschätzer nicht sinnvoll interpretierbar. Für die Bewertung des Zusatznutzens werden Ergebnisse zu diesem Endpunkt aufgrund der Heterogenität nur aus der Studie RECOURSE herangezogen. Die Studie RECOURSE zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber Placebo+BSC (Peto-OR [95%-KI]: 0,23 [0,12; 0,43] bzw. HR [95%-KI]: 0,21 [0,12; 0,40]).

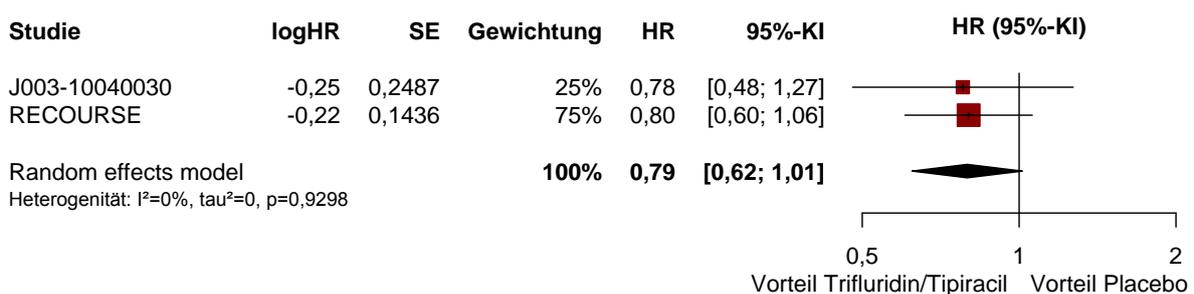


Abbildung 4-44: Meta-Analyse für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis im Zusammenhang mit hepatobiliären Abnormalitäten aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis im Zusammenhang mit hepatobiliären Abnormalitäten zeigte keinen statistisch signifikanten

Unterschied zwischen der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung und Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 0,79 [0,62; 1,01]) bei homogener Datenlage ($I^2=0\%$; $p=0,9298$).

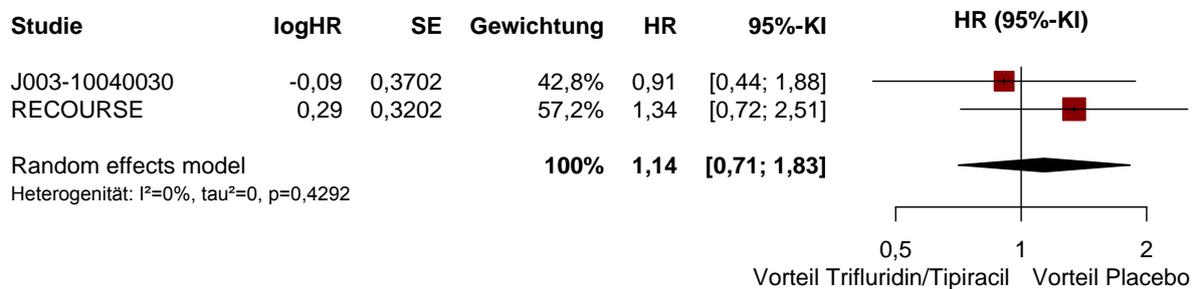


Abbildung 4-45: Meta-Analyse für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis im Zusammenhang mit renalen Abnormalitäten aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis im Zusammenhang mit renalen Abnormalitäten zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung und Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 1,14 [0,71; 1,83]) bei homogener Datenlage ($I^2=0\%$; $p=0,4292$).

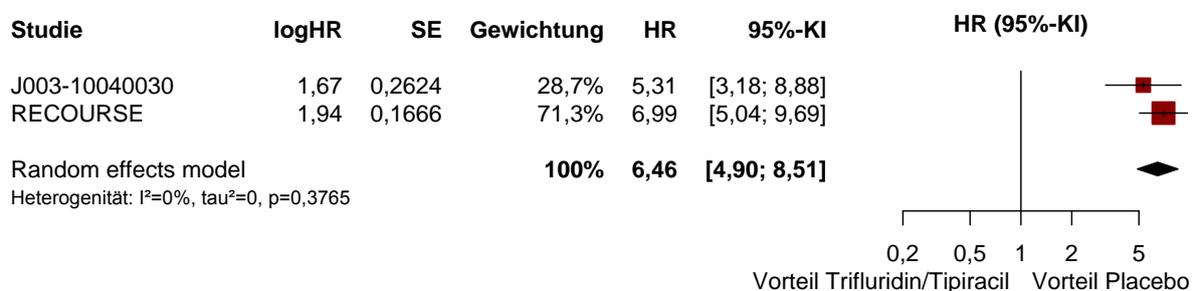


Abbildung 4-46: Meta-Analyse für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis im Zusammenhang mit hämatologischen Störungen aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis im Zusammenhang mit hämatologischen Störungen zeigte ein statistisch signifikant höheres Risiko unter der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 6,46 [4,90; 8,51]) bei homogener Datenlage ($I^2=0\%$; $p=0,3765$).

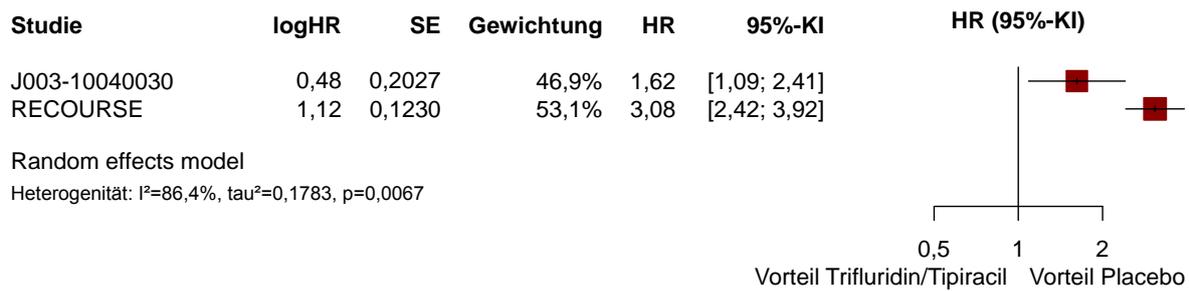


Abbildung 4-47: Meta-Analyse für Zeit bis zum ersten infektionsbedingten unerwünschten Ereignis aus RCT; Trifluridin/Tipiracil+BSC versus Placebo+BSC

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten infektionsbedingten unerwünschten Ereignis zeigte eine heterogene Studienlage ($I^2=86,4\%$; $p=0,0067$). Da sich die Effektschätzer der beiden Studien in ihrem Ausmaß stark unterscheiden, ist ein Gesamtschätzer nicht sinnvoll interpretierbar. Die Zusatznutzenbewertung erfolgt somit auf Basis der Einzelstudien, die beide ein statistisch signifikant höheres Risiko unter der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber Placebo+BSC zeigen (RECOURSE: HR [95%-KI]: 3,08 [2,42; 3,92] bzw. J003: HR [95%-KI]: 1,62 [1,08; 2,41]).

Zusammenfassung unerwünschte Ereignisse

Das Sicherheitsprofil von Trifluridin/Tipiracil+BSC war in den beiden Studien konsistent und die Behandlung wurde von den bereits stark vorbehandelten Patienten insgesamt gut toleriert. Dies zeigt sich unter anderem in den positiven Ergebnissen hinsichtlich der Studienabbrüche. Auch hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und Todesfälle aufgrund unerwünschter Ereignisse zeigten sich keine Nachteile für eine Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC im Vergleich zu Placebo+BSC. Für die Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses vom CTCAE-Grad ≥ 3 lag ein signifikanter Nachteil vor, dessen Bedeutung jedoch vor dem Hintergrund des Vorteils bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zu hinterfragen ist.

Die häufigsten Nebenwirkungen waren gastrointestinale Störungen, Fatigue sowie Anämie, Neutropenie und verminderte Leukozytenzahl. Die Meta-Analysen der Studien RECOURSE und J003 zeigen analog dazu für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis im Zusammenhang mit hämatologischen Störungen und Zeit bis zum ersten infektionsbedingten unerwünschten Ereignis Nachteile durch die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC im Vergleich zu Placebo+BSC. Diese sind bei einem wirksamen antineoplastischen Medikament jedoch zu erwarten und verlaufen als Labormesswerte für den Patienten häufig asymptomatisch. Durch einen Onkologen können derartige Störungen gezielt beobachtet und frühzeitig mit Dosisreduktionen oder -verschiebungen sowie Begleitmedikationen gut behandelt werden (EMA, 2016).

Fazit

Eine Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC im Vergleich zu Placebo+BSC wurde insgesamt gut toleriert. Die auftretenden Nebenwirkungen standen - wie bei der Behandlung mit einem antineoplastisch wirksamen Medikament zu erwarten - überwiegend in Zusammenhang mit einer für diese Art der Behandlung typischen Knochenmarkssuppression. Das Sicherheitsprofil von Trifluridin/Tipiracil+BSC erscheint insgesamt vorhersagbar und beherrschbar (EMA, 2016).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die Erfassung von Nebenwirkungen stellt auch im klinischen Alltag einen wichtigen Aspekt der ärztlichen Behandlung und Therapieüberwachung dar. Von einer Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext kann somit ausgegangen werden.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die tabellarische Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die tabellarische Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Subgruppenanalysen dienen der Untersuchung des Behandlungseffektes hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen. Dies können direkte Patientencharakteristika, wie beispielsweise demografische Faktoren sowie Spezifika der Behandlungen, wie beispielweise die Dosis sein. Ziel der Subgruppenanalyse ist es, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Liegt in der Analyse der Wirksamkeit oder Sicherheit des

Medikaments ein Unterschied in den Subgruppen vor, so spricht man von einer Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal. Wie das IQWiG in den Allgemeinen Methoden (Version 4.2., 8.1.6) erwähnt, sind Interpretationen aus Subgruppenanalysen oft mit großer Unsicherheit behaftet (IQWiG, 2015). Dies betrifft insbesondere den Fall post hoc gebildeter Subgruppen. Zum einen ist es methodisch nicht korrekt, Schlüsse aus den Resultaten einzelner Subgruppen zu ziehen. Zum anderen können dadurch Subgruppen mit äußerst kleinen Patientenzahlen entstehen, die einen in Wahrheit vorliegenden statistisch signifikanten Effekt aufgrund hoher Varianz verdecken können. Außerdem steigt mit der Anzahl der durchgeführten Subgruppenanalysen die Wahrscheinlichkeit zufälliger Ergebnisse mit statistisch signifikanter Interaktion. Hier werden Subgruppenanalysen deshalb ausschließlich verwendet, um die Konsistenz der Ergebnisse in den einzelnen Subgruppen zu beurteilen.

4.3.1.3.2.1 Präspezifizierte Subgruppen für Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben auf Basis der Einzelstudien

Zunächst werden die präspezifizierten Subgruppen auf Basis der Einzelstudien der Vollständigkeit halber präsentiert. In der Studie RECURSE waren die folgenden Subgruppenanalysen bezüglich des primären Endpunkts Gesamtüberleben und des sekundären Endpunkts PFS präspezifiziert (siehe Abbildung 4-48 und Abbildung 4-51): KRAS-Status, Zeit seit Diagnose der ersten Metastase, geografische Region, BRAF-Status, Alter (Trennpunkt 65 Jahre), ethnische Zugehörigkeit, Geschlecht, Lage des Primärtumors, ECOG-PS, Anzahl bisheriger Regime, Anzahl von Metastasen betroffener Organe, frühere Regorafenib-Behandlung, refraktär zu Fluoropyrimidin im vorherigen Regime sowie Kombinationen aus einigen Subgruppen und der geographischen Region. In der Studie J003 waren die folgenden Subgruppenanalysen bezüglich des primären Endpunkts Gesamtüberleben und des sekundären Endpunkts PFS präspezifiziert (siehe Abbildung 4-50 und Abbildung 4-52): Geschlecht, Alter (verschiedene Trennpunkte), Körperoberfläche, ECOG-PS, Anamnese (ja/nein), Komplikationen (ja/nein), Begleitmedikation (ja/nein), Hospitalisierung, Chemotherapie, vorherige chirurgische Eingriffe, postoperative adjuvante Chemotherapie, Bestrahlung, andere Vorbehandlung, Anti-EGFR-Therapie, Bevacizumab-Therapie, Anzahl Chemotherapien, Lokalisation des Primärtumors, Stadium (inoperabel/wiederkehrend), histologischer Typ, primäre Läsion (ja/nein), Anzahl von Metastasen betroffene Organe, Lebermetastasen, Lungenmetastasen, Lymphmetastasen und KRAS-Status. Die Darstellung der präspezifizierten Subgruppenanalysen erfolgt anhand eines Forest-Plots auf Basis der Einzelstudien pro Endpunkt (siehe 4.3.1.3.2.1.1 und 4.3.1.3.2.1.2).

4.3.1.3.2.1.1 Gesamtüberleben – RCT

Subgruppen auf Basis der Einzelstudien

Der Großteil der präspezifizierten Subgruppenanalysen der Studie RECURSE für das Gesamtüberleben zeigt konsistent den Überlebensvorteil einer Trifluridin/Tipiracil+BSC-

Behandlung gegenüber Placebo+BSC. Lediglich zwei Subgruppen zeigen hiervon abweichende Ergebnisse.

Für die Subgruppe der Patienten mit zwei bisherigen Behandlungsregimen zeigte sich kein Unterschied zwischen Trifluridin/Tipiracil+BSC und Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 1,05 [0,68; 1,63]). Ursächlich kommen hierfür nachfolgende Therapieregime nach Absetzen der Studienmedikation in Frage (EMA, 2016). Die Kaplan-Meier-Grafik in Abbildung 4-49 zeigt einen Überlebensvorteil der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Gruppe über etwa 10 Monate. Danach schneiden sich die Kurven, möglicherweise auch aufgrund der geringen Patientenzahlen zu diesem Zeitpunkt, weshalb eine valide Aussage auf Basis des HR nicht sinnvoll ist.

Für die Subgruppe Region Australien zeigte sich ein numerischer Vorteil für Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 1,23 [0,52; 2,93]). Dieses Ergebnis kann jedoch nicht valide interpretiert werden, da zum einen der Effektschätzer nicht signifikant ist, und zum anderen die Patientenanteile in dieser Subgruppe sehr gering sind (N=21 (3,9%) unter Trifluridin/Tipiracil+BSC bzw. N=11 (4,1%) unter Placebo+BSC).

Insgesamt zeigen die präspezifizierten Subgruppen der Studie RECURSE für das Gesamtüberleben konsistent den Überlebensvorteil von Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC.

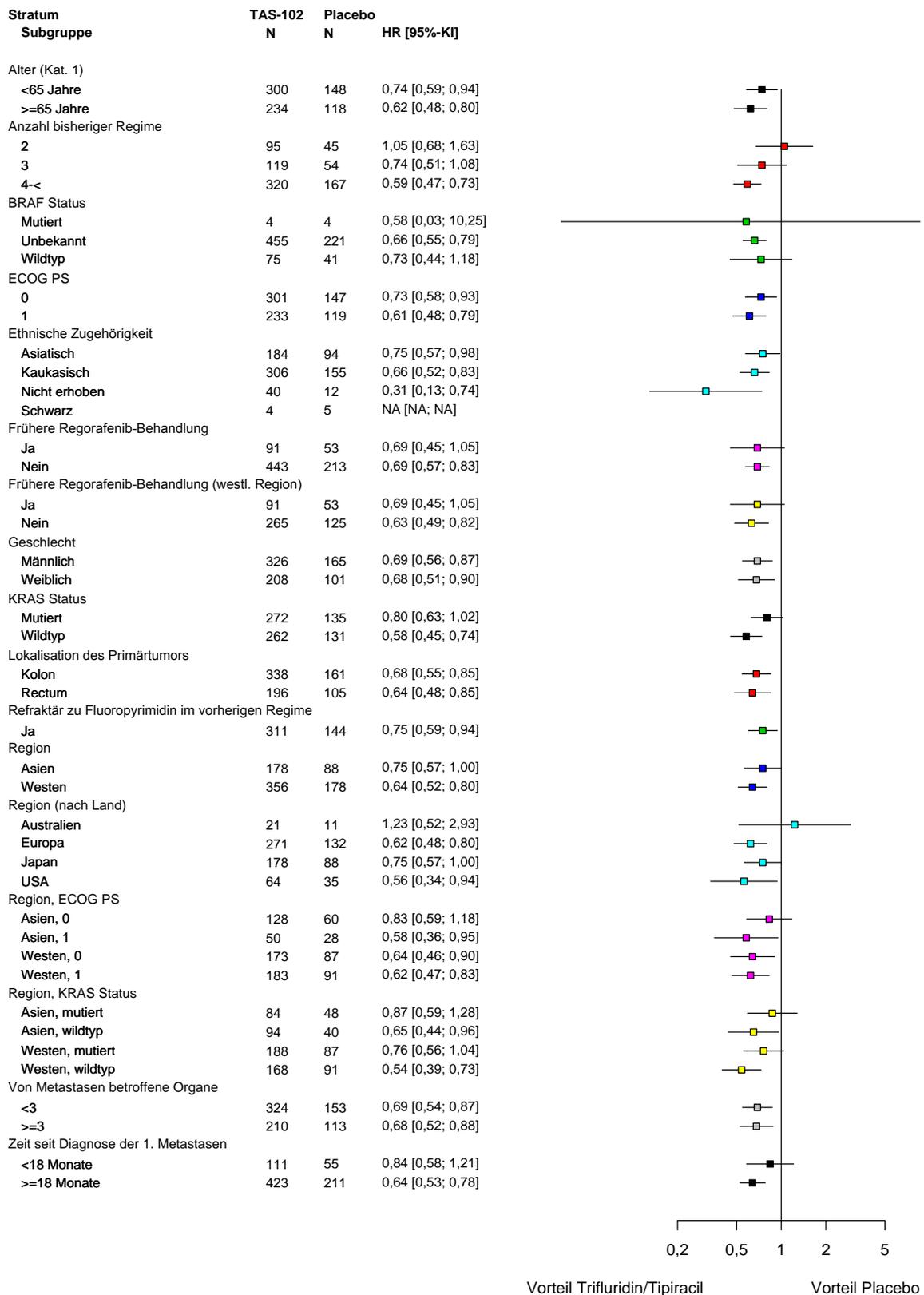


Abbildung 4-48: Forest-Plot der präspezifizierten Subgruppenanalysen für Gesamtüberleben aus Studie RECURSE

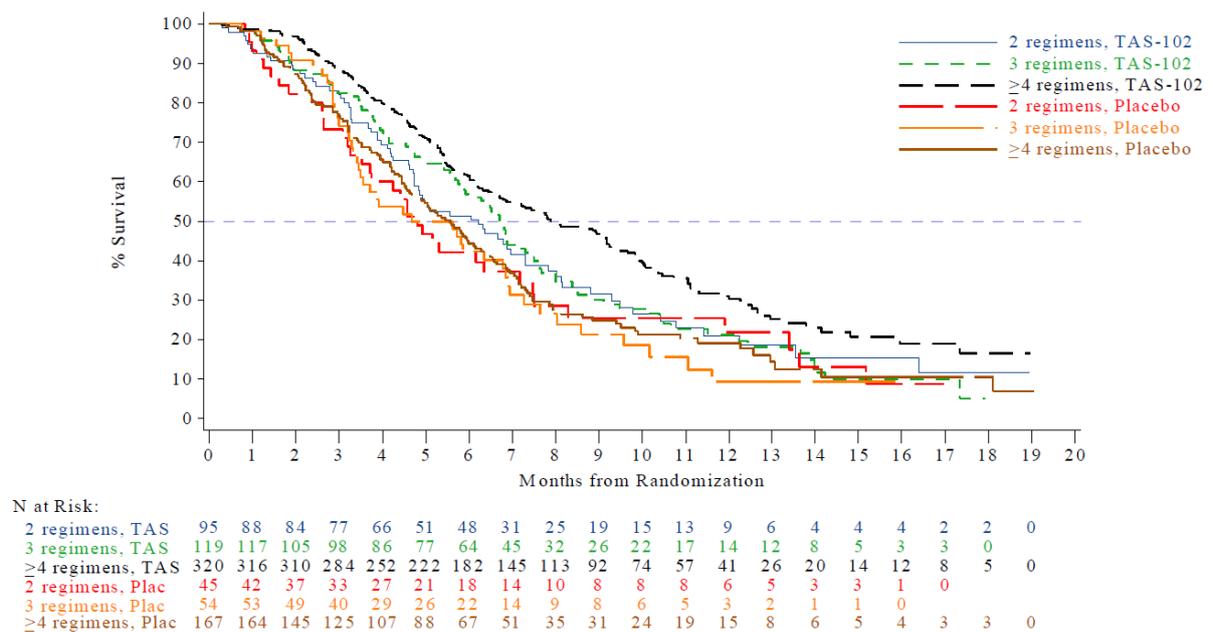


Abbildung 4-49: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben aus RCT RECOURSE stratifiziert nach Anzahl bisheriger Regime

Auch in der Studie J003 zeigen die Subgruppenanalysen großteils konsistent den Überlebensvorteil unter Trifluridin/Tipiracil+BSC im Vergleich zu Placebo+BSC. Auch hier liegen zwei Ausnahmen vor. Die Subgruppe der Patienten mit fünf vorangegangenen Chemotherapien (HR [95%-KI]: 1,82 [0,56; 5,88]) zeigt einen numerischen Vorteil von Placebo+BSC. Aufgrund der geringen Patientenzahl in dieser Subgruppe (N=14) ist jedoch keine valide Interpretation möglich. Auch für Patienten mit gut differenziertem Adenokarzinom zeigt sich kein Vorteil für Trifluridin/Tipiracil+BSC. Die Patientenzahl ist in dieser Subgruppe jedoch gering. Zudem weisen die Werte eine große Streuung auf und der Effektschätzer ist nicht signifikant (HR [95%-KI]: 1,12 [0,57; 2,20]), weshalb auch diese Werte mit Vorsicht zu interpretieren sind.

Insgesamt zeigen die präspezifizierten Subgruppen der Studie J003 für das Gesamtüberleben konsistent den Überlebensvorteil von Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC.

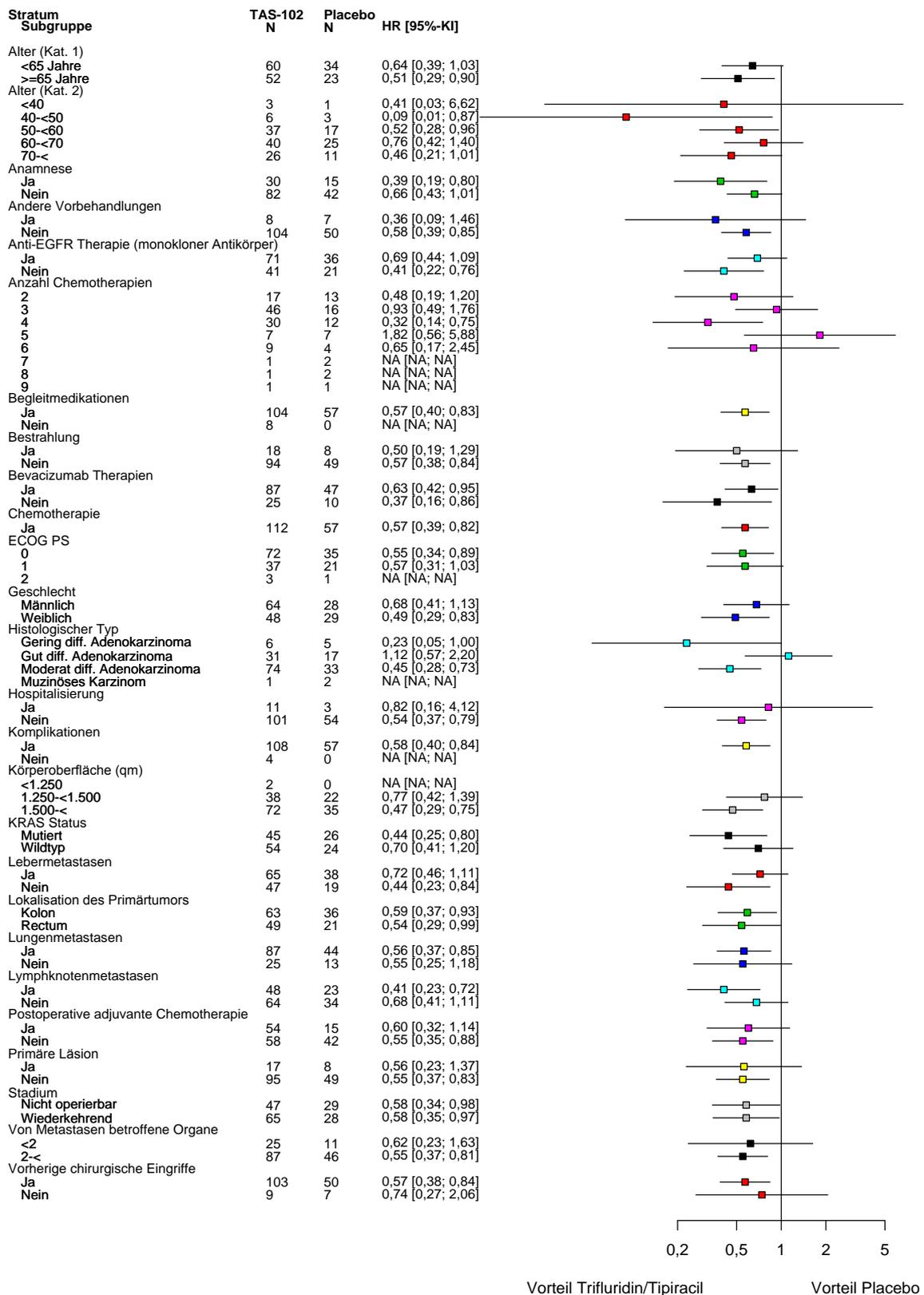


Abbildung 4-50: Forest-Plot der präspezifizierten Subgruppenanalysen für Gesamtüberleben aus Studie J003

4.3.1.3.2.1.2 Progressionsfreies Überleben – RCT

Subgruppen auf Basis der Einzelstudien

Wie in Abbildung 4-51 dargestellt, zeigen auch die präspezifizierten Subgruppenanalysen der Studie RECURSE für das progressionsfreie Überleben konsistent den Vorteil einer Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber Placebo+BSC – mit einer Ausnahme: Für die Subgruppe Region Australien zeigt sich ein numerischer Vorteil für Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 1,11 [0,48; 2,56]). Analog zum Gesamtüberleben ist eine valide Interpretation jedoch schwierig, da zum einen der Effektschätzer nicht signifikant ist, und zum anderen die Patientenanteile in dieser Subgruppe sehr gering sind (N=21 (3,9%) unter Trifluridin/Tipiracil+BSC bzw. N=11 (4,1%) unter Placebo+BSC).

Insgesamt kann also von konsistenten Ergebnissen im progressionsfreien Überleben der Studie RECURSE über die Subgruppen hinweg ausgegangen werden.

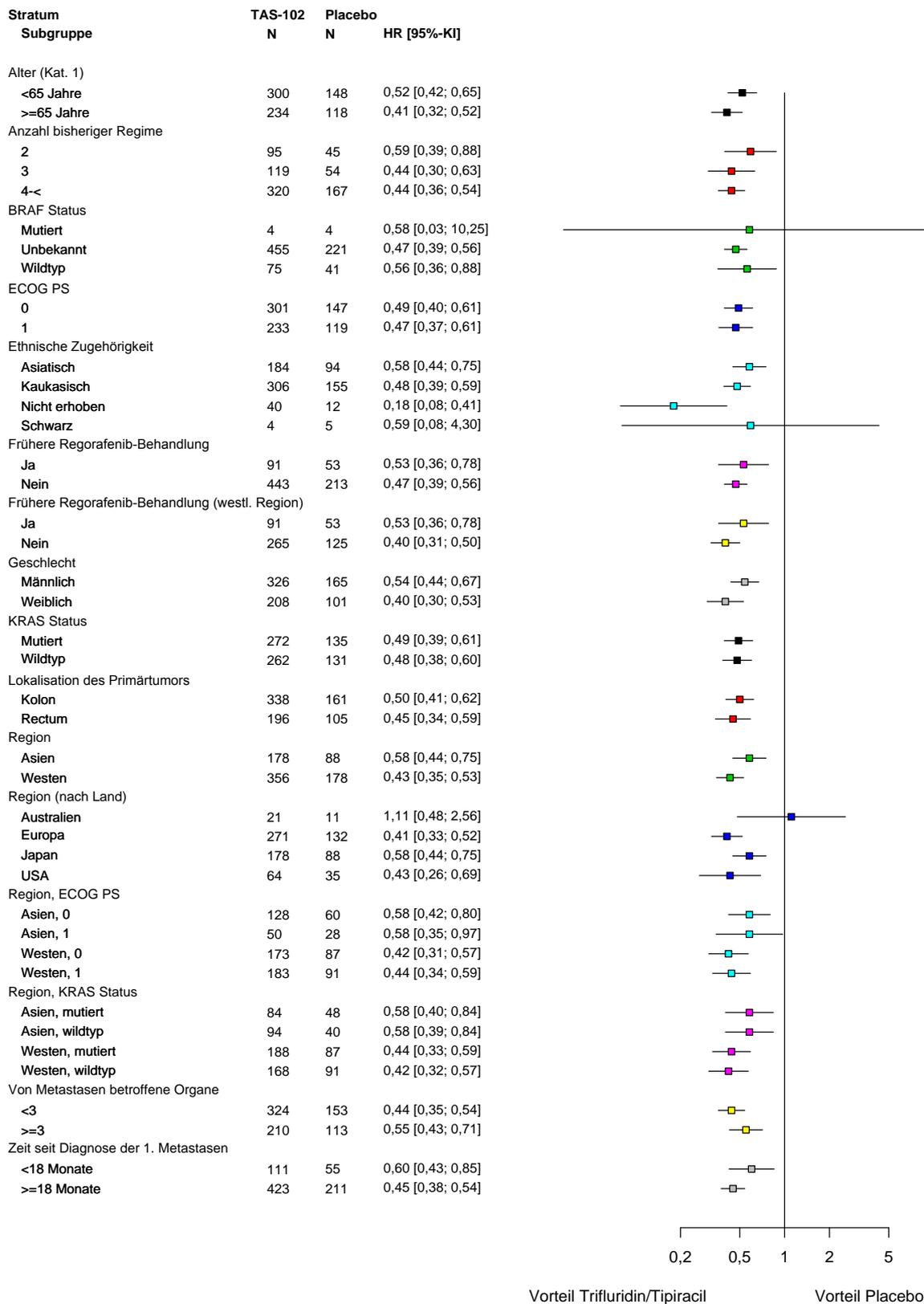


Abbildung 4-51: Forest-Plot der präspezifizierten Subgruppenanalysen für Progressionsfreies Überleben aus Studie RECURSE

Abbildung 4-52 zeigt die präspezifizierten Subgruppen der Studie J003 für das progressionfreie Überleben. Es zeigt sich ein homogenes Bild: bis auf eine Subgruppe zeigen alle Effektschätzer zumindest numerisch den Vorteil der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung im Vergleich zu Placebo+BSC. Für Patienten mit Hospitalisierung lag ein marginaler numerischer Vorteil für Placebo+BSC vor (HR [95%-KI]: 1,06 [0,12; 9,47]). Eine valide Aussage ist hier nicht möglich, da zum einen der Effektschätzer nicht signifikant ist und zum anderen die Patientenzahlen in dieser Subgruppe sehr gering sind (N=11 (9,6%) unter Trifluridin/Tipiracil+BSC bzw. N=3 (5,2%) unter Placebo+BSC).

Insgesamt kann also auch von konsistenten Ergebnissen im progressionfreien Überleben der Studie J003 über die Subgruppen hinweg ausgegangen werden.

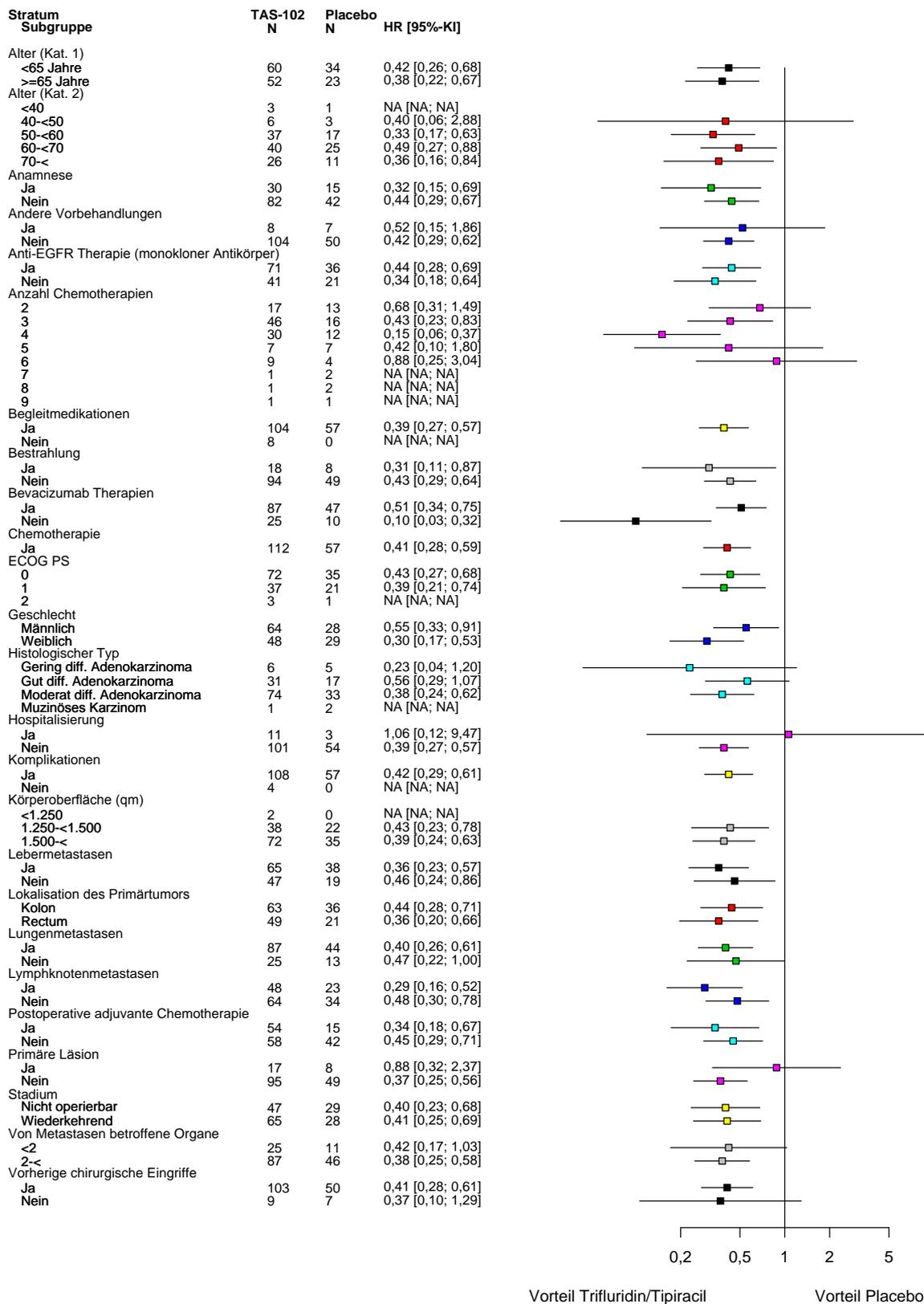


Abbildung 4-52: Forest-Plot der präspezifizierten Subgruppenanalysen für Progressionsfreies Überleben aus Studie J003

Zusammenfassung präspezifizierte Subgruppenanalysen

Insgesamt zeigen die präspezifizierten Subgruppen der Studie RECURSE und der Studie J003 für das Gesamtüberleben konsistent den Überlebensvorteil von Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC. Auch für das progressionfreie Überleben zeigen die präspezifizierten Subgruppen der Studie RECURSE und der Studie J003 ein homogenes Bild. Insgesamt kann also von konsistenten Ergebnissen im Gesamtüberleben und im progressionfreien Überleben sowohl für die Studie RECURSE als auch für die Studie J003 über die Subgruppen hinweg ausgegangen werden.

4.3.1.3.2.2 Post-hoc-Subgruppen nach Möglichkeit auf Basis der Meta-Analyse

Zur Ableitung des Zusatznutzens werden, sofern möglich, die Ergebnisse der Meta-Analyse herangezogen. Daher werden für jeden Endpunkt Subgruppenanalysen nach der in 4.2.5.5 beschriebenen Methodik untersucht. Um zu untersuchen, ob ein Faktor ein potenzieller Effektmodifikator ist, wird also der Interaktionstest auf Basis aggregierter Daten angewendet, d.h. bei Vorliegen von mehr als einer Studie werden die Ergebnisse je Subgruppe zunächst in einer Meta-Analyse zusammengefasst und anschließend untersucht, ob Effektmodifikationen durch die Subgruppe vorliegen. Falls sich kein Beleg oder Hinweis auf eine Interaktion ergibt ($p > 0,2$), liegt keine Effektmodifikation durch die Subgruppe vor und der Gesamtschätzer aus Abschnitt 4.3.1.3.1 wird zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. In diesem Fall kann von konsistenten Ergebnissen in den Subgruppen ausgegangen werden und es erfolgt keine separate Betrachtung. Nur falls signifikante Interaktionen ($p < 0,2$) vorliegen, werden die Subgruppenergebnisse in den folgenden Abschnitten detailliert dargestellt, um die mögliche Effektmodifikation näher zu untersuchen und gegebenenfalls zu erklären. Anlehnend an den Vorschlag in Abschnitt 4.2.5.5 werden post hoc die folgenden Faktoren untersucht (nach Möglichkeit auf Basis von Meta-Analysen):

- Geschlecht (männlich/ weiblich)
- Alter ($<65/ \geq 65$ Jahre)
- KRAS-Status (Wildtyp/ mutiert)
- Region (Asien/ Westen (=Australien, Europa und USA)).

Die Wahl der Subgruppen wird wie folgt begründet:

Wie in Abschnitt 4.2.5.5 vorgeschlagen, werden Effektmodifikationen bezüglich des Geschlechts und des Alters untersucht. Der Trennpunkt für den Faktor Alter wurde analog zu der in den Studien geplanten Klassifizierung für Alter gewählt. Dies entspricht der von der EMA in ihrer „Guidance on Studies in Support of special populations: Geriatrics“ genannten Grenze für geriatrische Patienten: 65 Jahre und älter (EMA, 1994). Auch in Deutschland wird die Altersgruppe 65+ vom Statistischen Bundesamt zu Erhebungen für die ältere Bevölkerung gewählt (Statistisches Bundesamt, 2011). Es erscheint daher sinnvoll, diese beiden

Altersgruppen (<65/ ≥65 Jahre) als Subgruppen zu betrachten. Eine zusätzliche Subgruppenanalyse nach Alter (Trennpunkt 70 Jahre) wird in Abschnitt 4.3.1.3.2.3 präsentiert.

Die Studie RECURSE wurde nach geografischer Region (Asien vs. Westen) stratifiziert randomisiert. Diese Einteilung wird anstelle der in Abschnitt 4.2.5.5 vorgeschlagenen Länder- und Zentrumseffekte präsentiert. Die Studie J003 stellt damit bereits eine regionale Subgruppe (Asien) dar.

Eine Subgruppenanalyse nach Schweregrad der Erkrankung wird nicht als sinnvoll erachtet, da die betrachteten Patienten bereits im fortgeschrittenen Stadium ihrer Krebserkrankung behandelt werden und somit nur diese Subgruppe der schwer erkrankten Patienten betrachtet wird.

Der KRAS-Status war ebenfalls ein Stratifizierungsfaktor in der Studie RECURSE und ist ein wichtiger Prädiktor für das Ansprechen auf anti-EGFR-Therapien, die für Patienten mit Wildtyp, bei denen das KRAS-Onkogen also nicht mutiert ist, vor einer Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil in Frage kommt.

Eine Übersicht über die post hoc durchgeführten Interaktionstests auf Basis der Meta-Analyse (sofern möglich) und resultierenden p-Werte findet sich in Tabelle 4-35.

Tabelle 4-35: Übersicht der durchgeführten Interaktionstests auf Basis der Meta-Analyse

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest			
	Geschlecht	Alter (Trennpunkt 65 Jahre)	Region (Asien/Westen)	KRAS-Status (Wildtyp/ mutiert)
Gesamtüberleben	0,6099	0,5388	0,4837	0,1678
Progressionsfreies Überleben ^a	0,1020	0,4608	0,1491	0,7345
Gesamtansprechrates ^a	0,9660	0,8436	0,7371	0,8689
Krankheitskontrollrate ^a	0,0216	0,5318	0,2415	0,2225
Zeit bis zum Therapieversagen ^a	0,2115	0,2329	0,1947	0,6483
Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥ 2	0,7239	0,5915	0,2710	0,6388
Unerwünschte Ereignisse	0,9576	0,7986	0,5832	0,6522
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ^b				
RECOURSE	0,2203	0,5336	0,2277	0,3198
J003	0,8579	0,8974	--- ^c	0,0763
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 ^b				
RECOURSE	0,1405	0,7653	0,8745	0,7909
J003	0,0655	0,8822	--- ^c	0,6663
Studienabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ^d	0,8365	0,0120	0,7938	0,6744
Tod aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ^e	0,8977	0,1406	0,3522	0,8245
<p>p-Werte aus Cochran's Q-Tests für Interaktion zwischen Behandlung (Trifluridin/Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC) und Subgruppenfaktor.</p> <p>Fettdruck, falls Hinweis oder Beleg auf unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen ($p < 0,2$) vorlag (Hinweis auf eine Effektmodifikation bei $p < 0,2$; Beleg für eine Effektmodifikation bei $p < 0,05$).</p> <p>a: Es werden jeweils die primären Operationalisierungen betrachtet: RECOURSE: Beurteilung vom Prüfarzt nach RECIST Version 1.1, J003: Bewertung durch radiologisches Bildbewertungsinstitut nach RECIST Version 1.0)</p> <p>b: Da für diesen Endpunkt die Meta-Analyse einen Beleg für Studienheterogenität zeigte, wurden Subgruppenanalysen für beide Studien separat durchgeführt.</p> <p>c: Es wurde kein Interaktionstest durchgeführt, da Studie J003 rein asiatisch ist.</p> <p>d: Ergebnisse zu diesem Endpunkt werden nur aus der Studie RECOURSE herangezogen, da es in der Studie J003 lediglich vier Patienten gab, die die Studie wegen eines unerwünschten Ereignisses abgebrochen hatten (Trifluridin/Tipiracil+BSC n=3, Placebo+BSC n=1).</p> <p>e: Ergebnisse zu diesem Endpunkt werden aufgrund der Heterogenität bedingt durch sehr unterschiedliche Ereigniszahlen in den Einzelstudien nur aus der Studie RECOURSE herangezogen. Details siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.6, S. 111.</p> <p>BSC: Best Supportive Care, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma</p>				

4.3.1.3.2.2.1 Gesamtüberleben – RCT

Für das Gesamtüberleben werden nun die oben genannten Subgruppen Geschlecht, Alter, geographische Region und KRAS-Status auf Basis der Meta-Analyse der Studien RECOURSE und J003 untersucht. Für die Subgruppen nach Geschlecht, Alter (Trennpunkt

65 Jahre) und Region zeigte sich keine Effektmodifikation. Diese konsistenten Ergebnisse unterstreichen die Wirksamkeit von Trifluridin/Tipiracil+BSC über diese Subgruppen hinweg. Für die Subgruppe nach KRAS-Status (mutiert vs. Wildtyp) zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation ($p=0,1678$). Wie in Tabelle 4-36 dargestellt, zeigen die Effektschätzer beider Subgruppen jedoch in die gleiche Richtung, was als quantitative Interaktion bezeichnet wird, und deuten auf einen Vorteil im Gesamtüberleben unter einer Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung im Vergleich zu Placebo+BSC sowohl für die Subgruppe mit KRAS-Mutation als auch für KRAS-Wildtyp hin. Diese rein quantitative Interaktion wird in der Ableitung des Zusatznutzens nicht weiter berücksichtigt und die Gesamtpopulation wird für die Beurteilung der Wirksamkeit von Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC herangezogen. In Abbildung 4-53 ist der Forest-Plot für das Gesamtüberleben für die Subgruppen nach KRAS dargestellt.

Tabelle 4-36: Subgruppenergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Trifluridin/Tipiracil+BSC		Placebo+BSC		Behandlungseffekt (Trifluridin/Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC)	Interaktions- p-Wert
	N	Median (Monate) [95%-KI]	N	Median (Monate) [95%-KI]		
KRAS-Status						
Mutiert						0,1678
RECOURSE	272	6,5 [5,6; 7,1]	135	4,9 [4,2; 6,1]	0,80 [0,63; 1,02]; 0,0712	
J003	51	13,0 [8,3; 14,3]	28	6,4 [5,2; 8,5]	0,46 [0,26; 0,81]; 0,0058	
Wildtyp						
RECOURSE	262	8,0 [6,9; 9,2]	131	5,7 [4,5; 6,6]	0,58 [0,45; 0,74]; <0,0001	
J003	58	7,2 [5,9; 10,3]	28	7,0 [3,7; 9,3]	0,65 [0,39; 1,08]; 0,0920	
BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma viral oncogene homolog; N: Anzahl ausgewerteter Patienten						

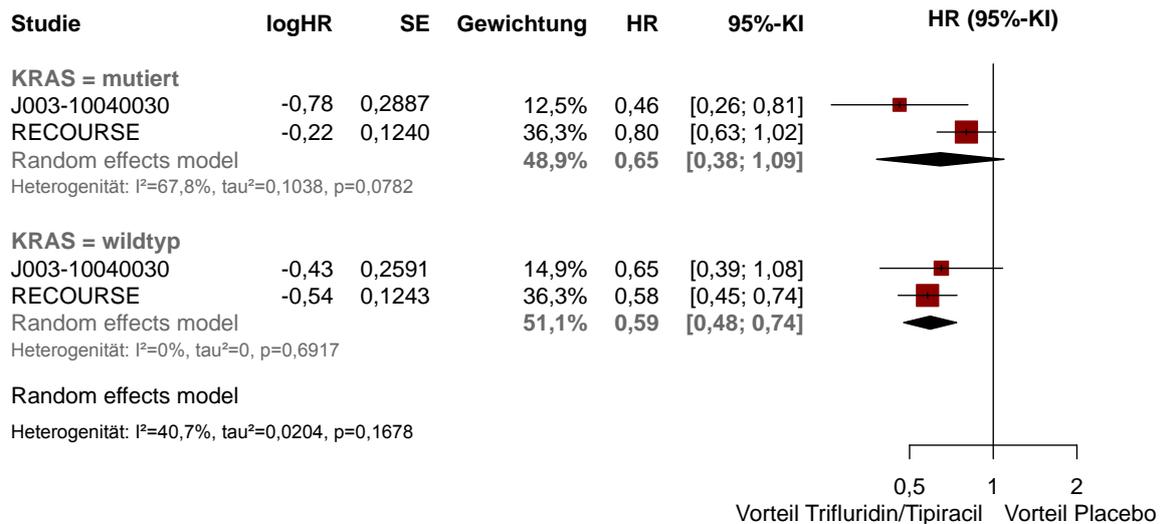


Abbildung 4-53: Forest-Plot für Gesamtüberleben stratifiziert nach KRAS-Status

4.3.1.3.2.2 Progressionsfreies Überleben – RCT

Für den Endpunkt progressionsfreies Überleben zeigte sich in den Subgruppen nach Alter (Trennpunkt 65 Jahre) und KRAS-Status keine Effektmodifikation, das heißt, es liegen hierfür konsistente Ergebnisse vor. Für die Subgruppen nach Geschlecht und Region lag jeweils ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vor ($p=0,1020$ und $p=0,1491$). Die Effektschätzer der einzelnen Subgruppen zeigen jedoch alle einen statistisch signifikanten Vorteil im progressionsfreien Überleben unter einer Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung im Vergleich zu Placebo+BSC (siehe Tabelle 4-37), womit eine quantitative Interaktion vorliegt. Diese wird in der Ableitung des Zusatznutzens nicht weiter berücksichtigt, die Gesamtpopulation wird für die Beurteilung der Wirksamkeit von Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC anhand des progressionsfreien Überlebens herangezogen. In Abbildung 4-54 und Abbildung 4-55 sind die Forest-Plots für das progressionsfreie Überleben für die Subgruppen nach Geschlecht und Region dargestellt.

Tabelle 4-37: Subgruppenergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Trifluridin/Tipiracil +BSC		Placebo+BSC		Behandlungseffekt (Trifluridin/Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC)	Interaktions-p-Wert
	N	Median (Monate) [95%-KI]	N	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert	
Geschlecht						
weiblich						0,1020
RECOURSE	208	2,0 [1,9; 2,7]	101	1,7 [1,7; 1,8]	0,40 [0,30; 0,53]; <0,0001	
J003	48	1,9 [1,2; 2,8]	29	1,0 [1,0; 1,0]	0,29 [0,16; 0,52]; <0,0001	
männlich						0,1491
RECOURSE	326	1,9 [1,9; 2,1]	165	1,8 [1,7; 1,8]	0,54 [0,44; 0,67]; <0,0001	
J003	64	2,7 [1,9; 2,9]	28	1,0 [1,0; 2,9]	0,59 [0,35; 0,99]; 0,0420	
Region						
Asien						0,1491
RECOURSE	178	2,0 [1,9; 2,6]	88	1,8 [1,7; 1,9]	0,58 [0,45; 0,75]; <0,0001	
J003	112	2,0 [1,9; 2,8]	57	1,0 [1,0; 1,0]	0,41 [0,28; 0,59]; <0,0001	
Westen						0,1491
RECOURSE	356	2,0 [1,9; 2,2]	178	1,7 [1,7; 1,8]	0,43 [0,35; 0,53]; <0,0001	

BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten

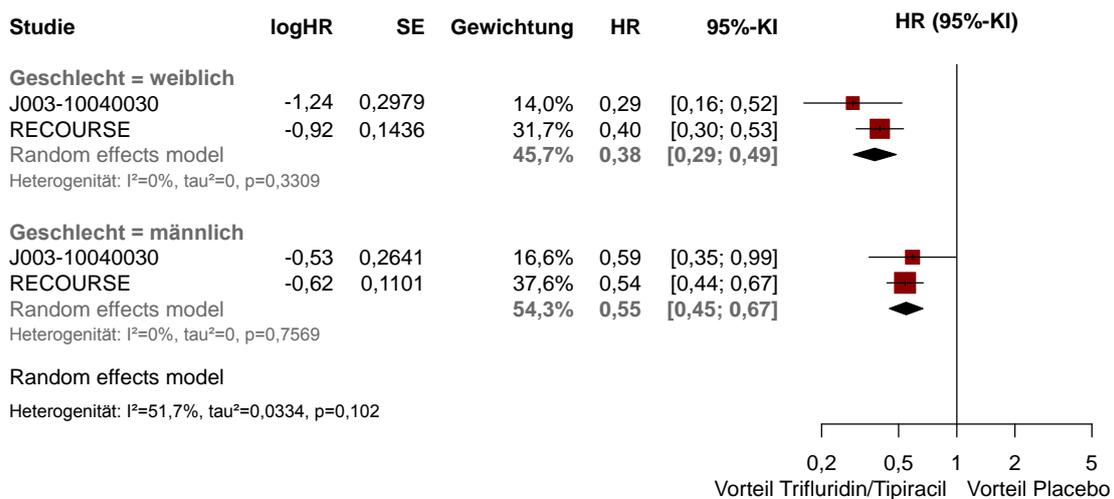


Abbildung 4-54: Forest-Plot für progressionsfreies Überleben stratifiziert nach Geschlecht

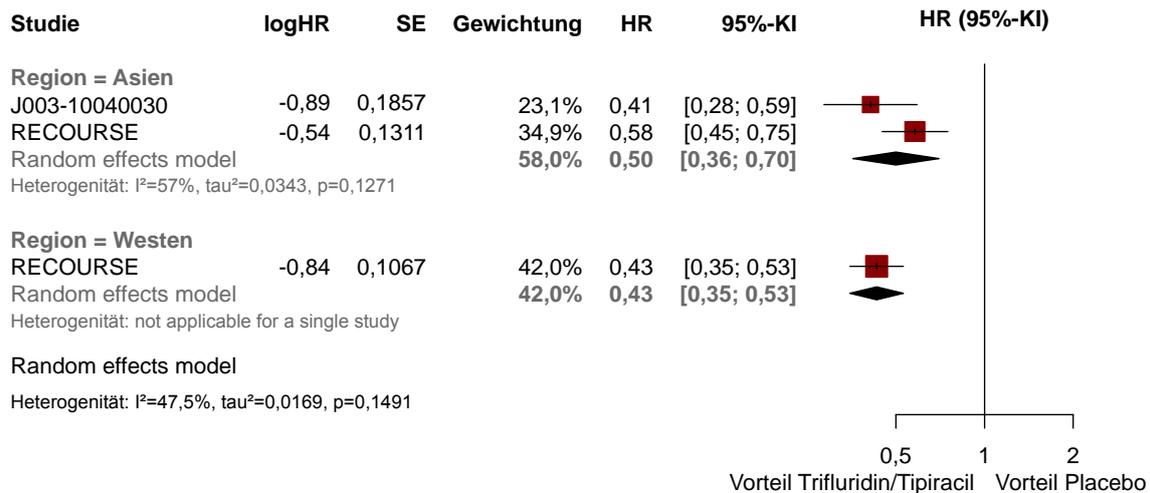


Abbildung 4-55: Forest-Plot für progressionsfreies Überleben stratifiziert nach Region

4.3.1.3.2.2.3 Tumorbewertung – RCT

In der Subgruppenanalyse des Endpunkts **Gesamtansprechrates** lag keine Effektmodifikation durch die Subgruppen Geschlecht, Alter (Trennpunkt 65 Jahre), Region und KRAS-Status vor, so dass die Gesamtpopulation für die Ableitung des Zusatznutzens verwendet werden kann. Für die **Krankheitskontrollrate** zeigte sich ebenfalls keine Effektmodifikation für die Subgruppen nach Alter (Trennpunkt 65 Jahre), Region und KRAS-Status. Ein Beleg für eine Effektmodifikation lag zwischen Behandlung und Geschlecht vor ($p=0,0216$). Wie in Tabelle 4-38 und Abbildung 4-56 dargestellt, zeigen die Effektschätzer der einzelnen Subgruppen alle einen statistisch signifikanten Vorteil in der Krankheitskontrollrate unter einer Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung im Vergleich zu Placebo+BSC. Diese quantitative Interaktion wird in der Ableitung des Zusatznutzens nicht weiter berücksichtigt und die Gesamtpopulation wird für die Beurteilung der Wirksamkeit von Trifluridin/Tipiracil+BSC herangezogen. Da in der Studie RECOURSE nur 9 Patienten (8 Patienten unter Trifluridin/Tipiracil+BSC bzw. 1 Patient unter Placebo+BSC) und in der Studie J003 nur 1 Patient mindestens ein partielles Ansprechen hatten, wurden für den Endpunkt Dauer des Ansprechens keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Tabelle 4-38: Subgruppenergebnisse für Tumorbewertung (Krankheitskontrollrate) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Trifluridin/Tipiracil+BSC		Placebo+BSC		Behandlungseffekt: (Trifluridin/Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC)	Interaktions- p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)		
Geschlecht						
weiblich						0,0216
RECOURSE	190	84 (44,2)	99	8 (8,1)	5,47 [2,76; 10,83]; <0,0001	
J003	48	17 (35,4)	29	0 (0,0)	21,43 [1,34; 343,40]; 0,0304	
männlich						
RECOURSE	312	137 (43,9)	159	34 (21,4)	2,05 [1,49; 2,84]; <0,0001	
J003	64	32 (50,0)	28	6 (21,4)	2,33 [1,10; 4,94]; 0,0269	

BSC: Best Supportive Care; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis (Krankheitskontrolle: Complete Response, Partial Response oder Stable Disease)

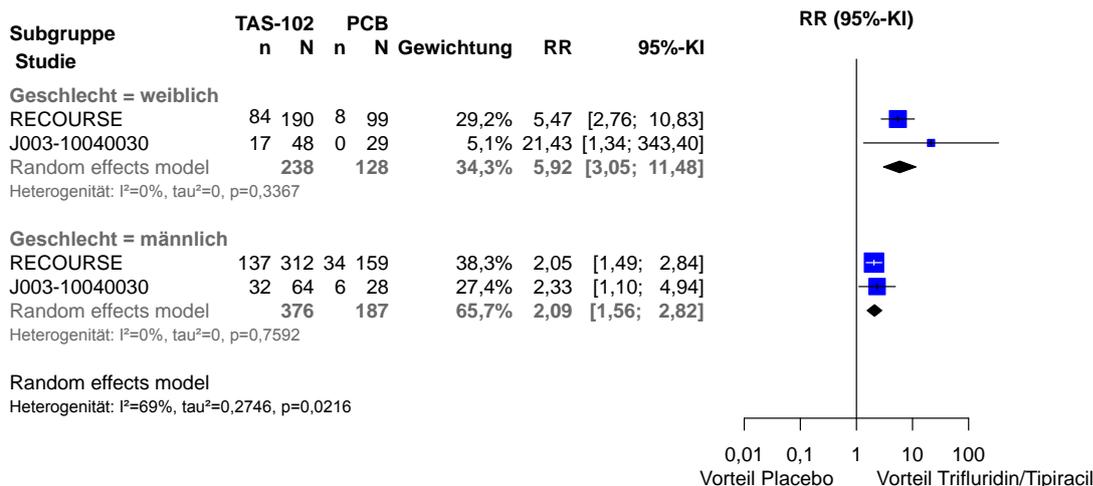


Abbildung 4-56: Forest-Plot für Krankheitskontrollrate stratifiziert nach Geschlecht

4.3.1.3.2.4 Zeit bis zum Therapieversagen – RCT

Für den Endpunkt Zeit bis zum Therapieversagen zeigte sich in den Subgruppenanalysen nach Geschlecht, Alter (Trennpunkt 65 Jahre) und KRAS-Status keine Effektmodifikation, womit hierfür konsistente Ergebnisse vorliegen. Ein Hinweis auf eine Effektmodifikation lag zwischen Behandlung und Region vor (p=0,1947). Die Effektschätzer der einzelnen Subgruppen zeigen jedoch auch hier alle einen statistisch signifikanten Vorteil hinsichtlich der Zeit bis zum Therapieversagen unter einer Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung im Vergleich zu Placebo+BSC (Tabelle 4-39 und Abbildung 4-57), womit erneut eine rein quantitative Interaktion vorliegt. Diese wird in der Ableitung des Zusatznutzens nicht weiter

berücksichtigt und die Gesamtpopulation wird für die Beurteilung der Wirksamkeit von Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC herangezogen.

Tabelle 4-39: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum Therapieversagen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Trifluridin/Tipiracil +BSC		Placebo+BSC		Behandlungseffekt (Trifluridin/Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC) HR [95%-KI ^a]; p-Wert	Interaktions-p-Wert
	N	Median (Monate) [95%-KI]	N	Median (Monate) [95%-KI]		
Region						
Asien						0,1947
RECOURSE	178	1,9 [1,9; 2,1]	88	1,8 [1,7; 1,8]	0,58 [0,44; 0,75]; <0,0001	
J003	112	1,9 [1,3; 2,1]	57	1,0 [1,0; 1,0]	0,40 [0,28; 0,56]; <0,0001	
Westen						
RECOURSE	356	1,9 [1,9; 2,0]	178	1,7 [1,7; 1,8]	0,46 [0,37; 0,56]; <0,0001	

a: Abweichungen zur Darstellung in Abbildung 4-57 sind rundungsbedingt
BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten

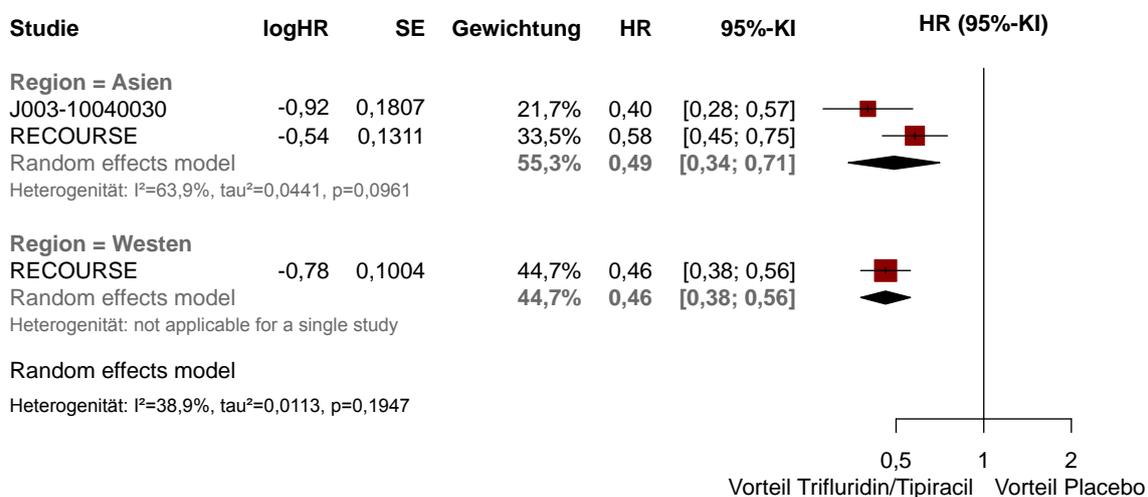


Abbildung 4-57: Forest-Plot für Zeit bis zum Therapieversagen stratifiziert nach Region

4.3.1.3.2.2.5 Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥ 2 – RCT

In der Subgruppenanalyse für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥ 2 lag keine Effektmofifikation hinsichtlich der Subgruppen nach Geschlecht, Alter (Trennpunkt 65 Jahre), Region und KRAS-Status vor. Es liegen somit konsistente Effekte vor und die Gesamtpopulation kann für die Beurteilung der Wirksamkeit von Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC herangezogen werden.

4.3.1.3.2.2.6 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Tabelle 4-40: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Trifluridin/Tipiracil +BSC		Placebo+BSC		Behandlungseffekt (Trifluridin/Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC) HR [95%-KI]; p-Wert	Interaktions- p-Wert
	N	Median (Monate) [95%-KI]	N	Median (Monate) [95%-KI]		
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse^{a,d}						
mutiert						0,3198
RECOURSE	271	nb [8,4; nb]	135	5,1 [3,7; nb]	0,61 [0,42; 0,88]; 0,0081	
Wildtyp						0,0763
RECOURSE	262	10,8 [8,0; nb]	130	nb [3,4; nb]	0,80 [0,54; 1,18]; 0,2675	
mutiert						0,0763
J003	51	nb [nb; nb]	28	nb [nb; nb]	7,78 [0,99; 61,30]; 0,0221	
Wildtyp						0,78904
J003	58	nb [nb; nb]	28	nb [nb; nb]	0,83 [0,21; 3,25]; 0,78904	
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3^{a,d}						
weiblich						0,1405
RECOURSE	207	1,0 [1,0; 1,6]	101	2,5 [1,6; 2,9]	1,75 [1,25; 2,45]; 0,0011	
männlich						0,0655
RECOURSE	326	1,9 [1,4; 2,1]	164	2,4 [1,9; 4,1]	1,27 [0,98; 1,65]; 0,0659	
weiblich						0,0655
J003	49	1,9 [0,7; 2,0]	29	nb [nb; nb]	13,45 [3,22; 56,24]; <0,0001	
männlich						0,0068
J003	64	1,8 [0,8; 1,9]	28	nb [2,3; nb]	2,88 [1,29; 6,42]; 0,0068	
Studienabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses^{b,d}						
<65 Jahre						0,0120
RECOURSE	299	nb [nb; nb]	147	nb [nb; nb]	1,13 [0,59; 2,15]; 0,7159	
≥ 65 Jahre						0,0009
RECOURSE	234	nb [nb; nb]	118	nb [nb; nb]	0,35 [0,18; 0,67]; 0,0009	
Tod aufgrund eines unerwünschten Ereignisses^{c,d}						
<65 Jahre						0,1406
RECOURSE	299	nb [nb; nb]	147	nb [5,4; nb]	0,30 [0,14; 0,64]; 0,0011	
≥ 65 Jahre						0,11 [0,03 ^e ; 0,33]; <0,0001
RECOURSE	234	nb [nb; nb]	118	nb [nb; nb]	0,11 [0,03 ^e ; 0,33]; <0,0001	

a: da für diesen Endpunkt die Meta-Analyse eine heterogene Studienlage zeigte, wurden Subgruppenanalysen für beide Studien separat durchgeführt.

b: Ergebnisse nur aus der Studie RECOURSE herangezogen. In der Studie J003 gab es lediglich vier Patienten, die die

	Trifluridin/Tipiracil +BSC		Placebo+BSC		Behandlungseffekt (Trifluridin/Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC) HR [95%-KI]; p-Wert	Interaktions- p-Wert
	N	Median (Monate) [95%-KI]	N	Median (Monate) [95%-KI]		
<p>Studie wegen eines unerwünschten Ereignisses abgebrochen hatten (Trifluridin/Tipiracil+BSC n=3, Placebo+BSC n=1)</p> <p>c: Ergebnisse zu diesem Endpunkt werden aufgrund der Heterogenität (bedingt durch sehr unterschiedliche Ereigniszahlen in den Einzelstudien) nur aus der Studie RECOURSE herangezogen.</p> <p>d: Analog zu Abschnitt 4.3.1.3.1.6 werden jeweils die zeitadjustierten Analysen (Zeit bis zum ersten Auftreten, Kaplan-Meier) betrachtet.</p> <p>e: Abweichungen zu Abbildung 4-62 sind rundungsbedingt.</p> <p>BSC: Best Supportive Care, CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall, N: Anzahl ausgewerteter Patienten; nb: nicht berechenbar</p>						

Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis

In der Subgruppenanalyse des Endpunkts Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis lag keine Effektmodifikation hinsichtlich der Subgruppen nach Geschlecht, Alter (Trennpunkt 65 Jahre), Region und KRAS-Status vor. Es liegen somit konsistente Effekte vor und die Gesamtpopulation kann für die Beurteilung der Sicherheit von Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC herangezogen werden.

Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis

Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis wurden die Subgruppenanalysen aufgrund der heterogenen Studienlage (Abbildung 4-40) für beide Studien separat durchgeführt. Für die Studie RECOURSE lag keine Effektmodifikation durch die Subgruppen nach Geschlecht, Alter (Trennpunkt 65 Jahre), Region und KRAS-Status vor. Auch für die Studie J003 zeigten sich konsistente Ergebnisse in den Subgruppen nach Geschlecht und Alter. Ein Hinweis auf eine Effektmodifikation zeigte sich zwischen Behandlung und KRAS-Status ($p=0,0763$). Die Effektschätzer der einzelnen Subgruppen Wildtyp bzw. mutiert zeigen jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, weshalb kein separates Fazit gezogen werden kann. In der Ableitung des Zusatznutzens werden also jeweils die Gesamtpopulationen der Studien RECOURSE und J003 betrachtet.

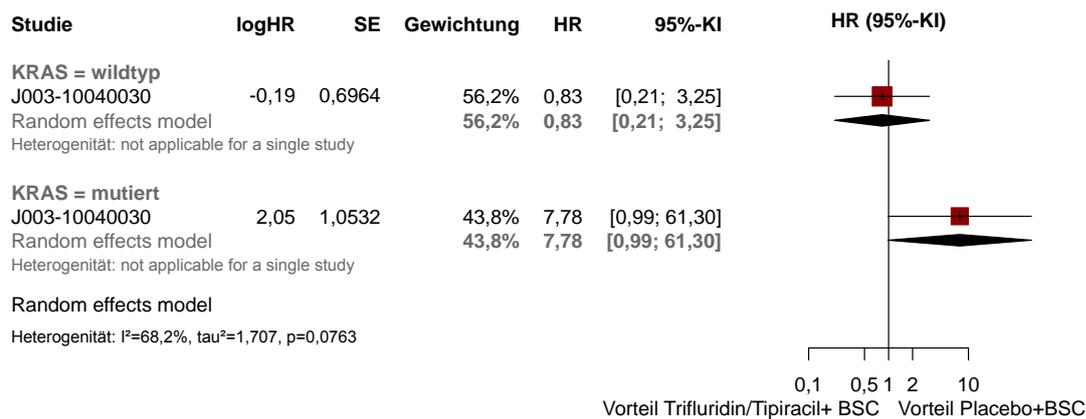


Abbildung 4-58: Forest-Plot für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis stratifiziert nach KRAS-Status (Studie J003)

Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥ 3

Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥ 3 wurden die Subgruppenanalysen aufgrund der heterogenen Studienlage (Abbildung 4-41) für beide Studien separat durchgeführt.

In der Studie RECURSE lag keine Effektmodifikation durch die Subgruppen nach Alter (Trennpunkt 65 Jahre), Region und KRAS-Status vor. Ein Hinweis auf eine Effektmodifikation zeigte sich zwischen Behandlung und Geschlecht ($p=0,1405$). Die Effektschätzer der einzelnen Subgruppen männlich/weiblich zeigen jedoch auch hier in die gleiche Richtung (quantitative Interaktion, siehe Abbildung 4-59), weshalb für diesen Endpunkt die Gesamtpopulation der Studie RECURSE zur Beurteilung der Sicherheit von Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC herangezogen wird.

In der Studie J003 lag keine Effektmodifikation durch die Subgruppen nach Alter (Trennpunkt 65 Jahre) und KRAS-Status vor. Es zeigte sich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation zwischen Behandlung und Geschlecht ($p=0,0655$). Analog zum Gesamteffekt des Endpunktes zeigten auch hier die Effektschätzer der einzelnen Subgruppen männlich/weiblich (siehe Abbildung 4-60) in die gleiche Richtung („Vorteil Placebo+BSC“). Damit liegt erneut eine quantitative Interaktion vor, weshalb die Gesamtpopulation der Studie J003 zur Beurteilung der Sicherheit von Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC herangezogen wird.

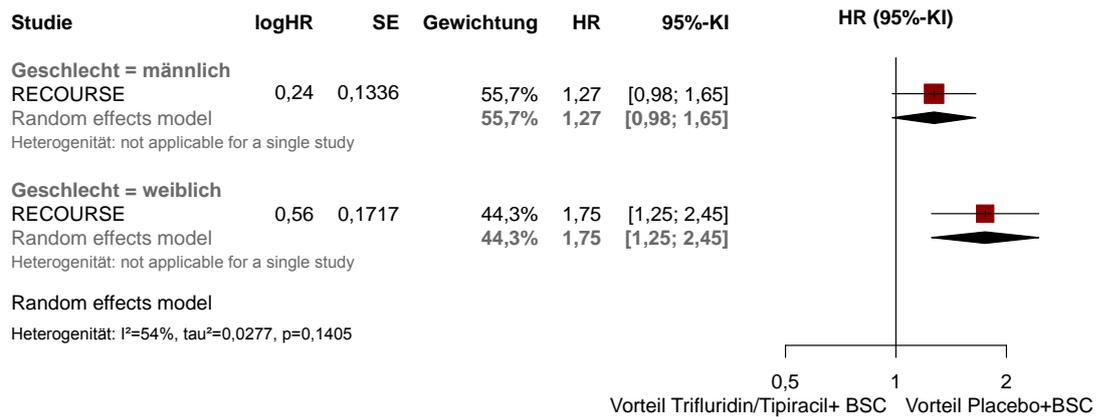


Abbildung 4-59: Forest-Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥ 3 stratifiziert nach Geschlecht (Studie RECOURSE)

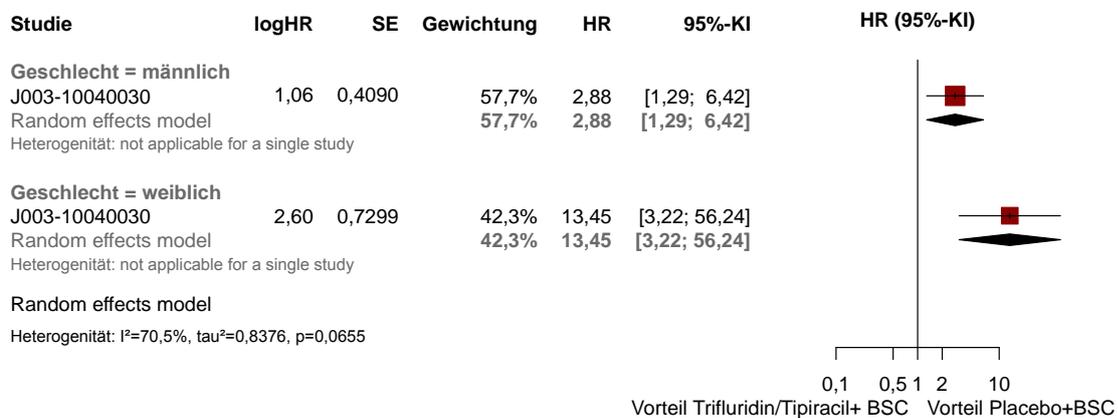


Abbildung 4-60: Forest-Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥ 3 stratifiziert nach Geschlecht (Studie J003)

Zeit bis zum Studienabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses

Für den Endpunkt Zeit bis zum Studienabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses wurden nur die Subgruppen der Studie RECOURSE betrachtet, da die Ereigniszahlen in der Studie J003 zu gering waren (Trifluridin/Tipiracil+BSC: n=3 und Placebo+BSC: n=1). In der Studie RECOURSE lag keine Effektmodifikation für die Subgruppen nach Geschlecht, Region und KRAS-Status vor. Ein Beleg für eine Effektmodifikation zeigte sich für das Alter (Trennpunkt 65 Jahre) ($p=0,0120$). Während in der Altersgruppe <65 Jahre (HR [95%-KI] 1,13 [0,59; 2,15]) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zu sehen ist, zeigt sich in der Altersgruppe ≥ 65 Jahre (HR [95%-KI] 0,35 [0,18; 0,67]) ein Vorteil unter der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber Placebo+BSC (Tabelle 4-40 und Abbildung 4-61). Das bedeutet, dass ältere Patienten (≥ 65 Jahre) unter Trifluridin/Tipiracil+BSC ein signifikant geringeres Risiko eines Abbruchs aufgrund eines unerwünschten Ereignisses haben als ältere Patienten (≥ 65 Jahre) unter Placebo+BSC. Bei jüngeren Patienten (<65 Jahre) zeigt sich hingegen kein Behandlungsunterschied zwischen Trifluridin/Tipiracil+BSC und Placebo+BSC.

Da die Effektmodifikation bezüglich des Merkmals Alter nur in diesem Endpunkt und im Endpunkt Zeit bis zum Tod aufgrund eines unerwünschten Ereignisses auftritt, wird keine nach Alter separate Ableitung des Zusatznutzens vorgenommen.

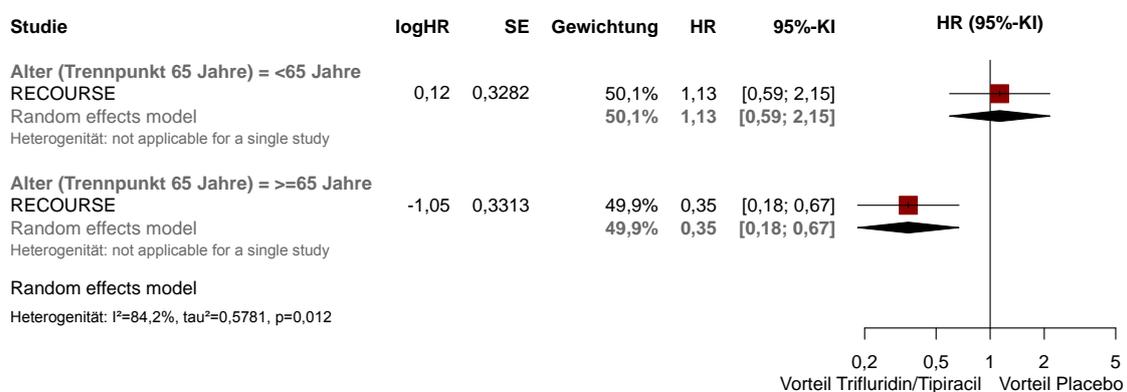


Abbildung 4-61: Forest-Plot für Zeit bis zum Studienabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses stratifiziert nach Alter (Trennpunkt 65 Jahre)

Zeit bis zum Tod aufgrund eines unerwünschten Ereignisses

Für den Endpunkt Zeit bis zum Tod aufgrund eines unerwünschten Ereignisses wurden nur die Subgruppen der Studie RECOURSE betrachtet, da die Ereigniszahlen in der Studie J003 zu gering waren (Trifluridin/Tipiracil+BSC: n=1 und Placebo+BSC: n=0). In der Studie RECOURSE lag keine Effektmodifikation für die Subgruppen nach Geschlecht, Region und KRAS-Status vor. Ein Hinweis auf eine Effektmodifikation zeigte sich für das Alter (Trennpunkt 65 Jahre) ($p=0,1406$). Analog zum Gesamteffekt des Endpunkts zeigen auch die Effektschätzer der einzelnen Subgruppen <65 Jahre/ ≥ 65 Jahre (Abbildung 4-62) jeweils in die

gleiche Richtung und deuten analog zum Gesamtstudieneffekt auf einen Vorteil unter einer Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung im Vergleich zu Placebo+BSC sowohl für die Subgruppe der jüngeren (<65 Jahre) als auch der älteren Patienten (≥65 Jahre) hin. Damit liegt eine quantitative Interaktion vor, die in der Ableitung des Zusatznutzens nicht weiter berücksichtigt wird. Die Gesamtpopulation der Studie RECURSE wird also für diesen Endpunkt zur Beurteilung der Sicherheit von Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC herangezogen.

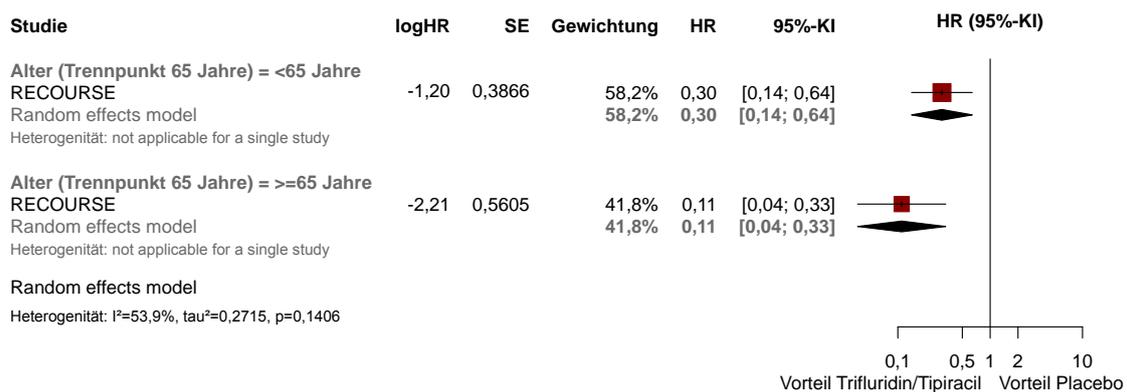


Abbildung 4-62: Forest-Plot für Zeit bis zum Tod aufgrund eines unerwünschten Ereignisses stratifiziert nach Alter (Trennpunkt 65 Jahre)

Zusammenfassung Post-hoc-Subgruppenanalysen

Die Post-hoc-Subgruppenanalyse konnten mit Ausnahme von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und unerwünschten Ereignissen vom CTCAE-Grad ≥ 3 für alle Endpunkte auf Basis der Meta-Analyse der Studien RECURSE und J003 durchgeführt werden. Dabei wurden die Subgruppen nach Geschlecht, Alter (Trennpunkt 65 Jahre), Region und KRAS-Status betrachtet. In den Subgruppenanalysen zeigte sich keine Subgruppe, die konsistent über mehrere Endpunkte hinweg auf eine relevante Effektmodifikation hinweisen würde. Die wenigen Interaktionen, die auch aufgrund von multiplem Testen aufgetreten sein können, rechtfertigen keine getrennte Zusatznutzenableitung einer bestimmten Subgruppe. Daher wird von konsistenten Ergebnissen ausgegangen und die Gesamtpopulation zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Fazit

Die durchgeführten Subgruppenanalysen zeigten keinen Hinweis auf eine fazitrelevante Effektmodifikation, so dass die Gesamtpopulation für die Ableitung des Zusatznutzens von Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC herangezogen werden kann.

4.3.1.3.2.3 Weitere Post-hoc-Subgruppenanalysen: Alter (Trennpunkt 70 Jahre)

Wie in Modul 3 Abschnitt 3.2.3 beschrieben, erkrankten mehr als die Hälfte der betroffenen Patienten jenseits des 70. Lebensjahrs an Darmkrebs (Leitlinienprogramm Onkologie, 2014; Robert Koch-Institut, 2015). Aus diesem Grund wurde eine zusätzliche Analyse der Altersgruppen mit dem höheren Trennpunkt bei 70 Jahren durchgeführt, um die Konsistenz der Therapieeffekte bei älteren Patienten zu überprüfen und die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext zu beurteilen. Die Subgruppenanalysen nach Alter (Trennpunkt 70 Jahre) werden daher im Folgenden unabhängig vom Ergebnis des Interaktionstests für jeden Endpunkt dargestellt.

Tabelle 4-41: Übersicht der durchgeführten Interaktionstests

Endpunkt	p-Wert aus Interaktionstest
	Alter (Trennpunkt 70 Jahre)
Gesamtüberleben	0,7068
Progressionsfreies Überleben	0,8150
Gesamtansprechrate	0,8431
Krankheitskontrollrate	0,5578
Zeit bis zum Therapieversagen	0,4367
Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥ 2	0,5189
Unerwünschte Ereignisse ^d	0,7723
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse ^{a,d}	
RECOURSE	0,3857
J003	0,4037
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 ^{a,d}	
RECOURSE	0,8490
J003	0,1339
Studienabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ^{b,d}	0,0176
Tod aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ^{c,d}	0,0692
<p>p-Werte aus Cochran's Q-Tests für Interaktion zwischen Behandlung (Trifluridin/Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC) und Subgruppenfaktor.</p> <p>Fettdruck, falls Hinweis oder Beleg auf unterschiedliche Effekte zwischen den Subgruppen ($p < 0,2$) vorlag.</p> <p>a: Da für diesen Endpunkt die Meta-Analyse einen Beleg für Studienheterogenität zeigte, wurden Subgruppenanalysen für beide Studien separat durchgeführt.</p> <p>b: Ergebnisse zu diesem Endpunkt werden nur aus der Studie RECOURSE herangezogen, da es in der Studie J003 lediglich vier Patienten gab, die die Studie wegen eines unerwünschten Ereignisses abgebrochen hatten (Trifluridin/Tipiracil+BSC n=3, Placebo+BSC n=1).</p> <p>c: Ergebnisse zu diesem Endpunkt werden aufgrund der Heterogenität (bedingt durch sehr unterschiedliche Ereigniszahlen in den Einzelstudien) nur aus der Studie RECOURSE herangezogen. Details siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.6, S. 111.</p> <p>d: Analog zu Abschnitt 4.3.1.3.1.6 werden jeweils die zeitadjustierten Analysen (Zeit bis zum ersten Auftreten, Kaplan-Meier) betrachtet.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status</p>	

Tabelle 4-42: Subgruppenergebnisse nach Alter (Trennpunkt 70 Jahre) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Time-to-Event Endpunkte)

	Trifluridin/Tipiracil +BSC		Placebo+BSC		Behandlungseffekt (Trifluridin/Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC)	Interaktions -p-Wert
	N	Median (Monate) [95%-KI]	N	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert	
Gesamtüberleben						
<70 Jahre						0,7068
RECOURSE	406	7,1 [6,4; 7,9]	210	5,3 [4,6; 6,0]	0,70 [0,58; 0,85]; 0,0003	
J003	86	9,1 [7,4; 12,0]	46	6,9 [5,2; 8,9]	0,58 [0,38; 0,88]; 0,0104	
≥70 Jahre						
RECOURSE	128	7,0 [6,3; 9,1]	56	4,7 [3,3; 6,8]	0,65 [0,45; 0,94]; 0,0221	
J003	26	7,9 [4,5; ,]	11	3,7 [2,8; 7,6]	0,47 [0,21; 1,06]; 0,0688	
Progressionsfreies Überleben						
<70 Jahre						0,8150
RECOURSE	406	1,9 [1,9; 2,0]	210	1,7 [1,7; 1,8]	0,49 [0,41; 0,59]; <0,0001	
J003	86	2,1 [1,9; 2,8]	46	1,0 [1,0; 1,0]	0,44 [0,29; 0,66]; <0,0001	
≥70 Jahre						
RECOURSE	128	2,5 [2,0; 3,8]	56	1,8 [1,7; 1,9]	0,44 [0,31; 0,63]; <0,0001	
J003	26	2,0 [1,8; 4,7]	11	1,0 [1,0; 1,9]	0,34 [0,14; 0,82]; 0,0163	
Zeit bis zum Therapieversagen						
<70 Jahre						0,4367
RECOURSE	406	1,9 [1,9; 2,0]	210	1,7 [1,7; 1,8]	0,52 [0,44; 0,62]; <0,0001	
J003	86	1,9 [1,2; 2,1]	46	1,0 [1,0; 1,0]	0,43 [0,29; 0,63]; <0,0001	
≥70 Jahre						
RECOURSE	128	2,3 [1,9; 3,7]	56	1,8 [1,6; 1,9]	0,43 [0,30; 0,62]; <0,0001	
J003	26	2,0 [1,1; 3,3]	11	1,0 [0,9; 1,1]	0,30 [0,13; 0,68]; 0,0039	
Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS≥2						
<70 Jahre						0,5189
RECOURSE	406	5,6 [5,1; 6,2]	210	4,2 [3,5; 4,9]	0,65 [0,53; 0,79]; <0,0001	
J003	86	7,4 [5,7; 8,6]	46	5,9 [4,3; 7,7]	0,61 [0,40; 0,92]; 0,0184	
≥70 Jahre						
RECOURSE	128	6,2 [4,7; 6,9]	56	3,3 [2,0; 6,2]	0,68 [0,47; 0,99]; 0,0442	
J003	26	7,3 [3,5; 10,3]	11	3,1 [1,0; 3,7]	0,34 [0,14; 0,80]; 0,0135	

	Trifluridin/Tipiracil +BSC		Placebo+BSC		Behandlungseffekt (Trifluridin/Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC)	Interaktions -p-Wert
	N	Median (Monate) [95%-KI]	N	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert	
Unerwünschte Ereignisse^d						
<70 Jahre						0,7723
RECOURSE	405	0,2 [0,2; 0,3]	209	0,4 [0,3; 0,5]	1,49 [1,24; 1,79]; <0,0001	
J003	87	0,3 [0,2; 0,3]	46	0,3 [0,3; 0,4]	1,37 [0,94; 1,99]; 0,1009	
≥70 Jahre						
RECOURSE	128	0,4 [0,2; 0,4]	56	0,4 [0,3; 0,5]	1,31 [0,93; 1,86]; 0,1260	
J003	26	0,3 [0,3; 0,3]	11	0,3 [0,2; 0,4]	1,05 [0,50; 2,23]; 0,8898	
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse^{a,d}						
<70 Jahre						0,3857
RECOURSE	405	nb [8,4; nb]	209	5,4 [5,1; nb]	0,73 [0,53; 1,00]; 0,0479	
≥70 Jahre						
RECOURSE	128	10,8 [7,5; nb]	56	3,4 [2,3; nb]	0,55 [0,32; 0,96]; 0,0338	
<70 Jahre						0,4037
J003	87	nb [nb; nb]	46	nb [2,8; nb]	2,02 [0,67; 6,11]; 0,2033	
≥70 Jahre						
J003	26	nb [6,1; nb]	11	nb [nb; nb]	0,67 [0,06; 6,97]; 0,7344	
Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥3^{a,d}						
<70 Jahre						0,8490
RECOURSE	405	1,6 [1,4; 1,9]	209	2,8 [2,0; 4,1]	1,41 [1,12; 1,78]; 0,0036	
≥70 Jahre						
RECOURSE	128	1,2 [1,0; 1,7]	56	2,4 [1,4; nb]	1,48 [0,95; 2,30]; 0,0783	
<70 Jahre						0,1339
J003	87	1,7 [0,7; 1,9]	46	nb [nb; nb]	6,69 [2,89; 15,50]; <0,0001	
≥70 Jahre						
J003	26	1,9 [0,8; 3,0]	11	nb [0,8; nb]	2,10 [0,60; 7,41]; 0,2376	
Studienabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses^{b,d}						
<70 Jahre						0,0176
RECOURSE	405	nb [nb; nb]	209	nb [nb; nb]	0,88 [0,52; 1,50]; 0,6385	
≥70 Jahre						
RECOURSE	128	nb [nb; nb]	56	nb [3,4; nb]	0,25 [0,11 ^b ; 0,61]; 0,0010	

	Trifluridin/Tipiracil +BSC		Placebo+BSC		Behandlungseffekt (Trifluridin/Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC)	Interaktions -p-Wert
	N	Median (Monate) [95%-KI]	N	Median (Monate) [95%-KI]	HR [95%-KI]; p-Wert	
Tod aufgrund eines unerwünschten Ereignisses^{e,d}						
<70 Jahre						0,0692
RECOURSE	405	nb [nb; nb]	209	nb [5,4; nb]	0,28 [0,14; 0,56]; 0,0001	
≥70 Jahre						
RECOURSE	128	nb [nb; nb]	56	nb [3,4; nb]	0,04 [0,00 ^c ; 0,29]; <0,0001	
<p>BSC: Best Supportive Care; CTCAE Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status, nb: nicht berechenbar; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma; N: Anzahl ausgewerteter Patienten</p> <p>a: da für diesen Endpunkt die Meta-Analyse eine heterogene Studienlage zeigte, wurden Subgruppenanalysen für beide Studien separat durchgeführt.</p> <p>b: Ergebnisse nur aus der Studie RECOURSE herangezogen. In der Studie J003 gab es lediglich vier Patienten, die die Studie wegen eines unerwünschten Ereignisses abgebrochen hatten (Trifluridin/Tipiracil+BSC n=3, Placebo+BSC n=1)</p> <p>c: Ergebnisse zu diesem Endpunkt werden aufgrund der Heterogenität nur aus der Studie RECOURSE herangezogen.</p> <p>d: Analog zu Abschnitt 4.3.1.3.1.6 werden jeweils die zeitadjustierten Analysen (Zeit bis zum ersten Auftreten, Kaplan-Meier) betrachtet.</p> <p>e: Abweichungen zu Abbildung 4-64 sind rundungsbedingt.</p>						

Die Betrachtung der Subgruppen nach Alter (Trennpunkt 70 Jahre) zeigt homogene Effekte über den Großteil der Endpunkte hinweg. Für alle Wirksamkeitsendpunkte (Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Gesamtansprechrage, Krankheitskontrollrate, Zeit bis zum Therapieversagen und Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥ 2) zeigen die Effektschätzer konsistent den Vorteil einer Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung im Vergleich zu Placebo+BSC (Abbildung 4-63).

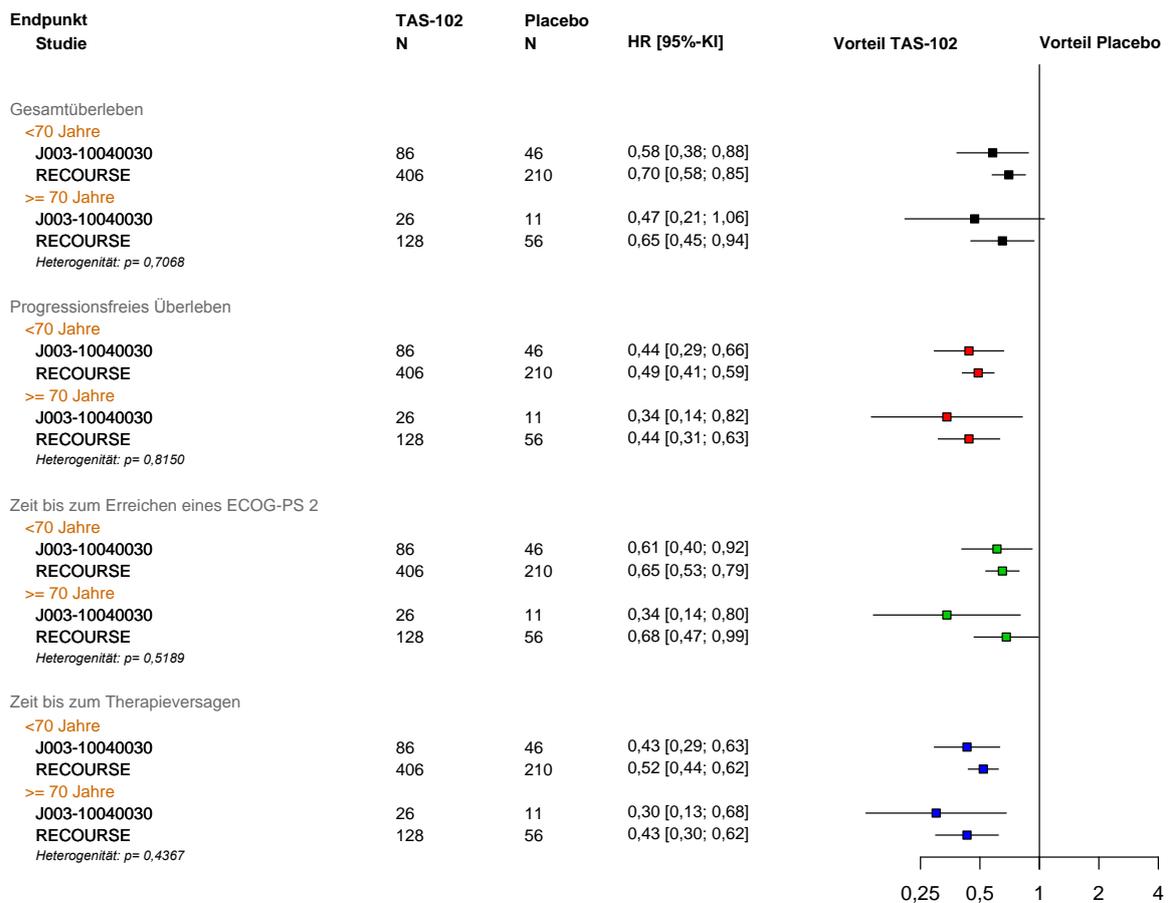


Abbildung 4-63: Forest-Plot für Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Zeit bis zum Therapieversagen und Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥ 2 stratifiziert nach Alter (Trennpunkt 70 Jahre)

Bei der Betrachtung der unerwünschten Ereignisse zeigte sich in der Meta-Analyse ebenfalls keine Effektmodifikation durch das Alter (Trennpunkt 70 Jahre) für Zeit bis zum unerwünschten Ereignis, Zeit bis zum schwerwiegenden unerwünschten Ereignis sowie für Zeit bis zum unerwünschten Ereignis vom CTCAE-Grad ≥ 3 in der Studie RECOURSE. Deshalb kann für diese Endpunkte die Gesamtpopulation für die Beurteilung des Zusatznutzens von Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC herangezogen werden.

Wie in Tabelle 4-42 dargestellt, zeigten sich Hinweise auf eine Effektmodifikation durch das Alter (Trennpunkt 70 Jahre) in der Studie J003 für Zeit bis zum unerwünschten Ereignis vom CTCAE-Grad ≥ 3 ($p=0,1339$) sowie in der Studie RECOURSE für Zeit bis zum Studienabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ($p=0,0176$) und Zeit bis zum Tod aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ($p=0,0692$).

In Abbildung 4-64 sind die Forest-Plots für die Subgruppenauswertung nach Alter (Trennpunkt 70 Jahre) dargestellt.

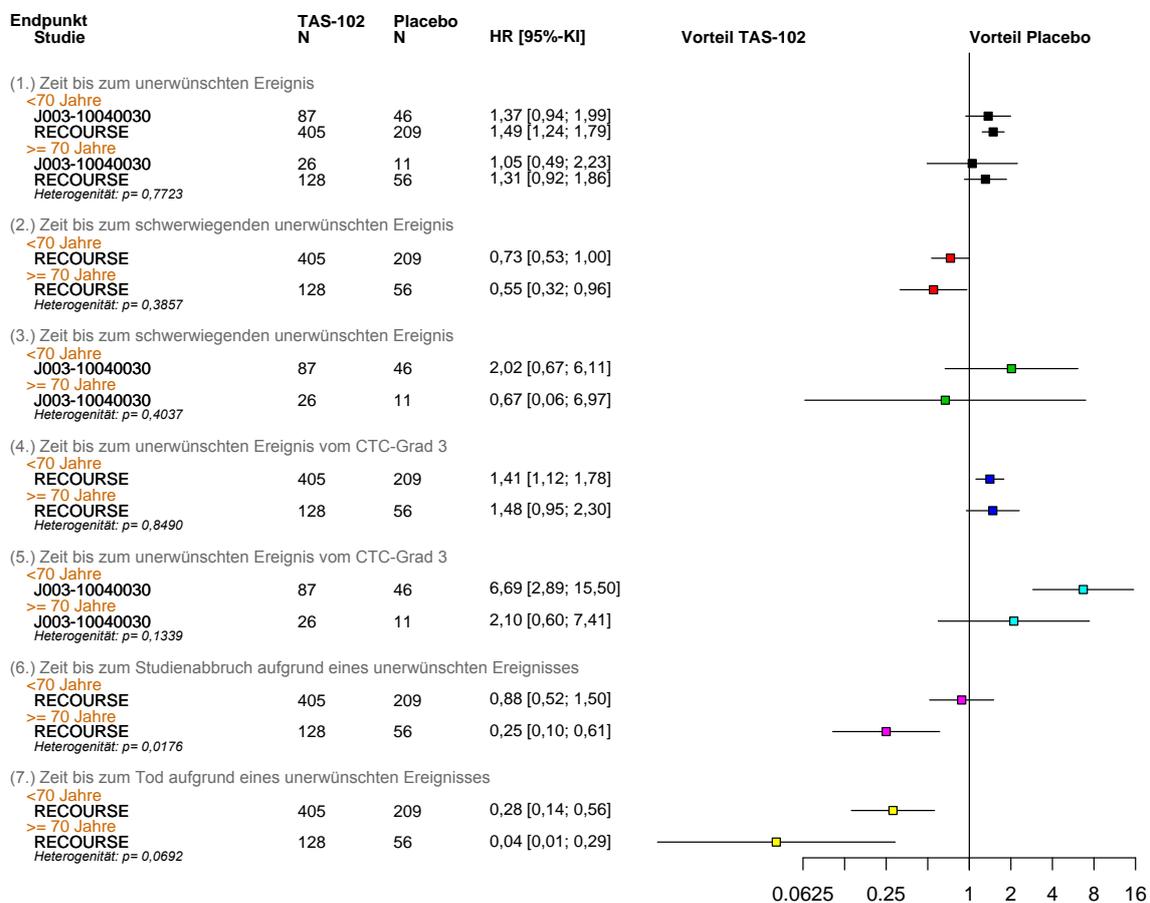


Abbildung 4-64: Forest-Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis stratifiziert nach Alter (Trennpunkt 70 Jahre)

Für unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 in der Studie J003 zeigen beide Effektschätzer in die gleiche Richtung. Sowohl die Ergebnisse für die Subgruppe der jüngeren (<70 Jahre) als auch der älteren Patienten (≥ 70 Jahre) deuten analog zur Gesamtpopulation auf einen Nachteil einer Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung im Vergleich zu Placebo+BSC in der Studie J003 hin. Diese quantitative Interaktion wird in der Ableitung des Zusatznutzens nicht weiter berücksichtigt und für diesen Endpunkt wird die Gesamtpopulation der Studie J003 herangezogen.

Für den Endpunkt Studienabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses in der Studie RECOURSE zeigte sich ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Alter (p-Wert der Interaktion 0,0176). Dabei gab es in der Altersgruppe <70 Jahre einen numerischen Vorteil für Trifluridin/Tipiracil+BSC (HR [95%-KI]: 0,88 [0,52; 1,50]), während in der Altersgruppe ≥ 70 Jahre ein statistisch signifikanter Vorteil für Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber

Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 0,25 [0,11; 0,61]) vorlag. Beide Effektschätzer zeigen somit in die gleiche Richtung. Sowohl die Ergebnisse für die Subgruppe der jüngeren (<70 Jahre) als auch der älteren Patienten (≥ 70 Jahre) deuten analog zur Gesamtpopulation auf einen Vorteil einer Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung im Vergleich zu Placebo+BSC hin, das heißt, dass bei Patienten unter Placebo+BSC früher ein Studienabbruch aufgrund eines UE erfolgte als bei Patienten unter Trifluridin/Tipiracil+BSC. Die vorliegende quantitative Interaktion wird in der Ableitung des Zusatznutzens nicht weiter berücksichtigt, d. h. für diesen Endpunkt wird die Gesamtpopulation beider Studien herangezogen.

Gleiches gilt für die Betrachtung der Zeit bis zum Tod aufgrund eines unerwünschten Ereignisses anhand der Studie RECOURSE. Analog zum Gesamteffekt des Endpunkts zeigen auch die Effektschätzer der einzelnen Subgruppen den statistisch signifikanten Vorteil unter einer Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung im Vergleich zu Placebo+BSC sowohl für die Subgruppe der jüngeren (<70 Jahre) als auch der älteren Patienten (≥ 70 Jahre). Damit liegt eine rein quantitative Interaktion vor, die in der Ableitung des Zusatznutzens nicht weiter berücksichtigt wird. Die Gesamtpopulation der Studie RECOURSE wird also für diesen Endpunkt zur Beurteilung der Sicherheit von Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC herangezogen.

Tabelle 4-43: Subgruppenergebnisse nach Alter (Trennpunkt 70 Jahre) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (dichotome Endpunkte)

	Trifluridin/Tipiracil+BSC		Placebo+BSC		Behandlungseffekt: (Trifluridin/Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC)	Interaktions- p-Wert
	N	n (%)	N	n (%)		
Tumorbewertung (Gesamtansprechrates)						
<70 Jahre						0,8431
RECOURSE	383	7 (1,8)	203	1 (0,5)	3,71 [0,46; 29,95]; 0,2185	
J003	86	1 (1,2)	46	0 (0,0)	1,62 [0,07; 39,01]; 0,7661	
≥70 Jahre						
RECOURSE	119	1 (0,8)	55	0 (0,0)	1,40 [0,06; 33,83]; 0,8360	
J003	26	0 (0,0)	11	0 (0,0)	nb	
Tumorbewertung (Krankheitskontrollrate)						
<70 Jahre						0,5578
RECOURSE	383	159 (41,5)	203	34 (16,7)	2,48 [1,78; 3,44]; <0,0001	
J003	86	38 (44,2)	46	5 (10,9)	4,07 [1,72; 9,62]; 0,0014	
≥70 Jahre						
RECOURSE	119	62 (52,1)	55	8 (14,5)	3,58 [1,85; 6,95]; 0,0002	
J003	26	11 (42,3)	11	1 (9,1)	4,65 [0,68; 31,80]; 0,1168	
BSC: Best Supportive Care; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; nb: nicht berechenbar. (Gesamtansprechrates: Complete Response oder Partial Response; Krankheitskontrolle: Complete Response, Partial Response oder Stable Disease)						

Für die Subgruppenauswertung nach Alter (Trennpunkt 70 Jahre) zeigten sich keine Effektmodifikationen für die Gesamtansprechrates und die Krankheitskontrollrate. Damit liegen hier konsistente Ergebnisse für jüngere und ältere Patienten vor und die Ergebnisse der Gesamtpopulation können zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.

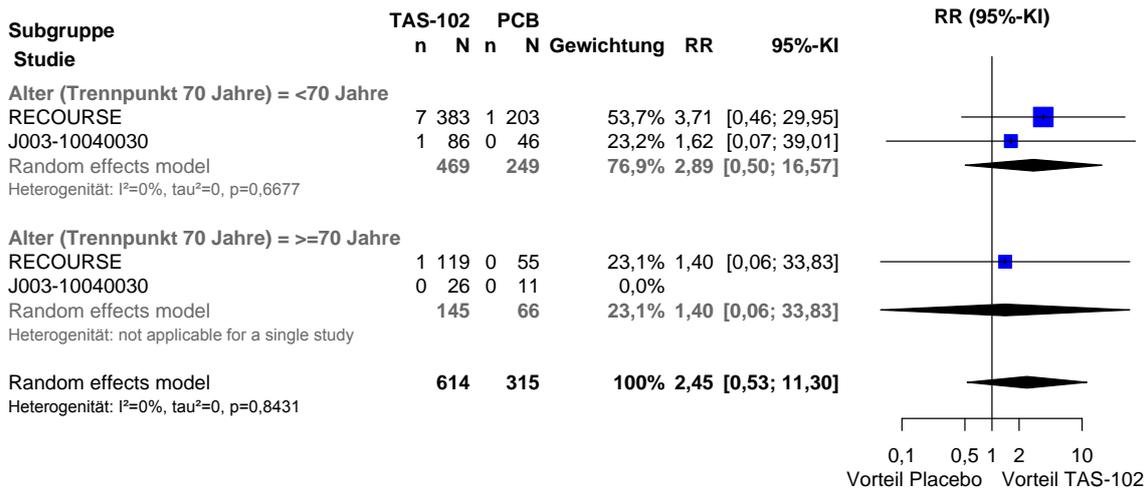


Abbildung 4-65: Forest-Plot für Gesamtansprechrates stratifiziert nach Alter (Trennpunkt 70 Jahre)

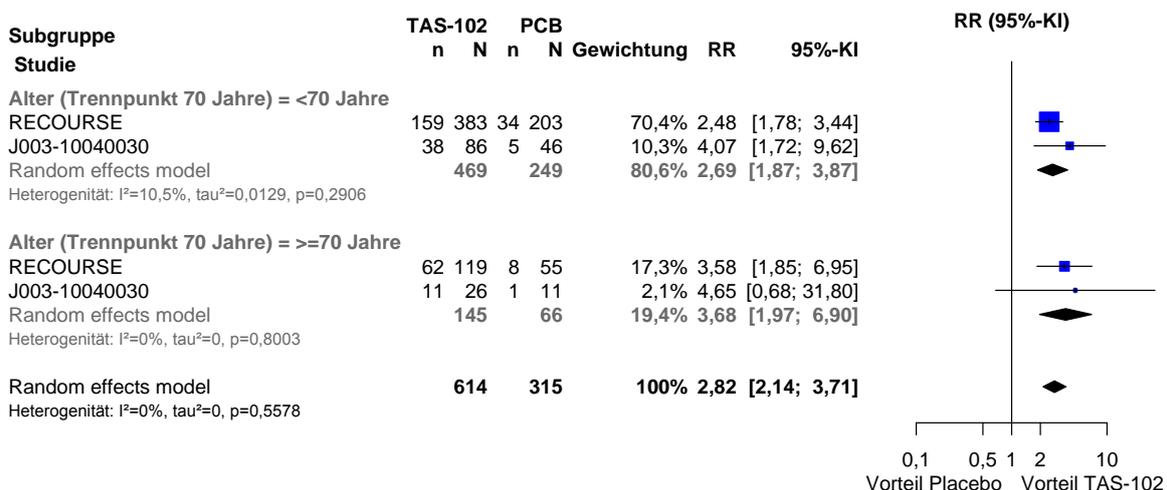


Abbildung 4-66: Forest-Plot für Krankheitskontrollrate stratifiziert nach Alter (Trennpunkt 70 Jahre)

Zusammenfassung Subgruppenanalyse nach Alter (Trennpunkt 70 Jahre)

Die Subgruppenanalyse nach Alter (Trennpunkt 70 Jahre) zeigt weitgehend konsistente Effekte über die Endpunkte hinweg. In keinem Wirksamkeitsendpunkt zeigte sich eine signifikante Interaktion ($p > 0,2$). Bei der Betrachtung der unerwünschten Ereignisse zeigten sich ebenfalls konsistente Effekte für unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 in der Studie RECOURSE. Die Hinweise auf Effektmodifikation in der Studie J003 für unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 sowie in der Meta-Analyse für Studienabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses und Tod aufgrund eines unerwünschten Ereignisses waren alle quantitativer Art, das heißt, die Effektschätzer der einzelnen Subgruppen zeigten in die gleiche Richtung und eine getrennte Bewertung der Subgruppen ist nicht sinnvoll.

Im Rahmen des Zulassungsprozesses wurde für das Gesamtüberleben in der RECURSE zusätzlich eine Analyse für die Altersgruppen <65 / 65-74 / ≥75 Jahre durchgeführt (EMA, 2016). Auch hier zeigte sich der vorteilhafte Effekt der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber Placebo+BSC über die Altersgruppen hinweg, wenngleich das Ergebnis für Patienten ≥75 Jahre aufgrund der geringen Patientenzahl nicht statistisch signifikant ist (Tabelle 4-44). In Abbildung 4-67 bis Abbildung 4-69 ist der Überlebensvorteil für Patienten unter Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber Placebo+BSC in allen drei Altersgruppen durch die deutliche Separierung der Kaplan-Meier-Kurven zu sehen.

Tabelle 4-44: Subgruppenergebnisse nach Alter für Gesamtüberleben aus RCT RECURSE mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie RECURSE	Trifluridin/Tipiracil+BSC		Placebo+BSC		Behandlungseffekt (Trifluridin/Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC)	
	Alter	N	Median (Monate) [95%-KI]	N		Median (Monate) [95%-KI]
	<65 Jahre	300	7,1 [6,5; 8,4]	148	5,7 [4,9; 6,5]	0,74 [0,59; 0,94]
	65-74 Jahre	198	7,2 [6,3; 8,1]	94	4,5 [3,9; 5,9]	0,58 [0,43; 0,77]
	≥75 Jahre	36	6,5 [4,8; 9,1]	24	6,6 [2,9; 7,5]	0,89 [0,45; 1,74]

BSC: Best Supportive Care; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten

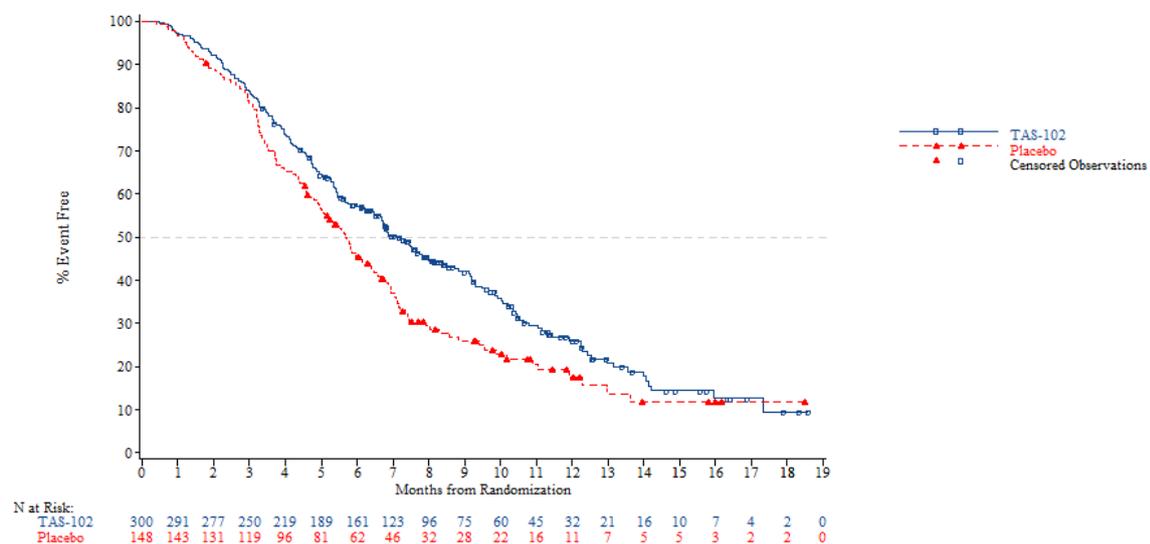


Abbildung 4-67: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben aus RCT RECURSE (ITT-Population, Subgruppe <65 Jahre)

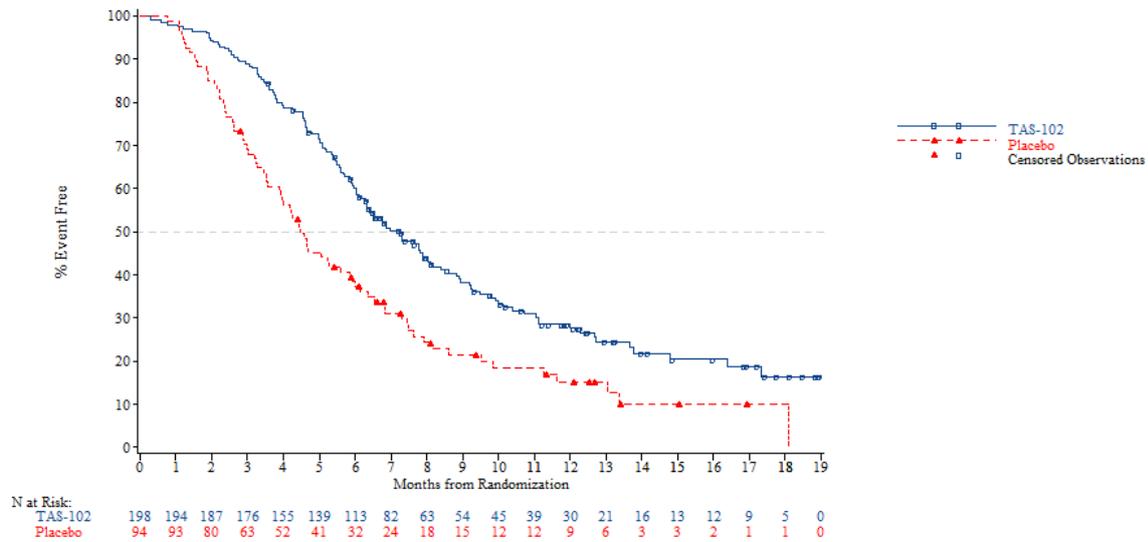


Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben aus RCT RECURSE (ITT-Population, Subgruppe 65-74 Jahre)

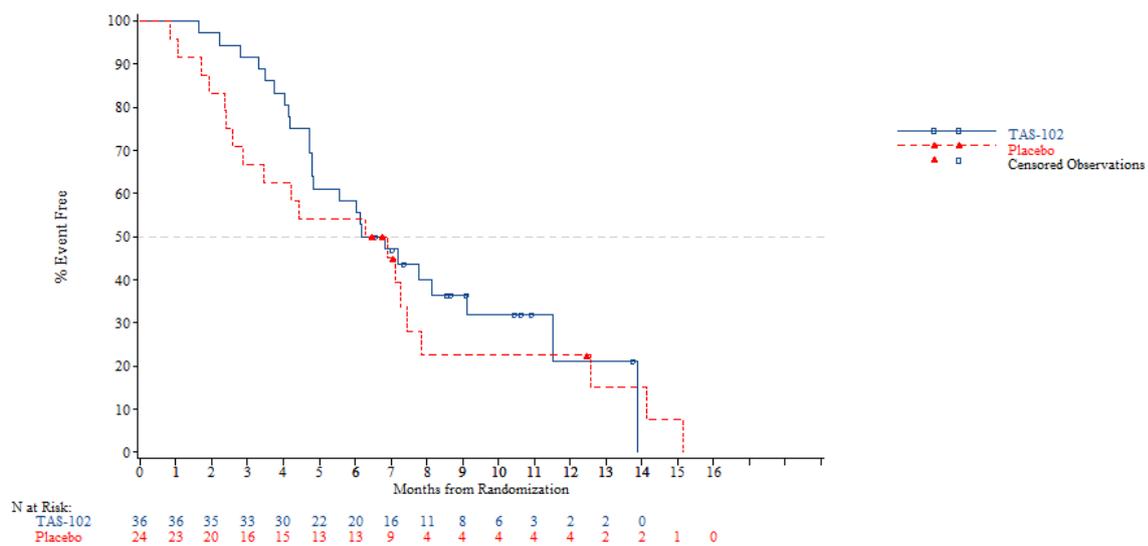


Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben aus RCT RECURSE (ITT-Population, Subgruppe ≥75 Jahre)

Fazit

Die zusätzliche Subgruppenanalyse zeigt konsistente Effekte in den Altersgruppen <70/≥70 Jahre über alle Endpunkte hinweg. Auch bei der Betrachtung der Altersgruppen <65 / 65-74 ≥75 Jahre für das Gesamtüberleben der RECURSE-Studie ergibt sich kein Hinweis auf unterschiedliche Wirksamkeit bei älteren Patienten. Somit kann die Gesamtpopulation für die Ableitung des Zusatznutzens von Trifluridin/Tipiracil+BSC

gegenüber Placebo+BSC herangezogen werden und die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext mit Patienten mit höherem Erkrankungsalter übertragbar.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Im Folgenden wird ein Überblick der Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC aus Abschnitt 4.3.1.3 zusammengefasst. Dafür wurden die beiden direkt vergleichenden Studien RECURSE und J003 herangezogen und nach Möglichkeit die Ergebnisse der Meta-Analyse dargestellt. Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 diskutiert, werden die beiden RCTs RECURSE und J003 als ähnlich in ihrer Fragestellung, in ihren Populations- und Design-Charakteristika angesehen, weshalb keine klinische Heterogenität vorliegt und eine Meta-Analyse grundsätzlich möglich ist. Für jeden Endpunkt wird dazu zusätzlich die statistische Heterogenität betrachtet.

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben war der primäre Endpunkt in den Studien RECURSE und J003. Da keine statistische Heterogenität vorlag ($I^2=0\%$; $p=0,36$), wurden die Studienergebnisse quantitativ in einer Meta-Analyse zusammengefasst. Diese ermöglicht eine robuste Aussage mit hoher Aussagesicherheit für den Endpunkt Gesamtüberleben. Die Meta-Analyse zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber Placebo+BSC: Die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC führt zu einer signifikanten Reduktion des Risikos für Tod um 34% (HR [95%-KI]: 0,66 [0,56; 0,77]).

Progressionsfreies Überleben

Die Tumorprogression wurde anhand der RECIST-Kriterien (RECURSE: Version 1.1 durch den Prüfarzt, J003: Version 1.0 durch ein radiologisches Bildbewertungsinstitut als primäre Analyse und Version 1.1 durch den Prüfarzt) beurteilt. Auch für das progressionsfreie Überleben konnte eine Meta-Analyse mit den beiden RCTs RECURSE und J003 durchgeführt werden (statistische Homogenität, $I^2=0\%$; $p=0,40$), womit die Aussagekraft gegenüber den Einzelstudien noch weiter erhöht wird. Dafür wurden die beiden Operationalisierungen der jeweils primären Analyse verwendet (RECURSE: RECIST Version 1.0 durch Prüfarzt, J003: RECIST Version 1.0 durch unabhängige radiologische Beurteilung). Diese Analyse zeigt analog zu den Einzelstudienergebnissen einen statistisch

signifikanten Vorteil der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 0,47 [0,40; 0,55]). Das bedeutet eine signifikante Reduktion des Risikos für Progression oder Tod um 53% durch die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC.

Tumorbewertung

Analog zu den Einzelstudienresultaten zeigt die Meta-Analyse zum Gesamtansprechen keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (OR [95%-KI]: 3,11 [0,54; 17,86]), wohingegen hinsichtlich der Krankheitskontrollrate ein Vorteil der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber Placebo+BSC (OR [95%-KI]: 4,33 [3,06; 6,13]) bei homogener Datenlage (Gesamtansprechrates: $I^2=0\%$; $p=0,61$, Krankheitskontrollrate: $I^2=0\%$; $p=0,33$) besteht. Die Berechnungen des RR bestätigen diese Ergebnisse. Eine Betrachtung der Dauer des Ansprechens ist aufgrund der geringen Patientenzahlen nicht sinnvoll zu interpretieren.

Zeit bis zum Therapieversagen

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum Therapieversagen zeigt analog zu den Einzelstudienresultaten einen statistisch signifikanten Vorteil der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 0,47 [0,39; 0,57]) bei unbedeutender Heterogenität der Daten ($I^2=29\%$; $p=0,23$). Das bedeutet, das Risiko für Progression, Therapieabbruch oder Tod ist unter einer Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber Placebo+BSC um 53% reduziert.

Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-Performance Status ≥ 2

Auch in der Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥ 2 zeigt sich analog zu den Einzelstudienresultaten ein statistisch signifikanter Vorteil der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 0,64 [0,55; 0,75]) bei homogener Datenlage ($I^2=0\%$; $p=0,38$). Das bedeutet eine signifikante Reduktion des Risikos für die Verschlechterung des physischen Zustandes auf einen ECOG-PS ≥ 2 um 36% durch die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC.

Unerwünschte Ereignisse

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren gastrointestinale Störungen, hämatologische Störungen und Fatigue. Aufgrund der unterschiedlich langen Beobachtungsdauern in Interventions- und Vergleichsgruppe wurden nicht die Raten an unerwünschten Ereignissen betrachtet, sondern jeweils die Zeit bis zum ersten Auftreten des betreffenden unerwünschten Ereignisses.

In beiden Studien war die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse hoch, wobei der Patientenanteil unter der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung (RECOURSE 98,3%, J003 98,2%) gegenüber der Placebo+BSC-Behandlung (RECOURSE 93,2%, J003 91,2%) noch etwas höher lag. Bei der Betrachtung der Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis zeigte die Meta-Analyse ein statistisch signifikant höheres Risiko unter der

Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 1,44 [1,25; 1,67]) bei homogener Datenlage ($I^2=0\%$; $p=0,5988$).

In der Studie RECURSE zeigte sich ein geringerer Anteil an Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen unter Trifluridin/Tipiracil+BSC im Vergleich zu Placebo+BSC (29,6% vs. 33,6%). Dagegen war in der Studie J003 der Patientenanteil unter Trifluridin/Tipiracil+BSC höher als unter Placebo+BSC (18,6% vs. 8,8%). Die Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis zeigte einen Hinweis auf Heterogenität der beiden Studien ($I^2=63,5\%$; $p=0,0979$). Da die Effektschätzer aus beiden Studien in entgegengesetzte Richtung zeigen, ist ein Gesamtschätzer nicht sinnvoll interpretierbar. Während in der Studie J003 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt wurde (HR [95%-KI]: 1,67 [0,62; 4,52]), zeigte die Studie RECURSE einen statistisch signifikanten Vorteil der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 0,70 [0,53; 0,91]). Die Zusatznutzenbewertung erfolgt somit auf Basis der Einzelstudien.

In beiden Studien war der Patientenanteil mit unerwünschten Ereignissen vom CTCAE-Grad ≥ 3 unter der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung höher als unter der Placebo+BSC-Behandlung (RECURSE: 69,4% vs. 51,7%, J003: 69,0% vs. 15,8%). Die Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥ 3 zeigte eine heterogene Studienlage ($I^2=91,3\%$; $p=0,0007$). Da sich die Effektschätzer der beiden Studien in ihrem Ausmaß stark unterscheiden, ist ein Gesamtschätzer nicht sinnvoll interpretierbar. Die Zusatznutzenbewertung erfolgt somit auf Basis der Einzelstudien (RECURSE: HR [95%-KI]: 1,44 [1,18; 1,77] bzw. J003: HR [95%-KI]: 5,00 [2,50; 9,98]).

In der Studie RECURSE zeigte sich ein geringerer Anteil an Patienten mit Studienabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses unter Trifluridin/Tipiracil+BSC im Vergleich zu Placebo+BSC (10,3% vs. 13,6%). In der Studie J003 gab es dagegen insgesamt nur vier Patienten, die die Studie wegen eines unerwünschten Ereignisses abbrachen (Trifluridin/Tipiracil+BSC $n=3$ (2,7%) vs. Placebo+BSC $n=1$ (1,8%)). Die Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum Studienabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil unter der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 0,65 [0,42; 0,9983]) bei homogener Datenlage ($I^2=0\%$; $p=0,6997$).

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum Tod aufgrund eines unerwünschten Ereignisses wurde auf Basis des Peto-OR durchgeführt, da aufgrund der geringen Ereignisrate in der Studie J003 kein HR berechnet werden konnte. Dabei wurde ein Hinweis auf Heterogenität der beiden Studien ($I^2=48\%$; $p=0,1657$) festgestellt. Da die Effektschätzer aus beiden Studien in entgegengesetzte Richtung zeigen, ist ein Gesamtschätzer nicht sinnvoll interpretierbar. Für die Bewertung des Zusatznutzens werden Ergebnisse zu diesem Endpunkt aufgrund der Heterogenität nur aus der Studie RECURSE herangezogen. Die Studie RECURSE zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 0,21 [0,12; 0,40]).

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis im Zusammenhang mit hepatobiliären Abnormalitäten zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung und Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 0,79 [0,62; 1,01]) bei homogener Datenlage ($I^2=0\%$; $p=0,9298$).

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis im Zusammenhang mit renalen Abnormalitäten zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung und Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 1,14 [0,71; 1,83]) bei homogener Datenlage ($I^2=0\%$; $p=0,4292$).

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis im Zusammenhang mit hämatologischen Störungen zeigte ein statistisch signifikant höheres Risiko unter der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 6,46 [4,90; 8,51]) bei homogener Datenlage ($I^2=0\%$; $p=0,3765$).

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten infektionsbedingten unerwünschten Ereignis zeigte eine heterogene Studienlage ($I^2=86,4\%$; $p=0,0067$). Da sich die Effektschätzer der beiden Studien in ihrem Ausmaß stark unterscheiden, ist ein Gesamtschätzer nicht sinnvoll interpretierbar. Die Zusatznutzenbewertung erfolgt somit auf Basis der Einzelstudien, die beide ein statistisch signifikant höheres Risiko unter der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber Placebo+BSC zeigen (RECOURSE: HR [95%-KI]: 3,08 [2,42; 3,92] bzw. J003: HR [95%-KI]: 1,62 [1,08; 2,41]).

Zusammenfassung Unerwünschte Ereignisse

Das Sicherheitsprofil von Trifluridin/Tipiracil+BSC war in den beiden Studien konsistent und die Behandlung wurde von den bereits stark vorbehandelten Patienten insgesamt gut toleriert. Dies zeigt sich unter anderem in den positiven Ergebnissen hinsichtlich der Studienabbrüche. Auch hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse und Todesfälle aufgrund unerwünschter Ereignisse zeigten sich keine Nachteile für eine Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC im Vergleich zu Placebo+BSC. Für die Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses vom CTCAE-Grad ≥ 3 lag ein signifikanter Nachteil vor, dessen Bedeutung jedoch vor dem Hintergrund des Vorteils bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen zu hinterfragen ist.

Die häufigsten Nebenwirkungen waren gastrointestinale Störungen, hämatologische Störungen und Fatigue. Die Meta-Analysen der Studien RECOURSE und J003 zeigen analog dazu für die Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis im Zusammenhang mit hämatologischen Störungen und Zeit bis zum ersten infektionsbedingten unerwünschten Ereignis Nachteile durch die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC im Vergleich zu Placebo+BSC. Diese sind bei einem wirksamen antineoplastischen Medikament jedoch zu erwarten und können daher gezielt beobachtet und frühzeitig behandelt werden.

Eine Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC im Vergleich zu Placebo+BSC wurde insgesamt gut toleriert. Die auftretenden Nebenwirkungen standen überwiegend in Zusammenhang mit einer für eine antineoplastische Behandlung typischen Knochenmarks-

suppression. Das Sicherheitsprofil von Trifluridin/Tipiracil+BSC erscheint insgesamt vorhersagbar und beherrschbar.

Subgruppenanalysen

Zusammenfassung präspezifizierte Subgruppenanalysen

Insgesamt zeigen die präspezifizierten Subgruppen der Studie RECURSE und der Studie J003 für das Gesamtüberleben konsistent den Überlebensvorteil von Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC. Auch für das progressionfreie Überleben zeigen die präspezifizierten Subgruppen der Studie RECURSE und der Studie J003 ein homogenes Bild. Insgesamt kann also von konsistenten Ergebnissen im Gesamtüberleben und im progressionfreien Überleben sowohl für die Studie RECURSE als auch für die Studie J003 über die Subgruppen hinweg ausgegangen werden.

Zusammenfassung Post-hoc-Subgruppenanalysen

Die Post-hoc-Subgruppenanalyse konnten mit Ausnahme von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und unerwünschten Ereignissen vom CTCAE-Grad ≥ 3 für alle Endpunkte auf Basis der Meta-Analyse der Studien RECURSE und J003 durchgeführt werden. Dabei wurden die Subgruppen nach Geschlecht, Alter (Trennpunkt 65 Jahre), Region und KRAS-Status betrachtet. Es zeigte sich keine konsistente Subgruppe, die über mehrere Endpunkte hinweg auf eine relevante Effektmodifikation hinweisen würde. Die wenigen Interaktionen, die auch aufgrund von multiplem Testen aufgetreten sein können, rechtfertigen keine getrennte Zusatznutzenableitung einer bestimmten Subgruppe. Daher wird von konsistenten Ergebnissen ausgegangen und die Gesamtpopulation zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Fazit

Die durchgeführten Subgruppenanalysen zeigten keinen Hinweis auf eine fazitrelevante Effektmodifikation, so dass die Gesamtpopulation für die Ableitung des Zusatznutzens von Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC herangezogen werden kann.

Zusammenfassung Subgruppenanalyse nach Alter (Trennpunkt 70 Jahre)

Die Subgruppenanalyse nach Alter (Trennpunkt 70 Jahre) zeigt weitgehend konsistente Effekte über die Endpunkte hinweg. In keinem Wirksamkeitsendpunkt zeigte sich eine signifikante Interaktion ($p > 0,2$). Bei der Betrachtung der unerwünschten Ereignisse zeigten sich ebenfalls konsistente Effekte für unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 in der Studie RECURSE. Die Hinweise auf Effektmodifikation in der Studie J003 für unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad ≥ 3 sowie in der Meta-Analyse für Studienabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses und Tod aufgrund eines unerwünschten Ereignisses waren alle quantitativer Art, das heißt, die Effektschätzer der einzelnen Subgruppen zeigten in die gleiche Richtung und eine getrennte Bewertung der Subgruppen ist nicht sinnvoll.

Fazit

Die zusätzliche Subgruppenanalyse zeigt konsistente Effekte in den Altersgruppen <70/ ≥70 Jahre über alle Endpunkte hinweg. Somit kann die Gesamtpopulation für die Ableitung des Zusatznutzens von Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC herangezogen werden und die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext mit Patienten mit höherem Erkrankungsalter übertragbar.

4.3.2 Weitere Unterlagen**4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-45: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 3 Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-46: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-47: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-49: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-50: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-51: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-52: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-53: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

In einer bibliographischen Literaturrecherche und einer systematischen Suche in Studienregistern zu Trifluridin/Tipiracil wurden zwei für die Nutzenbewertung relevante Studien identifiziert: die japanische Phase-II-Studie J003 und die internationale Phase-III-Studie RECOURSE. Beide Studien sind randomisierte, kontrollierte Studien deren Methodik internationalen Standards evidenzbasierter Medizin entsprechen. Nach Verfahrensordnung des G-BA (2. Kapitel, 3. Abschnitt, § 11 Klassifizierung und Bewertung von Unterlagen) handelt es sich somit bei jeder Studie um Nachweise des Evidenzlevels Ib, eine Meta-Analyse dieser Studien auf Basis einer systematischen Literaturrecherche entspricht einem Nachweis des Evidenzlevels Ia. Die Studien beinhalten einen direkten Vergleich von Trifluridin/Tipiracil+BSC mit der zVT BSC. Das Verzerrungspotenzial wird sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene als niedrig eingeschätzt. Es werden Endpunkte in den Kategorien Mortalität (Gesamtüberleben), und Morbidität (progressionsfreies Überleben, Tumorbewertung, Zeit bis zum Therapieversagen, Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥ 2 , und unerwünschte Ereignisse) betrachtet. Diese Endpunkte sind in ihren Operationalisierungen valide und patientenrelevant (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Im Hinblick auf die Evidenzstufe, Studienqualität und Validität der Endpunkte besitzen die erbrachten Nachweise zum Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil+BSC im direkten Vergleich zu Placebo+BSC anhand der präsentierten Studien RECOURSE und J003 somit grundsätzlich eine hohe Validität und Aussagekraft und lassen, im Falle statistisch signifikanter und klinisch relevanter Ergebnisse einer Meta-Analyse mit geringer Heterogenität die Ableitung von Belegen zu (IQWiG, 2015).

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf

den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Das kolorektale Karzinom ist in Deutschland die zweithäufigste Krebsart bei Frauen und die dritthäufigste bei Männern. Jährlich versterben in Deutschland ca. 25.000 Patienten an den Folgen des Darmkrebses (Robert Koch-Institut, 2015). Viele Karzinome werden erst in einem relativ späten Stadium diagnostiziert, ca. 25% sogar erst im weit fortgeschrittenen Stadium IV, in dem sich bereits Fernmetastasen gebildet haben (Van Cutsem et al., 2014). Die Mehrheit der Patienten im metastasierten Krankheitsstadium kommt für eine potenziell kurative Resektion nicht in Frage, so dass hier die Therapie eine palliative Zielsetzung verfolgt (Leitlinienprogramm Onkologie, 2014).

In der palliativen Behandlungssituation sind verschiedene Kombinations-Chemotherapie-Regime verfügbar. Nach Durchlaufen aller in Deutschland verfügbaren Therapieoptionen kommt bei weiterem Fortschreiten der Erkrankung für diese Patienten momentan nur noch die Teilnahme an klinischen Studien oder aber „Best Supportive Care“ als Behandlungsalternativen in Frage (Leitlinienprogramm Onkologie, 2014). Für diese „austherapierten“ Patienten besteht ein hoher therapeutischer Bedarf nach weiteren Therapieoptionen, die das Überleben der Patienten verlängern können. Diesen therapeutischen Bedarf deckt Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf[®]). Trifluridin ist der antineoplastische Wirkstoff des Kombinationspräparats und wird bei der Zellteilung anstelle des Nukleosids Thymidin in die DNA eingebaut. Tipiracil hemmt den Abbau von Trifluridin und erhält damit die therapeutisch wirksame Konzentration von Trifluridin aufrecht.

Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf[®]) ist zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mKRK, die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen (Servier Deutschland GmbH, 2016).

Das vorliegende Dossier stellt den medizinischen Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf[®]) in der oben genannten Zielpopulation gegenüber der zVT BSC dar.

Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf[®])+BSC gegenüber Placebo+BSC

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf[®])+BSC basierend auf den Studien RECURSE und J003 auf Endpunktebene zusammengefasst und die sich ergebenden Schlussfolgerungen für das Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber Placebo+BSC gemäß AM-NutzenV erläutert. Eine tabellarische Übersicht befindet sich in Tabelle 4-54.

Tabelle 4-54: Ausmaß des Zusatznutzens von Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC auf Endpunktebene

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI] Trifluridin/Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC	Endpunktkategorie Population für die Zusatznutzen abgeleitet wird Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Gesamtüberleben	HR ^a : 0,66 [0,56; 0,77]	Endpunktkategorie: Gesamtmortalität <u>Gesamtpopulation:</u> Ausmaß: erheblicher Zusatznutzen KI ₀ < 0,85 Wahrscheinlichkeit: Beleg
Progressionsfreies Überleben	HR ^a : 0,47 [0,40; 0,55]	Endpunktkategorie: schwerwiegende bzw. schwere Symptome <u>Gesamtpopulation:</u> Ausmaß: erheblicher Zusatznutzen KI ₀ < 0,75 und Risiko in beiden Gruppen ≥5% Wahrscheinlichkeit: Beleg
Tumorbewertung: Gesamtansprechrates ^c	OR ^a : 3,11 [0,54; 17,86] RR ^a : 3,07 [0,54; 17,45]	Endpunktkategorie: schwerwiegende bzw. schwere Symptome <u>Gesamtpopulation:</u> Ausmaß: kein Zusatznutzen

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI] Trifluridin/Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC	Endpunktkategorie Population für die Zusatznutzen abgeleitet wird Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Tumorbewertung: Krankheitskontrollrate	OR ^a : 4,33 [3,06; 6,13] RR ^a : 2,86 [2,15; 3,79] RR ^{a,b} : 0,35 [0,26; 0,47]	Endpunktkategorie: schwerwiegende bzw. schwere Symptome <u>Gesamtpopulation:</u> Ausmaß: erheblicher Zusatznutzen KI _o < 0,75 und Risiko in beiden Gruppen ≥5% Wahrscheinlichkeit: Beleg
Zeit bis zum Therapieversagen	HR ^a : 0,47 [0,39; 0,57]	Endpunktkategorie: schwerwiegende bzw. schwere Symptome <u>Gesamtpopulation:</u> Ausmaß: erheblicher Zusatznutzen KI _o < 0,75 und Risiko in beiden Gruppen ≥5% Wahrscheinlichkeit: Beleg
Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥2	HR ^a : 0,64 [0,55; 0,7459]	Endpunktkategorie: schwerwiegende bzw. schwere Symptome <u>Gesamtpopulation:</u> Ausmaß: erheblicher Zusatznutzen KI _o < 0,75 und Risiko in beiden Gruppen ≥5% Wahrscheinlichkeit: Beleg
Unerwünschte Ereignisse: Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis	HR ^a : 1,44 [1,25; 1,67] HR ^{a,b} : 0,69 [0,60; 0,80]	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen <u>Gesamtpopulation:</u> Ausmaß: geringer Schaden 0,80 ≤ KI _o < 0,90 Wahrscheinlichkeit: Beleg
Unerwünschte Ereignisse: Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis	<u>RECOURSE:</u> HR ^c : 0,70 [0,53; 0,91] <u>J003:</u> HR ^c : 1,67 [0,62; 4,52]	Endpunktkategorie: schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen <u>Gesamtpopulation RECOURSE:</u> Ausmaß: geringer Zusatznutzen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 Wahrscheinlichkeit: Hinweis <u>Gesamtpopulation J003:</u> Ausmaß: kein größerer Schaden

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI] Trifluridin/Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC	Endpunktkategorie Population für die Zusatznutzen abgeleitet wird Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Unerwünschte Ereignisse: Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥ 3	<u>RECOURSE:</u> HR ^c : 1,44 [1,18; 1,77] HR ^{b,c} : 0,69 [0,56; 0,85] <u>J003:</u> HR ^c : 5,00 [2,50; 9,98] HR ^{b,c} : 0,20 [0,10; 0,40]	Endpunktkategorie: schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen <u>Gesamtpopulation RECOURSE:</u> Ausmaß: geringer Schaden $0,90 \leq KI_o < 1,00$ Wahrscheinlichkeit: Hinweis <u>Gesamtpopulation J003:</u> Ausmaß: beträchtlicher Schaden $KI_o < 0,80$ Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Unerwünschte Ereignisse: Zeit bis zum Studienabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses	HR ^a : 0,65 [0,42; 0,9983]	Endpunktkategorie: schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen <u>Gesamtpopulation:</u> Ausmaß: geringer Zusatznutzen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ Wahrscheinlichkeit: Beleg
Unerwünschte Ereignisse: Zeit bis zum Tod aufgrund eines unerwünschten Ereignisses	<u>RECOURSE:</u> Trifluridin/Tipiracil+BSC: 3,2% Placebo+BSC: 11,3% HR: 0,21 [0,12; 0,40] <u>J003^d</u>	Endpunktkategorie: schwerwiegende bzw. schwere Nebenwirkungen <u>Gesamtpopulation RECOURSE:</u> Ausmaß: erheblicher Zusatznutzen $KI_o < 0,75$ und Risiko in Gruppe Placebo+BSC $\geq 5\%$ Wahrscheinlichkeit: Hinweis
Unerwünschte Ereignisse (von speziellem Interesse): Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis im Zusammenhang mit hepatobiliären Abnormalitäten Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis im Zusammenhang mit renalen Abnormalitäten Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis im Zusammenhang mit hämatologischen Störungen	HR ^a : 0,79 [0,62; 1,01] HR ^a : 1,14 [0,71; 1,83] HR ^a : 6,46 [4,90; 8,51] HR ^{a,b} : 0,15 [0,12; 0,20]	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Nebenwirkungen <u>Gesamtpopulation:</u> Ausmaß: kein größerer Schaden <u>Gesamtpopulation:</u> Ausmaß: kein größerer Schaden <u>Gesamtpopulation:</u> Ausmaß: beträchtlicher Schaden $KI_o < 0,80$ Wahrscheinlichkeit: Beleg

Endpunkt	Effektschätzer [95%-KI] Trifluridin/Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC	Endpunktkategorie Population für die Zusatznutzen abgeleitet wird Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Zeit bis zum ersten infektionsbedingten unerwünschten Ereignis	<u>RECOURSE:</u> HR ^c : 3,08 [2,42; 3,92] HR ^{b,c} : 0,32 [0,26;0,41] <u>J003:</u> HR ^c : 1,62 [1,08; 2,41] HR ^{b,c} : 0,62 [0,41; 0,92]	<u>Gesamtpopulation RECOURSE:</u> Ausmaß: beträchtlicher Schaden KI ₀ < 0,80 Wahrscheinlichkeit: Hinweis <u>Gesamtpopulation J003:</u> Ausmaß: geringer Schaden 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 Wahrscheinlichkeit: Hinweis
<p>a: Ergebnisse aus Meta-Analyse der Studien RECOURSE und J003 b: umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens c: keine Angabe eines gemeinsamen Effektschätzers wegen heterogener Datenlage d: Ergebnisse zu diesem Endpunkt werden aufgrund der Heterogenität nur aus der Studie RECOURSE herangezogen. e: Eine Betrachtung der Dauer des Ansprechens ist aufgrund der geringen Patientenzahlen nicht sinnvoll zu interpretieren. BSC: Best Supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko</p>		

Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben stellt aufgrund seiner eindeutigen Definition und seiner zweifelsfreien Patientenrelevanz ein herausragendes Therapieziel in der Onkologie und den Goldstandard für den Nachweis des klinischen Nutzens einer Therapie dar. In der Studie RECOURSE lag das mediane Gesamtüberleben bei der primären Analyse im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm bei 7,1 Monaten und war damit 1,8 Monate länger als im Placebo+BSC-Arm (5,3 Monate). Auch beim Analyse-Update der Überlebensdaten gut 8 Monate nach der primären Analyse (Cut-off 08. Oktober 2014) bestätigte sich dieser Vorteil für die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil. Das mediane Gesamtüberleben im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm lag bei 7,2 Monaten und war damit 2 Monate länger als im Placebo+BSC-Arm (5,2 Monate). In der Studie J003 lag das mediane Gesamtüberleben bei 9,0 Monaten im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm und war damit 2,4 Monate länger als im Placebo+BSC-Arm (6,6 Monate).

Wie in Abschnitt 4.3.1.2.1 diskutiert, werden die beiden RCTs RECOURSE und J003 als ähnlich in ihrer Fragestellung, in ihren Populations- und Design-Charakteristika angesehen, weshalb keine klinische Heterogenität vorliegt und eine Meta-Analyse grundsätzlich möglich ist. Für das Gesamtüberleben liegt zudem keine statistische Heterogenität vor ($I^2=0\%$; $p=0,36$), weshalb die Studienergebnisse quantitativ kombiniert werden können und dadurch die Aussagekraft gegenüber den Einzelstudien noch weiter erhöht wird. Analog zu den Einzelstudienresultaten zeigt die Meta-Analyse zum Gesamtüberleben einen statistisch signifikanten Vorteil der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber Placebo+BSC:

Die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC führt zu einer signifikanten Reduktion des Risikos für Tod um 34% (HR [95%-KI]: 0,66 [0,56; 0,77]).

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergibt sich für die Gesamtpopulation ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen.

Progressionsfreies Überleben

Die Progression des Tumors hat in der Regel eine Verkürzung des Gesamtüberlebens, eine Verschlechterung des Befindens und eine Beeinträchtigung der Lebensqualität zur Folge. Die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens trägt darüber hinaus zu einer Verringerung der ständigen Angst vor einem Fortschreiten der Erkrankung und der damit verbundenen emotionalen Belastung bei. Eine ganze Reihe von Untersuchungen zeigt diesen direkten Zusammenhang des PFS mit dem Gesamtüberleben und der Lebensqualität sowohl beim mKRK als auch in anderen onkologischen Indikationen (Buyse et al., 2007; Siena et al., 2007; Thong et al., 2009).

Auch für das progressionsfreie Überleben konnte eine Meta-Analyse mit den beiden RCTs RECURSE und J003 durchgeführt werden (statistische Homogenität, $I^2=0\%$; $p=0,40$), womit die Aussagekraft gegenüber den Einzelstudien noch weiter erhöht wird. Dafür wurden die beiden Operationalisierungen der jeweils primären Analyse verwendet (RECURSE: RECIST Version 1.0 durch Prüfarzt, J003: RECIST Version 1.0 durch unabhängige radiologische Beurteilung). Diese Analyse zeigt analog zu den Einzelstudienresultaten einen statistisch signifikanten Vorteil der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 0,47 [0,40; 0,55]). Das bedeutet eine signifikante Reduktion des Risikos für Progression oder Tod um 53% durch die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC.

Für den Endpunkt PFS liegt für die Gesamtpopulation ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen vor.

Tumorbewertung: Gesamtansprechrates

In der Studie RECURSE erreichte keiner der 502 Patienten mit messbarer Erkrankung in der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Gruppe ein komplettes und 8 Patienten (1,6%) ein partielles Ansprechen. In der Placebo+BSC-Gruppe erreichte 1 von 258 Patienten (0,4%) ein komplettes und kein Patient ein partielles Ansprechen. Die Gesamtansprechrates ist somit nicht statistisch signifikant unterschiedlich (OR [95%-KI]: 4,16 [0,52; 33,46]). In der Studie J003 erreichte von den 112 Patienten mit messbarer Erkrankung in der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Gruppe kein Patient ein komplettes und 1 Patient (0,9%) ein partielles Ansprechen. In der Placebo+BSC-Gruppe erreichte von 57 Patienten kein Patient ein komplettes oder partielles Ansprechen. Damit liegt kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied hinsichtlich der Gesamtansprechrates vor (OR [95%-KI]: 1,55 [0,06; 38,58]). Analog zu den Einzelstudienresultaten zeigt die Meta-Analyse zum Gesamtansprechen keinen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied (OR [95%-KI]: 3,11 [0,54; 17,86]) bei homogener Datenlage ($I^2=0\%$; $p=0,61$). Eine Betrachtung der Dauer des Ansprechens ist aufgrund der geringen Patientenzahlen nicht sinnvoll zu interpretieren.

Ein Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtansprechrate in der Gesamtpopulation ist somit nicht belegt.

Tumorbewertung: Krankheitskontrollrate

Eine stabile Erkrankung als bestes Gesamtansprechen erreichten in der Studie RECURSE 213 Patienten in der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Gruppe und 41 Patienten in der Placebo+BSC-Gruppe. Somit ergibt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Trifluridin/Tipiracil-Gruppe gegenüber der Placebo+BSC-Gruppe (OR [95%-KI]: 4,04 [2,78; 5,88]). In der Studie J003 erreichten 48 Patienten in der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Gruppe eine stabile Erkrankung als bestes Gesamtansprechen und 6 Patienten in der Placebo+BSC-Gruppe. Somit ergibt sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Trifluridin/Tipiracil-Gruppe gegenüber der Placebo+BSC-Gruppe (OR [95%-KI]: 6,6 [2,62; 16,67]). Die Meta-Analyse zeigt hinsichtlich der Krankheitskontrollrate einen Vorteil der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber Placebo+BSC (OR [95%-KI]: 4,33 [3,06; 6,13]) bei homogener Datenlage ($I^2=0\%$; $p=0,33$).

Für den Endpunkt Krankheitskontrollrate liegt für die Gesamtpopulation ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen vor.

Zeit bis zum Therapieversagen

In der Studie RECURSE lag die mediane Zeit bis zum Therapieversagen in der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Gruppe bei 1,9 Monaten und war damit 0,2 Monate länger als in der Vergleichsgruppe Placebo+BSC (1,7 Monate). In der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Gruppe der Studie J003 lag das mediane Zeit bis zum Therapieversagen bei 1,9 Monaten und war damit 0,9 Monate länger als in der Vergleichsgruppe Placebo+BSC (1,0 Monate). Für die beiden Studien konnte ebenfalls eine Meta-Analyse durchgeführt werden, da nur unbedeutende statistische Heterogenität der Daten vorlag ($I^2=29\%$; $p=0,23$). Mit einer Meta-Analyse liegt gegenüber den Einzelstudien Evidenz mit noch höherer Aussagekraft vor. Diese zeigt analog zu den Einzelstudienresultaten einen statistisch signifikanten Vorteil der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 0,47 [0,39; 0,57]). Das heißt, das Risiko für Progression, Therapieabbruch oder Tod ist unter einer Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber Placebo+BSC um 53% reduziert.

Für den Endpunkt Zeit bis zum Therapieversagen liegt für die Gesamtpopulation ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen vor.

Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-Performance-Status ≥ 2

Auf Basis des ECOG-PS kann beurteilt werden, inwiefern die Erkrankung oder die Nebenwirkungen der Therapie das tägliche Leben des Patienten beeinträchtigen. Er beschreibt somit die Fähigkeit zu einem selbständigen und selbstbestimmten Leben. Da die Patienten bei einem ECOG-PS ≥ 2 arbeitsunfähig sind, beschreibt das Erreichen eines ECOG-PS von 2 oder schlechter einen besonders gravierenden Einschnitt in das Leben des Patienten mit erheblichen negativen Auswirkungen auch auf seine soziale und finanzielle Situation.

In der Studie RECURSE lag die mediane Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥ 2 in der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Gruppe bei 5,7 Monaten und war damit 1,7 Monate länger als in der Vergleichsgruppe Placebo+BSC (4,0 Monate). In der Studie J003 lag die mediane Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥ 2 in der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Gruppe bei 7,3 Monaten und war damit 2,1 Monate länger als in der Vergleichsgruppe Placebo+BSC (5,2 Monate). Für diese beiden Studien konnte eine Meta-Analyse durchgeführt werden (statistische Homogenität, $I^2=0\%$; $p=0,38$), womit die Aussagekraft gegenüber den Einzelstudien noch weiter erhöht wird. Die Meta-Analyse zeigt analog zu den Einzelstudienresultaten einen statistisch signifikanten Vorteil der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 0,64 [0,55; 0,75]). Das bedeutet eine signifikante Reduktion des Risikos für die Verschlechterung des physischen Zustandes auf einen ECOG-PS ≥ 2 um 36% durch die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC.

Für den Endpunkt Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥ 2 liegt somit ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen vor.

Unerwünschte Ereignisse

Unerwünschte Nebenwirkungen einer Therapie können den Patienten physisch und psychisch belasten und somit zu einer Verschlechterung der Lebensqualität führen. In den Studien RECURSE und J003 wurden die Anteile an Patienten mit mindestens einem Ereignis je Behandlungsgruppe erhoben. Aufgrund unterschiedlich langer Beobachtungsdauern in Interventions- und Vergleichsgruppe wurde für die Nutzenbewertung der Endpunkt Zeit (ab Verabreichung der ersten Studienmedikation) bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses post hoc analysiert.

Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis zeigte ein statistisch signifikant höheres Risiko unter der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 1,44 [1,25; 1,67]) bei homogener Datenlage ($I^2=0\%$; $p=0,5988$).

Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis liegt somit ein Beleg für einen geringen Schaden vor.

Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis zeigte einen Hinweis auf Heterogenität der beiden Studien ($I^2=63,5\%$; $p=0,0979$). Da die Effektschätzer aus beiden Studien in entgegengesetzte Richtung zeigen, ist ein Gesamtschätzer nicht sinnvoll interpretierbar. Während in der Studie J003 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen festgestellt wurde (HR [95%-KI]: 1,67 [0,62; 4,52]), zeigte die Studie RECURSE einen statistisch signifikanten Vorteil der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 0,70 [0,53; 0,91]).

Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis liegt somit anhand der Ergebnisse der Studie J003 kein größerer Schaden von Trifluridin/Tipiracil+BSC vor; anhand der Ergebnisse der Studie RECURSE ergibt sich für die Gesamtpopulation ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥ 3

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥ 3 zeigte eine heterogene Studienlage ($I^2=91,3\%$; $p=0,0007$). Da sich die Effektschätzer der beiden Studien in ihrem Ausmaß stark unterscheiden, ist ein Gesamtschätzer nicht sinnvoll interpretierbar. Die Zusatznutzenbewertung erfolgt somit auf Basis der Einzelstudien (RECURSE: HR [95%-KI]: 1,44 [1,18; 1,77] bzw. J003: HR [95%-KI]: 5,00 [2,50; 9,98]).

Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad ≥ 3 ergibt sich für die Gesamtpopulation anhand der Ergebnisse der Studie RECURSE ein Hinweis auf einen geringen Schaden und anhand der Studie J003 ein Hinweis auf einen beträchtlichen Schaden von Trifluridin/Tipiracil+BSC.

Zeit bis zum Studienabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum Studienabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil unter der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 0,65 [0,42; 0,9983]) bei homogener Datenlage ($I^2=0\%$; $p=0,6997$).

Für den Endpunkt Zeit bis zum Studienabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses liegt somit ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen in der Gesamtpopulation vor.

Zeit bis zum Tod aufgrund eines unerwünschten Ereignisses

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum Tod aufgrund eines unerwünschten Ereignisses zeigte einen Hinweis auf Heterogenität der beiden Studien ($I^2=48\%$; $p=0,1657$). Da die Effektschätzer aus beiden Studien in entgegengesetzte Richtung zeigen, ist ein Gesamtschätzer nicht sinnvoll interpretierbar. Für die Bewertung des Zusatznutzens werden Ergebnisse zu diesem Endpunkt aufgrund der Heterogenität nur aus der Studie RECURSE herangezogen. Die Studie RECURSE zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 0,21 [0,12; 0,40]).

Für den Endpunkt Zeit bis zum Tod aufgrund eines unerwünschten Ereignisses liegt somit anhand der Ergebnisse der Studie J003 für die Gesamtpopulation kein größerer Schaden für die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC vor. Anhand der Ergebnisse der Studie RECURSE ergibt sich für die Gesamtpopulation ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen.

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis im Zusammenhang mit hepatobiliären Abnormalitäten

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis im Zusammenhang mit hepatobiliären Abnormalitäten zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung und Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 0,79 [0,62; 1,01]) bei homogener Datenlage ($I^2=0\%$; $p=0,9298$).

Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis im Zusammenhang mit hepatobiliären Abnormalitäten ergibt sich somit für die Gesamtpopulation kein größerer Schaden für die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC.

Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis im Zusammenhang mit renalen Abnormalitäten

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis im Zusammenhang mit renalen Abnormalitäten zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung und Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 1,14 [0,71; 1,83]) bei homogener Datenlage ($I^2=0\%$; $p=0,4292$).

Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis im Zusammenhang mit renalen Abnormalitäten ergibt sich somit für die Gesamtpopulation kein größerer Schaden für die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC.

Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis im Zusammenhang mit hämatologischen Störungen

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis im Zusammenhang mit hämatologischen Störungen zeigte ein statistisch signifikant höheres Risiko unter der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber Placebo+BSC (HR [95%-KI]: 6,46 [4,90; 8,51]) bei homogener Datenlage ($I^2=0\%$; $p=0,3765$).

Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis im Zusammenhang mit hämatologischen Störungen liegt somit ein Beleg für einen beträchtlichen Schaden vor.

Zeit bis zum ersten infektionsbedingten unerwünschten Ereignis

Die Meta-Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten infektionsbedingten unerwünschten Ereignis zeigte eine heterogene Studienlage ($I^2=86,4\%$; $p=0,0067$). Da sich die Effektschätzer der beiden Studien in ihrem Ausmaß stark unterscheiden, ist ein Gesamtschätzer nicht sinnvoll interpretierbar. Die Zusatznutzenbewertung erfolgt somit auf Basis der Einzelstudien, wobei in beiden Studien ein höheres Risiko unter der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung gegenüber Placebo+BSC zu beobachten war (RECOURSE: HR [95%-KI]: 3,08 [2,42; 3,92] bzw. J003: HR [95%-KI]: 1,62 [1,08; 2,41]).

Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten infektionsbedingten unerwünschten Ereignis liegt somit anhand der Ergebnisse der Studie RECOURSE ein Hinweis auf einen beträchtlichen Schaden

und anhand der Studie J003 ein Hinweis auf einen geringen Schaden für die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC vor.

Zusammenfassung

Die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf[®])+BSC bewirkte eine deutliche Verlängerung des Gesamtüberlebens. Beide Studien bestätigten einen Vorteil in der medianen Überlebensdauer von 1,8 bis 2,4 Monaten gegenüber der zVT. Eine solche Verlängerung ist angesichts der palliativen Behandlungssituation und der geringen Gesamtüberlebensdauer der Patienten von im Median etwa sechs Monaten auch klinisch relevant. Nach Durchlaufen verschiedener Therapieschemata und weiterem Progress der Erkrankung haben diese Patienten in der Regel nur noch eine geringe Lebenserwartung. Zudem sind lebensverlängernde Therapiemöglichkeiten, die für diese Behandlungssituation zugelassen und verfügbar sind, praktisch ausgeschöpft. Hier bietet Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf[®]) eine wirksame Behandlungsoption, die auch bei den Endpunkten PFS, Krankheitskontrollrate, Zeit bis zum Therapieversagen und Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥ 2 eine überzeugende Wirksamkeit zeigte.

Gleichzeitig erwies sich Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf[®])+BSC als relativ gut verträgliche Substanz, mit einem für die Substanzklasse typischen Sicherheitsprofil. Es zeigte sich ein erhöhtes Risiko für infektionsbedingte UE und UE aufgrund von hämatologischen Störungen. Nebenwirkungen waren im Allgemeinen durch Dosisreduktionen oder -verschiebungen und Begleitmedikation gut behandelbar. Insgesamt weist Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf[®]) also ein gut beherrschbares Nebenwirkungsprofil auf, das im Hinblick auf die deutliche therapeutische Verbesserung akzeptabel ist.

Fazit

Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf[®])+BSC führt gegenüber der zVT zu einer moderaten Verlängerung der Überlebensdauer und damit zu einer bisher nicht erreichten deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund der palliativen Behandlungssituation zu sehen, in der eine Heilung nicht mehr möglich ist. Trifluridin/Tipiracil+BSC stellt für diese Patienten eine neue Behandlungsalternative dar und wird als solche auch in der aktuellen Version der ESMO-Leitlinien empfohlen (Van Cutsem et al., 2016). Die Studienergebnisse zum Gesamtüberleben zeigen, dass Trifluridin/Tipiracil+BSC das Überleben dieser Patienten signifikant verlängert, bei einem für eine wirksame antineoplastische Therapie zu erwartenden und beherrschbaren Nebenwirkungsprofil.

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

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-55: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene 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	beträchtlich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁶) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

¹³ Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

¹⁴ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

¹⁵ Burzykowski T, Buyse M: *Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation*. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

¹⁶ Weir CJ, Walley RJ: *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review*. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-56: Liste der eingeschlossenen Studien - verwendete Quellen im Dossier

Studie	Titel	Datenquelle
TPU-TAS-102-301 (RECOURSE)	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	Studienbericht (Taiho Oncology Inc., 2014) Studienregistereinträge (ClinicalTrials.gov, 2013; ICTRP, 2014; EU-CTR, 2015; ICTRP, 2015; PharmNet.Bund, 2015) Publikation (Mayer et al., 2015) Post-hoc-Analysen (Institut de Recherches Internationales Servier (I.R.I.S.), 2016b)
J003-10040030	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 (J003-1 0040030)	Studienbericht (Taiho Pharmaceutical, 2011) Publikation (Yoshino et al., 2012) Post-hoc-Analysen (Institut de Recherches Internationales Servier (I.R.I.S.), 2016a)

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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] Aaronson, N. K., Ahmedzai, S., Bergman, B., et al. 1993. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of the National Cancer Institute*, 85, 365-76.
- [2] BfArM. 2016. *Härtefallprogramme / Compassionate Use* [Online]. Adresse: <http://www.bfarm.de/DE/Arzneimittel/zul/klinPr/compUse/Tabelle/node.html> [Aufgerufen am 18.05.2016].
- [3] Buyse, M., Thirion, P., Carlson, R. W., et al. 2000. Relation between tumour response to first-line chemotherapy and survival in advanced colorectal cancer: a meta-analysis. Meta-Analysis Group in Cancer. *Lancet*, 356, 373-8.
- [4] Buyse, M., Burzykowski, T., Carroll, K., et al. 2007. Progression-free survival is a surrogate for survival in advanced colorectal cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 25, 5218-24.
- [5] ClinicalTrials.gov. 2013. NCT01607957 - Titel: Study of TAS-102 in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Refractory to Standard Chemotherapies. Verfügbar: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01607957> [Aufgerufen am 06.06.2016].
- [6] Deeks, J., Higgins, JPT, Altman, DG 2008. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: HIGGINS, J., GREEN, S (Hrsg.) *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley.
- [7] Eisenhauer, E. A., Therasse, P., Bogaerts, J., et al. 2009. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *European journal of cancer*, 45, 228-47.
- [8] EMA. 1994. ICH Topic E 7 - Studies in Support of Special Populations: Geriatrics. Verfügbar: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002875.pdf [Aufgerufen am 15.03.2016].
- [9] EMA. 2012. Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline. Verfügbar: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/01/WC500137129.pdf [Aufgerufen am 11.12.2015].
- [10] EMA. 2013. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Verfügbar: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf [Aufgerufen am 11.12.2015].
- [11] EMA. 2016. 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].
- [12] EU-CTR. 2015. 2012-000109-66 - Titel: Randomized, 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. Verfügbar:

- https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000109-66 [Aufgerufen am 06.06.2016].
- [13] G-BA. 2015. Niederschrift zum Beratungsgespräch am 02.12.2015 (Vorgangsnummer 2015-B-134).
- [14] Higgins, J. P., Thompson, S. G., Deeks, J. J., et al. 2003. Measuring inconsistency in meta-analyses. *Bmj*, 327, 557-60.
- [15] Hofheinz, R., Petersen, V., Kindler, M., et al. 2014. Bevacizumab in first-line treatment of elderly patients with metastatic colorectal cancer: German community-based observational cohort study results. *BMC cancer*, 14, 761.
- [16] ICTRP. 2014. EUCTR2012-000109-66-DE - Titel: RANDOMIZED, 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. Verfügbar: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2012-000109-66-DE> [Aufgerufen am 06.06.2016].
- [17] ICTRP. 2015. NCT01607957 - Titel: Study of TAS-102 in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Refractory to Standard Chemotherapies. Verfügbar: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01607957> [Aufgerufen am 06.06.2016].
- [18] Institut de Recherches Internationales Servier (I.R.I.S.). 2016a. Zusatzauswertungen zur Studie J003-10040030.
- [19] Institut de Recherches Internationales Servier (I.R.I.S.). 2016b. Zusatzauswertungen zur Studie TPU-TAS-102-301 (RECOURSE).
- [20] IQWiG. 2011. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. *IQWiG-Berichte – Jahr: 2011* [Online]. Verfügbar: https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf [Aufgerufen am 11.12.2015].
- [21] IQWiG. 2015. Allgemeine Methoden Version 4.2. Verfügbar: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf [Aufgerufen am 22.04.2015].
- [22] 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].
- [23] Les Laboratoires Servier. 2016. Lonsurf® CUP_ECOG Performance Status der eingeschlossenen Patienten zum Stichtag 11.06.2016.
- [24] 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.
- [25] Oken, M. M., Creech, R. H., Tormey, D. C., et al. 1982. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American journal of clinical oncology*, 5, 649-55.
- [26] Pazdur, R. 2008. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *The oncologist*, 13 Suppl 2, 19-21.
- [27] PharmNet.Bund. 2015. 2012-000109-66 - Titel: Randomized, 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. Verfügbar:

- <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html>
[Aufgerufen am 06.06.2016].
- [28] Robert Koch-Institut. 2015. Krebs in Deutschland 2011/2012. Verfügbar: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/ki_d_2015/krebs_in_deutschland_2015.pdf?_blob=publicationFile [Aufgerufen am 02.03.2016].
- [29] Servier Deutschland GmbH. 2016. Fachinformation Lonsurf[®], Stand April 2016.
- [30] Siena, S., Peeters, M., Van Cutsem, E., et al. 2007. Association of progression-free survival with patient-reported outcomes and survival: results from a randomised phase 3 trial of panitumumab. *British journal of cancer*, 97, 1469-74.
- [31] Sorensen, J. B., Klee, M., Palshof, T., et al. 1993. Performance status assessment in cancer patients. An inter-observer variability study. *British journal of cancer*, 67, 773-5.
- [32] Statistisches Bundesamt. 2011. Im Blickpunkt: Ältere Menschen in Deutschland und der EU. Verfügbar: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Bevoelkerung/Bevoelkerungsst and/BlickpunktAeltereMenschen1021221119004.pdf?_blob=publicationFile [Aufgerufen am 15.03.2016].
- [33] 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.
- [34] Taiho Oncology Inc. 2016. Addendum to Clinical Study Report. Study TPU-TAS-102-301 (RECOURSE).
- [35] 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.
- [36] Tang, P. A., Bentzen, S. M., Chen, E. X., et al. 2007. Surrogate end points for median overall survival in metastatic colorectal cancer: literature-based analysis from 39 randomized controlled trials of first-line chemotherapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 25, 4562-8.
- [37] Teckle, P., Peacock, S., McTaggart-Cowan, H., et al. 2011. The ability of cancer-specific and generic preference-based instruments to discriminate across clinical and self-reported measures of cancer severities. *Health and quality of life outcomes*, 9, 106.
- [38] Therasse, P., Arbuck, S. G., Eisenhauer, E. A., et al. 2000. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *Journal of the National Cancer Institute*, 92, 205-16.
- [39] Thong, M. S., Mols, F., Coebergh, J. W., et al. 2009. The impact of disease progression on perceived health status and quality of life of long-term cancer survivors. *Journal of cancer survivorship : research and practice*, 3, 164-73.
- [40] 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.

- [41] 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*.
- [42] Victorson, D., Soni, M. & Cella, D. 2006. Metaanalysis of the correlation between radiographic tumor response and patient-reported outcomes. *Cancer*, 106, 494-504.
- [43] Wong, S. S., Wilczynski, N. L. & Haynes, R. B. 2006. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *Journal of the Medical Library Association : JMLA*, 94, 451-5.
- [44] 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.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	06.06.2016	
Zeitsegment	1991 bis Mai 2016	
Suchfilter	Es wurde kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Colorectal Neoplasms/	4568
2	(colo* or rect* or bowel or large intestine*).mp.	40705
3	(cancer* or carcinom* or tumor* or neoplas*).mp.	93666
4	2 and 3	13769
5	1 or 4	13842
6	(metasta* or UICC stage IV or UICC IV).mp.	16642
7	5 and 6	3166
8	mCRC.mp.	547
9	7 or 8	3181
10	exp Trifluridine/	35
11	(trifluridin* or FTD or trifluor?thymidin* or TFT).mp.	113
12	(tipiracil* or TPI).mp.	48
13	(TAS-102 or Lonsurf).mp.	7
14	10 or 11 or 12 or 13	156
15	9 and 14	8

Datenbankname	Embase Classic+Embase	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	06.06.2016	
Zeitsegment	1947 bis 03.06.2016	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al., 2006)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp large intestine tumor/	290518
2	(colo* or rect* or bowel or large intestin*).mp.	1486672
3	(cancer* or carcinom* or tumo?* or neoplas*).mp.	4314138
4	2 and 3	525205
5	1 or 4	538204
6	(metasta* or UICC stage IV or UICC IV).mp.	679559
7	5 and 6	110135
8	mCRC.mp.	4316
9	7 or 8	110363
10	exp Trifluridine/	1598
11	(trifluridin* or FTD or trifluor?thymidin* or TFT).mp.	6636
12	(tipiracil* or TPI).mp.	2468
13	(TAS-102 or Lonsurf).mp.	159
14	10 or 11 or 12 or 13	9046
15	9 and 14	110
16	random:.tw. or placebo:.mp. or double-blind:.tw.	1334655
17	15 and 16	58

Datenbankname	Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily, Ovid MEDLINE(R) and Ovid OLDMEDLINE(R)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	06.06.2016	
Zeitsegment	1946 bis heute	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity (Wong et al., 2006)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp Colorectal Neoplasms/	167870
2	(colo* or rect* or bowel or large intestin*).mp.	1073546
3	(cancer* or carcinom* or tumo?r* or neoplas*).mp.	3277671
4	2 and 3	337575
5	1 or 4	343884
6	(metasta* or UICC stage IV or UICC IV).mp.	441466
7	5 and 6	62147
8	mCRC.mp.	1544
9	7 or 8	62220
10	exp Trifluridine/	417
11	(trifluridin* or FTD or trifluor?thymidin* or TFT).mp.	3513
12	(tipiracil* or TPI).mp.	1600
13	(TAS-102 or Lonsurf).mp.	78
14	10 or 11 or 12 or 13	5073
15	9 and 14	34
16	randomized controlled trial.pt. or randomized.mp. or placebo.mp.	705111
17	15 and 16	11

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov
Datum der Suche	08.12.2010
Suchstrategie	(Starlix OR Novonorm OR Prandin OR Nateglinid OR Repaglinid) [ALL-FIELDS] AND ("Phase II" OR "Phase III" OR "Phase IV") [PHASE]
Treffer	23

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	clinicaltrials.gov
Internetadresse	https://www.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	06.06.2016
Suchstrategie	colorectal neoplasms OR colorectal tumor OR colorectal tumour OR colorectal carcinoma OR colorectal cancer [Conditions] TAS-102 OR trifluridine OR FTD OR tipiracil OR tipiracil hydrochloride OR TPI [Intervention]
Trefferzahl	8

Studienregister	ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	06.06.2016
Suchstrategie	Colorectal carcinoma [Condition] TAS-102 OR trifluridine OR tipiracil hydrochloride [Intervention] Recruitment status ALL
Trefferzahl	18

Studienregister	EUCTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	06.06.2016
Suchstrategie	(Colorectal neoplasms OR colorectal carcinoma OR colorectal cancer OR colorectal tumour OR colorectal tumor) AND (TAS-102 OR trifluridine OR FTD OR tipiracil OR tipiracil hydrochloride OR TPI)
Trefferzahl	27

Studienregister	PharmNetBund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html
Datum der Suche	06.06.2016
Suchstrategie	?trifluridin? [Active Substance] ODER ?tipiracil? [Active Substance] ODER ?TAS-102? [Active Substance] UND ?colorectal cancer? [Medical Condition]
Trefferzahl	1

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#	Quelle	Ausschlussgrund
1	Cleghorn S.. 2015. TAS-102 for metastatic refractory colorectal cancer. Lancet Oncology, 16(7): e314	Keine Vollpublikation

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Clinicaltrials.gov			
1.	NCT01896856	Phase I Study of SGI-110 With Irinotecan Followed by Randomized Phase II Study of SGI-110 With Irinotecan Versus Regorafenib or TAS-102 in Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 06.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01896856	Falsche Population
2.	NCT01955837	Study of TAS-102 in Patients With Metastatic Colorectal Cancer in Asia. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 06.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01955837	Keine Ergebnisse verfügbar
3.	NCT02286492	Expanded Access Study of TAS-102 in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 06.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02286492	Keine RCT
4.	NCT02602327	Tas-102 and Radioembolization With 90Y Resin Microspheres for Chemo-refractory Colorectal Liver Metastases. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 06.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02602327	Keine RCT
5.	NCT02613221	A Phase I/II Study for the Safety and Efficacy of Panitumumab in Combination With TAS-102 for Patients With Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 06.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02613221	Keine RCT
6.	NCT02654639	Ph 2 Study of TAS-102 / Bevacizumab Maintenance Therapy Post Induction Chemotherapy in Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 06.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02654639	Keine RCT
7.	NCT02743221	A Study Comparing S 95005 Plus Bevacizumab to Capecitabine Plus Bevacizumab in Patients With Previously Untreated Colorectal Cancer Who Are Non-eligible for Intensive Therapy. ClinicalTrials.gov. 2016 [Zugriffsdatum: 06.06.2016]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02743221	Falsche Intervention
ICTRP			
8.	EUCTR2015-004544-18-BE	A phase 2 study comparing S 95005 plus bevacizumab to capecitabine plus bevacizumab in patients with previously untreated colorectal cancer who are non-eligible for intensive therapy. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 06.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004544-18-BE	Falsche Intervention

9.	EUCTR2015-004544-18-GB	A phase 2 study comparing S 95005 plus bevacizumab to capecitabine plus bevacizumab in patients with previously untreated colorectal cancer who are non-eligible for intensive therapy. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 06.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004544-18-GB	Falsche Intervention
10.	ISRCTN15566373	Phase I study of S 95005 in combination with oxaliplatin in metastatic colorectal cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 06.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN15566373	Falsche Intervention
11.	JPRN-JapicCTI-153076	APOLLON study. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 06.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-153076	Falsche Intervention
12.	JPRN-UMIN000012883	Multicenter Phase 1b/2 Trial of TAS-102 with Bevacizumab in Patients with Metastatic Colorectal Cancer (mCRC) who had the progression or intolerant to standard therapies. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 06.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012883	Falsche Intervention
13.	JPRN-UMIN000017114	Multicenter Phase 1b/2 Trial of Nintedanib with TAS-102 in Patients with Metastatic Colorectal Cancer (mCRC) who had the progression or intolerant to standard therapies. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 06.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017114	Falsche Intervention
14.	JPRN-UMIN000017589	A phase II study of an oral nucleoside antitumor agent consisting trifluridine and tipiracil hydrochloride for previously fluoropyrimidine-treated elderly patients with unresectable or recurrent colorectal cancer (T-CORE1401). ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 06.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000017589	Keine RCT
15.	JPRN-UMIN000019828	A phase I study of irinotecan, bevacizumab and biweekly TAS-102 in Japanese patients with metastatic colorectal cancer refractory to fluoropyrimidine and oxaliplatin. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 06.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019828	Falsche Intervention

16.	JPRN-UMIN000019876	A phase I/II study for the safety and efficacy of Panitumumab in combination with TAS-102 for patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 06.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019876	Falsche Intervention
17.	JPRN-UMIN000020240	TAS-102 plus Bevacizumab combination as first-line treatment in elderly patients with metastatic colorectal cancer, phase 2 trial. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 06.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020240	Falsche Intervention
18.	JPRN-UMIN000021664	TAS-102 plus Bevacizumab combination as salvage therapy in elderly patients with metastatic colorectal cancer, phase 2 trial. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 06.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021664	Falsche Intervention
19.	NCT01896856	Phase I Study of SGI-110 With Irinotecan Followed by Randomized Phase II Study of SGI-110 With Irinotecan Versus Regorafenib or TAS-102 in Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 06.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01896856	Falsche Population
20.	NCT01955837	Study of TAS-102 in Patients With Metastatic Colorectal Cancer in Asia. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 06.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01955837	Keine Ergebnisse verfügbar
21.	NCT02286492	Expanded Access Study of TAS-102 in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 06.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02286492	Keine RCT
22.	NCT02654639	Ph 2 Study of TAS-102 / Bevacizumab Maintenance Therapy Post Induction Chemotherapy in Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 06.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02654639	Keine RCT
23.	NCT02743221	A Study Comparing S 95005 Plus Bevacizumab to Capecitabine Plus Bevacizumab in Patients With Previously Untreated Colorectal Cancer Who Are Non-eligible for Intensive Therapy. ICTRP. 2016. [Zugriffsdatum: 06.06.2016]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02743221	Falsche Intervention

EU-CTR			
24.	2004-005068-26	A Phase 2 Study of Oral Enzastaurin HCl in Patients with Metastatic Colorectal Cancer. EU-CTR. 2016 [Zugriffsdatum: 06.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-005068-26	Falsche Intervention
25.	2005-000526-23	A PHASE 1 STUDY OF SU011248 IN COMBINATION WITH FOLFIRI (IRINOTECAN, 5-FLUOROURACIL AND LEUCOVORIN) IN PATIENTS WITH METASTATIC COLORECTAL CANCER. EU-CTR. 2016 [Zugriffsdatum: 06.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000526-23	Falsche Intervention
26.	2006-004030-32	Randomisierte Studie zur Wirksamkeit von FOLFIRI in Kombination mit Cetuximab vs. Bevacizumab in der Erstlinien-Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms English translation: Ra... EU-CTR. 2016 [Zugriffsdatum: 06.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004030-32	Falsche Intervention
27.	2006-005530-21	Comparison of dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI) with gadofosveset trisodium (Vasovist, Schering, Berlin, Germany) to gadopentetate dimeglumine (GD-DTPA, Magnevist, Sche... EU-CTR. 2016 [Zugriffsdatum: Comparison of dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005530-21	Falsche Intervention
28.	2007-000325-21	A MULTICENTER, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PHASE 3 STUDY OF SUNITINIB IN METASTATIC COLORECTAL CANCER PATIENTS RECEIVING IRINOTECAN, 5-FLUOROURACIL AND LEUCOVORIN (FOLFIRI) AS FIRST LINE TREATMENT. EU-CTR. 2016 [Zugriffsdatum: 06.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000325-21	Falsche Intervention
29.	2007-000945-36	A multicenter, randomized, double blind, placebo controlled Phase III study to assess the efficacy of xaliproden in patients with oxaliplatin-induced peripheral sensory neuropathy (PSN) following a... EU-CTR. 2016 [Zugriffsdatum: 06.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000945-36	Falsche Intervention

30.	2007-001116-22	A Phase II/III Study of MK-0646 Treatment in Combination with Cetuximab and Irinotecan for Patients with Metastatic Colorectal Cancer. EU-CTR. 2016 [Zugriffsdatum: 06.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-001116-22	Falsche Intervention
31.	2007-003844-31	A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Phase 2 Study of Enzastaurin with 5 FU/LV plus Bevacizumab as Maintenance Regimen Following First Line Therapy for Metastatic Colorectal Cancer. EU-CTR. 2016 [Zugriffsdatum: 06.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003844-31	Falsche Intervention
32.	2007-005097-31	A Blinded, Randomized, Phase ½ Study of Brivanib Alaninate vs. Placebo in Combination with Erbitux and Irinotecan in K-Ras wild type Subjects with Metastatic Colorectal Cancer. Revised Protocol.... EU-CTR. 2016 [Zugriffsdatum: 06.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005097-31	Falsche Intervention
33.	2007-005284-98	Ensayo Clínico aleatorio y a doble cieo de eficacia analgésica postoperatoria en cirugía colo-rectal y cirugía hepática con infusión continua de anestésico local versus suero salino en la incisión q.... EU-CTR. 2016 [Zugriffsdatum: 06.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005284-98	Falsche Intervention
34.	2008-006561-89	A Randomized, Double-Blind, Phase II Trial of CT-322 (BMS-844203) plus Irinotecan, 5-FU and Leucovorin (FOLFIRI) versus Bevacizumab plus FOLFIRI as Second-Line Treatment for Metastatic Colorectal C.... EU-CTR. 2016 [Zugriffsdatum: 06.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006561-89	Falsche Intervention
35.	2009-013099-38	Sequential first-line therapy in metastatic colorectal cancer with Capecitabine/FUFA, Irinotecan and Bevacizumab - Capecitabine/FUFA plus Bevacizumab versus Capecitabine/FUFA plus Irinotecan plus.... EU-CTR. 2016 [Zugriffsdatum: 06.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013099-38	Falsche Intervention

36.	2010-018700-90	En fase II undersøgelse af pemetrexed og gemcitabin til behandlingsresistente patienter med KRAS muteret metastaserende colorectal cancer. EU-CTR. 2016 [Zugriffsdatum: 06.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018700-90	Falsche Intervention
37.	2010-020348-36	Randomized double-blind Phase III trial of FOLF(HA)iri vs FOLFIRI for second or third line therapy in irinotecan-naïve patients with metastatic colorectal cancer. EU-CTR. 2016 [Zugriffsdatum: 06.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020348-36	Falsche Intervention
38.	2010-022162-27	FOLFOX/bevacizumab with or without irinotecan in first-line treatment for metastatic colorectal cancer. A randomized phase II study.. EU-CTR. 2016 [Zugriffsdatum: 06.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022162-27	Falsche Intervention
39.	2010-023575-25	Perioperative FOLFOXIRI and bevacizumab compared with postoperative FOLFOX in patients with resectable liver metastases from colorectal cancer (PERIMAX).. EU-CTR. 2016 [Zugriffsdatum: 06.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023575-25	Falsche Intervention
40.	2011-003288-31	Open, randomized, multicenter phase II trial with cetuximab /5-FU/FA/irinotecan or cetuximab/5-FU/FA /irinotecan/oxaliplatin in ras wild type patients or with irinotecan/oxaliplatin/5-FU/FA with or.... EU-CTR. 2016 [Zugriffsdatum: 06.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003288-31	Falsche Intervention
41.	2011-003502-24	A Phase 2, Open Label, Multicenter, Randomized Trial Comparing Tivozanib in Combination with mFOLFOX6 with Bevacizumab in Combination with mFOLFOX6 in Stage IV Metastatic Corectal Cancer (mCRC) Sub.... EU-CTR. 2016 [Zugriffsdatum: 06.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003502-24	Falsche Intervention

42.	2011-006332-23	PHASE II RANDOMIZED STUDY OF MAINTENANCE TREATMENT WITH BEVACIZUMAB OR BEVACIZUMAB PLUS METRONOMIC CHEMOTHERAPY AFTER FIRST-LINE INDUCTION FOLFOXIRI PLUS BEVACIZUMAB FOR METASTATIC COLORECTAL CANCER.... EU-CTR. 2016 [Zugriffsdatum: 06.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006332-23	Falsche Intervention
43.	2012-000221-42	Estudio farmacogenético fase II randomizado para evaluar la eficacia y seguridad del esquema FOLFIRI con altas dosis de irinotecán (FOLFIRI-AD) en pacientes con cáncer colorrectal metastásico de a.... EU-CTR. 2016 [Zugriffsdatum: 06.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000221-42	Falsche Intervention
44.	2013-000493-30	A prospective, multicentre, open-label, randomized, active-controlled, 3 parallel groups, phase 2 study to compare the efficacy and safety of masitinib in combination with FOLFIRI (irinotecan, 5-fl.... EU-CTR. 2016 [Zugriffsdatum: 06.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000493-30	Falsche Intervention
45.	2013-001688-22	Randomized multicenter trial in colorectal cancer patients with non-resectable metastasis. Impact of tumor resection versus chemotherapy alone in survival.. EU-CTR. 2016 [Zugriffsdatum: 06.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001688-22	Falsche Intervention
46.	2013-002347-28	Phase II interventional trial for the assessment of histological responses in all resected colorectal cancer liver metastases after preoperative cetuximab-based chemotherapy.. EU-CTR. 2016 [Zugriffsdatum: 06.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002347-28	Falsche Intervention
47.	2013-003184-62	A phase I study of SGI-110 combined with irinotecan followed by a randomized phase II study of SGI-110 combined with irinotecan versus regorafenib in previously treated metastatic colorectal cancer.... EU-CTR. 2016 [Zugriffsdatum: 06.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003184-62	Falsche Intervention

48.	2014-001855-22	Phase I/II study with the combination of afatinib and selumetinib in advanced KRAS mutant positive and PIK3CA wildtype colorectal, non-small cell lung and pancreatic cancer. EU-CTR. 2016 [Zugriffsdatum: 06.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001855-22	Falsche Intervention
49.	2014-003787-21	Randomised study of the efficacy of cetuximab rechallenge in patients with metastatic colorectal cancer (RAS wild-type) responding to first-line treatment with FOLFIRI plus cetuximab. EU-CTR. 2016 [Zugriffsdatum: 06.06.2016]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003787-21	Falsche Intervention
PharmNet.Bund			
-	-	-	-

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-57 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-57 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-57 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie RECURSE

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+Best Supportive Care (BSC) mit Placebo+BSC bei metastasiertem kolorektalem Karzinom mit Progression nach Standard-Vortherapien. Nachzuweisen ist, ob die Therapie mit Trifluridin/Tipiracil+BSC bezüglich des Gesamtüberlebens der Behandlung mit Placebo+BSC überlegen ist.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Prospektive, Phase-III-Studie, doppelblind, 2:1 randomisiert, multizentrisch mit zwei parallelen Gruppen (Trifluridin/Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	keine
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom mit Progression nach mindestens zwei Standard-Vortherapien welche eine Progression innerhalb von drei Monaten nach der letzten Gabe der Therapie nicht verhindern konnten oder darunter eine intolerable Toxizität entwickelten. Bei Patienten, die unter adjuvanter Chemotherapie innerhalb von sechs Monaten einen Rückfall erlitten, wurde dies ebenfalls als eine Vortherapie gewertet. Um eine gleichmäßige Verteilung von Faktoren, die das Ergebnis unter Umständen beeinflussen könnten zu gewährleisten, wurde nach KRAS-Gen-Status (Wildtyp, mutiert), Zeit seit Diagnose der ersten Metastasen (≥ 18 Monate, < 18 Monate) sowie nach der geographischen Region (Asien [Japan], Westen [USA, Europa, Australien]) stratifiziert. Einschlusskriterien: 1. Schriftliche Einverständniserklärung vor der ersten studienspezifischen Maßnahme. 2. Männer und Frauen ≥ 18 Jahre 3. Histologisch oder zytologisch bestätigtes Adenokarzinom des Kolons oder Rektums mit bekanntem KRAS-Gen-

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Status sowie einem Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status von 0 oder 1 zur Baseline sowie an Tag 1 des ersten Behandlungszyklus.</p> <p>4. Patienten müssen wenigstens zwei Standardtherapien erhalten haben ohne geeignet darauf anzusprechen. Die Standard-Chemotherapien müssen alle die folgenden zugelassenen Wirkstoffe enthalten haben: Fluoropyrimidin, Irinotecan und Oxaliplatin, ein anti-VEGF monoklonaler Antikörper (Bevacizumab); Patienten mit KRAS-Gen-Status Wildtyp zusätzlich mindestens einen anti-EGFR monoklonaler Antikörper (Cetuximab oder Panitumumab).</p> <p>Nach jeder der Standardtherapien muss es innerhalb von drei Monaten nach der letzten Gabe zu einer in bildgebenden Verfahren bestätigten Progression gekommen sein.</p> <p>Patienten, die aufgrund einer intolerablen Toxizität eine Behandlung vor einer Progression abgebrochen haben da eine erneute Behandlung mit der gleichen Substanz nicht indiziert war.</p> <p>Patienten, die unter adjuvanter Chemotherapie innerhalb von sechs Monaten einen Rückfall erlitten. Dies wurde als eine Vortherapie gewertet.</p> <p>5. ECOG- PS 0 oder 1.</p> <p>6. Patienten, die in der Lage sind oral Medikamente einzunehmen.</p> <p>7. Vorliegen von messbaren oder nicht-messbaren Läsionen wie in RECIST, Version 1.1 definiert.</p> <p>8. Adäquate Organfunktionen bestimmt mittels der folgenden Laborparameter gemessen innerhalb von sieben Tagen vor Studienmedikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hämoglobinwert von $\geq 9,0$g/dl - Absolute Neutrophilenzahl $\geq 1500/\text{mm}^3$ - Thrombozytenzahl $\geq 100.000/\text{mm}^3$, - Gesamtbilirubin von ≤ 1.5 mg/dl (außer für Grad 1 Hyperbilirubinämie auf Grund eines diagnostizierten Gilbert-Syndroms). - Aspartataminotransferase (AST/SGOT) und Alaninaminotransferase (ALT/SGPT) \leq dem 3-fachen des

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>oberen Normwerts (ONW), bei gestörter Leberfunktion aufgrund von Lebermetastasen von \leq dem 5-fachen des ONW</p> <ul style="list-style-type: none"> - Serumkreatinin von \leq 1,5mg/dl <p>9. Gebärfähige Frauen benötigen einen negativen Schwangerschaftstest innerhalb von 7 Tagen vor Randomisierung sowie die Einwilligung, adäquate Verhütungsmaßnahmen während und sechs Monate nach Beendigung der Studienmedikation anzuwenden.</p> <p>10. Fähigkeit und Einverständnis, sich den angestrebten Visiten und Prozeduren zu unterziehen.</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <p>1. Schwerwiegende Krankheit oder medizinische Zustände einschließlich aber nicht beschränkt auf:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Andere zeitgleich bestehende Tumorerkrankungen, außer sie bestehen seit mehr als fünf Jahren nicht mehr oder kurativ behandelte Karzinoma in-situ. - Bekannte Hirn- oder Leptomeningeale Metastasen - Aktive Infektionen, z.B. Körpertemperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}$ - Ascites, Pleuraerguss, Perikardflüssigkeit, die eine Drainage erfordert während der letzten vier Wochen - Darmverschluss, Lungenfibrose, Nieren- oder Leberversagen oder zerebrovaskuläre Störungen - Unkontrollierter Diabetes - Myokardinfarkt während der letzten zwölf Monate, schwere/instabile Angina, symptomatische Herzinsuffizienz Klasse III oder IV nach New York Heart Association - Gastrointestinale Blutung - Bekannte HIV-Infektion, oder eine Erkrankung mit Bezug zu AIDS, Infektion mit Hepatitis B oder C - Patienten mit Autoimmunerkrankungen oder Organtransplantationen in der Vergangenheit, die einer immunsuppressiven Therapie bedürfen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> - Psychiatrische Erkrankungen, die Risiken bezüglich der Studienteilnahme erhöhen oder die Interpretation der Ergebnisse erschweren <p>2. Eine der folgenden Behandlungen innerhalb der angegebenen Zeit vor Beginn der Studienbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Größere Operationen (innerhalb vier Wochen vor Beginn der Studienmedikation), die Operationswunde soll vor Beginn der Studienmedikation verheilt sein - Antitumorale Therapie (drei Wochen), außer Bevacizumab (vier Wochen) - Extended-Field Radiotherapie (vier Wochen), Limited-Field Radiotherapie (zwei Wochen) - Jedwedes Prüfpräparat (vier Wochen) <p>3. Vorangegangene Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil.</p> <p>4. Patienten mit ungeklärter Toxizität größer oder gleich Grad 2 der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) die auf vorangegangene Therapien zurückzuführen sind, außer Anämie, Haarausfall, Hautpigmentierung und Platin-induzierter Neurotoxizität.</p> <p>5. Schwangere oder stillende Frauen.</p> <p>6. Aufgrund der Einschätzung des Prüfarztes ungeeignet für die Teilnahme an der Studie.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrische Studie in 101 Studienzentren in folgenden Ländern (Anzahl der Zentren): USA (21), Japan (20), Spanien (11), Italien (9), Deutschland (8), Belgien (6), Frankreich (6), Australien (5), Großbritannien (5), Österreich (4), Irland (3), Schweden (2), Tschechische Republik (1).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Interventionsgruppe: Die Trifluridin/Tipiracil Dosierung bemisst sich an der Körperoberfläche (body surface area, BSA). Die initiale Dosis beträgt morgens und abends 35mg /m ² , eingenommen jeweils nach den Mahlzeiten über zwei Wochen jeweils für fünf Tage gefolgt von zwei Tagen Pause. Dieser Behandlung folgt eine zwei-wöchige Pause (entspricht einem

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>vier-wöchigen Zyklus). Der gesamte Behandlungszyklus wird wiederholt bis zum Erreichen eines der Abbruchkriterien.</p> <p>Der Wirkstoff liegt in zwei Dosierungen vor; Filmtabletten mit 15 mg Trifluridine (α,α,α-trifluorothymidine, FTD) (weiß, rund) und Filmtabletten mit 20mg FTD (hellrot, rund).</p> <p>Kontrollgruppe: Das Behandlungsschema sowie Aussehen und Zusammensetzung bis auf den Wirkstoff der Tabletten entspricht dem der Interventionsgruppe.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäres Zielkriterium: Vergleich des Gesamtüberlebens (OS) definiert als Zeit (in Monaten) vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Tod in der Interventionsgruppe mit der Kontrollgruppe.</p> <p>Wesentliche sekundäre Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Progressionsfreies Überleben (PFS) Das PFS ist definiert als Zeit (in Monaten) vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum radiologisch bestätigten Fortschreiten der Erkrankung oder Tod jedweder Ursache. Patienten, die ohne radiologisch diagnostiziertes Fortschreiten bis zum Ende des Beobachtungszeitraums am Leben waren, wurden zum letzten radiologisch erhobenen Befund zensiert. - Sicherheit und Verträglichkeit <p>Andere sekundäre Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zeit bis zum Therapieversagen (Time to treatment failure, TTF) Patienten, die am Ende des Beobachtungszeitraums noch mit der Studienmedikation behandelt wurden, wurden zu dem Zeitpunkt zensiert, an dem gesichert war, dass sie die Studienmedikation noch erhielten. Patienten, die zusätzlich eine weitere Tumorbehandlung erhielten, diese wurden zum Beginn der zusätzlichen Behandlung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>zensiert.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Gesamtsansprechrates (overall response rate, ORR) Die ORR ist der Anteil der Patienten, die der Einschätzung des Prüfarztes nach (an Hand der radiologischen Befunde mittels der RECIST-Kriterien Version 1.1) auf die Studienbehandlung ansprachen: Patienten mit vollständiger Remission (CR) und partieller Remission (PR), hier ist keine radiologische Absicherung notwendig) während der Studienbehandlung. Die Auswertung der ORR wurde mit der ITT-Population durchgeführt, beschränkt auf Patienten mit mindestens einer Target-Läsion. Die Einteilung der Patienten für die Analyse erfolgte an Hand des besten Ansprechens (CR, PR) Falls möglich wurden Remissionen nach vorausgegangener Progression sowie nach Gabe von weiteren tumoralen Therapien ausgeschlossen. - Krankheitskontrollrate (DCR) Die DCR ist definiert als der Anteil der Patienten mit CR, PR oder stabiler Erkrankung (SD, falls diese über mindestens sechs Wochen anhielt) gemessen über die gesamte Behandlungsdauer (ohne die Nachbeobachtungszeit). - Dauer des Ansprechens (DOR) Für alle Patienten, die eine CR oder PR aufweisen: Zeit vom ersten Ansprechen (CR oder PR) bis zur Krankheitsprogression oder dem Tod gleich aus welchem Grund. Lebende Patienten ohne Anzeichen einer Krankheitsprogression wurden zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung vor dem Beginn jedweder anderen antitumoralen Therapie zensiert. <p>Explorative Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Untersuchung der Effekte von intrinsischen und extrinsischen Faktoren auf die Pharmakokinetik - Untersuchung der Beziehung zwischen der Plasmakonzentration von Komponenten des Wirkstoffs

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Trifluridin/Tipiracil und der Sicherheit und Wirksamkeit der Behandlung.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	keine
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl wurde so geplant, dass eine Hazardrate von 0,75 im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm verglichen mit dem Placebo+BSC-Arm detektiert werden kann. Der Fehler erster Art wird mit einem einseitigen Fehler von 0,025 begrenzt, der Fehler 2. Art auf 0,1 begrenzt. Eine Rekrutierungsdauer von 18 Monaten und ein Verlust für die Nachbeobachtung von 3% der Patienten pro Jahr wurde für die Planung angenommen. Bei dem gewünschten Verhältnis von 2:1 (Trifluridin/Tipiracil:Placebo) werden 800 Patienten mit 571 Todesfällen benötigt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es waren keine Zwischenanalysen geplant und keine Zwischenanalysen durchgeführt.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Geeignete Patienten wurden zufällig und verblindet im Verhältnis 2:1 in die Interventionsgruppe und die Kontrollgruppe eingeteilt. Die Randomisierung erfolgte zentral über ein Interaktives Voice/Web Response System (IWRS) basierend auf einer dynamischen Allokationsmethode.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde stratifiziert nach: <ul style="list-style-type: none"> - KRAS-Gen-Status (Wildtyp, mutiert), - Zeit seit Diagnose der ersten Metastasen (\geq 18 Monate, < 18 Monate) - Geographische Region (Asien [Japan], West [USA, Europa, Australien])
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Geheimhaltung der Behandlungsfolge wurde durch das zentrale Randomisierungsverfahren und die zentrale Vergabe der Patientennummern über das IWRS gewährleistet.
10	Randomisierung, Durchführung	Zentrales Randomisierungsverfahren, das von

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	den Studienzentren über IWRS abgerufen wurde.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	<p>a) ja b) ja c) ja</p> <p>Die Studie wurde doppelblind durchgeführt, d.h. weder Patient noch Prüfarzt oder Sponsor wussten, welcher Behandlungsmethoder der Patient zugeteilt wurde. Trifluridin/Tipiracil und Placebo waren identisch im Aussehen und die Menge der einzunehmenden Tabletten richtete sich in der gleichen Art und Weise nach der Körperoberfläche des Patienten. Die Verpackung trug nur die Packungsnummer, die Mittels des IWRS dem Patienten zugeordnet war.</p>
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Interventionen waren identisch.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>ITT-Population: alle Patienten, die randomisiert und den Behandlungsgruppen zugeteilt wurden.</p> <p>TR-Population: alle Patienten, der ITT-Population, mit messbarer Erkrankung (mindestens eine Zielläsion zur Baseline) sowie mindestens einer Tumorevaluation während der Studienbehandlung. Patienten mit fortschreitender Erkrankung oder aufgrund der Krebserkrankung verstorbene Patienten wurden ebenfalls in dieser Population evaluiert. Alle Analysen bezüglich dieser Population basieren auf der mittels des IWRS vergebenen Zuordnung der Behandlungsmethode.</p> <p>AT-Population: alle Patienten, die wenigstens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. Die Auswertungen beziehen sich auf die tatsächlich erhaltene Medikation. Diese Population wird für die Analyse der Sicherheit verwendet.</p> <p>Die Analyse des primären Zielkriteriums sowie für PFS und TTF wurde mit der ITT-Population durchgeführt. Für die Analyse der DOR wurde die TP-Population verwendet.</p> <p>Gesamtüberleben (OS): Der Vergleich des Gesamtüberlebens zwischen den beiden Behandlungsgruppen</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>wurde mittels eines stratifizierten Log-Rank-Tests eines Cox-Modells mit den Faktoren Behandlung (ja/nein) und den drei Stratifizierungsfaktoren durchgeführt. Kaplan-Meier (KM)-Schätzungen für das Gesamtüberleben und KM-Überlebenskurven wurden für jede der Behandlungsgruppen dargestellt. Der Median der KM-Schätzungen zu den Zeitpunkten drei Monate, sechs Monate, neun und zwölf Monaten zusammen mit den zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervallen (KI, nach Brookmeyer and Crowley) dargestellt. Schätzer für die OS-KI wurden mit einer log-log-Transformation berechnet. Zusätzlich werden Anzahlen und Anteile von Patienten, die zu bestimmten Zeitpunkten am Leben waren, mit den zugehörigen Clopper-Pearson-KI erstellt.</p> <p>Unterstützende Analysen in der ITT-Population zum Gesamtüberleben beinhalteten:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Einen unstratifizierten Log-Rank-Test nur mit dem Behandlungserfolg als Faktor - Multivariate Analysen mittels eines Cox-Modells, mit den drei Stratifizierungsfaktoren sowie BRAF-Status (Wildtyp, mutiert, unbekannt), Alter (< 65, ≥ 65), Ethnische Zugehörigkeit, Geschlecht, Ort des Primärtumors (Kolon, Rektum), ECOG-PS (0, ≥ 1), Anzahl der vorhergehenden Therapien (2, 3, ≥ 4), Anzahl der von Metastasen befallenen Organe/Gewebe (1-2, ≥ 3). Die in das Cox-Modell eingeschlossenen Faktoren wurden auf Kolinearität untersucht und durch eine Variablenselektion (Faktoren signifikant bei alpha=0.1) reduziert. Zu dem selektierten Modell wurde die Behandlungsgruppe als Faktor hinzugefügt, um den Behandlungseffekt beurteilen zu können. In einer explorativen Analyse wurde die Interaktion des Behandlungseffekts mit den selektierten Faktoren untersucht. - Eine Subgruppenanalyse nach dem KRAS-Status mit der für die Primäranalyse der Gesamtpopulation verwendeten Methode getrennt nach KRAS-Status Wildtyp und mutiert.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Ebenso für die beiden anderen Stratifizierungsfaktoren sowie die in der Variablenselektion identifizierten weiteren Faktoren. Es werden die Hazard-Rate und die zugehörigen KIs vorgestellt.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Eine Analyse analog zur Primäranalyse ohne diejenigen Patienten, die die Einschlusskriterien bezüglich der Therapieresistenz nicht erfüllen. - Eine Analyse analog zur Primäranalyse mit den folgenden Einschränkungen/Zensierungen: <ul style="list-style-type: none"> -ist wie darüber, oder? -ohne Patienten, deren Behandlung nicht der Randomisierung entsprach -mit einer Zensierung derjenigen Patienten, die eine zusätzliche antitumorale Behandlung erhielten (zum Zeitpunkt der Gabe der ersten Dosis der weiteren Therapie) -mit einer Zensierung derjenigen Patienten, deren Verblindung inadäquat aufgehoben wurde. - Ein stratifizierter Log-Rank-Test für die final auf den eCRF aufgezeichneten Stratifizierungen (AT-Population) - OS berechnet an Hand des Tages der ersten Gabe der Studienmedikation anstatt dem Tag der Randomisierung. <p>Progressionsfreies Überleben (PFS): Analyse analog zu der des primären Zielkriteriums.</p> <p>Zeit bis zum Therapieversagen (TTF) Analyse analog zu der des primären Zielkriteriums.</p> <p>Gesamtansprechrage (ORR) Vergleich der beiden Behandlungsgruppen mittels Fishers-Exakt-Test in der TR-Population sowie dem zugehörigen zweiseitigen 95%-KI. Für die Schätzung die Schätzung der Anteile an Hand der Clopper-Pearson-Methode für die Schätzung der Differenz zwischen den Gruppen mittels der Normalverteilungsapproximation. Die Zeit bis zum Erreichen des ECOG-Performance Status 2 oder höher wird analog zum primären Zielkriterium ausgewertet (Zensierung der</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Patienten, die den ECOG-Status 2 nicht erreicht haben zum letzten Zeitpunkt, an dem der ECOG-Status bekannt war). Die graphische Darstellung erfolgt als relatives Risiko, also dem Verhältnis der non-Responder bezüglich der ORR (Trifluridin/Tipiracil-Behandlung: Placebo) mit zugehörigem KI um die Vergleichbarkeit mit den anderen Endpunkten zu gewährleisten.</p> <p>Krankheitskontrollrate (DCR) Analyse analog zur Analyse der ORR.</p> <p>Dauer des Ansprechens (DOR) Analyse analog zu der des primären Zielkriteriums.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Es wurde eine Subgruppenanalyse nach KRAS-Gen-Status für OS und PFS durchgeführt.</p> <p>Es waren keine Zwischenanalysen geplant und es wurden keine ungeplanten Zwischenanalysen durchgeführt.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) Trifluridin/Tipiracil+BSC: N=534 Placebo+BSC: N=266</p> <p>b) Trifluridin/Tipiracil+BSC: N=533 Placebo+BSC: N=265</p> <p>c) wie a)</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Siehe Flow-Chart
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<p>Der erste Patient wurde am 17. Juni 2012 randomisiert.</p> <p>Abschluss der Datenerhebung war für das Gesamtüberleben der 24.01.2014 (Beobachtung des 571. Todesfalls), für alle anderen klinischen Daten der 31.01.2014.</p>
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Erreichen des primären Endpunktes (Beobachtung des 571. Todesfalls).
a: nach CONSORT 2010.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

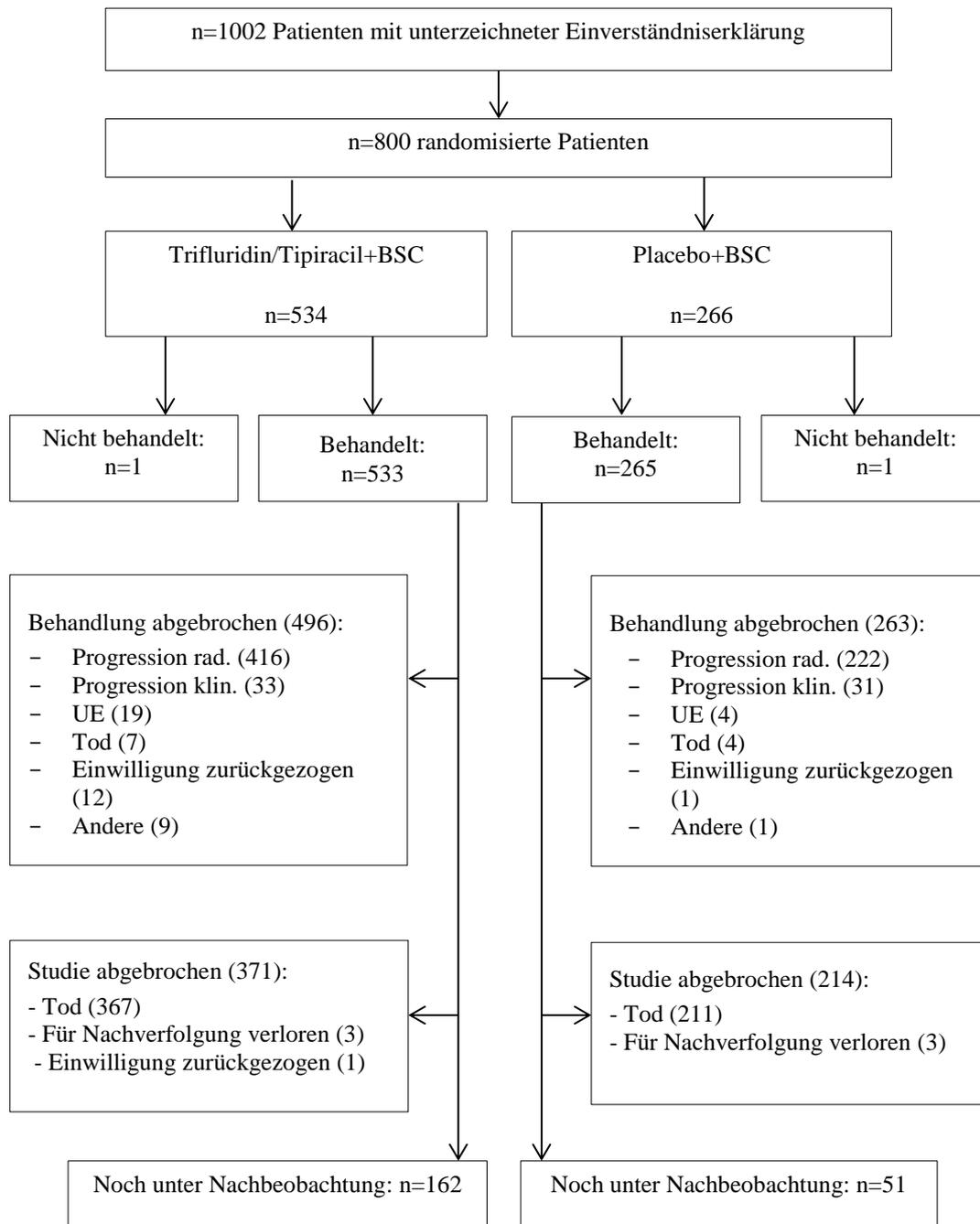


Abbildung 4-70 (Anhang): Patientenfluss für Studie RECURSE

Tabelle 4-58 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie J003

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Vergleich der Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil gegenüber Placebo+BSC bei nicht resezierbarem kolorektalem Karzinom mit Progression nach Standard-Vortherapien. Nachzuweisen ist, ob die Therapie mit Trifluridin/Tipiracil bezüglich des Gesamtüberlebens der Behandlung mit Placebo überlegen ist.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Phase II-, doppelblinde, placebokontrollierte 2:1 randomisierte multizentrische Studie mit zwei parallelen Gruppen (Trifluridin/Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	
4	Probanden / Patienten	Patienten mit nicht resezierbarem kolorektalem Karzinom mit Progression nach mindestens zwei Standard-Vortherapien.
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: Patienten mit fortgeschrittenem, nicht resezierbarem kolorektalem Karzinom mit Progression nach Standard-Vortherapien. <ol style="list-style-type: none"> 1. Schriftliche Einverständniserklärung vor der ersten studienspezifischen Maßnahme. 2. Histologisch oder zytologisch bestätigtes kolorektales Karzinom. 3. Mindestens zwei vorangegangene Standardtherapien mit oder Unverträglichkeit (Fluoropyrimidine, Irinotecan, and Oxaliplatin). 4. Patienten \geq 20 Jahre 5. Fähigkeit, orale Medikamente einzunehmen. 6. Nach den RECIST-Kriterien messbare Läsion. 7. Patienten mit adäquaten Knochenmarks- Leber- und Nierenwerten, gemessen in der Woche vor Randomisierung, anhand folgender Kriterien: -Hämoglobin \geq 9,0 g/dl

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>-Neutrophilenzahl $\geq 1500/\text{mm}^3$ -Thrombozytenzahl $\geq 10 \times 10^4/\text{mm}^3$ -Total Bilirubin 1,5mg/dl -AST und ALT: $< 2,5 \times \text{ULN}$, bei Patienten mit Lebermetastasen $< 5 \times \text{ULN}$ -Kreatinin $< 1,5\text{mg/dl}$</p> <p>8. Keine Bluttransfusion innerhalb von 14 Tagen vor Randomisierung. 9. Patienten mit ECOG-Status 0 bis 2. 10. Patienten mit einer Lebenserwartung von mindestens zwölf Wochen nach Randomisierung.</p> <p>Ausschlusskriterien bezogen auf den Zeitpunkt der Randomisierung:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Schwere Erkrankung oder medizinische Gründe, die gegen eine Teilnahme sprechen (z.B. Verstopfung, Darmverschluss, Lungenfibrose, insulinpflichtiger oder schlecht eingestellter Diabetes, Herzversagen, Herzinfarkt, Angina Pectoris, Nierenversagen, Leberversagen, Psychische Störungen zerebraler vaskulärer Störung, gastrointestinales Geschwür, welches Bluttransfusionen nötig macht) 2. Patienten, die bereits mit Trifluridin/Tipiracil behandelt wurden. 3. Patienten mit behandlungsbedürftigen Medikamentenunverträglichkeiten außer allergischen Reaktionen auf Oxaliplatin. 4. Patienten mit ungeklärten AE $>$Grad 1 der CTCAE-Skala im Zusammenhang mit vorhergehenden Therapien (außer Anämie, Haarausfall, Neurotoxizität, Hautpigmentierung). 5. Patienten, die sich von einer Operation innerhalb von vier Wochen vor Randomisierung noch nicht vollständig erholt haben. 6. Patienten, die innerhalb von drei Wochen vor Beginn der Studienmedikation noch andere Tumorthérapien erhielten (für

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Mytomycin C fünf Wochen, für Bevacizumab vier Wochen)</p> <ol style="list-style-type: none"> 7. Patienten die innerhalb von sechs Wochen vor Beginn der Studienmedikation noch großflächig angewandte Bestrahlung erhielten (z.B. $\geq 30\%$ des Knochenmarks, vollständiges Becken, Hälfte der Wirbelsäule). 8. Patienten mit klinisch vermuteten oder abgesicherten Hirnmetastasen. 9. Patienten mit einer weiteren Krebserkrankung (synchron oder krankheitsfreie Zeit < 5 Jahre, außer in-situ-Karzinome und Läsionen wie Mundhöhlenkarzinome, die üblicherweise lokal therapiert werden). 10. Patienten mit akuter Infektion (z.B. Körpertemperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}$). 11. Patienten die innerhalb von vier Wochen vor Gabe der Studienmedikation andere Prüfmedikamente erhielten. 12. Patienten mit Ascites, Pleuraerguss, Perikardflüssigkeit, die eine Drainage erfordert. 13. Patienten mit bestätigter HIV-Infektion sowie Hepatitis B oder C 14. Schwangere und stillende Frauen sowie Frauen und Männer, die einer adäquaten Verhütung während der Studienteilnahme nicht zugestimmt haben. Für Frauen im gebärfähigen Alter ein ausreichendes medizinisches Gespräch und ein negativer Schwangerschaftstest. 15. Patienten mit psychischen Erkrankungen, die die Studienteilnahme beeinträchtigen können. 16. Patienten, die systemisch Steroide erhalten. 17. Patienten, die vom Prüfarzt als ungeeignet betrachtet werden.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch in 21 japanischen Studienzentren.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Interventionsgruppe: Die Dosierung von Trifluridin/Tipiracil bemisst sich an der Körperoberfläche (BSA). Die initiale Dosis beträgt morgens und abends $35\text{mg}/\text{m}^2$, eingenommen jeweils nach den

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Mahlzeiten über zwei Wochen jeweils für fünf Tage gefolgt von zwei Tagen Pause. Dieser Behandlung folgt eine zwei-wöchige Pause (entspricht einem vier-wöchigen Zyklus). Der gesamte Behandlungszyklus wird wiederholt bis zum Erreichen eines der Abbruchkriterien.</p> <p>Der Wirkstoff liegt in zwei Dosierungen vor; Filmtabletten mit 15mg Trifluridine (α,α,α-trifluorothymidine), FTD und Filmtabletten mit 20mg FTD</p> <p>Kontrollgruppe: Das Behandlungsschema sowie Aussehen und Zusammensetzung bis auf den Wirkstoff der Tabletten entspricht dem der Interventionsgruppe.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primäres Zielkriterium: <u>Vergleich des Gesamtüberlebens (OS)</u> definiert als Zeit (in Monaten) vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Tod in der Interventionsgruppe mit der Kontrollgruppe.</p> <p>Sekundäre Zielkriterien: <u>Antitumoraler Effekt</u> Radiologische Beurteilung mittels der RECIST-Kriterien (Version 1.0 und 1.1). Dazu gehören folgende Messgrößen: Responserate: <ul style="list-style-type: none"> - Anteil der Patienten, die auf die Studienbehandlung ansprachen: Patienten mit vollständiger Remission (CR) und partieller Remission (PR). Krankheitskontrollrate (DCR): <ul style="list-style-type: none"> - Anteil der Patienten, die auf die Studienbehandlung ansprachen: Patienten mit vollständiger Remission (CR) und partieller Remission (PR) sowie Patienten mit stabiler Erkrankung (SD). Dauer des Gesamtansprechens: <ul style="list-style-type: none"> - Gesamtansprechen ist definiert als Zeit vom ersten Tag mit CR oder PR bis zum Fortschreiten der Erkrankung. - Vollständiges Ansprechen (CR) ist definiert als Zeit vom ersten Tag mit CR bis zum Fortschreiten der </p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Erkrankung.</p> <p>Dauer der stabilen Erkrankung</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zeit von der Gabe der ersten Studienmedikation bis zum Fortschreiten der Erkrankung. <p>Zeit bis zum Ansprechen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zeit von erster Gabe der Studienmedikation bis CR oder PR <p>Tumorschrumpfrate:</p> <ul style="list-style-type: none"> - $100 \cdot \frac{\text{Längster Durchmesser zum Zeitpunkt der Untersuchung} - \text{längster Durchmesser zum Zeitpunkt der vorherigen Untersuchung}}{\text{längster Durchmesser zum Zeitpunkt der vorherigen Untersuchung}}$ <p><u>Progressionsfreies Überleben (PFS):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Das PFS ist definiert als Zeit (in Monaten) vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum radiologisch bestätigten Fortschreiten der Erkrankung oder Tod jedweder Ursache. <p><u>Time to treatment failure (TTF):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Das PFS ist definiert als Zeit vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum radiologisch bestätigten Fortschreiten der Erkrankung oder Tod jedweder Ursache. <p>Weitere Endpunkte, die die Sicherheit betreffen, sind: Unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Reaktionen auf die Behandlung, Dosisvollständigkeit und Dosisintensität sowie Behandlungsbeschwerden.</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	keine
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Die Fallzahl wurde auf 162 Patienten mit 121 Todesfällen im Beobachtungszeitraum geschätzt. Zugrunde liegen dieser Schätzung folgende Annahmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Einseitiger Signifikanztest für OS Fehler 1. Art von 10% und einem Fehler 2. Art von 20% - Medianes Gesamtüberleben in der Behandlungsgruppe neun Monate, in der Placebogruppe sechs Monate

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Randomisierungsverhältnis 2:1
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Primäre Analyse von OS nach Erreichen des Zielkriteriums. Weitere ergänzende Analyse nach vollständiger Nachbeobachtung, diese wird als finale Analyse betrachtet. Keine geplanten oder durchgeführten Zwischenanalysen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Zentrale Randomisierung im Registrierungszentrum
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Stratifizierung nach Performance-Status (ECOG-PS 0 vs. 1/2).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Zufällige Zuteilung, die Studienzentren erhalten lediglich eine zufällig vergebene Medikamentennummer die keinen Rückschluss auf die Gruppenzuteilung zulässt.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Zentrale Randomisierung durch das Registrationszentrum.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) ja b) ja c) nein
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Menge und das Aussehen der Studienmedikation und des Placebos waren identisch.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Primärer Endpunkt: Das Gesamtüberleben wird mit einem stratifizierten Log-Rank-Test in der ITT-Population berechnet. Falls sich das Stratifizierungsmerkmal ECOG-PS (0 vs. 1/2) ändert, wird die auf dem CRF verzeichnete Ausprägung verwendet. Zur Sensitivitätsanalyse wird ein Modell ohne Stratifizierung sowie mit der tatsächlichen Medikation berechnet. Sekundäre Endpunkte: <u>Antitumoraler Effekt beinhaltet folgende Zielgrößen:</u> Responserate (RR):

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Responderate der Behandlungsgruppen wird berechnet und mit einem Exakten Test nach Fisher verglichen. Die Responderate wird ebenso für jeden Hintergrundfaktor berechnet und mit einem Exakten Test nach Fisher verglichen.</p> <p>Krankheitskontrollrate (DCR): Analog zur Analyse der RR.</p> <p>Dauer des Gesamtansprechens (DOR): Für jede Behandlungsgruppe werden zusammenfassende Statistiken erstellt. Statistischer Vergleich mittels t-Test.</p> <p>Dauer der stabilen Erkrankung: Analog zur Analyse des DOR</p> <p>Zeit bis zum Ansprechen: Analog zur Analyse des DOR</p> <p>Tumorschrumpfrate: Eine Wasserfallgraphik für die maximale Schrumpfung in jeder Behandlungsgruppe wird erstellt.</p> <p><u>Progressionsfreies Überleben (PFS):</u> Es werden jeweils zwei Messgrößen für PFS betrachtet: das PFS nach Einschätzung des Radiologen sowie das PFS nach Einschätzung des Prüfarztes.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vergleich der Behandlungsgruppen stratifiziert nach PS mit einem Log-Rank-Test. - Hazard-Raten eines Cox-Modells getrennt für die Behandlungsgruppe und ECOG-PS werden berechnet. - PFS-Kurven werden erstellt und das mediane PFS berechnet. - PFS-Kurven und medianes Überleben getrennt nach ECOG-PS (0 vs. 1/2) - Forest-Plot für die Konfidenzintervalle jedes Studienzentrums. <p><u>Zeit bis zum Therapieversagen (TTF):</u> Es werden jeweils zwei Messgrößen für die TTF betrachtet: die TTF nach Einschätzung des Radiologen sowie die TTF nach</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Einschätzung des Prüfarztes. <ul style="list-style-type: none"> - Hazardraten eines Cox-Modells getrennt nach Behandlungsgruppe und PS. - TTF-Kurven und mediane TTF werden berechnet. Zusätzlich wurden Analysen bezüglich der Sicherheit des Prüfmedikamentes vorgenommen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Primärer Endpunkt: <ul style="list-style-type: none"> - Hazard-Raten aller Kovariablen für Behandlung vs. Placebo und ECOG-PS (0 vs. 1/2) - Überlebenszeitkurven und Kaplan-Meier-Schätzer (KMS) zwischen den beiden Behandlungsgruppen getrennt nach ECOG-PS (0 vs. 1/2) - Hazard-Raten zwischen den Behandlungsgruppen - Überlebenszeitkurven und KMS für jede Behandlungsgruppe - Ein Forest-Plot für die Konfidenzintervalle der Hazard-Raten zwischen den Behandlungsgruppen für jedes Studienzentrum um die Vergleichbarkeit der Zentren zu bestätigen.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Trifluridin/Tipiracil+BSC vs. Placebo+BSC a) 114 / 58 b) 112 / 57 c) 112 / 57
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Je ein Patient pro Behandlungsgruppe wurde vom Prüfarzt ausgeschlossen, ein Patient in der Trifluridin/Tipiracil+BSC Gruppe stellte sich nach Randomisierung als ungeeignet heraus.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienaufnahme ab 25.08.2009 Datenschnitt für finale Analyse 13.04.2011

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Erreichen des geplanten Endes der Studie.

a: nach CONSORT 2010.

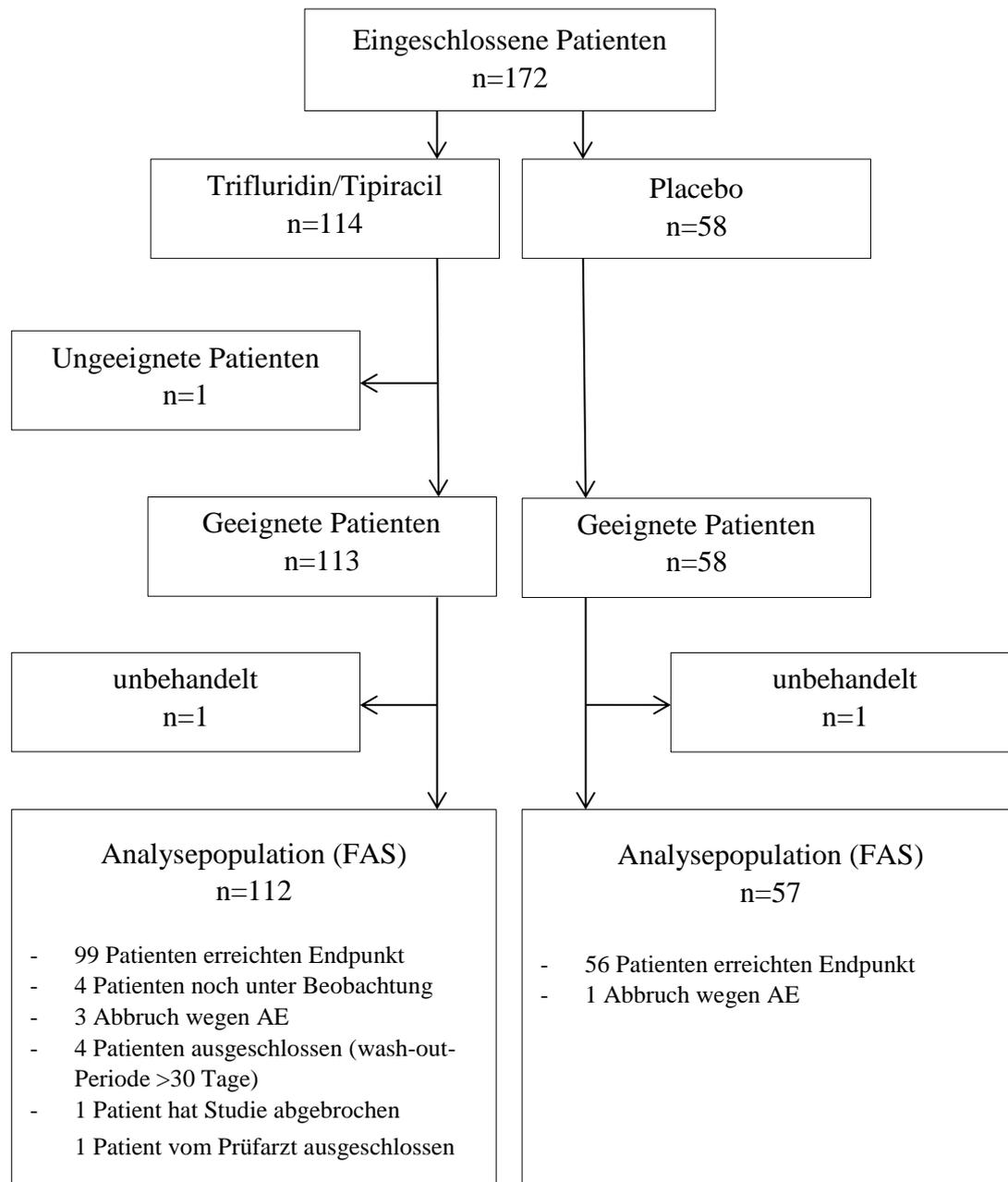


Abbildung 4-71 (Anhang): Patientenfluss für Studie J003

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-59 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie RECURSE

Studie: RECURSE

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
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	CSR RECURSE

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

 ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

 Es handelt sich um eine randomisierte kontrollierte Studie (CSR RECURSE).

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen** ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte anhand eines IWRS und es wurde ein zur Intervention passendes Placebo verwendet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte anhand eines IWRS und es wurde ein zur Intervention passendes Placebo verwendet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der obigen Kriterien wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: __ Gesamtüberleben __

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Das Ereignis Tod ist nicht von der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit beeinflussbar.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der oben genannten Kriterien wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als niedrig bewertet.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der oben genannten Kriterien wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als niedrig bewertet.

Endpunkt: __ Tumorbewertung

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der oben genannten Kriterien wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als niedrig bewertet.

Endpunkt: Zeit bis zum Therapieversagen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der oben genannten Kriterien wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als niedrig bewertet.

Endpunkt: Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥ 2

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der oben genannten Kriterien wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als niedrig bewertet.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der oben genannten Kriterien wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als niedrig bewertet.

Tabelle 4-60 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie J003

Studie: J003

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Placebo-Controlled, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Phase II Study of TAS-I02 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)	CSR J003

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

- ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien
- nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

 Es handelt sich um eine randomisierte kontrollierte Studie (CSR J003).

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

- ja** **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte zentral im Registrationszentrum und es wurde ein zur Intervention passendes Placebo verwendet.

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte zentral im Registrationszentrum und es wurde ein zur Intervention passendes Placebo verwendet.

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der obigen Kriterien wird das Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: __ Gesamtüberleben __

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie. Das Ereignis Tod ist nicht von der Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit beeinflussbar.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der oben genannten Kriterien wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als niedrig bewertet.

Endpunkt: Progressionsfreies Überleben

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der oben genannten Kriterien wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als niedrig bewertet.

Endpunkt: Tumorbewertung

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der oben genannten Kriterien wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als niedrig bewertet.

Endpunkt: Zeit bis zum Therapieversagen

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der oben genannten Kriterien wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als niedrig bewertet.

Endpunkt: Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥ 2

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der oben genannten Kriterien wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als niedrig bewertet.

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine doppelblinde Studie.

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Aufgrund der oben genannten Kriterien wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt als niedrig bewertet.
