

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

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

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

Servier Deutschland GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 30.03.2020

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	24
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	27
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	29

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-8: Zusatznutzen nach Endpunkt .....	21
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	27
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	28

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Ausmaß des Zusatznutzens von Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC auf Endpunktebene (ITT-Population) für Wirksamkeitsendpunkte .....	16
Abbildung 2: Ausmaß des Zusatznutzens von Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC auf Endpunktebene (ITT-Population) für unerwünschte Ereignisse .....	17
Abbildung 3: Ausmaß des Zusatznutzens von Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC auf Endpunktebene (ITT-Population) für binäre Ereignisse.....	18

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
5-FU	5-Fluorouracil
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BSC	Best Supportive Care
CYP	Cytochrom P450
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DNA	Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid)
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor (epidermal growth factor receptor)
FTY	5-Trifluoromethyluracil
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ITT	Intention To Treat
KRAS	Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog
mKRK	Metastasiertes kolorektales Karzinom
RAS	Rat sarcoma (G-Protein Ras)
RMP	Risk-Management-Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
TS	Thymidilat-Synthase
UICC	Union International Contre le Cancer
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (vascular endothelial growth factor)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

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

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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

*Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)*

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Lonsurf<sup>®</sup> ist eine oral anzuwendende Kombination aus den Wirkstoffen Trifluridin und Tipiracil und wird als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten (im Folgenden als Patienten benannt) mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mKRRK), die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind, angewendet. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen.

Unter Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil zeigt sich u. a. eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verlängerung der Lebensdauer bei moderatem und beherrschbarem Nebenwirkungsprofil.

Trifluridin ist ein antineoplastischer Wirkstoff aus der Gruppe der Antimetabolite, der sich in seinem Wirkmechanismus von den klassischen Fluoropyrimidinen unterscheidet: Seine Struktur ähnelt der des natürlichen DNA-Bausteins Thymidin. In der Zelle wird Trifluridin zu einem Nukleotid-Analogon metabolisiert und anstelle des natürlichen Bausteins direkt in die DNA eingebaut. Durch den Fehleinbau werden DNA-Strangbrüche verursacht; die weitere Zellproliferation und das Tumorwachstum werden verhindert. Tipiracil hemmt den Abbau von Trifluridin und hält damit die therapeutisch wirksame Konzentration von Trifluridin aufrecht.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für Patienten mKRR, welche alle initialen Therapiemöglichkeiten bereits ausgeschöpft hatten, standen vor der Einführung von Trifluridin/Tipiracil lediglich die Teilnahme an klinischen Studien oder Best Supportive Care (BSC) zur Verfügung.

Der neuartige Wirkmechanismus von Trifluridin/Tipiracil erklärt seine patientenrelevante klinische Effektivität bei bislang therapierefraktären Patienten (inkl. 5-Fluoropyrimidin-Vortherapie).

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
Lonsurf <sup>®</sup> wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (KRK), die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen.	25.04.2016	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor; KRK: Kolorektales Karzinom; VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Lonsurf® wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, die bereits mit mindestens zwei systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt worden sind.	03.09.2019

## 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

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

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.

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

Lonsurf<sup>®</sup> wird als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mKRR angewendet, die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen.

Ein Beratungsgespräch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) fand am 02.12.2015 unter der Vorgangsnummer 2015-B-134 gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) statt, bei dem als zVT für das vorliegende Anwendungsgebiet „Best Supportive Care“ (BSC) benannt wurde. Dabei geht der G-BA davon aus, dass in diesem fortgeschrittenen Behandlungsstadium die derzeit empfohlenen und zugelassenen Standardtherapien bereits ausgeschöpft wurden und weitere anti-neoplastische Therapien nicht regelhaft infrage kommen. Als BSC wird die Therapie mit ausschließlich palliative Zielsetzung verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Seit Abschluss des Verfahrens zur Nutzenbewertung von Trifluridin/Tipiracil am 02.02.2017 (Vorgangsnummer 2016-08-15-D-252) und damit der Bestätigung der zVT hat sich der

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Therapiestandard für vorbehandeltes mKRRK nicht geändert. Für diese mehrfach vorbehandelten Patienten kommen gemäß der aktuell gültigen deutschen S3-Leitlinie und der Leitlinie der DGHO nach Durchlaufen aller in Deutschland verfügbaren Therapieoptionen (inkl. Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierter Chemotherapien sowie Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Therapien) neben Trifluridin/Tipiracil weiterhin nur BSC oder die Teilnahme an klinischen Studien in Frage. Seit der Marktrücknahme von Regorafenib steht in Deutschland keine Therapiealternative zur Verfügung. Servier zieht daher auch im vorliegenden Dossier die vom G-BA festgelegte zVT zur Nutzenbewertung von Trifluridin/Tipiracil heran und legt Daten aus den beiden randomisierten kontrollierten Phase-III-Studien RE COURSE und TERRA sowie der Phase-IV-Studie TALLISUR gegenüber dieser zVT vor.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Zur Ableitung des Zusatznutzens wurden die beiden doppelblinden, placebokontrollierten Studien RECURSE und TERRA sowie unterstützend die nicht randomisierte vergleichende Phase-IV-Studie TALLISUR herangezogen, welche den deutschen Versorgungsalltag widerspiegelt.

Im Folgenden sind für die Studien RECURSE und TERRA die Ergebnisse der Meta-Analyse dargestellt. Im Fall heterogener Datenlage wurden die Ergebnisse der Einzelstudien betrachtet. In der Studie TALLISUR war ein Vergleich der Therapiearme mithilfe eines Effektmaßes aufgrund der ungleichmäßigen Verteilung der Patienten nicht möglich.

### Mortalität

- Für das **Gesamtüberleben** zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung in den Studien RECURSE und TERRA:
  - Statistisch signifikante Reduktion des Risikos für Tod um mehr als 30%
  - Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um mehr als zwei Monate im Vergleich zu Placebo+BSC (RECURSE: 7,2 vs. 5,2 Monate; TERRA: 8,0 vs. 4,4 Monate)
- In der Studie TALLISUR zeigte sich ein vergleichbares, medianes Gesamtüberleben von 6,9 Monaten im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm im Vergleich zu 4,7 Monaten im BSC-Arm.

### Morbidität

- Für das **progressionsfreie Überleben** zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Behandlung in den Einzelstudien RECURSE und TERRA. Das Risiko für Progression oder Tod war unter Trifluridin/Tipiracil um 52% reduziert.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

- Das Ergebnis für die **Gesamtansprechrates** in den Einzelstudien RECOURSE und TERRA war nicht signifikant und konsistent mit dem in der TALLISUR.
- Für die **Krankheitskontrollrate** zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC; die Ergebnisse der Studie TALLISUR waren hiermit konsistent.
- Für die **Zeit bis zum Therapieversagen** zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber dem Vergleichsarm mit einem reduzierten Risiko für eine Progression, einem Therapieabbruch oder Tod um 51%.
- Für den **Gesundheitszustand** gemessen an der **Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS  $\geq 2$**  zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Trifluridin/Tipiracil+BSC durch eine Reduktion des Risikos für die Verschlechterung des physischen Zustands um 27%. Diese Ergebnisse waren mit denen in der Studie TALLISUR konsistent.
- Der **Gesundheitszustand** gemessen am **EQ-5D-VAS** wurde anhand der grafischen Darstellung der mittleren Veränderung im Trifluridin/Tipiracil-Arm in der Studie TALLISUR gezeigt, wobei die Verlaufskurve zu keinem Zeitpunkt die Irrelevanzschwellen von  $\pm 10$  Punkten über- oder unterschritt. Der patientenberichtete Gesundheitszustand bleibt also während der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil erhalten.
- Bei der **Krankheitssymptomatik**, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 in der Studie TALLISUR, über- oder unterschritten die Verlaufskurven der mittleren Veränderung der MMRM-Scores zu keinem Zeitpunkt mit aussagekräftigen Patientenzahlen die Irrelevanzschwellen von  $\pm 10$  Punkten. Die einzige Ausnahme stellt Dyspnoe dar, da in diesem Fall der MMRM-Score im Zyklus 4 minimal die obere Irrelevanzschwelle überschreitet, anschließend jedoch wieder absinkt.

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

- Die mittlere Veränderung der **gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)**, dargestellt als Verlaufskurven über- oder unterschritten bis Zyklus 4 mit aussagekräftigen Patientenzahlen zu keinem Zeitpunkt die Irrelevanzschwellen von  $\pm 10$  Punkten in der Studie TALLISUR. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität bleibt also während der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil erhalten.

**Sicherheit und Verträglichkeit**

- Hinsichtlich der **unerwünschten Ereignisse (UE)** zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede sowohl zugunsten als auch zuungunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC. Das Sicherheitsprofil von Trifluridin/Tipiracil+BSC war in allen drei Studien konsistent

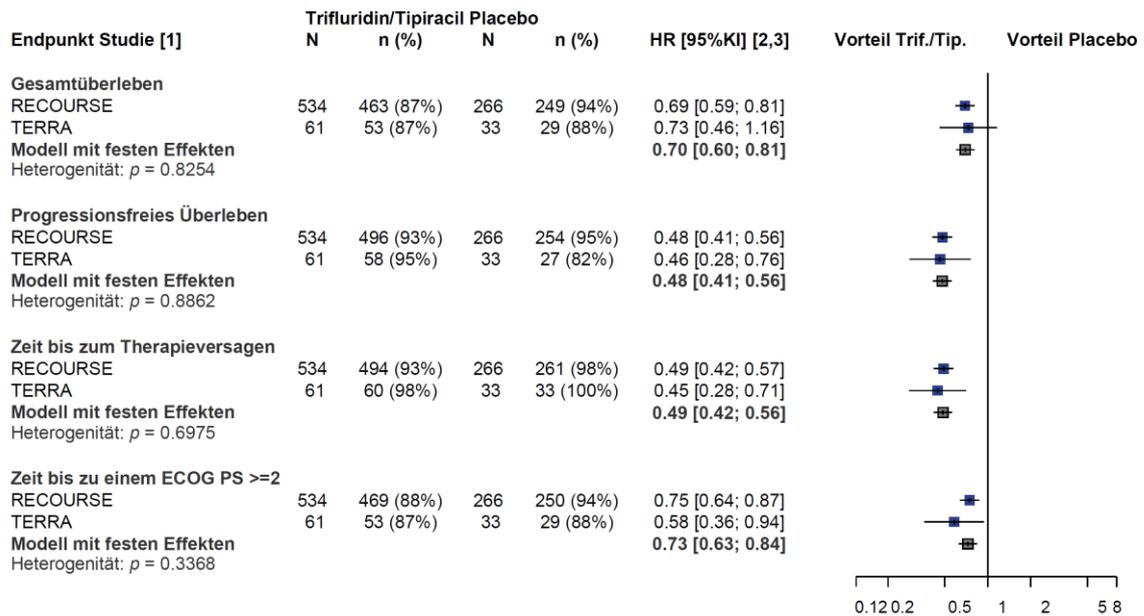
---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

und die Behandlung wurde von den bereits stark vorbehandelten Patienten insgesamt gut toleriert.

- Statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Therapie mit Trifluridin/Tipiracil+BSC zeigten sich für die **Zeit bis zum ersten schweren UE (SUE)** und der **Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund eines UE**. Auch in der TALLISUR zeigte sich eine geringere Inzidenz an SUE im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm im Vergleich zu BSC.
- Hinsichtlich der Endpunkte **Zeit bis zum ersten UE, Zeit bis zum ersten UE vom CTCAE-Grad 1-2 bzw. CTCAE-Grad  $\geq 3$**  sowie **Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse** (infektionsbedingte UE, gastrointestinale Erkrankungen, hämatologische Störungen und Ermüdung) zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zuungunsten der Therapie mit Trifluridin/Tipiracil+BSC. Der Unterschied in der Zeit bis zum ersten UE vom CTCAE-Grad  $\geq 3$  beruht v. a. auf dem früheren Auftreten von Ereignissen im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems sowie der SOC Untersuchungen in der Studie RECURSE, die primär als Labormesswert erhoben werden. Dem gegenüber stehen statistisch signifikante Vorteile für Trifluridin/Tipiracil+BSC hinsichtlich der SOC Gefäßerkrankungen. In den Studien TERRA und TALLISUR zeigten sich hinsichtlich UE vom CTCAE-Grad  $\geq 3$  keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Weiterhin scheinen die aufgetretenen UE im Zusammenhang mit gastrointestinalen Erkrankungen von nicht schwerer Ausprägung zu sein, da sich in der Studie TERRA ein statistisch signifikanter Vorteil für Trifluridin/Tipiracil+BSC für häufige UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  in der SOC Gastrointestinale Störungen zeigte.
- Keine Unterschiede zwischen Interventions- und Vergleichsarm konnten für die Endpunkte **Zeit bis zum ersten UE im Zusammenhang mit Dyspnoe, hepatobiliären Auffälligkeiten und renalen Auffälligkeiten** festgestellt werden.

Metaanalyse (Modell mit festen Effekten) für Wirksamkeitsendpunkte



[1] Basierend auf der labelkonformen Teilpopulation der ITT-Population der Studie TERRA (Stichtag: Februar 2016) und der ITT-Population der Studie RECOURSE (Stichtag: Oktober 2014)

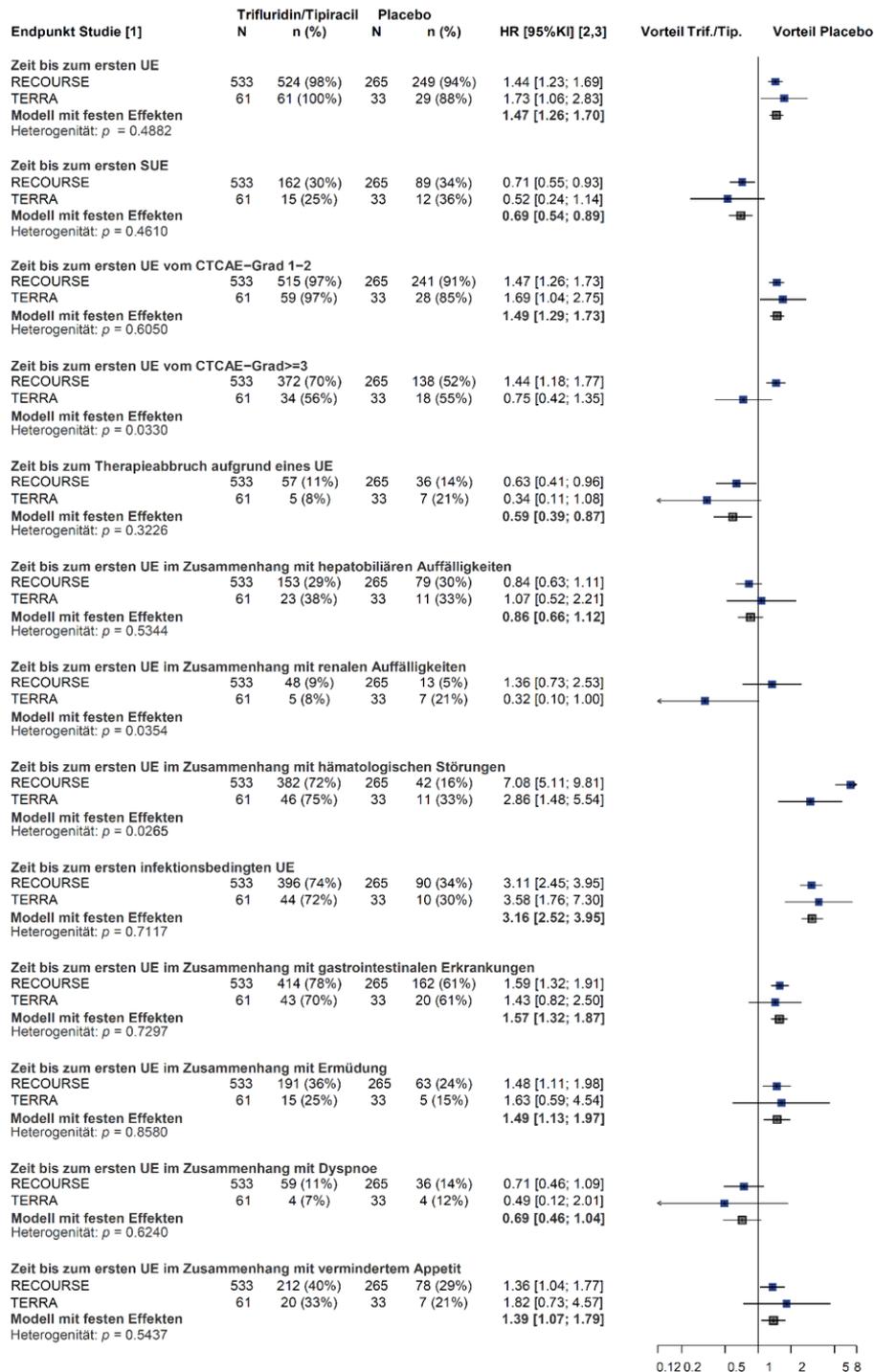
[2] Knapp-Hartung-Methode

[3] Stratifiziert nach KRAS-Status

Hinweis: Heterogenitätsschätzungen mit der Paule-Mandel-Methode

Abbildung 1: Ausmaß des Zusatznutzens von Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC auf Endpunktebene (ITT-Population) für Wirksamkeitsendpunkte

Metaanalyse (Modell mit festen Effekten) für unerwünschte Ereignisse



[1] Basierend auf der labelkonformen Teilpopulation der AT-Population der Studie TERRA (Stichtag: Dezember 2015) und der AT-Population der Studie RECOURSE (Stichtag: Oktober 2014)

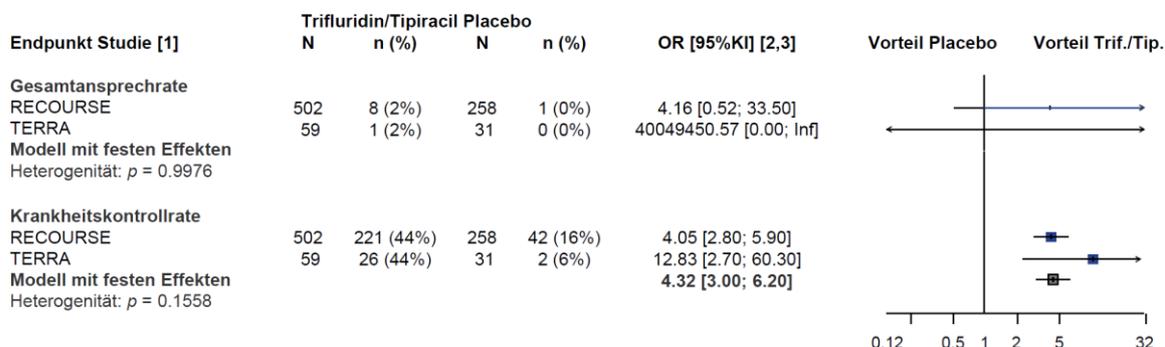
[2] Knapp-Hartung-Methode

[3] Stratifiziert nach KRAS-Status

Hinweis: Heterogenitätsschätzungen mit der Paule-Mandel-Methode

Abbildung 2: Ausmaß des Zusatznutzens von Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC auf Endpunktebene (ITT-Population) für unerwünschte Ereignisse

Metaanalyse (Modell mit festen Effekten) für binäre Ereignisse



[1] Basierend auf der labelkonformen Teilpopulation der TR-Population der Studie TERRA (Stichtag: Februar 2016) und der TR-Population der Studie RECOURSE (Stichtag: Oktober 2014)

[2] Knapp-Hartung-Methode

[3] Keine Stratifizierung

Hinweis: Heterogenitätsschätzungen mit der Paule-Mandel-Methode

Abbildung 3: Ausmaß des Zusatznutzens von Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC auf Endpunktebene (ITT-Population) für binäre Ereignisse

Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

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

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

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Das 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. Viele Karzinome werden erst in einem relativ späten Stadium diagnostiziert, ca. 25% sogar erst im weit fortgeschrittenen Stadium IV. 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.

Trifluridin/Tipiracil konnte im Rahmen der frühen Nutzenbewertung (Vorgangsnummer 2016-08-15-D-252) für Patienten ohne evidenzbasierte Therapieoption, eine zuvor nicht erreichte Überlebenszeitverlängerung zeigen. Trifluridin/Tipiracil wird von den aktuellen deutschen Leitlinien für Patienten empfohlen, welche alle verfügbaren Therapien durchlaufen haben, oder für diese nicht geeignet waren, und zählt mittlerweile in der Indikation mKRR zum Therapiestandard.

Mit seinem Beschluss zur Nutzenbewertung von Trifluridin/Tipiracil sprach der G-BA am 02.02.2017 Trifluridin/Tipiracil einen Zusatznutzen gegenüber der zVT BSC zu, befristete den Beschluss jedoch aufgrund fehlender Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Das vorliegende Dossier stellt den medizinischen Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil in der oben genannten Zielpopulation gegenüber der zVT BSC auf Basis weiterer Evidenz dar, um die vom G-BA geforderte Neubewertung zu ermöglichen.

Aufgrund der Möglichkeit die beiden Studien RECURSE und TERRA metaanalytisch auszuwerten, konnte für nicht verzerrte Endpunkte ein Zusatznutzen abgeleitet werden.

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. Aufgrund des statistisch signifikanten Vorteils zugunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC in diesem fortgeschrittenen Erkrankungsstadium ergibt sich ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen**.

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. Aufgrund des statistisch signifikanten Vorteils zugunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC ergibt sich ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen**.

Für Patienten mit einem mKRR kommen neben Trifluridin/Tipiracil als Therapiealternative lediglich palliative Maßnahmen in Betracht, die primär eine Verbesserung des Überlebens und den Erhalt der Lebensqualität zum Ziel haben. Für diese Patienten ist die Stabilisierung der

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Erkrankung von hoher Relevanz. Aufgrund des statistisch signifikanten Vorteils zugunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC bei der **Krankheitskontrollrate** ergibt sich ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen**.

Ein Versagen der Therapie ist häufig verbunden mit einem Auftreten eines Progresses und damit Verschlechterung der Krankheit bzw. Verkürzung des Gesamtüberlebens, weshalb der Endpunkt **Zeit bis zum Therapieversagen** eine patientenrelevante Kenngröße darstellt. Aufgrund des statistisch signifikanten Vorteils zugunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC ergibt sich ein **Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen**.

Die Betrachtung des **Gesundheitszustands** auf Basis des ECOG-PS zeigt, 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  $\geq 2$  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. Aufgrund des statistisch signifikanten Vorteils zugunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC ergibt sich ein **Beleg für einen geringen Zusatznutzen**.

Unerwünschte Wirkungen einer Therapie können den Patienten physisch und psychisch belasten und somit zu einer Verschlechterung der Lebensqualität führen. Generell ist anzumerken, dass im Kontext eines Vergleichs einer aktiven Substanz mit Placebo mit höheren UE-Raten für die aktive Substanz zu rechnen ist. Dennoch zeigte sich hinsichtlich der **Zeit bis zum ersten SUE** und der **Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund eines UE** statistisch signifikante Vorteile für die Therapie mit Trifluridin/Tipiracil+BSC. Es ergibt sich somit ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Für die Endpunkte **Zeit bis zum ersten UE**, **Zeit bis zum ersten UE vom CTCAE-Grad 1-2 bzw. CTCAE-Grad  $\geq 3$**  sowie **Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse (infektionsbedingte UE, gastrointestinale Erkrankungen, hämatologische Störungen und Ermüdung)** ergibt sich aufgrund des statistisch signifikanten Behandlungsunterschieds zuungunsten der Therapie mit Trifluridin/Tipiracil+BSC ein **Beleg für einen geringeren Nutzen**.

Für die Endpunkte **Zeit bis zum ersten UE von besonderem Interesse (hepatobiliäre Auffälligkeiten, renale Auffälligkeiten und Dyspnoe)** zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich somit **kein Zusatznutzen** für die Therapie mit Trifluridin/Tipiracil+BSC. Der Endpunkt **Zeit bis zum ersten UE im Zusammenhang mit vermindertem Appetit** zeigte zwar einen statistisch signifikanten Behandlungsunterschied zuungunsten der Trifluridin/Tipiracil+BSC-Therapie. Aufgrund des geringfügigen Effekts wird aber insgesamt kein geringerer Nutzen bzw. **kein Zusatznutzen** abgeleitet.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In der Zusammenschau sind die vorliegenden UEs bei einem wirksamen antineoplastischen Medikament jedoch zu erwarten und können daher gezielt beobachtet und frühzeitig behandelt werden.

Es liegen Daten zum Gesundheitszustand, zur Krankheitssymptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus weiteren Untersuchungen im Rahmen der Studie TALLISUR vor. Diese zeigen einen Erhalt der Lebensqualität unter der Therapie mit Trifluridin/Tipiracil. Dies unterstreicht und stärkt die Relevanz der positiven Effekte im Gesamtüberleben.

Die Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen nach Endpunkt sind in Tabelle 1-8 zusammengefasst.

Tabelle 1-8: Zusatznutzen nach Endpunkt

<b>Endpunkt</b>	<b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b>
<b>Mortalität</b>	
Gesamtüberleben	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
<b>Mortalität/Morbidität</b>	
Progressionsfreies Überleben	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
<b>Morbidität</b>	
Gesamtansprechrates	Kein Zusatznutzen
Krankheitskontrollrate	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Dauer des Ansprechens	Kein Zusatznutzen
Zeit bis zum Therapieversagen	Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen
Gesundheitszustand (Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS $\geq$ 2)	Beleg für einen geringen Zusatznutzen
<b>Verträglichkeit/unerwünschte Ereignisse</b>	
UE	Beleg für einen geringeren Nutzen, Ausmaß beträchtlich
SUE	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
UE vom CTCAE-Grad 1-2	Beleg für einen geringeren Nutzen, Ausmaß beträchtlich
UE vom CTCAE-Grad $\geq$ 3	Hinweis auf einen geringeren Nutzen, Ausmaß nicht quantifizierbar
Therapieabbruch aufgrund eines UE	Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
UE im Zusammenhang mit hepatobiliären Auffälligkeiten	Kein Zusatznutzen

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Endpunkt</b>	<b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b>
UE im Zusammenhang mit renalen Auffälligkeiten	Kein Zusatznutzen
UE im Zusammenhang mit hämatologischen Störungen	Hinweis auf einen geringeren Nutzen, Ausmaß beträchtlich
Infektionsbedingte UE	Beleg für einen geringeren Nutzen, Ausmaß beträchtlich
UE im Zusammenhang mit gastrointestinalen Störungen	Beleg für einen geringeren Nutzen, Ausmaß beträchtlich
UE im Zusammenhang mit Ermüdung	Beleg für einen geringeren Nutzen, Ausmaß gering
UE im Zusammenhang mit Dyspnoe	Kein Zusatznutzen
UE im Zusammenhang mit vermindertem Appetit	Kein Zusatznutzen
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ C30) und gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ C30)</b>	Es zeigt sich ein Erhalt der Lebensqualität unter der Therapie mit Trifluridin/Tipiracil. Dies unterstreicht und stärkt die Relevanz der positiven Effekte im Gesamtüberleben.
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis	

Trifluridin/Tipiracil+BSC führt gegenüber der zVT BSC zu einer moderaten Verlängerung der Überlebensdauer und damit zu einer nachhaltigen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund der palliativen Behandlungssituation zu sehen, in der eine Heilung nicht mehr möglich ist.

Den erheblichen Nutzenaspekten in den Endpunkten zum Gesamtüberleben, PFS, der Krankheitskontrollrate, der Zeit bis zum Therapieversagen und dem Gesundheitszustand (Zeit bis zum Erreichen eines ECOG PS $\geq$ 2) stehen die für eine wirksame antineoplastische Therapie zu erwartenden Schadensaspekte entgegen. Bei der Bewertung des Verträglichkeitsprofils von Trifluridin/Tipiracil ist zu beachten, dass hier die Verträglichkeit eines aktiven, hochwirksamen onkologischen Wirkstoffes mit einer Placebo-Behandlung verglichen wird. Eine Placebo-Behandlung enthält keinen aktiven Wirkstoff, womit auch keine Arzneimittel-assoziierten Nebenwirkungen zu erwarten sind. Das Abwägen von etwaigen Nachteilen gegenüber Placebo in der Verträglichkeit mit den Vorteilen gegenüber Placebo in der Wirksamkeit ist entsprechend von ganz besonderer Bedeutung. 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+BSC gegenüber Placebo+BSC in der vorliegenden Indikation ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

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

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

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

Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf<sup>®</sup>) ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit mKRR (UICC-Stadium IV), welche bereits mit verfügbaren Therapien (wie Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierten Chemotherapien, Anti-VEGF-Therapeutika und anti-EGFR-Therapeutika) behandelt wurden oder für diese nicht geeignet sind.

Darmkrebs ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters und tritt überwiegend nach dem 50. Lebensjahr auf. Es handelt sich beim kolorektalen Karzinom um die zweithäufigste Krebsform bei Frauen und die dritthäufigste Krebsform bei Männern in Deutschland.

Da Darmkrebs im Frühstadium keine oder nur unspezifische Symptome hervorruft, werden viele Karzinome erst in einem relativ späten Stadium mit Fernmetastasen diagnostiziert. Darüber hinaus entwickeln etwa die Hälfte der Patienten, die in einem früheren Stadium diagnostiziert wurden, im Verlauf ihrer Erkrankung Metastasen, was zu der relativ hohen Sterblichkeit des kolorektalen Karzinoms beiträgt. Im metastasierten Stadium ist nur bei einer kleinen Subgruppe der Erkrankten eine operative Entfernung des Primärtumors samt allen Metastasen und damit eine Heilung möglich. Bei der Mehrzahl dieser Patienten gilt die Erkrankung als unheilbar. Die Behandlung verfolgt dann einen palliativen Therapieansatz.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Für die Behandlung von Patienten im UICC-Stadium IV der Erkrankung (mKRR) stehen verschiedene Therapiemöglichkeiten mit unterschiedlichen Wirkmechanismen zur Verfügung.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Für die Mehrheit der Patienten im metastasierten Krankheitsstadium kommt eine potentiell kurative Resektion nicht in Frage, so dass hier die Therapie eine palliative Zielsetzung verfolgt.

Als Mittel der ersten Wahl gelten bei Patienten, die für eine intensive Chemotherapie geeignet sind, eine Zweifachkombination aus einem Fluoropyrimidin (5-FU mit Folsäure oder Capecitabin) mit Irinotecan oder Oxaliplatin oder eine Dreifachkombination aus einem Fluoropyrimidin mit Irinotecan und Oxaliplatin, sowie abhängig vom Mutationsstatus der RAS-Gene gegebenenfalls die Hinzunahme eines monoklonalen Antikörpers. Für Patienten, deren Erkrankung nach einer Erstlinientherapie fortschreitet, erfolgt die weitere Behandlung individualisiert in Abhängigkeit von der Vorbehandlung, dem Therapieziel und dem RAS-Mutationsstatus. Für Patienten ohne evidenzbasierte Therapieoption galt vor der Einführung von Trifluridin/Tipiracil 2016, dass nur noch die Teilnahme an klinischen Studien oder aber BSC als Behandlungsalternativen zur Verfügung standen. Trifluridin/Tipiracil zählt mittlerweile in der Indikation mKRRK zum Therapiestandard im Indikationsgebiet und wird von den aktuellen deutschen Leitlinien empfohlen. Das vorliegende Dossier stellt den medizinischen Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil in der oben genannten Zielpopulation gegenüber der zVT BSC auf Basis weiterer Evidenz dar, um die vom G-BA geforderte Neubewertung zu ermöglichen.

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

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Metastasiertes kolorektales Karzinom	6.454
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

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

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Metastasiertes kolorektales Karzinom	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, 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	6.454
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor Rezeptor; VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor</p>				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Metastasiertes kolorektales Karzinom	40.435,33 – 47.370,38
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

*Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

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

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

### Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Lonsurf® sollte nur von Ärzten verschrieben werden, die Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien haben.

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

Die Dosierung wird anhand der Körperoberfläche berechnet. Die Dosierung muss auf den am nächsten gelegenen 5 mg-Schritt gerundet werden. Die Dosierung darf 80 mg/Dosis nicht überschreiten. Wenn eine Dosis versäumt oder ausgelassen wurde, darf der Patient die versäumte Dosis nicht nachholen.

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

Die Fach- und Gebrauchsinformation von Lonsurf® enthält Empfehlungen für die Unterbrechung und Wiederaufnahme der Behandlung sowie individuelle Dosisanpassungen, die je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit nötig werden können.

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

Eine Anpassung der Anfangsdosis wird bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung nicht empfohlen. Die Anwendung bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung wird nicht empfohlen, da bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung zu Behandlungsbeginn eine erhöhte Inzidenz von Hyperbilirubinämie Grad 3 und 4 beobachtet wurde, allerdings auf Basis sehr limitierter Daten.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Eine Anpassung der Anfangsdosis bei Patienten  $\geq 65$  Jahre oder aufgrund der ethnischen Herkunft des Patienten ist nicht erforderlich. Über die Anwendung von Lonsurf<sup>®</sup> bei diesen Patienten liegen nur begrenzt Daten vor.

**Wechselwirkungen**

In vitro-Studien zufolge inhibieren Tipiracil-Hydrochlorid, Trifluridin oder dessen Abbauprodukt 5-Trifluoromethyluracil (FTY) nicht die Aktivität menschlicher Cytochrom P450 (CYP)-Isoformen. Trifluridin und FTY zeigten außerdem keine induzierende Wirkung auf menschliche CYP-Isoformen.

Vorsicht ist geboten bei der gleichzeitigen Anwendung folgender Arzneimittel:

- Substanzen, die mit den Nukleosidtransportern Concentrative Nucleotide Transporter 1, Equilibrative Nucleoside Transporter (ENT) 1 und ENT2 interagieren
- Substanzen, die den organischen Kationentransporter 2 oder Multidrug and Toxin Extrusion Member 1 inhibieren
- Substrate der humanen Thymidin-Kinase, wie z. B. Zidovudin

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

**Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

Frauen sollen während der Einnahme von Lonsurf<sup>®</sup> und bis zu 6 Monate nach Behandlungsende eine Schwangerschaft vermeiden. Daher müssen Frauen im gebärfähigen Alter sehr zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden während sie Lonsurf<sup>®</sup> einnehmen und bis zu 6 Monate nach Behandlungsende. Männer mit einer Partnerin im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Lonsurf<sup>®</sup> und bis zu 6 Monate nach Behandlungsende zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden.

Lonsurf<sup>®</sup> darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Lonsurf<sup>®</sup> aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist. Das Stillen soll während der Behandlung mit Lonsurf<sup>®</sup> unterbrochen werden.

**Bedingungen oder Einschränkungen**

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

**Informationen zum Risk Management Plan**

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

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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