Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®)

Servier Deutschland GmbH

Modul 3 A

Monotherapie mit Trifluridin/Tipiracil zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind.

Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin-und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen

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

Inhaltsverzeichnis

		Seite
Tabellenv	verzeichnis	3
Abbildun	gsverzeichnis	5
Abkürzuı	ngsverzeichnis	6
3.1 B	estimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1		
3.1.2	Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.3	Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	11
3.1.4	Referenzliste für Abschnitt 3.1	11
3.2 A	nzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	12
3.2.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	12
3.2.2	Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	17
3.2.3	Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	21
3.2.4	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	26
3.2.5	Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem	
	Zusatznutzen	31
3.2.6	Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	32
3.2.7	Referenzliste für Abschnitt 3.2	
3.3 K	osten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	38
	Angaben zur Behandlungsdauer	
3.3.2		
	zweckmäßige Vergleichstherapie	41
3.3.3		
	Vergleichstherapie	
3.3.4	Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	47
3.3.5		
3.3.6	Angaben zu Versorgungsanteilen	51
3.3.7	Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	54
3.3.8	<u> </u>	
3.4 A	nforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	57
3.4.1	Anforderungen aus der Fachinformation	
3.4.2	Bedingungen für das Inverkehrbringen	62
3.4.3	Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz	
	des Arzneimittels	62
3.4.4	Informationen zum Risk-Management-Plan	
3.4.5	Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	
	Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	
	Referenzliste für Abschnitt 3.4.	
	ngaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen	- 7
	ewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b	
	atz 5 SGB V	68
	Referenzliste für Abschnitt 3.5	70

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation des Kolorektalkarzinoms	14
Tabelle 3-2: Stadieneinteilung des kolorektalen Karzinoms nach UICC auf Grundlage der TNM-Klassifikation	
Tabelle 3-3: Chemotherapie-Regime	20
Tabelle 3-4: Übersicht über wichtige epidemiologische Maßzahlen für Deutschland (ICD-10-Diagnoseziffern C18–C20)	
Tabelle 3-5: Geschlechtsspezifische rohe Inzidenzrate und rohe 5-Jahres-Prävalenz für das Kolorektalkarzinom	25
Tabelle 3-6: Prognose der Inzidenz und Prävalenz des Kolorektalkarzinoms	26
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	27
Tabelle 3-8: Berücksichtigung medikamentöser Therapien	29
Tabelle 3-9: Herleitung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation auf Basis von GKV-Routinedaten	31
Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	32
Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	39
Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	40
Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	41
Tabelle 3-14: Berechnung der Anfangsdosis gemäß Körperoberfläche	43
Tabelle 3-15: Durchschnittliche Körperoberfläche (nicht geschlechtsspezifisch sowie nach Frauen und Männern getrennt)	44
Tabelle 3-16: Übersicht über den durchschnittlichen Jahresverbrauch (geschlechterübergreifend sowie nach Frauen und Männern getrennt)	45
Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	46
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	47
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	49
Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)	50

Tabelle 3-22: Berechnung der Jahrestherapiekosten pro Patient für Trifluridin/Tipiracil	<i>~</i> 1
(Lonsurf®)	51
Behandlungsdauer der RECOURSE-Studienpatienten von 12,7 Wochen (35 Behandlungstage)	53
Tabelle 3-24: Berechnung der Anfangsdosis nach der Körperoberfläche	58
Tabelle 3-25: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	63
Tabelle 3-26: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung	64
Tabelle 3-27: Laufende und geplante Studien des Pharmakovigilanzplans nach Zulassung	65
Tabelle 3-28: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Gliederung in Dickdarm (Kolon) und Mastdarm (Rektum) mit Angabe der Karzinomhäufigkeit in den verschiedenen Darmabschnitten	13
Abbildung 3-2: Ziel-orientierter Therapie-Algorithmus der DGHO für das metastasierte Kolonkarzinom (Stadium IV)	18
Abbildung 3-3: Ziel-orientierter Therapie-Algorithmus der DGHO für das metastasierte Rektumkarzinom (Stadium IV)	19
Abbildung 3-4: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten (oben) und absolute Zahl an Neuerkrankungs- und Sterbefällen (unten), nach Geschlecht, ICD-10 C18-C20, Deutschland 1999-2016/2017 und Prognose bis 2020 (Robert Koch-Institut, 2019)	24

Abkürzungsverzeichnis

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

Abkürzung	Bedeutung			
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase			
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems			
IU	International Unit			
KOF	Körperoberfläche			
KRK	Kolorektales Karzinom			
KM6-Statistik	Anzahl der Versicherten in der GKV			
LV	Leucovorin			
MATE1	Multidrug and toxin extrusion protein 1			
mKRK	Metastasiertes kolorektales Karzinom			
OCT2	Organic Cation Transporter 2			
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel			
PK	Pharmakokinetik			
PZN	Pharmazentralnummer			
RAS	Rat Sarcoma-Protoonkogen			
RKI	Robert Koch-Institut			
SGB	Sozialgesetzbuch			
TNM	Tumor, Nodi lymphatici, Metastasen			
UICC	Union Internationale Contre le Cancer			
ULN	Oberer Normalwert (upper limit of normal)			
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (vascular endothelial growth factor)			
VEGFR	VEGF-Rezeptor			
XELOX	Xeloda®+Oxaliplatin			
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten			
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie			

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) 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 (Servier Deutschland GmbH, 2019) (EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor).

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

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Am 15.08.2016 wurde bereits ein Verfahren zur Nutzenbewertung von Trifluridin/Tipiracil beim G-BA begonnen, wobei mit Erscheinen des Beschlusses und der Tragenden Gründe am 02.02.2017 ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für Trifluridin/Tipiracil gegenüber der zVT ausgesprochen wurde. Der G-BA befristete diesen Beschluss jedoch bis zum 01.04.2020. Das vorliegende Dossier stellt die Wiedereinreichung nach Befristung dar, in der Servier die Auflagen dieser Befristung des G-BA berücksichtigt.

Ein Beratungsgespräch zur zVT fand am 02.12.2015 unter der Vorgangsnummer 2015-B-134 gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung beim G-BA statt, bei dem als zVT für das vorliegende Anwendungsgebiet "Best Supportive Care" benannt wurde (G-BA, 2015). Dieser Festlegung des G-BA wird gefolgt.

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 Therapiestandard für vorbehandeltes metastasiertes kolorektales Karzinom nicht geändert. Für diese mehrfach vorbehandelten Patienten kommen gemäß der deutschen S3-Leitlinie der AWMF nach Durchlaufen aller in Deutschland verfügbaren Therapieoptionen (inkl. Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierter Chemotherapien sowie Anti-VEGFund Anti-EGFR-Therapien) neben Trifluridin/Tipiracil weiterhin nur BSC oder die Teilnahme klinischen Studien in Frage (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019). Therapiealternative existiert seit der Marktrücknahme von Regorafenib in Deutschland nicht. 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 RECOURSE und TERRA sowie der Phase-IV-Studie TALLISUR gegenüber dieser zVT vor (siehe Modul 4).

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema "zweckmäßige Vergleichstherapie" nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Als Quellen wurden die Niederschrift zum Beratungsgespräch, die Fachinformation von Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) sowie Therapieleitlinien für Deutschland herangezogen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

- 1. G-BA. 2015. Niederschrift zum Beratungsgespräch am 02.12.2015 (Vorgangsnummer 2015-B-134).
- 2. Leitlinienprogramm Onkologie. 2019. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, 2.1. Langversion Stand: Januar 2019. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx szleitlinien/021-007OLl S3 Kolorektales-Karzinom-KRK_2019-01.pdf [Zugriff am: 05.03.2020]
- 3. Servier Deutschland GmbH. 2019. Fachinformation Lonsurf®. Stand September 2019. Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de/ [Zugriff am: 03.02.2020]

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Unter dem Begriff Darmkrebs versteht man im Allgemeinen Krebserkrankungen des Dickdarms (Kolonkarzinom) und des Mastdarms (Rektumkarzinom), die unter der Bezeichnung kolorektales Karzinom (KRK) zusammengefasst werden. Das Kolorektalkarzinom umfasst dabei die folgenden Kodierungen gemäß der aktuellen Klassifikation Krankheiten Internationalen statistischen der und Gesundheitsprobleme (ICD-10): C18 (Bösartige Neubildung des Kolons), C19 (Bösartige Neubildung am Rektosigmoid, Übergang) sowie C20 (Bösartige Neubildung des Rektums). Als Karzinome des Rektums gelten Tumore, deren aboraler (unterer) Rand 16 cm oder weniger von der Anokutanlinie entfernt ist, als Kolonkarzinome werden weiter proximal gelegene Karzinome bis einschließlich der Ileozökalklappe bezeichnet. Im Gegensatz zur Definition des internationalen Dokumentationssystems kommt in den USA eine abweichende Distanz von 12 cm von der Anokutanlinie als Grenze zwischen Rektum und Kolon zur Anwendung (DGHO, 2018a; DGHO, 2018b; Leitlinienprogramm Onkologie, 2019).

Darmkrebs ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters und tritt überwiegend nach dem 50. Lebensjahr auf. Es handelt sich beim KRK um die zweithäufigste Krebsform bei Frauen und die dritthäufigste Krebsform bei Männern in Deutschland (Robert Koch-Institut, 2019). Der Begriff Karzinom bezeichnet generell Krebserkrankungen, die von Zellen des Deckgewebes von Haut oder Schleimhaut ausgehen, in diesem Fall von Zellen der Dickdarmschleimhaut. Ein KRK kann sich in allen Abschnitten des Dick- und Mastdarms entwickeln, wobei die einzelnen Regionen unterschiedlich häufig betroffen sind. Das Colon ascendens ist dabei zu 25% betroffen, das Colon transversum zu 15%, das Colon descendens zu nur 5% (Deutsche Krebsgesellschaft, 2011). Etwa 30% betreffen das Rektum (Robert Koch-Institut, 2019). Über die Hälfte der kolorektalen Karzinome (55%) entsteht in den letzten 30 bis 40 Zentimetern des Darmes in Sigma und Rektum (siehe Abbildung 3-1).

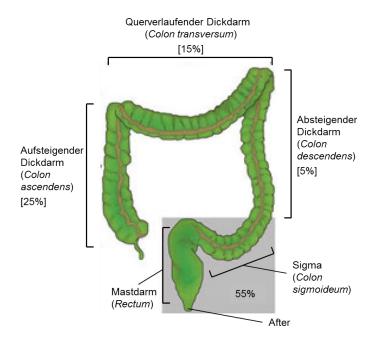


Abbildung 3-1: Gliederung in Dickdarm (Kolon) und Mastdarm (Rektum) mit Angabe der Karzinomhäufigkeit in den verschiedenen Darmabschnitten Quelle: nach (Deutsche Krebsgesellschaft, 2011)

Ursachen und natürlicher Verlauf

Darmkrebs ist eine multifaktorielle Erkrankung, deren Ursachen nicht vollständig geklärt sind. Bei etwa 10-15% der Patienten besteht eine erbliche Vorbelastung, die zu einem familiär gehäuften Auftreten bereits in jüngerem Lebensalter führt (Deutsche Krebsgesellschaft, 2011). So sind einige genetische Mutationen bekannt, die das Risiko erhöhen, an Darmkrebs zu erkranken (z. B. Mutationen in den Mismatch-Repair-Genen beim Lynch-Syndrom, Keimbahnmutationen des "Adenomatous Polyposis of the Colon" [APC]-Gens bei der Familiären Adenomatösen Polyposis). Auch chronisch-entzündliche Darmerkrankungen wie Morbus Crohn gehen mit einem erhöhten Risiko für kolorektale Karzinome einher (Deutsche Krebsgesellschaft, 2011; DGHO, 2018a; DGHO, 2018b). Beim größten Teil der Patienten (etwa 85%) findet sich jedoch keine erbliche, genetische Vorbelastung. Die Entstehung dieser sogenannten sporadischen Karzinome wird durch einige umweltbedingte Faktoren bzw. den Lebensstil begünstigt (AQUA GmbH, 2011). Tabakkonsum, Übergewicht, Bewegungsmangel, ballaststoffarme Ernährung sowie auch der häufige Konsum von Alkohol und rotem Fleisch können die Entwicklung von kolorektalen Karzinomen begünstigen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019; Robert Koch-Institut, 2019).

Kolorektalkarzinome entstehen häufig über gutartige Adenome (Darmpolypen) als Vorstufe, welche im Rahmen von endoskopischen Vorsorgeuntersuchungen bereits unkompliziert entfernt werden können. Die Entwicklung hin zum Karzinom verläuft langsam und umfasst häufig einen relativ langen Zeitraum von bis zu zehn Jahren. Die gesetzliche Krankenversicherung erstattet ab dem 55. Lebensjahr alle zehn Jahre eine Darmspiegelung

(Koloskopie). Bei frühzeitiger Erkennung der Erkrankung sind die Heilungschancen gut, weswegen Maßnahmen wie die Darmspiegelung einen hohen Stellenwert in der Prävention einnehmen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019). Dennoch verstarben den aktuellsten Zahlen des Robert Koch-Instituts zufolge im Jahr 2016 in Deutschland ca. 25.000 Menschen an den Folgen eines Kolorektalkarzinoms (Robert Koch-Institut, 2019). Trotz Rückgang der altersstandardisierten Sterberaten um mehr als 20% bei beiden Geschlechtern in den letzten 10 Jahren stellt Darmkrebs noch immer die dritthäufigste Todesursache durch Krebs sowohl bei Männern als auch bei Frauen dar (Robert Koch-Institut, 2019).

Klassifikationsschema und Einteilung nach Stadien

Das kolorektale Karzinom wird je nach klinisch und histopathologisch bestimmter Ausdehnung des Tumors in verschiedene Stadien eingeteilt, auf Grundlage der sogenannten TNM-Klassifikation (UICC, 7. Auflage). In diese Beurteilung fließen die lokale Ausdehnung des Tumors (T, Tumor), die Beteiligung der benachbarten Lymphknoten (N, *Nodi lymphatici*) sowie das Vorhandensein von Metastasen (M, Metastasen) ein (siehe Tabelle 3-1) (AQUA GmbH, 2011; Deutsche Krebsgesellschaft, 2011).

Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation des Kolorektalkarzinoms

T – Tumor	(bezieht sich auf die lokale Ausdehnung des Primärtumors)
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
Т0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ (Tumor in einem sehr frühen Stadium)
T1	Der Primärtumor erstreckt sich nur auf die innersten Schichten der Darmwand (Submucosa)
T2	Der Primärtumor erstreckt sich zusätzlich auf die Muskulatur der Darmwand (Muscularis propria)
Т3	Der Primärtumor erstreckt sich durch alle Darmschichten hinaus bis in die Subserosa oder in umgebendes Fettgewebe
T4	Der Tumor erfasst direkt benachbarte Strukturen, Organe oder das Bauchfell
T4a	Der Tumor durchbricht das Bauchfell
T4b	Der Tumor erfasst direkt oder haftet an benachbarte Strukturen oder Organe

N – Nodi (b	eschreibt das Ausmaß des Befalls regionärer Lymphknoten)						
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden						
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen						
N1	Der Tumor erfasst ein bis drei regionäre Lymphknoten						
N1a	Metastase in einem regionären Lymphknoten						
N1b	Metastasen in zwei bis drei regionären Lymphknoten						
N1c	Tumorknötchen bzw. Satellit(en) im Fettgewebe der Subserosa ohne regionäre Lymphknotenmetastasen						
N2	Der Tumor erfasst vier oder mehr regionäre Lymphknoten						
N2a	Metastasen in vier bis sechs regionären Lymphknoten						
N2b	Metastasen in sieben oder mehr regionären Lymphknoten						
M – Metast	asen (Vorhandensein oder Fehlen von Fernmetastasen)						
M0	Keine Fernmetastasen						
M1	Fernmetastasen						
M1a	Metastase(n) auf ein Organ beschränkt (Leber, Lunge, Eierstock, nichtregionäre Lymphknoten)						
M1b	Metastasen in mehr als einem Organ oder im Bauchfell						
Quellen: (AQU	JA GmbH, 2011; Deutsche Krebsgesellschaft, 2011)						

Anhand der TNM-Klassifikation wurde von der "Union Internationale Contre le Cancer" (UICC) eine Stadieneinteilung des kolorektalen Karzinoms eingeführt. Diese gibt Auskunft über die Ausbreitung der Tumorerkrankung und wird zur Prognoseerstellung und Planung der Therapie verwendet (siehe Tabelle 3-2) (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019).

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

UICC Stadium	T	N	M
	(Primärtumor)	(Reg. Lymphknoten)	(Fernmetastasen)
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1/T2	N0	M0

UICC Stadium	T	N	M	
	(Primärtumor)	(Reg. Lymphknoten)	(Fernmetastasen)	
Stadium II	T3/T4	N0	M0	
IIA	Т3	N0	M0	
IIB	T4a	N0	M0	
IIC	T4b	N0	M0	
Stadium III	Jedes T	N1/N2	M0	
IIIA	T1/T2	N1	M0	
	T1	N2a	M0	
IIIB	T3/T4	N1	M0	
	T2/T3	N2a	M0	
	T1/T2	N2b	M0	
IIIC	T4a	N2a	M0	
	T3/T4a	N2b	M0	
	T4b	N1/N2	M0	
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1	
IVA	Jedes T	Jedes N	M1a	
IVB	Jedes T	Jedes N	M1b	

Tis: Carcinoma in situ

Quelle: (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019)

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

Metastasen können sich über das Bauchfell, die Lymphgefäße und/oder den Blutkreislauf ausbreiten und finden sich am häufigsten in der Leber und der Lunge. Im metastasierten Stadium ist nur bei einer kleinen Subgruppe der Erkrankten eine operative Entfernung des Primärtumors samt allen Metastasen und damit eine Heilung möglich. Bei der Mehrzahl dieser Patienten gilt die Erkrankung als unheilbar. Die Behandlung verfolgt dann einen palliativen Therapieansatz (AQUA GmbH, 2011; DGHO, 2018a; DGHO, 2018b). Dieser hat das Ziel, die Überlebenszeit zu verlängern, die tumorbedingten Symptome zu lindern und dadurch das Allgemeinbefinden und die Fähigkeit zur Bewältigung von Alltagsaktivitäten zu verbessern.

Zielpopulation von Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®)

Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) ist zugelassen als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom, welche bereits mit verfügbaren Therapien (wie Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierten Chemotherapien, Anti-VEGF-Therapeutika und anti-EGFR-Therapeutika) behandelt wurden oder für diese nicht geeignet sind (Servier Deutschland GmbH, 2019).

Die Zielpopulation von Trifluridin/Tipiracil besteht folglich aus allen Patienten, die an einem kolorektalen Karzinom mit Metastasenbildung (UICC-Stadium IV) erkrankt sind und bereits die verfügbaren Therapieoptionen durchlaufen haben oder dafür nicht geeignet sind.

Diese Patienten haben oft eine schlechte Prognose mit geringer Überlebenszeit und es besteht ein hoher Bedarf an weiteren Therapieoptionen. Der Allgemeinzustand von aktiv behandelten Patienten mit mKRK, gemessen mittels Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS), ist dabei noch überwiegend gut. Dies belegen Zahlen aus einem australischen Patientenregister und einem multinationalen "compassionate-use"-Programm (CUP): 76,3% der Patienten mit mKRK, die zwischen Juni 2009 und März 2015 mit palliativer Zielsetzung operativ behandelt wurden und im australischen Register 'Treatment of Recurrent and Advanced Colorectal Cancer' erfasst waren, hatten einen ECOG-PS von 0 oder 1 (Wong et al., 2016). Auch im Härtefallprogramm zu Trifluridin/Tipiracil betrug der Anteil der Patienten mit ECOG-PS≥2, die für die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil gemäß der aktuellen Zulassung geeignet waren, in Deutschland lediglich 9,8% (bezogen auf Patienten mit Angaben, Stand 14.08.2016) (Kasper et al., 2018). In der Phase-IV-Studie TALLISUR konnte ein ähnlicher Anteil beobachtet werden, da hierbei auch ohne Beschränkung des ECOG-PS bei nur 8,6% der Patienten ein ECOG-PS≥2 vorlag. Dies bestätigt die Beobachtung, dass in der deutschen Versorgungspraxis nur wenige Patienten mit ECOG-PS\ge 2 jenseits der Zweitlinie behandelt werden.

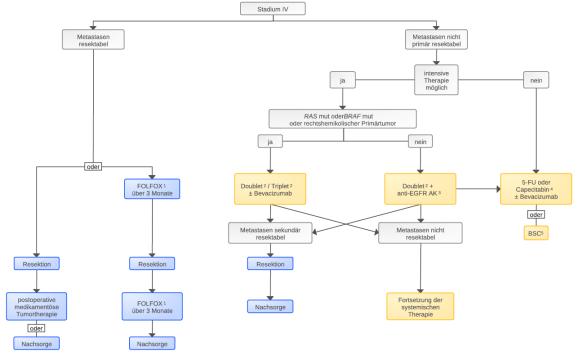
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Für die Behandlung von Patienten im UICC-Stadium IV der Erkrankung (metastasiertes kolorektales Karzinom, mKRK) stehen verschiedene Therapiemöglichkeiten mit unterschiedlichen Wirkmechanismen zur Verfügung. Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. (DGHO) unterscheidet die Therapieempfehlungen zwischen Kolonkarzinom und Rektumkarzinom, der Therapiealgorithmus ist jedoch für beide Karzinome ähnlich (siehe Abbildung 3-2 und Abbildung 3-3). Weiterhin muss bei der Behandlung

zwischen jenen Patienten unterschieden werden, die resektable Metastasen aufweisen, und jenen Patienten, bei denen eine Heilung durch Resektion der Metastasen nicht möglich ist (Abbildung 3-2 und Abbildung 3-3).

Besteht die Möglichkeit einer kompletten R0-Resektion (vollständige Entfernung des Tumorgewebes), sollte die Operation angestrebt werden, ergänzt durch eine neoadjuvante und/oder adjuvante medikamentöse Tumortherapie. Auch bei einem primär nicht-resektablen Zustand sollte die Möglichkeit bedacht werden, dass durch eine intensive Chemotherapie Metastasen so weit verkleinert werden können, dass sie doch für eine Resektion geeignet werden. Allerdings kommt die Mehrheit der Patienten im metastasierten Krankheitsstadium für eine potentiell kurative Resektion nicht in Frage, so dass hier die Therapie eine palliative Zielsetzung verfolgt (Van Cutsem et al., 2016; DGHO, 2018a; DGHO, 2018b; Leitlinienprogramm Onkologie, 2019).



Legende:

Abbildung 3-2: Ziel-orientierter Therapie-Algorithmus der DGHO für das metastasierte Kolonkarzinom (Stadium IV)

Quelle: (DGHO, 2018a)

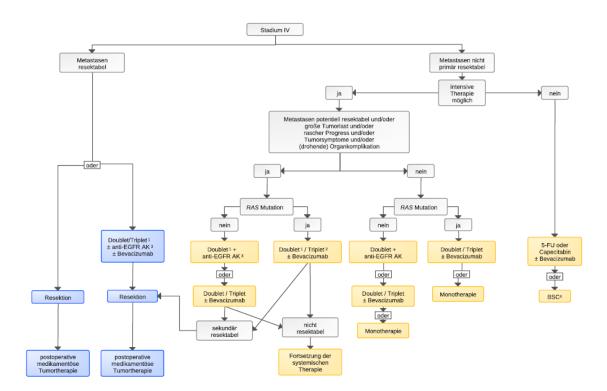
¹ Doublet - Kombination von Fluoropyrimidin plus entweder Oxaliplatin oder Irinotecan

 $^{^{2}}$ Triplet - Kombination von Fluoropyrimidin plus Oxaliplatin und Irinotecan

³ anti-EGFR AK – Antikörper gegen den EGF Rezeptor

⁴ auch bei Patienten mit RAS WT und BRAF WT besteht die Option einer Monotherapie, wird aber wegen der geringeren Wirksamkeit nicht als Erstlinientherapie empfohlen;

⁵ BSC - Best Supportive Care



Legende:

- 1 FOLFOX Kombination von Fluoropyrimidin plus Oxaliplatin oder Irinotecan
- ² Doublet Kombination von Fluoropyrimidin plus entweder Oxaliplatin oder Irinotecan; Triplet Kombination von Fluoropyrimidin plus Oxaliplatin und Irinotecan
- ³ anti-EGFR AK Antikörper gegen den EGF Rezeptor
- ⁴ auch bei Patienten mit RAS WT und BRAF WT besteht die Option einer Monotherapie, wird aber wegen der geringeren Wirksamkeit nicht als Erstlinientherapie empfohlen;

⁵ BSC - Best Supportive Care

Abbildung 3-3: Ziel-orientierter Therapie-Algorithmus der DGHO für das metastasierte Rektumkarzinom (Stadium IV)

Quelle: (DGHO, 2018b)

In der palliativen Behandlungssituation ist eine Vielzahl an verschiedenen Kombinations-Chemotherapie-Regimen verfügbar, welche je nach Eignung des Patienten sowie nach Vorliegen bestimmter Tumormarker (z. B. RAS-Wildtyp vs. mutiert) eingesetzt werden können. Als Mittel der ersten Wahl gelten bei Patienten, die für eine intensive Chemotherapie geeignet sind, eine Zweifachkombination (Doublet) aus einem Fluoropyrimidin (5-Fluorouracil [5-FU] mit Folinsäure oder Capecitabin) mit Irinotecan oder Oxaliplatin oder eine Dreifachkombination (Triplet) aus einem Fluoropyrimidin mit Irinotecan und Oxaliplatin, gegebenenfalls unter Hinzunahme eines monoklonalen Antikörpers. Dessen Wahl ist abhängig vom Mutationsstatus der RAS-Gene: die Antikörper Cetuximab und Panitumumab wirken nur bei RAS-Wildtyp, wohingegen Bevacizumab auch bei RAS-Mutation eingesetzt werden kann. Für Patienten, deren Erkrankung nach einer Erstlinientherapie fortschreitet, erfolgt die Zweit-, Dritt- oder Viertlinientherapie individualisiert in Abhängigkeit von der Vorbehandlung, dem Therapieziel und dem RAS-Mutationsstatus (Van Cutsem et al., 2016; DGHO, 2018a; DGHO, 2018b; Leitlinienprogramm Onkologie, 2019).

Tabelle 3-3: Chemotherapie-Regime

Chemotherapie-Regime Zusammensetzung				
Klassische Chemotherapeutika				
FOLFOX	Folinsäure (Verstärkt den Effekt von 5-FU durch Inhibition der Thymidilatsynthase) 5-Fluorouracil Oxaliplatin			
FOLFIRI	Folinsäure 5-Fluorouracil Irinotecan			
FOLFOXIRI	FOLFOX+Irinotecan			
CAPOX (XELOX)	Capecitabin Oxaliplatin			
5-FU/LV	5-Fluorouracil Leucovorin-Calcium (Folinsäure)			
Capecitabin	Kann 5-FU und Folinsäure ersetzen			
Zielgerichtete Therapien				
Bevacizumab	Gezielte Anti-VEGF-Therapie; Angiogenese wird unterbunden			
Aflibercept	Gezielte Anti-VEGF-Therapie; Angiogenese wird unterbunden			
Ramucirumab	Gezielte Anti-VEGF-Therapie; Angiogenese wird unterbunden			
Cetuximab	Gezielte Anti-EGFR-Therapie; nur bei RAS-Wildtyp, unterbindet die Zellteilung			
Panitumumab	Gezielte Anti-EGFR Therapie; nur bei RAS-Wildtyp, unterbindet die Zellteilung			
Regorafenib ¹	Multi-Kinase-Inhibitor; Beeinflussung von Angiogenese, Onkogenese und Mikroumgebung des Tumors (in Deutschland nicht verfügbar)			
1 Regorafenib wurde im April 2016 von der Quelle: (Leitlinienprogramm Onkologie, 201	Bayer Pharma AG vom deutschen Markt genommen.			

Patienten, die bereits verschiedene Therapieschemata durchlaufen haben und deren Erkrankung dennoch weiter fortgeschritten ist, haben nur noch sehr begrenzte Optionen. In dieser Situation sind die Karzinome in der Regel refraktär und sprechen auf Therapie nicht mehr an (Nielsen et al., 2014). Je nach vorhandenen Komorbiditäten und der Therapiewilligkeit des Patienten

können die bereits in früheren Linien angewendeten Substanzen wie z.B. 5-FU, Oxaliplatin bzw. Cetuximab oder Panitumumab auch als Monotherapie erneut zum Einsatz kommen, um zu sehen, ob der Tumor auf die Therapie anspricht. Wie aber auch von der S3-Leitlinie bestätigt, beruhen diese Re-"challenges" nicht auf klinischer Evidenz (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019). Generell gilt allerdings, dass vor der Einführung von Trifluridin/Tipiracil nach Durchlaufen aller in Deutschland verfügbaren Therapieoptionen (inkl. Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierter Chemotherapien sowie Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Therapien) für diese Patienten nur noch die Teilnahme an klinischen Studien oder aber "Best Supportive Care" als Behandlungsalternativen zur Verfügung standen (Van Cutsem et al., 2016; Benson et al., 2017; DGHO, 2018a; DGHO, 2018b; Leitlinienprogramm Onkologie, 2019). Für diese Patienten, die auf die gängigen evidenzbasierten Therapien aufgrund der Tumorresistenz nicht mehr ansprechen, besteht ein hoher therapeutischer Bedarf nach weiteren Therapieoptionen. Diese sollen idealerweise die Tumorresistenz umgehen und das Überleben der Patienten verlängern können.

Diesen therapeutischen Bedarf deckt Trifluridin/Tipiracil. In präklinischen Studien hat Trifluridin/Tipiracil eine wachstumshemmende Wirksamkeit bei Tumorzellen mit erworbener 5-FU Resistenz gezeigt. Diese wird damit begründet, dass Trifluridin im Gegensatz zu 5-FU seine Wirkung hauptsächlich über die Inkorporation in die DNA erzielt, wohingegen 5-FU vor allem die DNA-Synthese durch Hemmung der Thymidilat-Synthase stört (siehe Modul 2) 2004). In drei multizentrischen, randomisierten, placebokontrollierten Studien bei Patienten mit mKRK nach Ausschöpfung der Therapieoptionen konnte eine Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens gezeigt werden (Taiho Pharmaceutical, 2011; Yoshino et al., 2012; Taiho Oncology Inc., 2014; Mayer et al., 2015; Taiho Pharmaceutical, 2016; Xu et al., 2018). Eine aktualisierte Analyse zum Gesamtüberleben rund 8 Monate nach dem Cut-off der primären Analyse bestätigte den in der Zulassungsstudie RECOURSE gezeigten Überlebensvorteil von 2 Monaten (Servier Deutschland GmbH, 2019). Auch für weitere Parameter, wie z. B. das progressionsfreie Überleben, zeigte sich in diesen Studien ein signifikanter Vorteil zugunsten von Trifluridin/Tipiracil. Das Nebenwirkungsspektrum blieb dabei vergleichsweise moderat, wobei hämatologische Ereignisse am häufigsten auftraten.

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

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die

Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Epidemiologie des Kolorektalkarzinoms in Deutschland

Etwa jede achte Krebserkrankung in Deutschland betrifft den Darm. Im Jahr 2016 wurde bei 25.990 Frauen und 32.300 Männern ein kolorektales Karzinom neu diagnostiziert; im selben Zeitraum verstarben 11.391 Frauen und 13.411 Männer an der Erkrankung (Robert Koch-Institut, 2019). Tabelle 3-4 gibt die wichtigsten epidemiologischen Daten in Deutschland wieder.

Tabelle 3-4: Übersicht über wichtige epidemiologische Maßzahlen für Deutschland (ICD-10-Diagnoseziffern C18–C20)

Inzidenz	2015		2016		Progno	Prognose für 2020	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	
Neuerkrankungen	33.000	26.740	32.300	25.990	31.300	24.100	
rohe Erkrankungsrate ^a	82,2	64,4	79,5	62,3	77,3	57,9	
standardisierte Erkrankungsrate ^{a,b}	52,7	33,0	50,7	31,8	46,1	28,3	
mittleres Erkrankungsalter ^c	72	75	72	76	_	_	
Mortalität	2	2015		2016		2017	
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	
Sterbefälle	13.468	11.479	13.411	11.391	12.873	10.879	
rohe Sterberate ^a	33,5	27,7	33,0	27,3	31,6	26,0	
standardisierte Sterberate ^{a,b}	20,3	12,1	33,0	11,8	31,6	11,3	
mittleres Sterbealter ^c	75	80	76	80	76	80	

Prävalenz und Überlebensraten	5 Jahre		10 Jahre		
	Männer	Frauen	Männer	Frauen	
Prävalenz	115.000	91.900	196.100	159.500	
absolute Überlebensrate (2013–2014) ^d	51 (48–54)	52 (50–55)	36 (34–39)	39 (36–42)	
relative Überlebensrate (2013–2014) ^d	62 (58–66)	63 (60–66)	56 (52–60)	60 (55–64)	

a: je 100.000 Personen

Quelle: (Robert Koch-Institut, 2019)

Geschlechts- und altersabhängiges Erkrankungs- und Sterberisiko

Darmkrebs ist überwiegend eine Erkrankung des höheren Lebensalters (außer bei Patienten mit genetischen Mutationen wie dem Lynch-Syndrom oder der familiären adenomatösen Polyposis, die oft schon in jungen Jahren Darmkrebs entwickeln). Ab einem Alter von 50 Jahren steigt das Risiko, an Darmkrebs zu erkranken, bei beiden Geschlechtern stetig an. Etwa 10% der Erkrankungen treten vor dem 55. Lebensjahr auf, mehr als die Hälfte der Betroffenen erkranken jenseits des 70. Lebensjahrs (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019; Robert Koch-Institut, 2019).

Mit einer absoluten 5-Jahres-Überlebensrate von 51% bei Männern sowie 52% bei Frauen (Datenbasis 2015–2016) gehört das KRK zu den Krebserkrankungen mit mittlerer Prognose, d. h. fünf Jahre nach Diagnosestellung lebt noch etwa die Hälfte der Erkrankten. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate, welche das erwartete Überleben der allgemeinen Bevölkerung einberechnet und somit die durch den Krebs bedingte Mortalität abbildet, liegt bei Männern bei 62% und bei Frauen bei 63%. Das Lebenszeitrisiko, an Darmkrebs zu erkranken, wird für Frauen mit 4,9% und für Männer mit 6,0% angegeben. Das bedeutet, dass eine von 20 Frauen und einer von 17 Männern im Laufe ihres Lebens an Darmkrebs erkranken. Das Sterberisiko auf die Lebenszeit bezogen beträgt dagegen für Frauen nur 2,3% (1 von 43) und für Männer 2,8% (1 von 36) (Robert Koch-Institut, 2019).

Seit etwa 2003 sind die altersstandardisierten Erkrankungsraten bei Frauen und Männern rückläufig, auch die altersstandardisierten Sterberaten sind in den letzten 10 Jahren bei beiden Geschlechtern um mehr als 20% gesunken (Abbildung 3-4). Ebenso ging in den letzten Jahren die absolute Zahl an Neuerkrankungen bei Frauen und Männern zurück (Robert Koch-Institut, 2019).

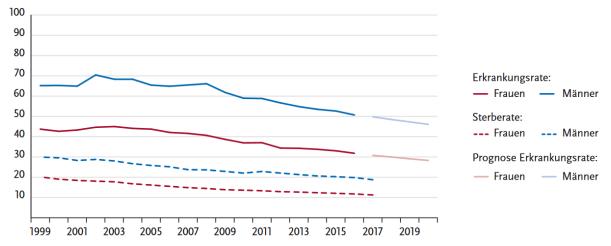
b: altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung

c: Median

d: in Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer)



je 100.000 (alter Europastandard)



Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle nach Geschlecht, ICD-10 C18-C20, Deutschland 1999-2016/2017, Prognose (Inzidenz) bis 2020

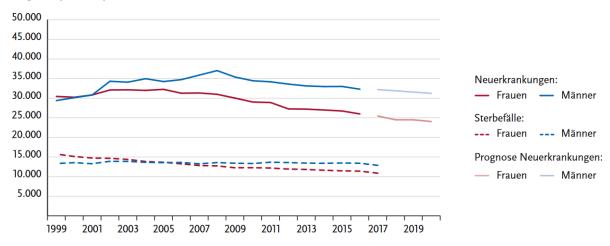


Abbildung 3-4: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten (oben) und absolute Zahl an Neuerkrankungs- und Sterbefällen (unten), nach Geschlecht, ICD-10 C18-C20, Deutschland 1999-2016/2017 und Prognose bis 2020 (Robert Koch-Institut, 2019)

Inzidenz und Prävalenz des metastasierten kolorektalen Karzinoms

Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) ist zugelassen als Monotherapie für erwachsene Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (KRK), die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen. Für diese Population sind nur eingeschränkt Daten zu Prävalenz und Inzidenz des KRK im metastasierten Stadium in Deutschland verfügbar, insbesondere für diejenigen Patienten, welche die vorhandenen Therapieoptionen bereits durchlaufen haben.

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

Neben den Informationen aus der Publikation "Krebs in Deutschland" vom RKI stehen auch Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) zur Verfügung. Die für die Vorausberechnung der Inzidenz und Prävalenz des Kolorektalkarzinoms im Allgemeinen genutzte Datenbankabfrage ermöglicht eine spezifischere Auswertung der epidemiologischen Daten auf Bundesebene (Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD), 2020). Hierbei konnte die geschlechtsspezifische rohe Inzidenzrate und die rohe 5-Jahres-Prävalenz für die Jahre 2012–2016 ermittelt werden (Tabelle 3-5).

Tabelle 3-5: Geschlechtsspezifische rohe Inzidenzrate und rohe 5-Jahres-Prävalenz für das Kolorektalkarzinom

	2012	2013	2014	2015	2016
Rohe Inzidenzrate Frauen ^a	66,3	66,1	65,4	64,4	62,3
Rohe Inzidenzrate Männer ^a	85,5	83,9	83,1	82,1	79,5
Rohe 5-Jahres-Prävalenz Frauen ^b	241,7	235,2	229,9	225,0	219,7
Rohe 5-Jahres-Prävalenz Männer ^b	310,7	302,0	295,2	287,5	282,5

a: Regressionsgleichungen für die rohe Inzidenzraten: y=-0.97x+2018.5; $R^2=0.8826$ (Frauen) und y=-1.38x+2862.1; $R^2=0.9537$ (Männer)

Quelle: (Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD), 2020)

Bei beiden Geschlechtern kann in den Jahren 2012–2016 eine Abnahme der rohen Inzidenzrate sowie der 5-Jahres-Prävalenz beobachtet werden (Tabelle 3-5). Unter der Annahme, dass sich der beobachtete Trend bei den Neuerkrankungs- und auch Sterberaten in etwa fortsetzt, ist für die nächsten fünf Jahre mit einer gleichbleibenden bzw. eventuell leicht abnehmenden Inzidenz und Prävalenz des Darmkrebses zu rechnen. Für eine Abschätzung der Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz des Kolorektalkarzinoms in den kommenden 5 Jahren wird zudem angenommen, dass sich die Abnahme an Neuerkrankungen und rohen 5 Jahres-Prävalenz linear verhält. Daher wird die rohe Inzidenzrate und rohe 5-Jahres-Prävalenz anhand der verfügbaren Daten der Jahre 2012–2016 linear auf die Folgejahre 2019–2025 extrapoliert (Tabelle 3-6, (Servier Deutschland GmbH, 2020)).

b: Regressionsgleichungen für die rohe 5-Jahres-Prävalenz: y=-5,42x+11146; $R^2=0,9972$ (Frauen) und y=-7,09x+14575; $R^2=0,9928$ (Männer)

Tabelle 3-6: Prognose der Inzidenz und Prävalenz des Kolorektalkarzinoms

	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Inzidenz Frauen	25.312	24.946	24.569	24.183	23.786	23.379	22.962
Inzidenz Männer	31.160	30.660	30.147	29.618	29.075	28.519	27.951
Inzidenz Gesamt	56.472	55.607	54.716	53.801	52.861	51.898	50.913
5-Jahres-Prävalenz Frauen	85.549	83.407	81.227	79.013	76.763	74.481	72.168
5-Jahres-Prävalenz Männer	106.888	104.204	101.469	98.679	95.840	92.958	90.033
5-Jahres-Prävalenz Gesamt	192.437	187.611	182.695	177.692	172.603	167.439	162.201

Zahlen zur Inzidenz und Prävalenz basieren auf einer linearen Extrapolation der Fallzahlen aus den Jahren 2010-2014 des Zentrums für Krebsregisterdaten des Robert Koch-Instituts (Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD), 2020) sowie der Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes mit der Annahme G2-L2-W2 (Statistisches Bundesamt (Destatis), 2019a).

Bei der Zielpopulation von Trifluridin/Tipiracil handelt es sich allerdings wie beschrieben um Patienten im metastasierten Stadium, welche bereits mit verfügbaren Therapien (wie Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierten Chemotherapien, Anti-VEGF-Therapeutika und anti-EGFR-Therapeutika) behandelt wurden oder für diese nicht geeignet sind. Die zukünftige Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz in der Zielpopulation ist sehr schwer vorherzusagen, da es auch keine Informationen über die bisherige epidemiologische Entwicklung der einzelnen Stadien und/oder Therapielinien gibt.

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

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt

3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Ouelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	
Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®)	7.376 ^a	6.454	
a: Rerechnung mittels Quote der GKV-Patienten aus der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielnopulation			

a: Berechnung mittels Quote der GKV-Patienten aus der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

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

Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (KRK), die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen (Servier Deutschland GmbH, 2019).

Um die Anzahl der erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom zu ermitteln, die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder für diese als nicht geeignet gelten, wird auf Basis einer retrospektiven Analyse von GKV-Routinedaten die Population schrittweise auf die genaue Zielpopulation eingegrenzt.

- 1. Alle GKV-Versicherten
- 2. GKV-Versicherte mit Diagnose kolorektales Karzinom
- 3. GKV-Versicherte mit Diagnose kolorektales Karzinom mit Metastasen (ICD-10-C77, -C78, -C79, -C80)
- 4. GKV-Versicherte mit Diagnose kolorektales Karzinom mit Metastasen und mindestens einer Therapielinie

- 5. GKV-Versicherte mit Diagnose kolorektales Karzinom mit Metastasen mit mindestens zwei Therapielinien
- 6. GKV-Versicherte mit Diagnose kolorektales Karzinom mit Metastasen mit mindestens drei Therapielinien
- 7. Hochrechnung auf die Gesamtbevölkerung

Schritt 1: GKV-Routinedatenanalyse und Hochrechnung auf die GKV

Die retrospektive Analyse von GKV-Routinedaten erfolgte auf Basis der anonymisierten Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin GmbH (InGef) (WIG2 GmbH, 2020a; WIG2 GmbH, 2020b). Für die Analyse wurde eine bezüglich Alter und Geschlecht gemäß Destatis (Stand: 31.12.2019) stratifizierte und für die deutsche GKV-Population repräsentative Stichprobe von etwa vier Millionen Versicherten aus der Datenbank extrahiert.

Die Kalkulation der Anzahl erwachsener Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom, die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind, erfolgte schrittweise. Basis der Berechnung stellen die in der Datenbank des InGef aktuellsten Abrechnungsdaten aus dem Jahr 2018 dar. In jedem Schritt wurden die Ergebnisse der Stichprobenanalyse, stratifiziert nach Alter und Geschlecht, anhand der KM6-Statistik des jeweiligen Beobachtungsjahres auf die Anzahl der Patienten in der GKV hochgerechnet. Als Basis für die Hochrechnung diente die durch das Bundesministerium für Gesundheit veröffentlichte Anzahl an Personen in der GKV zum 01.07. des betrachteten Jahres (Bundesministerium für Gesundheit, 2019a). Die einzelnen Schritte zur Herleitung der Zielpopulation werden im Folgenden erläutert und sind in Tabelle 3-9 mit der sich daraus jeweils ergebenden Anzahl an Patienten in der GKV zusammengefasst.

Schritt 2: Patienten mit Kolorektalkarzinom

In die Analyse wurden erwachsene GKV-Versicherte, die in den zwei Jahren vor dem Beobachtungsjahr durchgehend versichert waren und im Beobachtungsjahr versichert waren oder verstarben, mit einer Diagnose eines kolorektalen Karzinoms eingeschlossen. Hierfür wurden Daten solcher Versicherter selektiert, für die die ICD-10-Kodierung C18–C20 als gesicherte ambulante Diagnose (Kriterium: zweite gesicherte ambulante Diagnose im Beobachtungsjahr oder den zwei Jahren zuvor) oder eine stationäre Diagnose dokumentiert war. Es wurden 422.440 Patienten mit Kolorektalkarzinom in die Analyse aufgenommen.

Schritt 3: Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom

Für die Betrachtung von Patienten im metastasierten Stadium wurden nur diejenigen Patienten berücksichtigt, bei denen das Vorliegen von Metastasen dokumentiert war. Hierfür wurden Daten derjenigen Patienten selektiert, bei denen die folgenden ICD-10-Diagnoseziffern als gesicherte ambulante Diagnose in mindestens einem Quartal oder stationäre Diagnose dokumentiert war:

- ICD-10-C77: Sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung der Lymphknoten
- ICD-10-C78: Sekundäre bösartige Neubildung der Atmungs- und Verdauungsorgane
- ICD-10-C79: Sekundäre bösartige Neubildung an sonstigen und nicht näher bezeichneten Lokalisationen
- ICD-10-C80: Bösartige Neubildung ohne Angabe der Lokalisation

In die Analyse wurden 124.454 Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom eingeschlossen. Die Analyse des InGef zu Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom ergab einen Anteil von ca. 29,5%. Da das RKI in seinen Auswertungen zum Krebs in Deutschland einen Anteil von ca. 21,5% angibt (Robert Koch-Institut, 2019), sind die Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse mit den Daten der deutschen Krebsregister durchaus vergleichbar.

Schritte 4-6: Vortherapierte Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom

In den folgenden Schritten wurden Daten solcher Versicherter selektiert, für die mindestens eine, zwei bzw. drei medikamentöse Therapielinien dokumentiert war. Hierzu wurden die in Tabelle 3-8 aufgeführten Wirkstoffe berücksichtigt.

Tabelle 3-8: Berücksichtigung medikamentöser Therapien

Wirkstoff (ATC-Code bzw. OPS-Code)

Aflibercept (L01XX44 bzw. 6-007.2 und 6-007.3)

Bevacizumab (L01XC07 bzw. 6-002.9)

Capecitabin (L01BC06)

Cetuximab (L01XC06 bzw. 6-001.a)

5-Fluorouracil (L01BC02)

Irinotecan (L01XX19 bzw. 6-001.3*)

Mitomycin (L01DC03)

Oxaliplatin (L01XA03)

Panitumumab (L01XC08 bzw. 6-004.7)

Ramucirumab (L01XC21 bzw. 6-007.m*)

Regorafenib (L01XE21 bzw. 6-007.c*)

Trifluridin/Tipiracil (L01BC59 bzw. 6-009.n)

ATC: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code; OPS: Operationen- und Prozedurenschlüssel

Die Zuordnung der Erstlinientherapien erfolgte über den Aufgriff des ersten verabreichten Wirkstoffs (Abgabedatum der Verordnung bzw. das Datum der Prozedur des OPS-Codes) und der weiteren innerhalb von vier Wochen ab diesem Datum verabreichten Wirkstoffe. Das Ende der Erstlinientherapie wurde über die erstmalige Verordnung eines neuen Wirkstoffs, der nicht zu den Wirkstoffen der vorherigen Therapie gehörte identifiziert.

Der Beginn der Zweitlinientherapie wurde entsprechend auf den Zeitpunkt der erstmaligen Abgabe des neuen Wirkstoffs gesetzt. Das Therapieregime der Zweitlinie wurde anschließend analog zur Erstlinie anhand der verordneten Wirkstoffe innerhalb von vier Wochen ab Beginn der Zweitlinie identifiziert. Das Ende der Zweitlinientherapie wurde über die Verordnung eines anderen (Nicht Zweitlinien-)Wirkstoffes definiert. Auf analogem Weg erfolgte die Identifikation einer Drittlinientherapie.

Trifluridin/Tipiracil ist für Patienten mit mKRK verfügbar, die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen. Gemäß den aktuellen Leitlinien werden diese Therapien als Zweifach- oder Dreifachkombinationen als Mittel der ersten Wahl eingesetzt und werden durch den Einsatz von monoklonalen Antikörpern ergänzt (siehe auch Abschnitt 3.2.2). Wie auch in anderen onkologischen Indikationen üblich, werden Reinduktionen von bereits in früheren Therapielinien eingesetzten antineoplastischen Substanzen nach einem Progress als weitere Therapie ausprobiert. Wie aber auch von der S3-Leitlinie bestätigt, beruhen diese Re-"challenges" nicht auf klinischer Evidenz (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019). Aus der Analyse der GKV-Routinedaten wurden daher nur Daten derjenigen Patienten berücksichtigt, die mit mindestens drei unterschiedlichen antineoplastischen Therapien für die metastasierte Erkrankung behandelt wurden. Diese Patienten haben mindestens zwei Therapien abgeschlossen und eine dritte Therapie begonnen und stellen die Zielpopulation von Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) dar. Vor der Einführung von Trifluridin/Tipiracil stand nach dem Marktrückzug von Regorafenib für diese Patienten nach Durchlaufen aller in Deutschland verfügbaren Therapieoptionen nur noch die Teilnahme an klinischen Studien oder aber "Best Supportive Care" als Behandlungsalternativen zur Verfügung. Aufgrund der Marktverfügbarkeit von Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) seit der Zulassung im Jahr 2016 erhält bereits ein Teil der analysierten Patienten Trifluridin/Tipiracil als Therapiealternative. Von den Patienten, die mindestens zwei Therapien begonnen haben, könnte jedoch ein größerer Anteil die Therapie frühzeitig abbrechen oder vorzeitig versterben. Die Betrachtung dieser Patientenpopulation würde somit eine Überschätzung der Zielpopulation darstellen, weshalb für dieses Dossier die Anzahl an Patienten, die mindestens drei unterschiedliche Therapien aufwiesen, als GKV-Zielpopulation angesehen wird. Diese Patienten haben somit die gemäß Zulassung von Trifluridin/Tipiracil definierten Vortherapien mit Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierten Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen erhalten und kommen für eine nachfolgende Therapie mit Trifluridin/Tipiracil in Frage. Von Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom wiesen 6.454 Patienten mindestens drei unterschiedliche antineoplastische Therapien (GKV-Zielpopulation).

Schritt 7: Hochrechnung auf die Gesamtbevölkerung

Die hier durchgeführte Herleitung der GKV-Patientenzahlen basiert auf einer Hochrechnung von Daten aus dem Jahr 2018 auf die GKV-Gesamtpopulation. Aktuellere Daten liegen derzeit nicht vor. Die hier für das Jahr 2018 ermittelte Anzahl an Patienten in der GKV-Zielpopulation wird auf das Jahr 2020 übertragen. Die Inzidenz als auch die 5-Jahres-Prävalenz von Kolorektalkarzinom ist in den vergangenen Jahren leicht gesunken. Der Trend setzt sich anhand

der Prognosen auch in den folgenden Jahren fort (siehe Abschnitt 3.2.3), weshalb die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation überschätzt sein könnte.

Für die Hochrechnung der Anzahl der Patienten in der Gesamtbevölkerung wird der derzeitige Anteil an Versicherten in der GKV verwendet. Nach Angaben des statistischen Bundesamtes belief sich die deutsche Bevölkerung zum 30.09.2019 auf 83.149.300 Personen (Statistisches Bundesamt (Destatis), 2019b). Laut Gesundheitsberichterstattung des Bundes waren im Jahr 2018 (Stand Juli 2019) insgesamt 72.781.000 Personen in der GKV versichert (Bundesministerium für Gesundheit, 2019b). Dies entspricht einem Anteil GKV-Versicherter an der Gesamtbevölkerung von 87,5%. Mit diesem Anteil kann die oben hergeleitete Anzahl an Patienten in der GKV-Zielpopulation (6.454 Patienten) auf die Zielpopulation in der Gesamtbevölkerung hochgerechnet werden; hierdurch ergeben sich 7.376 Patienten.

Zusammenfassung Ableitung der Zielpopulation

Tabelle 3-9: Herleitung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation auf Basis von GKV-Routinedaten

Schritt	Population	Anzahl an Patienten
1	Alle GKV-Versicherten	
2	GKV-Versicherte mit Diagnose Kolorektalkarzinom	422.440
3	GKV-Versicherte mit Diagnose Kolorektalkarzinom mit Metastasen (ICD-10-C77, -C78, -C79, -C80)	124.454
4	GKV-Versicherte mit Diagnose Kolorektalkarzinom mit Metastasen und mindestens einer Therapielinie	57.411
5	GKV-Versicherte mit Diagnose Kolorektalkarzinom mit Metastasen und mindestens zwei Therapielinien	16.389
6	GKV-Versicherte mit Diagnose Kolorektalkarzinom mit Metastasen und mindestens drei Therapielinien (GKV-Anteil an Zielpopulation)	6.454
7	Hochrechnung auf die Gesamtbevölkerung (Zielpopulation)	7.376

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Version

Quellen: (WIG2 GmbH, 2020a; WIG2 GmbH, 2020b)

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®)	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom, welche bereits mit verfügbaren Therapien (Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR- Substanzen) behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind	Beträchtlich	6.454

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Angaben beruhen auf der in Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten Anzahl an Patienten in der Zielpopulation und dem in Modul 4A, Abschnitt 4.4.3 beschriebenen Ausmaß des Zusatznutzens. Die Bewertung des Zusatznutzens von Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, die bereits mit verfügbaren Therapien (inkl. Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen) behandelt wurden oder für diese nicht geeignet sind, erfolgte auf Basis der klinischen Studien RECOURSE, TERRA und TALLISUR (siehe Modul 4A). In der Gesamtschau aller Ergebnisse ergab sich ein Beleg auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Gesamtpopulation.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

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

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

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

Zur Ermittlung der Inzidenz und Prävalenz im Anwendungsgebiet wurden Daten des RKI sowie des ZfKD verwendet. Die Angaben zur Größe der Zielpopulation wurden einer aktuellen Analyse von Krankenkassendaten in der vorliegenden Indikation entnommen; die Berechnung der Quote der GKV-Patienten beruht auf Angaben des Statistischen Bundesamtes und des Bundesministeriums für Gesundheit.

Die Berechnungen zur Inzidenz und Prävalenz wurden in Excel durchgeführt (Servier Deutschland GmbH, 2020).

Details zur retrospektiven Analyse von GKV-Routinedaten des InGef:

Fragestellungen

Die folgenden Fragestellungen sollten beantwortet werden:

- Wie verteilt sich die erkrankte Bevölkerung auf die folgenden Gruppen:
 - Patienten mit kolorektalem Karzinom
 - o Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom
 - Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom und mindestens einer (bzw. zwei, bzw. drei) Therapie(n)
- Wie hoch ist die Prävalenz bzw. Inzidenz von Patienten der einzelnen Gruppen in den Jahren 2015–2018 stratifiziert nach Altersgruppen und Geschlecht?
- Welche Therapien erhalten Patienten stratifiziert nach Altersgruppen und Geschlecht?

Untersuchungsdesign

Es handelt sich bei dieser Analyse um eine retrospektive, nicht vergleichende Erhebung auf Basis von Routinedaten der gesetzlichen Krankenversicherung. Es wurden Versicherte mit mindestens einer stationären Diagnose oder zwei gesicherten, ambulanten Diagnosen kolorektales Karzinom in den Jahren 2015 bis 2018 selektiert und für diese Population die Inzidenz und Prävalenz ermittelt. Weiterhin wurden zur Identifikation der Zielpopulation der Patienten mit kolorektalem Karzinom, die für eine Therapie mit Lonsurf® in Frage kommt, Fälle mit einer Diagnose des kolorektalen Karzinoms in den Jahren 2015 bis 2018 selektiert. In Abhängigkeit des Therapieverlaufes sowie ggf. existierender Metastasen wurden innerhalb dieser Gruppe diejenigen Patienten identifiziert, die für eine Therapie mit Lonsurf® in Frage gekommen wären. Die ermittelten Zahlen wurden innerhalb der Altersgruppen anschließend ins Verhältnis zu der Gesamtzahl der Versicherten in der Altersgruppe gesetzt und anhand der KM6-Statistik des jeweiligen Beobachtungsjahres auf die Population der GKV hochgerechnet.

Datenbasis

Die Forschungsdatenbank des InGef setzt sich aus anonymisierten Daten von ca. 60 gesetzlichen Krankenversicherungen aus dem Bereich der BKKen und IKKen zusammen und wird von spectrumK bereitgestellt. Sie bildet die Ausgangsbasis der Analyse. Für diese wird eine nach Alter und Geschlecht gemäß Destatis (Stand: 31.12.2019) stratifizierte Stichprobe genutzt. Die Stichprobe umfasst ca. vier Millionen Versichertenanonyme. Von den anonymisierten Versicherten werden für die Analyse folgende Daten genutzt:

- Geburtsjahr, Geschlecht, Versicherungszeitraum
- Informationen zu den abgerechneten Leistungen aus den Bereichen Ärzte, Apotheken, Krankenhäuser (ohne Reha), Heil- und Hilfsmittel

Ein- und Ausschlusskriterien, Beobachtungszeitraum

Die Untersuchungen zur Versorgung von prävalenten bzw. inzidenten Patienten mit mKRK erfolgten für die Beobachtungsjahre 2015 bis 2018 (Beobachtungszeitraum einschließlich Vorbetrachtungszeitraum: 1.1.2013 − 31.12.2018) getrennt und ausschließlich für Patienten, bei denen in den jeweiligen Jahren ein kolorektales Karzinom diagnostiziert wurde. Es werden nur Patienten aufgegriffen mit einem Alter ≥18 Jahre (Erwachsene). Das Quartal (Datum), in dem erstmals die Diagnose "kolorektales Karzinom" gestellt wurde, wurde als Indexquartal bezeichnet und kann versichertenindividuell auch vor dem jeweiligen Beobachtungsjahr liegen.

Die Selektion der Patienten erfolgte dabei je Beobachtungsjahr unter Verwendung der folgenden Selektionsschritte:

- Durchgängige Versichertenzeit (keine Patienten mit unvollständiger Beobachtungszeit) im Beobachtungsjahr (oder verstorben) und durchgängig versichert in den zwei Jahren vor dem jeweiligen Beobachtungsjahr (Basispopulation; Hochrechnung der Fallzahlen nach Alter- und Geschlecht erfolgt anhand dieser Population)
- Patienten mit Diagnose kolorektales Karzinom im Beobachtungsjahr

- Patienten mit Diagnose für Metastase (im Beobachtungsjahr oder davor)
- Patienten mit mindestens einer antineoplastischen Therapie im Beobachtungsjahr oder den zwei Jahren davor
- Patienten mit mindestens zwei antineoplastischen Therapien im Beobachtungsjahr oder den zwei Jahren davor
- Patienten mit mindestens drei antineoplastischen Therapien im Beobachtungsjahr oder den zwei Jahren davor

Repräsentativität

Da die Struktur der genutzten Datenbank mit der GKV vergleichbar ist, kann davon ausgegangen werden, dass die Extrapolation der Ergebnisse auf die GKV ohne nennenswerte Verzerrung möglich ist.

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

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

- 1. AQUA GmbH. 2011. Sektorenübergreifende Qualitätssicherung im Gesundheitswesen nach § 137a SGB V: Kolorektales Karzinom. Abschlussbericht. Verfügbar unter: http://www.sqg.de/sqg/downloads/Entwicklung/Abschlussberichte/KRK/Abschlussber icht Kolorektales Karzinom.pdf [Zugriff am: 06.03.2020]
- Benson, A. B., 3rd, Venook, A. P., Cederquist, L., Chan, E., Chen, Y. J., Cooper, H. S., 2. et al. 2017. Colon Cancer, Version 1.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw, 15(3), 370-98.
- Bundesministerium für Gesundheit. 2019a. Gesetzliche Krankenversicherung -3. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Monatswerte Januar-Dezember 2018. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3 Downloads/Statis tiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Dezember_2018.pdf [Zugriff am: 05.03.20201
- Bundesministerium für Gesundheit. 2019b. Gesetzliche Krankenversicherung -4. Kennzahlen Faustformeln. Stand: Juli 2019. Verfügbar https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3 Downloads/Statis tiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2019Bund_Juli_2019.pdf [Zugriff am: 05.03.2020]
- 5. Deutsche Krebsgesellschaft. 2011. Patientenratgeber Darmkrebs.

- 6. DGHO. 2018a. Kolonkarzinom Leitlinie Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: Oktober 2018. Verfügbar unter: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@@guideline/html/index.html [Zugriff am: 01.08.2019]
- 7. DGHO. 2018b. Rektumkarzinom Leitlinie Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: Oktober 2018. Verfügbar unter: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/rektumkarzinom/@@guideline/html/index.html [Zugriff am: 01.08.2019]
- 8. Emura, T., Suzuki, N., Yamaguchi, M., Ohshimo, H. & Fukushima, M. 2004. A novel combination antimetabolite, TAS-102, exhibits antitumor activity in FU-resistant human cancer cells through a mechanism involving FTD incorporation in DNA. *Int J Oncol*, 25(3), 571-8.
- 9. Kasper, S., Kisro, J., Fuchs, M., Muller, C., Schulz-Abelius, A., Karthaus, M., et al. 2018. Safety profile of trifluridine/tipiracil monotherapy in clinical practice: results of the German compassionate-use program for patients with metastatic colorectal cancer. *BMC Cancer*, 18(1), 1124.
- 10. Leitlinienprogramm Onkologie. 2019. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1. Stand: Januar 2019. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx szleitlinien/021-007OL1 S3 Kolorektales-<u>Karzinom-KRK_2019-01.pdf</u> [Zugriff am: 05.03.2020]
- 11. Mayer, R. J., Van Cutsem, E., Falcone, A., Yoshino, T., Garcia-Carbonero, R., Mizunuma, N., et al. 2015. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*, 372(20), 1909-19.
- 12. Nielsen, D. L., Palshof, J. A., Larsen, F. O., Jensen, B. V. & Pfeiffer, P. 2014. A systematic review of salvage therapy to patients with metastatic colorectal cancer previously treated with fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan +/- targeted therapy. *Cancer Treat Rev*, 40(6), 701-15.
- 13. Robert Koch-Institut. 2019. Krebs in Deutschland 2015/2016. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs in Deutschland/ki d_2019/krebs in deutschland 2019.pdf;jsessionid=43B69FB2D2424469F2F9EC4A9
 F74D299.1_cid363? blob=publicationFile [Zugriff am: 13.01.2020]
- 14. Servier Deutschland GmbH. 2019. Fachinformation Lonsurf®. Stand September 2019. Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de/ [Zugriff am: 03.02.2020]
- 15. Servier Deutschland GmbH. 2020. Berechnungen zur Inzidenz und Prävalenz des Kolorektalkarzinoms.
- 16. Statistisches Bundesamt (Destatis). 2019a. Bevölkerung Deutschlands bis 2060 Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Hauptvarianten 1 bis 9).
- 17. Statistisches Bundesamt (Destatis). 2019b. Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. Bevölkerungsstand 31.03.2019. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html [Zugriff am: 05.03.2020]
- 18. 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.
- 19. 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.
- 20. Taiho Pharmaceutical. 2016. Randomized, Double-blind, Phase III Study of TAS-102 Versus Placebo in Asian Patients with Metastatic Colorectal Cancer Refractory or Intolerable to Standard Chemotherapies. TERRA Clinical Study Report.
- 21. Van Cutsem, E., Cervantes, A., Nordlinger, B., Arnold, D. & Group, E. G. W. 2014. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 25 Suppl 3, iii1-9.
- 22. Van Cutsem, E., Cervantes, A., Adam, R., Sobrero, A., Van Krieken, J. H., Aderka, D., et al. 2016. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*, 27(8), 1386-422.
- 23. WIG2 GmbH. 2020a. Projektbericht Metastasiertes kolorektales Karzinom in Deutschland: Eine retrospektive Analyse auf Basis von Routinedaten der Gesetzlichen Krankenversicherung.
- 24. WIG2 GmbH. 2020b. Outputs Metastasiertes kolorektales Karzinom in Deutschland: Eine retrospektive Analyse auf Basis von Routinedaten der Gesetzlichen Krankenversicherung.
- 25. Wong, S. F., Wong, H. L., Field, K. M., Kosmider, S., Tie, J., Wong, R., et al. 2016. Primary Tumor Resection and Overall Survival in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Treated With Palliative Intent. *Clin Colorectal Cancer*.
- 26. Xu, J., Kim, T. W., Shen, L., Sriuranpong, V., Pan, H., Xu, R., et al. 2018. Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Trial of Trifluridine/Tipiracil (TAS-102) Monotherapy in Asian Patients With Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: The TERRA Study. *J Clin Oncol*, 36(4), 350-8.
- 27. Yoshino, T., Mizunuma, N., Yamazaki, K., Nishina, T., Komatsu, Y., Baba, H., et al. 2012. TAS-102 monotherapy for pretreated metastatic colorectal cancer: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 13(10), 993-1001.
- 28. Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD). 2020. Datenbankabfrage zur Inzidenz und Prävalenz bei ICD-10 C18–C20. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html [Zugriff am: 10.09.2019]

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für <u>alle</u> vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage pro Jahr an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungs- dauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®)	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom, welche bereits mit verfügbaren	35 mg/m² KOF 2x täglich an Tag 1-5 und Tag 8-12 bei einer Gesamtzyklusdauer von 28 Tagen	13 Zyklen pro Jahr [365 Tage / 28 Tage]	10 Tage je 28- tägigem Zyklus
BSC	Therapien (Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan- basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR- Substanzen) behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind	kontinuierlich; patientenindividuell unterschiedlich	kontinuierlich; patienten- individuell unterschiedlich	kontinuierlich; patienten- individuell unterschiedlich

Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.

Die Behandlung erfolgt bis zum Fortschreiten der Erkrankung und/oder bis zum Auftreten von inakzeptablen Toxizitäten. In der Zulassungsstudie zu Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) (RECOURSE) lag die mittlere Behandlungsdauer bei 12,7 Wochen (89 Tagen), entsprechend 35 Behandlungstagen mit Einnahme der Studienmedikation (Mayer et al., 2015).

BSC: Best Supportive Care; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; KOF: Körperoberfläche; VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die empfohlene Anfangsdosis von Trifluridin/Tipiracil beträgt 35 mg/m² Körperoberfläche (KOF) zweimal täglich an den Tagen 1-5 und Tagen 8-12 eines insgesamt 28-tägigen Behandlungszyklus. In jedem Zyklus sind folglich die Tage 1-5 und 8-12 Behandlungstage (= 10 Tage), einnahmefrei sind die Tage 6 und 7 sowie 13-28 (= 18 Tage). Dabei soll die Behandlung so lange fortgesetzt werden, bis die Erkrankung fortschreitet oder bis inakzeptable Toxizitäten auftreten (Servier Deutschland GmbH, 2019).

Die zVT ist BSC, worunter die Therapie verstanden wird, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und

Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Der Behandlungsmodus von BSC ist folglich patientenindividuell unterschiedlich.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-11). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®)	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom, welche bereits mit verfügbaren Therapien (Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und	35 mg/m² KOF 2x täglich an Tag 1-5 und Tag 8-12 bei einer Gesamtzyklusdauer von 28 Tagen	130 Tage [10 Tage je Zyklus x 13 Zyklen pro Jahr]
BSC	Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti- VEGF- und Anti- EGFR-Substanzen) behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind	kontinuierlich; patientenindividuell unterschiedlich	kontinuierlich; patientenindividuell unterschiedlich

Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.

Die Behandlung erfolgt so lange, bis die Erkrankung fortschreitet oder bis inakzeptable Toxizitäten auftreten. In der Zulassungsstudie zu Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) (RECOURSE) lag die mittlere Behandlungsdauer bei 12,7 Wochen (89 Tagen), entsprechend 35 Behandlungstagen mit Einnahme der Studienmedikation (Mayer et al., 2015).

BSC: Best Supportive Care; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; KOF: Körperoberfläche; VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungs- tage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne) ^b	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
			Männer:	Männer:
			70 mg	18.200 mg
				[Tagesdosis 140 mg, an maximal 130 Tagen im Jahr]
			2 Tabletten à 15 mg	520 Tabletten à 15 mg (entspricht 8 Packungen zu 60 Stück und 2 Packungen zu 20 Stück) und
			2 Tabletten à 20 mg	520 Tabletten à 20 mg (entspricht 8 Packungen zu 60 Stück und 2 Packungen zu 20 Stück)
BSC		patienten- individuell unter- schiedlich	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich

a: Die Behandlung erfolgt so lange, bis die Erkrankung fortschreitet oder bis inakzeptable Toxizitäten auftreten. In der Zulassungsstudie zu Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) (RECOURSE) lag die mittlere Behandlungsdauer bei 12,7 Wochen (89 Tagen), entsprechend 35 Behandlungstagen mit Einnahme der Studienmedikation (Mayer et al., 2015).

b: Der Verbrauch pro Gabe begründet sich in einer Dosierung von 35 mg/m² KOF je Dosis. Dabei soll die errechnete Dosierung unter Anwendung von 5 mg-Schritten auf eine Dosis gerundet werden, die der errechneten Dosierung am nächsten kommt. Zur Einnahme stehen Tabletten à 15 mg und 20 mg zur Verfügung.

c: Der Jahresverbrauch errechnet sich aus dem Behandlungsmodus: 35 mg/m² KOF 2x täglich an Tag 1-5 und Tag 8-12 bei einer Gesamtzyklusdauer von 28 Tagen, wodurch sich rein rechnerisch 13 Behandlungszyklen mit je 10 Behandlungstagen pro Jahr ergeben

BSC: Best Supportive Care; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor; KOF: Körperoberfläche; VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die empfohlene Dosierung von Trifluridin/Tipiracil wird anhand der Körperoberfläche (KOF) ermittelt und beträgt zweimal täglich 35 mg/m² KOF, entsprechend einer Tagesdosis von

70 mg/m² KOF. Dabei soll die errechnete Dosierung auf den nächsten 5 mg-Schritt gerundet werden (Servier Deutschland GmbH, 2019).

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

KOF
$$[m^2] = 0.007184 \text{ x K\"{o}}$$
rpergewicht $[kg]^{0.425} \text{ x K\"{o}}$ rpergr\"{o}Be $[cm]^{0.725}$

Tabelle 3-14 verdeutlicht die Berechnung der empfohlenen Anfangsdosis gemäß der ermittelten Körperoberfläche. Es stehen Tabletten mit 15 mg und 20 mg Trifluridin/Tipiracil zur Verfügung; eine Einzeldosis darf 80 mg nicht überschreiten (Servier Deutschland GmbH, 2019).

Tabelle 3-14: Berechnung der Anfangsdosis gemäß Körperoberfläche

Anfangsdosis	Körperoberfläche [m²]	Dosis in mg	Tabletten	Tabletten pro Dosis	
		(2x täglich)	15 mg	20 mg	[mg]
35 mg/m ²	< 1.07	35	1	1	70
	1.07 - 1.22	40	0	2	80
	1.23 - 1.37	45	3	0	90
	1.38 - 1.52	50	2	1	100
	1.53 - 1.68	55	1	2	110
	1.69 - 1.83	60	0	3	120
	1.84 - 1.98	65	3	1	130
	1.99 - 2.14	70	2	2	140
	2.15 - 2.29	75	1	3	150
	≥ 2.30	80	0	4	160
Quelle: (Servier	Deutschland GmbH, 201	.9)			

Als Quelle für Durchschnittsgewicht und -größe der Patienten die Angaben des Mikrozensus 2017 zu den Körpermaßen der Bevölkerung (Statistisches Bundesamt (Destatis), 2018). Dabei wurden die Durchschnittswerte für die gesamte erwachsene Bevölkerung (alle Altersstufen >18 Jahre) herangezogen.

Die Körperoberfläche der überwiegend vom KRK betroffenen Altersgruppe von Patienten über 55 Jahre unterscheidet sich den Angaben des Mikrozensus zufolge von der betrachteten Bevölkerung >18 Jahre nur gering und resultiert nicht in einer veränderten Anzahl der benötigten Tabletten (vgl. (Statistisches Bundesamt (Destatis), 2018; Servier Deutschland GmbH, 2019) und Tabelle 3-14).

Die Körpermaße von Frauen und Männern unterscheiden sich, weswegen zusätzlich die Körperoberfläche für Frauen und Männer getrennt berechnet wurde (Tabelle 3-15).

Tabelle 3-15: Durchschnittliche Körperoberfläche (nicht geschlechtsspezifisch sowie nach Frauen und Männern getrennt)

Körperoberfläche	Altersgruppe >18 Jahre			
Nicht geschlechtsspezifisch	1,90 m ²			
Frauen	1,76 m ²			
Männer	2,04 m ²			
Berechnet nach der DuBois-Formel anhand der Durchschnittsangaben zu Körpergröße und -gewicht des				

Mikrozensus 2017 - Körpermaße der Bevölkerung (Statistisches Bundesamt (Destatis), 2018)

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

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

Nicht geschlechtsspezifischer Verbrauch

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

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

Verbrauch bei weiblichen Patienten

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

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

Verbrauch bei männlichen Patienten

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

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

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

Tabelle 3-16: Übersicht über den durchschnittlichen Jahresverbrauch (geschlechterübergreifend sowie nach Frauen und Männern getrennt)

Verbrauch	Tagesdosis	max. Zahl an Behandlungstagen	Jahresdurchschnitts- verbrauch pro Patient
Nicht geschlechtsspezifisch	2 x 65 mg	130	16.900 mg
Frauen	2 x 60 mg	130	15.600 mg
Männer	2 x 70 mg	130	18.200 mg

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

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

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

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-17: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabg Angaben in Euro na und Packungsgröße Behandlungen Anga GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro		
Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®)	Lonsurf® 15 mg 20 Stück	PZN 11862124	798,81	797,04
	Lonsurf® 15 mg 60 Stück	PZN 11862153	2.348,49	2.346,72
	Lonsurf® 20 mg 20 Stück	PZN 11862182	1.061,40	1.059,63
	Lonsurf® 20 mg 60 Stück	PZN 11862199	3.112,18	3.110,41
BSC	patientenindividuell u	patientenindividuell unterschiedlich		
BSC: Best Supportive C	Care; GKV: Gesetzliche	Krankenversicherung		

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

Wirkstärken, Packungsgrößen und Preise von Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) wurden der Lauer-Taxe zum Stand 15.01.2020 entnommen. Die Kosten nach dem Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte ergeben sich aus dem Apothekenabgabepreis gemäß Lauer-Taxe, reduziert um den Apothekenabschlag nach § 130 Absatz 1 SGB V in Höhe von derzeit EUR 1,77 pro Packung. Herstellerrabatte fallen gemäß Lauer-Taxe nicht an. Die Kosten der einzelnen Packungen von Lonsurf® berechnen sich demnach wie folgt:

Lonsurf® 15 mg, 20 Stück: 798,81-1,77=797,04 Lonsurf® 15 mg, 60 Stück: 2.348,49-1,77=2346,72 Lonsurf® 20 mg, 20 Stück: 1.061,40-1,77=1059,63 Lonsurf® 20 mg, 60 Stück: 3.112,18-1,77=3110,41

Die zVT ist BSC, deren Kosten patientenindividuell unterschiedlich sind.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr
Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®)	Erwachsene Patienten mit metastasiertem kolorektalen	_	_	_
BSC	Karzinom, welche bereits mit verfügbaren Therapien (Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen) behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind	-	-	_
BSC: Best Supportive C	are; GKV: Gesetzliche Krankenversich	erung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT entsprechend der Fachoder Gebrauchsinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, werden keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen berechnet. Dies entspricht der Vorgehensweise des G-BA bei der Erstbewertung von Trifluridin/Tipiracil (G-BA, 2017).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-18 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Kosten pro Leistung in Euro		
_	_		
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT entsprechend der Fachoder Gebrauchsinformation bestehen keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen.

Geben Sie in Tabelle 3-20 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-18 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-19 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®)	Erwachsene	_	_
BSC	Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom, welche bereits mit verfügbaren Therapien (Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR- Substanzen) behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind		

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-21 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs- therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten- gruppe	Arzneimittel- kosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV- Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahres- therapie- kosten pro Patient in Euro
Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®)	Erwachsene Patienten mit	40.435,33- 47.370,38	_	_	40.435,33- 47.370,38
BSC	metastasiertem kolorektalen Karzinom, welche bereits mit verfügbaren Therapien (Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan- basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR- Substanzen) behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind	patienten- individuell unterschied- lich			patienten- individuell unter- schiedlich

Die Berechnung der Jahrestherapiekosten pro Patient ist in der folgenden Tabelle detailliert beschrieben (Tabelle 3-22). Die Jahrestherapiekosten ergeben sich aus den Kosten von Trifluridin/Tipiracil nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe Tabelle 3-17) gemäß des in Tabelle 3-13 dargestellten Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient zuzüglich der GKV-Zusatzkosten (siehe Tabelle 3-20).

Tabelle 3-22: Berechnung der Jahrestherapiekosten pro Patient für Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®)

Lonsurf®- Jahresverbrauch pro Patient (Anzahl Packungen)	Anzahl Packungen x Kosten pro Packung nach Rabattabzug (EUR)	Lonsurf®-Kosten pro Patient und Jahr (EUR)	GKV- Zusatzkosten pro Patient und Jahr	Jahrestherapiekosten GKV pro Patient
Nicht geschlechts- spezifisch:				
13 Packungen zu 15 mg/60 Stück	13x2.346,72			
4 Packungen zu 20 mg/60 Stück	4x3.110,41			
1 Packung zu 20 mg/20 Stück	1x1.059,63			
		44.008,63	0	44.008,63
Frauen				
13 Packungen zu 20 mg/60 Stück	13x3.110,41	40.435,33	0	40.435,33
Männen		+0.+33,33		40.433,33
Männer	0.004650			
8 Packungen zu 15 mg/60 Stück	8x2.346,72			
2 Packungen zu 15 mg/20 Stück	2x797,04			
8 Packungen zu 20 mg/60 Stück	8x3.110,41			
2 Packungen zu	2x1.059,63			
20 mg/20 Stück		47.370,38	0	47.370,38
Durchschnitts- patient RECOURSE				
13 Packungen zu 20 mg/60 Stück	13x3.110,41	40.435,33	0	40.435,33
GKV: Gesetzliche Kra	ankanyaraiahamma	1		1

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

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

Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) 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 (Servier Deutschland GmbH, 2019). Dies entspricht einem fortgeschrittenen Behandlungsstadium, in dem die vor der Einführung von Trifluridin/Tipiracil empfohlenen und zugelassenen Standardtherapien bereits ausgeschöpft worden sind und weitere anti-neoplastische Therapien nicht regelhaft infrage kommen.

Generell gilt, dass nach Durchlaufen aller in Deutschland verfügbaren Therapieoptionen (inkl. Fluoropyrimidin- Oxaliplatin- und Irinotecan-basierter Chemotherapien sowie Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Therapien) vor der Einführung von Trifluridin/Tipiracil in Deutschland nach dem Marktrückzug von Regorafenib als Behandlungsalternativen allein die Teilnahme an klinischen Studien oder aber "Best Supportive Care" zur Verfügung standen (Van Cutsem et al., 2016; Benson et al., 2017; DGHO, 2018a; DGHO, 2018b; Leitlinienprogramm Onkologie, 2019).

Im Praxisalltag werden jedoch – je nach der Beurteilung des behandelnden Arztes, vorhandenen Komorbiditäten und der Therapiewilligkeit des Patienten – die bereits in früheren Linien angewendeten Substanzen wie z.B. 5-FU, Oxaliplatin bzw. Cetuximab oder Panitumumab auch als Monotherapie erneut eingesetzt, um zu sehen, ob der Tumor auf die Therapie anspricht. Wie aber auch von der S3-Leitlinie bestätigt wird, konnte die klinische Effektivität dieser Therapiestrategie nicht belegt werden (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019).

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

Seit der Einführung von Trifluridin/Tipiracil wurde kein anderes Arzneimittel für die zuvor definierte Zielpopulation zugelassen, so dass für die Patienten neben Trifluridin/Tipiracil auch weiterhin nur die Teilnahme an klinischen Studien oder aber "Best Supportive Care" zur Verfügung steht. Nach Kenntnisstand von Servier wird auch in naher Zukunft keine weitere Therapiealternative zur Verfügung stehen, so dass davon ausgegangen werden kann, dass die Versorgungsanteile von Trifluridin/Tipiracil konstant bleiben.

Es bestehen außer einer Überempfindlichkeit gegen einen der Bestandteile keine Kontraindikationen gegen eine Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) (Servier

Deutschland GmbH, 2019). Relevante Änderungen der Versorgungsanteile sind hierdurch daher nicht zu erwarten.

Zur Abschätzung der Rate an Therapieabbrüchen wurden die Behandlungsabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse aus den klinischen Studien RECOURSE und TERRA herangezogen, die lediglich bei 3,6% (RECOURSE) bzw. 9,9% (TERRA) liegen (Taiho Pharmaceutical, 2011; Taiho Oncology Inc., 2014; Taiho Pharmaceutical, 2016). Wesentliche Änderungen der Versorgungsanteile aufgrund von Therapieabbrüchen sind daher nicht zu erwarten.

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

Die tatsächlichen Behandlungskosten unterscheiden sich deutlich von den errechneten Jahrestherapiekosten, da die anhand der Zulassungsstudie RECOURSE zu erwartende mittlere Behandlungsdauer lediglich 12,7 Wochen (89 Tage, entsprechend 35 Behandlungstagen mit Einnahme der Studienmedikation) beträgt (Taiho Oncology Inc., 2014). Bei einer durchschnittlichen Körperoberfläche von 1,78 m² (Durchschnitt Studienpatienten RECOURSE) und einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 89 Tagen sind also Jahrestherapiekosten pro Patient in Höhe von 12.804,28 Euro zu erwarten (siehe Tabelle 3-23).

Tabelle 3-23: Gegenüberstellung Jahrestherapiekosten basierend auf einer Behandlungsdauer von einem Jahr und basierend auf der durchschnittlichen Behandlungsdauer der RECOURSE-Studienpatienten von 12,7 Wochen (35 Behandlungstage)

	Basierend auf einer Behandlungsdauer von 1 Jahr	Basierend auf der durchschnittlichen Behandlungsdauer
Jahrestherapiekosten GKV pro Patient in Euro (<u>nicht geschlechtsspezifisch</u>)	44.008,63 ^a	12.804,28 ^b
Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro (<u>Frauen</u>)	40.435,33 ^a	11.450,49 ^b
Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro (<u>Männer</u>)	47.370,38 ^a	12.770,93 ^b
Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro (<u>Durchschnittspatient</u> <u>RECOURSE)</u>	40.435,33 ^a	11.450,49 ^c

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Basierend auf einer	Basierend auf der
Behandlungsdauer von	durchschnittlichen
1 Jahr	Behandlungsdauer

a: Berechnung siehe Tabelle 3-22.

b: Verbrauch berechnet basierend auf der durchschnittlichen Körperoberfläche Erwachsener gemäß Mikrozensus (nicht geschlechtsspezifisch, Frauen, Männer; vgl. Tabelle 3-15) und einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 89 Tagen (3,18 Zyklen), entsprechend 3x10+5=35 Behandlungstagen. Dies entspricht einem nicht geschlechtsspezifischen Verbrauch von 3 Packungen zu 15 mg / 60 Stück, 2 Packungen zu 15 mg / 20 Stück und je einer Packung zu 20 mg / 60 Stück bzw. 20 mg / 20 Stück. Bei Frauen ergibt sich ein Verbrauch von 3 Packungen zu 20 mg / 60 Stück und 2 Packungen zu 20 mg / 20 Stück.

Bei Männern ergibt sich ein Verbrauch von 2 Packungen zu 15 mg / 60 Stück, 1 Packung zu 15 mg / 20 Stück, 2 Packungen zu 20 mg / 60 Stück und 1 Packung zu 20 mg / 20 Stück.

c: Verbrauch der Durchschnittspatienten berechnet basierend auf einer durchschnittlichen Körperoberfläche der RECOURSE-Studienpatienten von 1,78 m² und einer durchschnittlichen Behandlungsdauer von 12,7 Wochen bzw. 89 Tagen (3,18 Zyklen), entsprechend 3x10 + 5 = 35 Behandlungstagen (Einnahme der Studienmedikation).

Dies entspricht einem Verbrauch von 3 Packungen zu 20 mg / 60 Stück und 2 Packungen zu 20 mg / 20 Stück. Es fallen außerdem GKV-Zusatzkosten für 4 begonnene Zyklen an (5,65 Euro).

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

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

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

Angaben zur Dosierung und zur zugelassenen Behandlungsdauer von Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) sowie zu Kontraindikationen wurden der Fachinformation entnommen, für die Zusatzkosten wurde der aktuelle Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM)-Katalog herangezogen. Angaben zu durchschnittlichen Körpermaßen stammen vom Statistischen

Bundesamt, Angaben zur durchschnittlichen Körperoberfläche der RECOURSE-Studienpatienten entstammen dem Studienbericht. Daten zur medianen Behandlungsdauer und zu den Behandlungsabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse wurden den Zulassungsstudien entnommen. Alle verwendeten Quellen sind an den entsprechenden Stellen in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 zitiert.

Die Berechnung der Kosten erfolgte in Excel (Servier Deutschland GmbH, 2020).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

- 1. Benson, A. B., 3rd, Venook, A. P., Cederquist, L., Chan, E., Chen, Y. J., Cooper, H. S., et al. 2017. Colon Cancer, Version 1.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*, 15(3), 370-98.
- 2. DGHO. 2018a. Kolonkarzinom Leitlinie Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: Oktober 2018. Verfügbar unter: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@@guideline/html/index.html [Zugriff am: 01.08.2019]
- 3. DGHO. 2018b. Rektumkarzinom Leitlinie Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: Oktober 2018. Verfügbar unter: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/rektumkarzinom/@@guideline/html/index.html [Zugriff am: 01.08.2019]
- 4. G-BA. 2017. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Trifluridin/ Tipiracil. Vom 2. Februar 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4189/2017-02-02 AM-RL-XII Trifluridin-Tipiracil D-252 TrG.pdf [Zugriff am: 06.03.2020]
- 5. Leitlinienprogramm Onkologie. 2019. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1. Stand: Januar 2019. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx szleitlinien/021-007OL1 S3 Kolorektales-Karzinom-KRK_2019-01.pdf [Zugriff am: 05.03.2020]
- 6. Mayer, R. J., Van Cutsem, E., Falcone, A., Yoshino, T., Garcia-Carbonero, R., Mizunuma, N., et al. 2015. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*, 372(20), 1909-19.
- 7. Servier Deutschland GmbH. 2019. Fachinformation Lonsurf®. Stand September 2019. Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de/ [Zugriff am: 03.02.2020]
- 8. Servier Deutschland GmbH. 2020. Kostenberechnung Abschnitt 3.3.
- 9. Statistisches Bundesamt (Destatis). 2018. Mikrozensus 2017 Fragen zur Gesundheit Körpermaße der Bevölkerung. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheitszustand-Relevantes-

- Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf? blob=publicationFile&v=4 [Zugriff am: 05.03.2020]
- 10. Taiho Oncology Inc. 2014. Randomised, double-blind, phase 3 study of tas-102 plus Best supportive care (bsc) versus placebo plus bsc in Patients with metastatic colorectal cancer Refractory to standard chemotherapies. TPU-TAS-102-301 Clinical Study Report. FINAL REPORT: 26 August 2014. Revised: 20 November 2014.
- 11. Taiho Pharmaceutical. 2011. Placebo-Controlled, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Phase II Study of TAS-102 in Patients with Unresectable Advanced or Recurrent Colorectal Cancer Who Have Had 2 or More Chemotherapy Regimens and Who Are Refractory or Intolerant to Fluoropyrimidine, Irinotecan, and Oxaliplatin. J003-10040030 Clinical Study Report.
- 12. Taiho Pharmaceutical. 2016. Randomized, Double-blind, Phase III Study of TAS-102 Versus Placebo in Asian Patients with Metastatic Colorectal Cancer Refractory or Intolerable to Standard Chemotherapies. TERRA Clinical Study Report.
- 13. Van Cutsem, E., Cervantes, A., Adam, R., Sobrero, A., Van Krieken, J. H., Aderka, D., et al. 2016. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. Ann Oncol, 27(8), 1386-422.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die Fachinformation von Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) benennt die folgenden Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Servier Deutschland GmbH, 2019):

Anforderungen an die Diagnostik und Qualifikation des medizinischen Personals

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

Anforderungen an die Infrastruktur

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

Anforderungen an die Anwendung und Behandlungsdauer

Dosierung

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

Tabelle 3-24 zeigt die nach der KOF berechnete Anfangsdosis.

Tabelle 3-24: Berechnung der Anfangsdosis nach der Körperoberfläche

Anfangsdosis	KOF	Dosis in mg Tabletten pro Dosis		pro Dosis	Tagesdosis
	$[\mathbf{m}^2]$	(2x täglich)	15 mg	20 mg	(mg)
35 mg/m ²	<1,07	35	1	1	70
	1,07-1,22	40	0	2	80
	1,23-1,37	45	3	0	90
	1,38-1,52	50	2	1	100
	1,53-1,68	55	1	2	110
	1,69-1,83	60	0	3	120
	1,84-1,98	65	3	1	130
	1,99-2,14	70	2	2	140
	2,15-2,29	75	1	3	150
	≥2,30	80	0	4	160
Quelle: (Servier Deutschland GmbH, 2019)					

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

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

Es gibt in den Anwendungsgebieten metastasiertes kolorektales Karzinom und metastasiertes Magenkarzinom keinen relevanten Nutzen von Lonsurf® bei Kindern und Jugendlichen.

Ethnische Unterschiede

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

Art der Anwendung

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

Gegenanzeigen

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

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Knochenmarkssuppression

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

Die Behandlung darf nicht begonnen werden, wenn die absolute Anzahl der neutrophilen Granulozyten <1,5×10⁹/l ist, wenn die Thrombozytenzahl <75×10⁹/l ist oder wenn der Patient eine noch bestehende Grad 3 oder 4 nicht-hämatologische, klinisch relevante Toxizität von vorausgegangenen Therapien aufweist. Nach Behandlung mit Lonsurf[®] wurden schwerwiegende Infektionen berichtet. Da die meisten Fälle im Zusammenhang mit einer Knochenmarksuppression berichtet wurden, muss der Allgemeinzustand des Patienten engmaschig überwacht und, wenn klinisch angezeigt, geeignete Maßnahmen wie antimikrobielle Substanzen und ein Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (G-CSF) angewendet werden. In der RECOURSE-Studie bzw. in der TAGS-Studie erhielten 9,4% bzw. 17,3% der Patienten in der Lonsurf[®]-Gruppe G-CSF, meist aus therapeutischen Gründen.

Gastrointestinale Toxizität

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

Nierenfunktionsstörung

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

Patienten mit Nierenfunktionsstörung sollten unter einer Therapie mit Lonsurf[®] engmaschig überwacht werden, Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung sollten häufiger hinsichtlich hämatologischer Toxizität kontrolliert werden.

Leberfunktionsstörung

Die Anwendung von Lonsurf[®] bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung zu Behandlungsbeginn (National Cancer Institute [NCI] Kriterien Gruppe C und D definiert als Gesamtbilirubin >1,5x oberer Normalwert [ULN]) 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.

Proteinurie

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

Lactose-Intoleranz

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

In vitro-Studien zeigten, dass Trifluridin ein Substrat der Nukleosid-Transporter CNT1, ENT1 und ENT2 ist. Daher ist bei Anwendung von Arzneimitteln, die mit diesen Transportproteinen interagieren, Vorsicht geboten. Tipiracil-Hydrochlorid ist ein Substrat von OCT2 und MATE1. Daher könnte die Konzentration bei gleichzeitiger Gabe von Lonsurf[®] und OCT2- oder MATE1-Inhibitoren erhöht sein.

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

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

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

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

Schwangerschaft

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

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

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

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

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Lonsurf® unterliegt der Verschreibungspflicht und sollte nur von Ärzten verschrieben werden, die Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien haben (Servier Deutschland GmbH, 2019).

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

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

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

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

Es wurde kein Annex IV des EPAR erstellt (EMA, 2019).

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

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

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Der Risk-Management-Plan zu Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf[®]) enthält Informationen zu Sicherheitsbedenken, die im Zusammenhang mit einer Anwendung von Lonsurf[®] identifiziert worden sind, und führt die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung auf. Diese sind im EPAR veröffentlicht (EMA, 2019).

Tabelle 3-25 gibt einen Überblick über die wichtigen identifizierten Risiken, wichtigen potenziellen Risiken und wichtigen fehlenden Informationen.

Tabelle 3-25: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken

Knochenmarkssuppression
Gastrointestinale Symptome (Übelkeit,
Erbrechen, Diarrhoe)
Infektionen
Anwendung bei Patienten mit mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion
Entwicklungstoxizität/Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit
Anwendung bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion
Anwendung bei Patienten mit Herzerkrankungen
Anwendung bei Patienten in schlechterem Zustand als ECOG 0-1

Die geplanten (routinemäßigen und zusätzlichen) Maßnahmen zur Risikominimierung, die sich aus diesen Sicherheitsbedenken ergeben, sind in Tabelle 3-26 aufgeführt.

Tabelle 3-26: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Ris	iken	
Knochenmarkssuppression	Kennzeichnung in der Fachinformation: • Abschnitt 4.2 • Abschnitt 4.4 • Abschnitt 4.8 Verschreibungspflicht Anwendung beschränkt auf Ärzte, die Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien haben	Keine
Gastrointestinale Symptome (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe)	 Kennzeichnung in der Fachinformation: Abschnitt 4.4 Abschnitt 4.8 Verschreibungspflicht Anwendung beschränkt auf Ärzte, die Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien haben 	Keine
Infektionen	Kennzeichnung in der Fachinformation: • Abschnitt 4.2 • Abschnitt 4.4 • Abschnitt 4.8 Verschreibungspflicht Anwendung beschränkt auf Ärzte, die Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien haben	Keine
Anwendung bei Patienten mit mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion	Kennzeichnung in der Fachinformation: • Abschnitt 4.2 • Abschnitt 4.4 Verschreibungspflicht Anwendung beschränkt auf Ärzte, die Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien haben	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung		
Wichtige potenzielle Risik	en			
Entwicklungstoxizität/ Anwendung in der Schwangerschaft und Stillzeit	Kennzeichnung in der Fachinformation: • Abschnitt 4.6 Verschreibungspflicht Anwendung beschränkt auf Ärzte, die Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien haben	Keine		
Wichtige fehlende Informationen				
Anwendung bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion	Kennzeichnung in der Fachinformation: • Abschnitt 4.4 Verschreibungspflicht Anwendung beschränkt auf Ärzte, die Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien haben	Keine		
Anwendung bei Patienten mit Herzerkrankungen	-	Keine		
Anwendung bei Patienten in schlechterem Zustand als ECOG 0-1	-	Keine		
ECOG: Eastern Co-operative Oncology Group Index Quelle: (EMA, 2019)				

Tabelle 3-27: Laufende und geplante Studien des Pharmakovigilanzplans nach Zulassung

Studie/Aktivität Typ, Titel und Kategorie (1-3)	Ziele	Adressierte Sicherheits- bedenken	Status (geplant, laufend)	Datum für Einreichung des Interim- oder finalen Berichts (geplant oder tatsächlich)
TO-TAS-102- 107 A phase I, open- label study to evaluate the safety, tolerability, and	Vergleich des PK- Profils und Evaluation der Sicherheit und Verträglichkeit von TAS-102 bei Patienten mit fortgeschrittenen soliden Tumoren (außer	Sicherheit bei Patienten mit mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion	abge- schlossen	27. Juni 2019

Studie/Aktivität Typ, Titel und Kategorie (1-3)	Ziele	Adressierte Sicherheits- bedenken	Status (geplant, laufend)	Datum für Einreichung des Interim- oder finalen Berichts (geplant oder tatsächlich)
of TAS-102 in patients with advanced solid tumours and varying degrees of renal impairment. Kategorie 3	Brustkrebs) und verschiedenen Graden der Einschränkung der Nierenfunktion.			
DIM-95005-001 (PROMETCO) A Real World Evidence Prospective Cohort Study in the Management of Metastatic Colorectal Cancer: A Clinical and Patient Perspective Kategorie 3	Generierung von Real World-Daten über die Anwendung, Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten mit mKRK nach zwei Krankheits- progressionen.	Daten zur Sicherheit bei Patienten in schlechterem Zustand als ECOG 0-1 bislang nicht vorhanden	laufend	März 2023

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; mKRK: Metastasiertes kolorektales Karzinom; PK: Pharmakokinetik Quelle: (EMA, 2019)

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

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

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere

bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es liegen außer den bereits genannten keine weiteren Anforderungen vor.

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

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

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

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

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

- 1. EMA. 2019. Lonsurf-H-C-003897-II-0012: EPAR Assessment report Variation vom 25. Juli 2019. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/lonsurf-h-c-003897-ii-0012-epar-assessment-report-variation_en.pdf [Zugriff am: 04.02.2020]
- 2. Servier Deutschland GmbH. 2019. Fachinformation Lonsurf®. Stand September 2019. Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de/ [Zugriff am: 03.02.2020]

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-28: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Gesamtblutbild	"Lonsurf® verursachte einen Anstieg in der Häufigkeit von Myelosuppression, einschließlich Anämie, Neutropenie, Leukopenie und Thrombozytopenie. Um die Toxizität zu überwachen, muss ein Gesamtblutbild vor dem Beginn der Therapie und nach Bedarf erstellt werden, zumindest jedoch vor jedem Behandlungszyklus." (Seite 1-2, Abschnitt 4.4) "Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung sollten häufiger hinsichtlich hämatologischer Toxizität kontrolliert werden." (Seite 2, Abschnitt 4.4)	ja
2	Überwachung des Allgemeinzustands	"Nach Behandlung mit Lonsurf® wurden schwerwiegende Infektionen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Da die meisten Fälle im Zusammenhang mit einer Knochenmarksuppression berichtet wurden, muss der Allgemeinzustand des Patienten engmaschig überwacht und, wenn	ja

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
		klinisch angezeigt, geeignete Maßnahmen wie antimikrobielle Substanzen und ein Granulozyten- Kolonie-stimulierender Faktor (G- CSF) angewendet werden." (Seite 2, Abschnitt 4.4)	
		"Patienten mit Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe und anderen gastrointestinalen Toxizitäten sollten sorgfältig überwacht werden und anti- emetische, anti-diarrhoische und andere Maßnahmen wie eine Flüssigkeits-/Elektrolyt-Ersatztherapie sollten, wenn klinisch angezeigt, angewendet werden." (Seite 2, Abschnitt 4.4)	
3	Proteinurie- Diagnostik	"Es wird empfohlen vor und während der Behandlung den Urin mittels Teststreifen bezüglich einer Proteinurie zu kontrollieren" (Seite 3, Abschnitt 4.4)	ja
G-CSI	F: Granulozyten-Kolonie-st	imulierender Faktor	

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Angaben in Tabelle 3-28 basieren auf der aktuellen Fachinformation (Servier Deutschland GmbH, 2019).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Nicht zutreffend. Alle in Tabelle 3-28 genannten zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen sind im aktuell gültigen EBM abgebildet.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Die Verfügbarkeit einer Gebührenordnungsposition für die in Tabelle 3-28 genannten ärztlichen Leistungen wurde auf Grundlage des EBM mit dem Stand vom 1. Quartal 2020 geprüft (KBV, 2020).

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

- 1. KBV. 2020. Einheitlicher Bewertungsmaßstab. Stand: 1. Quartal 2020. Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_ Stand 1. Quartal 2020.pdf [Zugriff am: 04.02.2020]
- 2. Servier Deutschland GmbH. 2019. Fachinformation Lonsurf®. Stand September 2019. Verfügbar unter: https://www.fachinfo.de/ [Zugriff am: 03.02.2020]