



IQWiG-Berichte – Nr. 966

Trifluridin/Tipiracil (Kolorektalkarzinom) –

Addendum zum Auftrag A20-35

Addendum

Auftrag: A20-72
Version: 1.0
Stand: 11.09.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Trifluridin/Tipiracil (Kolorektalkarzinom) – Addendum zum Auftrag A20-35

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

10.08.2020

Interne Auftragsnummer

A20-72

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Im Mediapark 8

50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Klaus Gossens
- Christoph Schürmann
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Schlagwörter: Trifluridin, Tipiracil, Kolorektale Tumoren, Nutzenbewertung, NCT01607957, NCT01955837

Keywords: Trifluridine, Tipiracil, Colorectal Neoplasms, Benefit Assessment, NCT01607957, NCT01955837

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	3
2.1 Subgruppenanalyse zum Merkmal Anzahl vorangegangener Therapieregime zum Gesamtüberleben der Studien TERRA und RE COURSE	3
2.2 Ergebnisse zur Morbidität (Gesundheitszustand) und gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Studie TALLISUR.....	6
2.3 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	11
2.4 Zusammenfassung.....	13
3 Literatur	15
Anhang A – Forest Plots zu eigen berechneten Metaanalyse zum Gesamtüberleben	16
Anhang B – Grafische Darstellungen der durchschnittlichen Veränderung der Skalen des EORTC QLQ-30 und der EQ-5D VAS im Vergleich zu Studienbeginn der TALLISUR-Studie	17

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Subgruppen (Gesamtüberleben, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC.....	5
Tabelle 2: Anteile Patientinnen und Patienten mit evaluierbarem Fragebogen zum EORTC QLQ-C30, behandlungsfreies Zeitfenster –16 bis +1 Tage eines Zyklus (à 28 Tage) – Non-RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC (Studie TALLISUR)	8
Tabelle 3: Anteile Patientinnen und Patienten mit evaluierbarem Fragebogen zum EQ-5D VAS, behandlungsfreies Zeitfenster –16 bis +1 Tage eines Zyklus (à 28 Tage) – Non-RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC (Studie TALLISUR).....	10
Tabelle 4: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu BSC	12
Tabelle 5: Trifluridin/Tipiracil – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	14

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Subgruppenanalyse zum Endpunkt Gesamtüberleben nach Anzahl vorangegangener Therapieregime (2 vs. \geq 3) (Studien RECURSE und TERRA)	16
Abbildung 2: Durchschnittliche Veränderung der krankheitsbezogenen Symptomatik gemessen an den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Studienbeginn unter Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil + BSC über die ersten 6 Zyklen (Höhere Werte bedeuten eine stärkere Symptomatik; Angaben zur Varianz vermutlich Standardabweichung)	17
Abbildung 3: Durchschnittliche Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen am globalen Gesundheitsstatus und den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline mit Trifluridin/Tipiracil + BSC über die ersten 6 Zyklen (Höhere Werte bedeuten einen besseren Status bzw. eine bessere Funktion; Angaben zur Varianz vermutlich Standardabweichung)	17
Abbildung 4: Durchschnittliche Veränderung des Gesundheitszustandes gemessen an der EQ-5D VAS im Vergleich zu Baseline unter Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil + BSC über die ersten 6 Zyklen (Höhere Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand; Angaben zur Varianz vermutlich Standardabweichung)	18

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BSC	Best supportive Care
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
mKRK	metastasiertes Kolorektalkarzinom
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire – Core 30
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 10.08.2020 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A20-35 (Trifluridin/Tipiracil – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Für die Nutzenbewertung von Trifluridin/Tipiracil bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom (mKRK), die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder für die diese nicht geeignet sind, wurden die randomisierten kontrollierten Studien TPU-TAS-102-301 (RECOURSE) und 10040090 (TERRA) eingeschlossen.

In der Dossierbewertung wurde das Subgruppenmerkmal Anzahl der vorangegangenen Therapieregimes (2 vs. ≥ 3) als Subgruppenmerkmal berücksichtigt [1], da im Addendum zur Erstbewertung [2,3] für das Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Subgruppeneffekt festgestellt und ein unterschiedlicher Zusatznutzen für diese beiden Subgruppen abgeleitet wurde. Im Modul 4 des Dossiers des pU lagen entsprechende Subgruppenanalysen nur für die Studie RECOURSE vor [4]. Für die relevante Teilpopulation der Studie TERRA lag diese Subgruppenanalyse nicht vor. Eine metaanalytische Zusammenfassung der Ergebnisse war somit nicht möglich. Basierend auf den Ergebnissen der Studie RECOURSE zeigte sich eine Effektmodifikation bezüglich des Subgruppenmerkmals Anzahl der vorangegangenen Therapieregimes (2 vs. ≥ 3) und die Gesamtaussage zum Zusatznutzen erfolgte getrennt für Patientinnen und Patienten mit 2 bzw. ≥ 3 Vortherapien.

Im Zuge des Stellungnahmeverfahrens liefert der pU die Subgruppenanalysen für das Gesamtüberleben nach Anzahl vorangegangener Therapieregime (2, 3, ≥ 4) für die relevante Teilpopulation der Studie TERRA [5]. Zusätzlich präsentiert er eine metaanalytische Auswertung der Ergebnisse zum Subgruppenmerkmal Anzahl vorangegangener Therapieregime aus den Studien RECOURSE und TERRA.

Zusätzlich zu den Studie RECOURSE und TERRA hat der pU auch die nicht randomisierte Studie IC4-95005-183-DEU (TALLISUR) eingeschlossen, die er zur Erfüllung der Befristungsaufgabe des G-BA aus der Erstbewertung im Jahre 2016 durchgeführt hat. Im Unterschied zur den Studien RECOURSE und TERRA wurden in der TALLISUR-Studie auch patientenrelevante Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben. Die TALLISUR-Studie ist jedoch nicht für die Nutzenbewertung geeignet, und die Ergebnisse dieser Studie wurden daher nicht für die Nutzenbewertung von Trifluridin/Tipiracil herangezogen.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung der folgenden vom pU vorgelegten zusätzlichen Daten unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [1] beauftragt:

- Subgruppenanalyse zum Merkmal Anzahl vorangegangener Therapieregime für das Gesamtüberleben der relevanten Teilpopulation der Studie TERRA

- Metaanalyse der Subgruppenanalyse zum Merkmal Anzahl vorangegangener Therapieregime für das Gesamtüberleben aus den Studien REOURSE und TERRA.
- Deskriptive Auswertung der Daten zur Lebensqualität aus der Studie TALLISUR

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Der pU hat im Modul 4 seines Dossiers keine Subgruppenanalyse zum Merkmal Anzahl vorangegangener Therapieregime für das Gesamtüberleben zur Studie TERRA vorgelegt. Für die Dossierbewertung lagen demnach ausschließlich die Subgruppenanalysen aus der Studie RECOURSE zur Verfügung. In Abschnitt 2.1 erfolgt die Bewertung der vom pU mit der Stellungnahme [5] nachgereichten Subgruppenergebnisse der Studie TERRA und die metaanalytische Zusammenfassung mit den bereits im Dossier des pU vorgelegten Ergebnissen zur RECOURSE.

In seinen Dossier basiert der pU seine Aussage zu Endpunkten zur Morbidität, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogenen Lebensqualität auf Ergebnissen der TALLISUR-Studie, da in den Studien RECOURSE und TERRA keine Endpunkte zu diesen Endpunktkategorien erhoben wurden. Allerdings erachtet der pU eine vergleichende Analyse der Ergebnisse aufgrund der ungleichmäßigen Verteilung der Patientinnen und Patienten in den Therapiearmen der Studie TALLISUR als nicht sinnvoll. Der pU zieht daher jeweils die Verlaufskurven der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert zum Interventionsarm heran. In seiner Stellungnahme präsentiert der pU weitere deskriptive Ergebnisse zur Morbidität (Gesundheitszustand) und gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben über die visuelle Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions (EQ-5D) bzw. den European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire – Core 30 (QLQ C30) zum Interventionsarm der Studie TALLISUR [5]. Auf die Interpretierbarkeit der Studie TALLISUR und der nachgereichten Daten wird in Abschnitt 2.2 eingegangen.

In Abschnitt 2.3 erfolgt die Ableitung der Gesamtaussage zum Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A20-35 und des vorliegenden Addendums.

2.1 Subgruppenanalyse zum Merkmal Anzahl vorangegangener Therapieregime zum Gesamtüberleben der Studien TERRA und RECOURSE

Der pU liefert in seiner Stellungnahme zur Studie TERRA Subgruppenanalysen zum Merkmal Anzahl vorangegangener Therapieregime für den Endpunkt Gesamtüberleben. Zu weiteren patientenrelevanten Endpunkten legt der pU keine Analysen aus der Studie TERRA zu diesem Subgruppenmerkmal vor. Dies hat keine Konsequenzen für das vorliegende Addendum, da in der RECOURSE-Studie zu diesem Subgruppenmerkmal lediglich zum Gesamtüberleben eine statistisch signifikante Interaktion vorlag. Selbst wenn in der Studie TERRA eine Effektmodifikation für einen anderen Endpunkt nachweisbar wäre, würde dies in der gemeinsamen, metaanalytischen Betrachtung mit der Studie RECOURSE voraussichtlich nicht dazu führen, dass die Effektmodifikation auch studienübergreifend nachweisbar wäre.

Eine Beschreibung der jeweiligen Studien- sowie Patientencharakteristika Studien RECOURSE und TERRA befindet sich in der Dossierbewertung [1]. Basierend auf dem in der Dossierbewertung beschriebenen Verzerrungspotenzial kann für die Ergebnisse zum

Gesamtüberleben auf Basis der Metaanalyse der beiden Studien maximal ein Hinweis, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Ergebnisse zum Gesamtüberleben

Die Ergebnisse zur Subgruppenanalyse zum Merkmal Anzahl vorangegangener Therapieregime für den Endpunkt Gesamtüberleben sind in Tabelle 1 und Abbildung 1 dargestellt.

Tabelle 1: Subgruppen (Gesamtüberleben, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC (mehrsseitige Tabelle)

Endpunkt Merkmal	Trifluridin / Tipiracil + BSC		Placebo + BSC		Trifluridin / Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]	p-Wert
Gesamtüberleben						
Anzahl vorangegangener Therapieregime ^a						
RECOURSE						
2	95	6,2 [4,7; 7,3] 88 (92,6)	45	4,8 [3,7; 7,2] 39 (86,7)	1,03 [0,69; 1,53]	0,892
≥ 3	439	n. b. 375 (85,4) ^b	221	n. b. 210 (95,0) ^b	0,63 [0,53; 0,75] ^c	< 0,001 ^c
3	119	6,7 [5,9; 7,5] 107 (89,9)	54	5,1 [3,5; 6,7] 51 (94,4)	0,73 [0,52; 1,03]	0,073
≥ 4	320	7,8 [6,9; 9,2] 268 (83,8)	167	5,5 [4,5; 6,2] 159 (95,2)	0,60 [0,49; 0,73]	< 0,001
TERRA						
2	8	4,7 [3,1; 6,3] 8 (100,0)	5	2,3 [1,0; 7,6] 5 (100,0)	0,48 [0,15; 1,58]	0,228
≥ 3	53	n. b. 45 (84,9) ^b	28	n. b. 24 (85,7) ^b	0,78 [0,47; 1,30] ^c	0,342 ^c
3	17	7,9 [4,1; 10,8] 15 (88,2)	5	4,9 [2,4; 19,4] 4 (80,0)	1,01 [0,33; 3,10]	0,989
≥ 4	36	8,7 [6,5; 9,9] 30 (83,3)	23	5,8 [3,4; 7,7] 20 (87,0)	0,73 [0,41; 1,29]	0,276
Gesamt					Interaktion	0,063 ^b
2	103 ^b	96 (93,2) ^b	50 ^b	44 (88,0) ^b		
≥ 3	492 ^b	420 (85,4) ^b	249 ^b	234 (94,0) ^b		
a. adjuvant, neoadjuvant und gegen die metastasierte Erkrankung						
b. eigene Berechnung						
c. eigene Berechnung (Metaanalyse) auf Grundlage der Angaben zu den Subgruppen zu 3 und ≥ 4 vorangegangenen Therapieregime						
BCS: Best supportive Care; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens) 1 Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Metaanalyse der Studien RECOURSE und TERRA keine statistisch signifikante Interaktion durch das Merkmal Anzahl vorangegangener Therapieregime. Basierend auf der neuen Datengrundlage werden für die

Bewertung des Zusatznutzens zum Endpunkt Gesamtüberleben die bereits in der Dossierbewertung A20-35 [1] dargestellten Ergebnisse der jeweiligen Gesamtpopulationen herangezogen. Auf Basis der Gesamtpopulationen zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Trifluridin/Tipiracil + Best supportive Care (BSC) im Vergleich zu Placebo + BSC (Hazard Ratio [95 %-Konfidenzintervall]: 0,70 [0,60; 0,81]). Daraus ergibt sich Hinweis auf einen Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu BSC.

2.2 Ergebnisse zur Morbidität (Gesundheitszustand) und gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Studie TALLISUR

Ergebnisse der TALLISUR für deskriptive Auswertung nicht geeignet

In der Studie TALLISUR wurden die Morbidität (Gesundheitszustand) und die gesundheitsbezogene Lebensqualität über die Instrumente EQ-5D VAS bzw. den EORTC QLQ-C30 erhoben. Aus den in der Dossierbewertung dargelegten Gründen wurde die Studie TALLISUR nicht für eine Nutzenbewertung herangezogen [1]. Auch die Stellungnahme des pU hat die Kritikpunkte an der TALLISUR-Studie nicht entkräften können. Die Ergebnisse der TALLISUR-Studie sind daher weiterhin für die Bewertung eines Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu BSC nicht verwertbar.

Aus denselben Gründen sind Schlussfolgerungen zu Effekten auch aus einer rein deskriptiven Auswertung nicht möglich. Dies entspricht der Einschätzung des pU, der einen Vergleich der Behandlungsgruppen nicht als sinnvoll erachtet und die Ergebnisse des Interventionsarms zum EORTC QLQ-C30 bzw. zur EQ-5D VAS lediglich deskriptiv darstellt. Doch auch ein Vorher-nachher-Vergleich oder eine deskriptive Auswertung der Ergebnisse des Interventionsarms ist auf Basis der vorliegenden Datenlage mit einer hohen Unsicherheit und geringen Aussagekraft verbunden und somit nicht adäquat. Dies wird im Folgenden begründet.

Tabelle 2 und Tabelle 3 zeigen die Anteile an Patientinnen und Patienten mit evaluierbaren Fragebogen zum EORTC QLQ-C30 und der EQ-5D VAS pro 28-tägigem Behandlungszyklus. Gemäß Angabe des pU in Modul 4 des Dossiers sollte der Erfassungszeitraum, d. h. der Zeitraum, innerhalb dessen Patientinnen und Patienten die Fragebogen ausfüllen und zurücksenden konnten, jeweils die letzten 2 Tage eines 28-tägigen Zyklus bis zum 1. Tag des Folgezyklus umfassen. Dieser Zeitraum wurde nachträglich auf die gesamte behandlungsfreie Zeit eines Zyklus – ab Tag 12 eines Zyklus bis Tag 1 des Folgezyklus – erweitert. Die Angaben in Tabelle 2 und Tabelle 3 beziehen sich jeweils auf den erweiterten Zeitraum. Zudem liegen nur Angaben zu Patientinnen und Patienten vor, die einen evaluierbaren Fragebogen zu Studienbeginn und ≥ 1 weiteren evaluierbaren Fragebogen in einem Folgezyklus eingereicht haben (im Dossier des pU als FAS-C30-Population bezeichnet). Diese Auswertungspopulation berücksichtigt jedoch etwa 1 Drittel der der Behandlung zugeordneten Patientinnen und Patienten nicht. Angaben dazu, warum in der vom pU gewählte Auswertungspopulation ein so hoher Anteil der behandelten Patientinnen und Patienten nicht eingeht, fehlen. Die Berechnung

der Prozentangaben in Tabelle 2 und Tabelle 3 erfolgte daher basierend auf der Gesamtzahl der jeweiligen Behandlung zugeordneten Patientinnen und Patienten.

Die Tabellen zeigen, dass zu Beginn der Erhebung in beiden Behandlungsarmen ein hoher Anteil der behandelten Patientinnen und Patienten nicht in die Auswertung eingehen und die Anteile an Patientinnen und Patienten mit evaluierbarem Fragebogen zu diesem frühen Zeitpunkt bereits unter 70 % liegen (siehe Tabelle 2 und Tabelle 3). Im weiteren Verlauf sinken diese Anteile weiterhin stark ab und fallen für beide Instrumente zu Zyklus 6 auf < 10 %. Der pU macht keine Angaben zu den Gründen für die geringen Anteile an Patientinnen und Patienten mit evaluierbarem Fragebogen. Es bleibt unklar, worauf diese zurückzuführen sind. Die deskriptiven Ergebnisse des Interventionsarms sind somit aufgrund der hohen Unsicherheit und der damit verbundenen geringen Aussagekraft nicht verwertbar. Die grafische Darstellung der durchschnittlichen Veränderung gegenüber Studienbeginn nach Zyklen für den EORTC QLQ-C30 und die VAS des EQ-5D wird ergänzend in Anhang A präsentiert. Da ab Zyklus 6 die Anteile an Patientinnen und Patienten mit evaluierbarem Fragebogen auf < 10 % fallen, werden aufgrund der zusätzlich verringerten Aussagekraft die Ergebnisse darüber hinausgehende Zyklen nicht dargestellt.

Tabelle 2: Anteile Patientinnen und Patienten mit evaluierbarem Fragebogen zum EORTC QLQ-C30, behandlungsfreies Zeitfenster –16 bis +1 Tage eines Zyklus (à 28 Tage) – Non-RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC (Studie TALLISUR) (mehrseitige Tabelle)

Studie Erhebungs- zeitpunkt	Trifluridin/Tipiracil + BSC		Placebo + BSC	
	N = 185		N = 9	
TALLISUR	Anzahl Patientinnen und Patienten in Auswertungs- population des pU ^{a, b}	Anteil Patientinnen und Patienten mit evaluierbarem Fragebogen n (%) ^c	Anzahl Patientinnen und Patienten in Auswertungs- population des pU ^{a, b}	Anteil Patientinnen und Patienten mit evaluierbarem Fragebogen n (%) ^c
Fragebogen vor Zyklus 1 (Baseline)	126	126 (68,1)	6	6 (66,7)
Fragebogen 2 vor Zyklus 2	126	113 (61,1)	6	5 (55,6)
Fragebogen 3 vor Zyklus 3	82	69 (37,3)	4	3 (33,3)
Fragebogen 4 vor Zyklus 4	51	45 (24,3)	3	2 (22,2)
Fragebogen 5 vor Zyklus 5	35	25 (13,5)	1	0 (0,0)
Fragebogen 6 vor Zyklus 6	21	16 (8,6)	0	0 (0,0)
Fragebogen 7 vor Zyklus 7	14	12 (6,4)	0	0 (0,0)
Fragebogen 8 vor Zyklus 8	12	11 (5,9)	0	0 (0,0)
Fragebogen 9 vor Zyklus 9	12	10 (5,4)	0	0 (0,0)
Fragebogen 10 vor Zyklus 10	9	8 (4,3)	0	0 (0,0)
Fragebogen 11 vor Zyklus 11	7	6 (3,2)	0	0 (0,0)
Fragebogen 12 vor Zyklus 12	4	3 (1,6)	0	0 (0,0)
Fragebogen 13 vor Zyklus 13	4	4 (2,2)	0	0 (0,0)
Fragebogen 14 vor Zyklus 14	1	1 (0,5)	0	0 (0,0)
Fragebogen 18 vor Zyklus 18	1	1 (0,5)	0	0 (0,0)
Behandlungsende	97	97 (52,4)	4	4 (44,4)
Nachbeobachtung 2	1	1 (0,5)	1	0 (0,0)
Nachbeobachtung 3	28	28 (15,1)	2	1 (11,1)
Nachbeobachtung 4	37	37 (20,0)	2	1 (11,1)

Tabelle 2: Anteile Patientinnen und Patienten mit evaluierbarem Fragebogen zum EORTC QLQ-C30, behandlungsfreies Zeitfenster -16 bis +1 Tage eines Zyklus (à 28 Tage) – Non-RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC (Studie TALLISUR) (mehrseitige Tabelle)

Studie Erhebungs- zeitpunkt	Trifluridin/Tipiracil + BSC		Placebo + BSC	
	N = 185		N = 9	
TALLISUR	Anzahl Patientinnen und Patienten in Auswertungs- population des pU ^{a, b}	Anteil Patientinnen und Patienten mit evaluierbarem Fragebogen n (%) ^c	Anzahl Patientinnen und Patienten in Auswertungs- population des pU ^{a, b}	Anteil Patientinnen und Patienten mit evaluierbarem Fragebogen n (%) ^c
Nachbeobachtung 5	47	47 (25,4)	2	1 (11,1)
Nachbeobachtung 6	47	47 (25,4)	2	1 (11,1)
Nachbeobachtung 7	44	44 (23,8)	2	1 (11,1)
Nachbeobachtung 8	39	39 (21,1)	2	2 (22,2)
Nachbeobachtung 9	30	30 (16,2)	2	1 (11,1)
Nachbeobachtung 10	30	30 (16,2)	2	0 (0,0)
Nachbeobachtung 11	25	25 (13,5)	1	0 (0,0)
Nachbeobachtung 12	20	20 (10,8)	1	0 (0,0)

a. Patientinnen und Patienten, die 1 evaluierbaren Fragebogen zu Baseline und ≥ 1 weiteren evaluierbaren Fragebogen ausgefüllt hatten (im Dossier des pU als FAS-C30 Population bezeichnet).

b. Der pU legt keine Angaben dazu vor, die den Unterschied in der Anzahl an vom pU ausgewerteten (FAS-C30) und der Anzahl der jeweiligen Behandlung zugeordneten Patientinnen und Patienten erklärt

c. eigene Berechnung basierend auf der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe

BSC: Best supportive Care; FAS-C30: Full-Analysis-Set für den EORTC QLQ-C30; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in Behandlungsgruppe; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 3: Anteile Patientinnen und Patienten mit evaluierbarem Fragebogen zum EQ-5D VAS, behandlungsfreies Zeitfenster –16 bis +1 Tage eines Zyklus (à 28 Tage) – Non-RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC (Studie TALLISUR) (mehrseitige Tabelle)

Studie Erhebungs- zeitpunkt	Trifluridin/Tipiracil + BSC		Placebo + BSC	
	N = 185		N = 9	
TALLISUR	Anzahl Patientinnen und Patienten in Auswertungs- population des pU ^{a, b}	Anteil Patientinnen und Patienten mit evaluierbarem Fragebogen n (%) ^c	Anzahl Patientinnen und Patienten in Auswertungs- population des pU ^{a, b}	Anteil Patientinnen und Patienten mit evaluierbarem Fragebogen n (%) ^c
Fragebogen vor Zyklus 1 (Baseline)	126	126 (68,1)	6	6 (66,7)
Fragebogen 2 vor Zyklus 2	126	113 (61,1)	6	5 (55,6)
Fragebogen 3 vor Zyklus 3	82	68 (36,8)	4	3 (33,3)
Fragebogen 4 vor Zyklus 4	53	47 (25,4)	3	2 (22,2)
Fragebogen 5 vor Zyklus 5	36	26 (14,1)	1	1 (11,1)
Fragebogen 6 vor Zyklus 6	22	16 (8,6)	0	0 (0,0)
Fragebogen 7 vor Zyklus 7	15	12 (6,5)	0	0 (0,0)
Fragebogen 8 vor Zyklus 8	13	11 (5,9)	0	0 (0,0)
Fragebogen 9 vor Zyklus 9	13	10 (5,4)	0	0 (0,0)
Fragebogen 10 vor Zyklus 10	9	8 (4,3)	0	0 (0,0)
Fragebogen 11 vor Zyklus 11	7	6 (3,2)	0	0 (0,0)
Fragebogen 12 vor Zyklus 12	4	3 (1,6)	0	0 (0,0)
Fragebogen 13 vor Zyklus 13	4	3 (1,6)	0	0 (0,0)
Fragebogen 14 vor Zyklus 14	1	1 (0,5)	0	0 (0,0)
Fragebogen 18 vor Zyklus 18	1	1 (0,5)	0	0 (0,0)
Behandlungsende	98	50 (27,0)	4	4 (44,4)
Nachbeobachtung 2	1	0 (0,0)	1	0 (0,0)
Nachbeobachtung 3	29	9 (4,9)	2	1 (11,1)
Nachbeobachtung 4	38	13 (7,0)	2	1 (11,1)

Tabelle 3: Anteile Patientinnen und Patienten mit evaluierbarem Fragebogen zum EQ-5D VAS, behandlungsfreies Zeitfenster –16 bis +1 Tage eines Zyklus (à 28 Tage) – Non-RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC (Studie TALLISUR) (mehrseitige Tabelle)

Studie Erhebungs- zeitpunkt	Trifluridin/Tipiracil + BSC		Placebo + BSC	
	N = 185		N = 9	
TALLISUR	Anzahl Patientinnen und Patienten in Auswertungs- population des pU ^{a, b}	Anteil Patientinnen und Patienten mit evaluierbarem Fragebogen n (%) ^c	Anzahl Patientinnen und Patienten in Auswertungs- population des pU ^{a, b}	Anteil Patientinnen und Patienten mit evaluierbarem Fragebogen n (%) ^c
Nachbeobachtung 5	48	14 (7,6)	2	1 (11,1)
Nachbeobachtung 6	48	15 (8,1)	2	1 (11,1)
Nachbeobachtung 7	46	14 (7,6)	2	1 (11,1)
Nachbeobachtung 8	40	19 (10,3)	2	2 (22,2)
Nachbeobachtung 9	31	9 (4,9)	2	1 (11,1)
Nachbeobachtung 10	32	9 (4,9)	2	0 (0,0)
Nachbeobachtung 11	27	2 (1,1)	1	0 (0,0)
Nachbeobachtung 12	20	0 (0,0)	1	0 (0,0)

a. Patientinnen und Patienten, die 1 evaluierbaren Fragebogen zu Baseline und ≥ 1 weiteren evaluierbaren Fragebogen ausgefüllt hatten (im Dossier des pU als FAS-C30 Population bezeichnet).

b. Der pU legt keine Angaben dazu vor, die den Unterschied in der Anzahl an vom pU ausgewerteten (FAS-C30) und der Anzahl der jeweiligen Behandlung zugeordneten Patientinnen und Patienten erklärt

c. eigene Berechnung basierend auf der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der jeweiligen Behandlungsgruppe

BSC: Best supportive Care; FAS-C30: Full-Analysis-Set für den EORTC QLQ-C30; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EQ-5D: European Quality of Life – 5 Dimensions; N: Anzahl Patientinnen und Patienten in Behandlungsgruppe; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala

2.3 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 4 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzen einfließen.

Tabelle 4: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu BSC

Positive Effekte	Negative Effekte
Mortalität ■ Gesamtüberleben: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich	–
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ■ SUEs: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ■ Hypertonie: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ■ schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich, darunter ▫ Myelosuppression: Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich als Manifestation der Myelosuppression: - Anämie Alter (≥ 65 Jahre) Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich - febrile Neutropenie: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich - Leukopenie: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering - Neutropenie: Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich
nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ■ Abbruch wegen UEs: ▫ Alter (≥ 65 Jahre) Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ■ psychiatrische Erkrankungen: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß beträchtlich	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ■ gastrointestinale Toxizität: Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich, darunter: ▫ Diarrhö ▫ Übelkeit ▫ Erbrechen jeweils Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich
patientenrelevante Endpunkte der Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität: In den Studien RECURSE und TERRRA nicht erhoben	
BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

Für die vorliegende Nutzenbewertung liegen weiterhin verwertbare Daten nur zu den Endpunktkategorien Mortalität und Nebenwirkungen vor. Die Analysen zu den Nebenwirkungen schließen jedoch auch Ereignisse ein, die auf die Progression und Symptomatik der Grunderkrankung zurückzuführen sind. Die Endpunkte werden daher als Mischung aus Progression / Symptomatik sowie Nebenwirkung interpretiert. Da für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität keine verwertbaren Daten vorliegen, erfolgt somit keine Mehrfachbewertung der Symptomatik.

In der Gesamtschau ergeben sich positive und negative Effekte, die mit Ausnahme der Endpunkte gastrointestinale Toxizität sowie Myelosuppression und ihrer häufigen Manifestation Neutropenie (jeweils Hinweis) die Wahrscheinlichkeit eines Anhaltspunkts haben.

Auf der positiven Seite liegt für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Hinweis auf einen Zusatznutzen erheblichen Ausmaßes vor.

Zudem ergibt sich bei den Endpunkten der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden durch schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs) und das spezifische unerwünschte Ereignis (UE) Hypertonie jeweils beträchtlichen Ausmaßes. Des Weiteren ergibt sich bei den Endpunkten der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden beträchtlichen Ausmaßes beim Endpunkt psychiatrische Erkrankungen sowie für Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren beim Endpunkt Abbruch wegen UEs.

Demgegenüber steht auf der negativen Seite ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden für den Endpunkt schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3) beträchtlichen Ausmaßes. Darin enthalten ist die Ausprägung Myelosuppression mit einem Hinweis auf einen höheren Schaden erheblichen Ausmaßes. Zusätzlich zeigt sich in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ein Hinweis auf einen höheren Schaden mit dem Ausmaß beträchtlich für den Endpunkt gastrointestinale Toxizität.

In der Gesamtschau überwiegen die positiven Effekte von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu BSC. Da jedoch weiterhin keine Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten der Morbidität oder zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vorliegen, bleibt unklar, ob und ggf. inwieweit der Vorteil durch das Gesamtüberleben in der vorliegenden palliativen Zielsetzung der Behandlung durch Nachteile in diesen Endpunkten eingeschränkt wird.

Insgesamt wird für Patientinnen und Patienten mit mKRK, die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder für die diese nicht geeignet sind, ein **Hinweis** auf einen **geringen Zusatznutzen** von Trifluridin/Tipiracil + BSC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC abgeleitet.

2.4 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil aus der Dossierbewertung A20-35: Auch für Patientinnen und Patienten mit mKRK, die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder für die diese nicht geeignet sind und 2 vorangegangene Therapieregimes erhalten haben, ergibt sich ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

Die nachfolgende Tabelle 5 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Trifluridin/Tipiracil + BSC unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A20-35 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 5: Trifluridin/Tipiracil – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mKRR, die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder für die diese nicht geeignet sind. Diese Therapien beinhalten fluoropyrimidin-, oxaliplatin- und irinotecanbasierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen	BSC ^b	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ^c
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, Patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>c. In die Studien RECURSE und TERRA wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.</p> <p>BSC: Best supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; mKRR: metastasiertes Kolorektalkarzinom; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Trifluridin/Tipiracil (Kolorektalkarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung); Dossierbewertung; Auftrag A20-35 [online]. 29.06.2020 [Zugriff: 06.07.2020]. (IQWiG-Berichte; Band 942). URL: http://www.iqwig.de/download/A20-35_Trifluridin-Tipiracil_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Trifluridin/Tipiracil (Kolorektalkarzinom): Addendum zum Auftrag A16-54; Auftrag A16-77 [online]. 13.01.2017 [Zugriff: 13.04.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 477). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-77_Trifluridin-Tipiracil_Addendum-zum-Auftrag-A16-54.pdf.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Trifluridin/Tipiracil (Kolorektalkarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-54 [online]. 11.11.2016 [Zugriff: 23.11.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 461). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-54_Trifluridin-Tipiracil_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
4. Servier Deutschland. Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 30.03.2020 [Zugriff: 02.09.2020]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/541/#dossier>.
5. Servier Deutschland. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 942: Trifluridin/Tipiracil (Kolorektalkarzinom); Nutzenbewertungen gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A20-10. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/541/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].

Anhang A – Forest Plots zu eigen berechneten Metaanalyse zum Gesamtüberleben

Subgruppenanalyse Anzahl Vortherapien
Gesamtmortalität

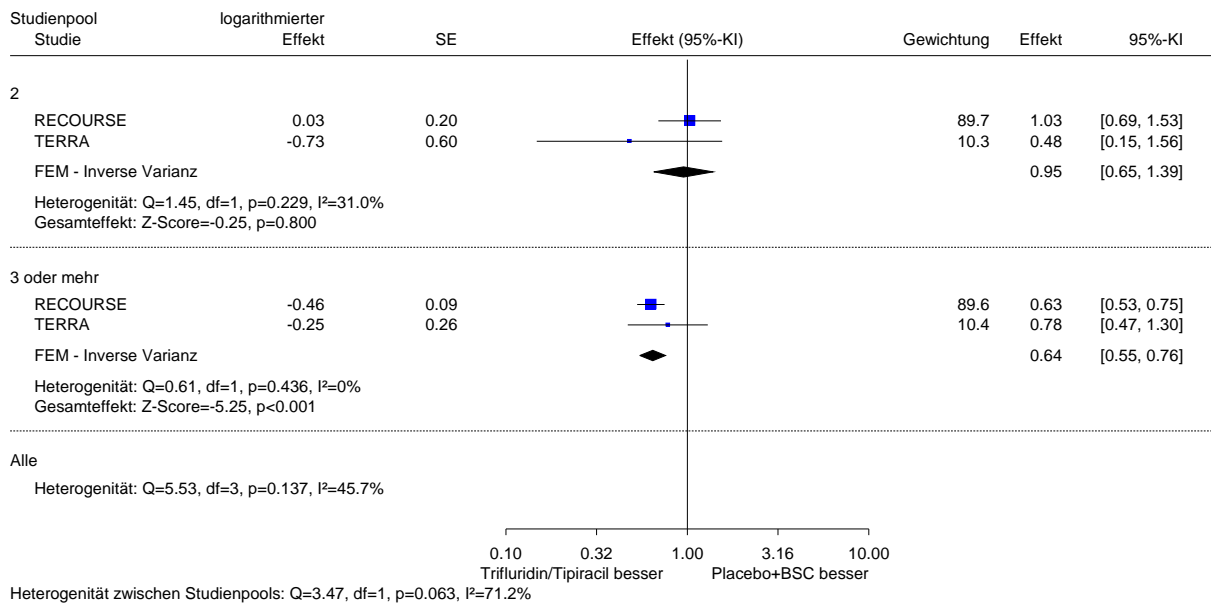


Abbildung 1: Subgruppenanalyse zum Endpunkt Gesamtüberleben nach Anzahl vorangegangener Therapieregime (2 vs. ≥ 3) (Studien RECOURSE und TERRA)

Anhang B – Grafische Darstellungen der durchschnittlichen Veränderung der Skalen des EORTC QLQ-30 und der EQ-5D VAS im Vergleich zu Studienbeginn der TALLISUR-Studie

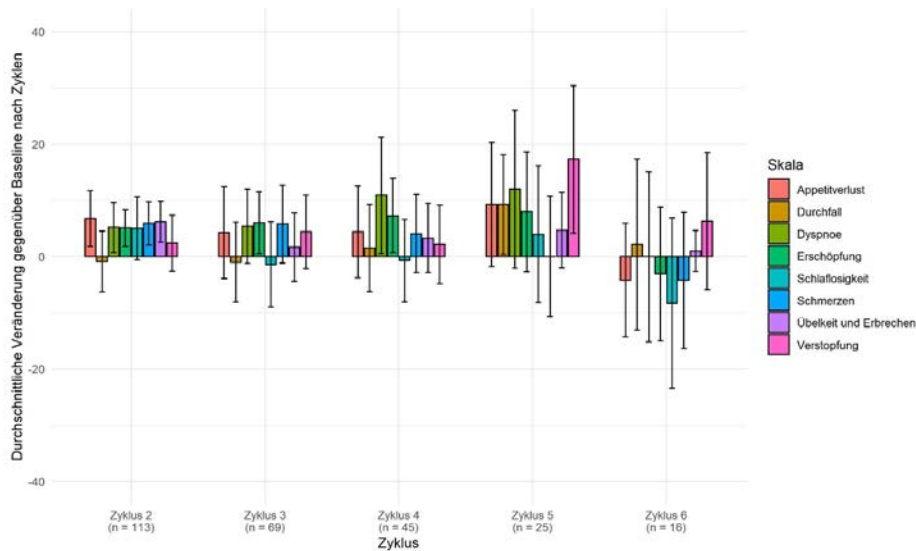


Abbildung 2: Durchschnittliche Veränderung der krankheitsbezogenen Symptomatik gemessen an den Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Studienbeginn unter Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil + BSC über die ersten 6 Zyklen (Höhere Werte bedeuten eine stärkere Symptomatik; Angaben zur Varianz vermutlich Standardabweichung)

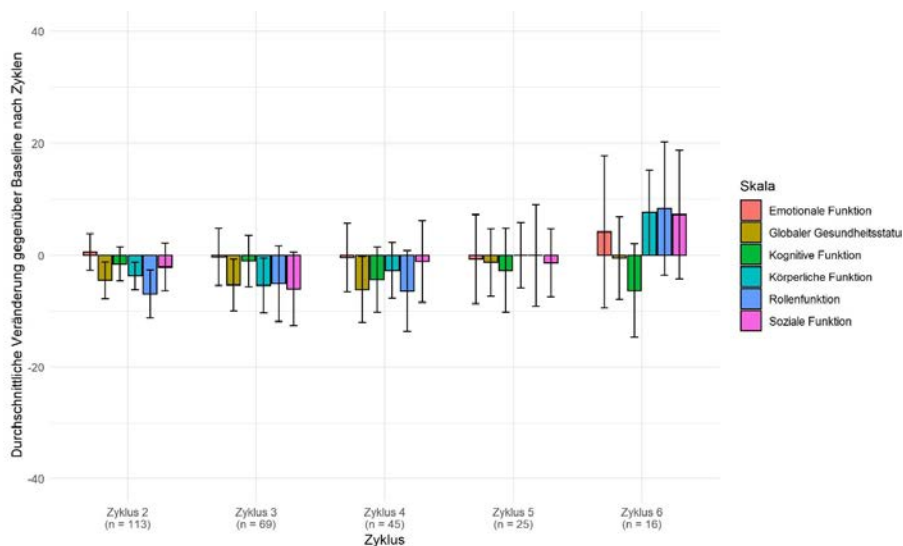


Abbildung 3: Durchschnittliche Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen am globalen Gesundheitsstatus und den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 im Vergleich zu Baseline mit Trifluridin/Tipiracil + BSC über die ersten 6 Zyklen (Höhere Werte bedeuten einen besseren Status bzw. eine bessere Funktion; Angaben zur Varianz vermutlich Standardabweichung)

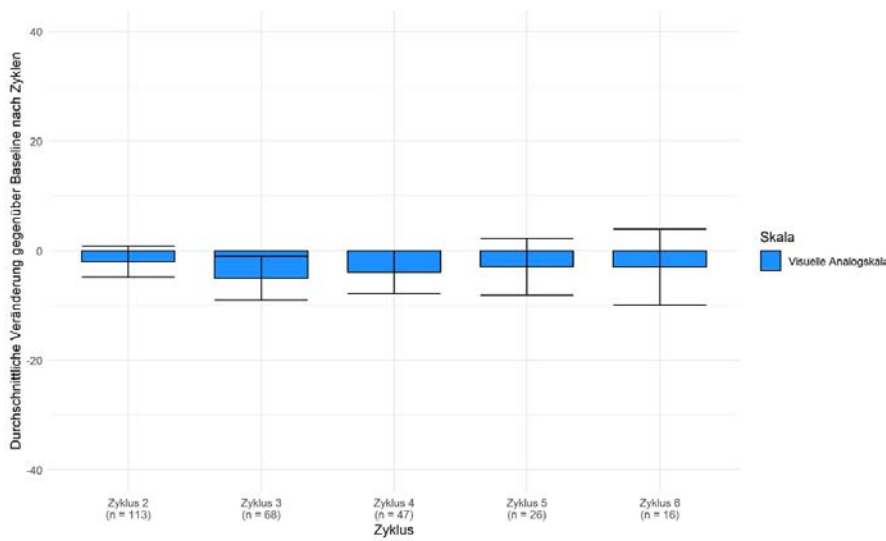


Abbildung 4: Durchschnittliche Veränderung des Gesundheitszustandes gemessen an der EQ-5D VAS im Vergleich zu Baseline unter Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil + BSC über die ersten 6 Zyklen (Höhere Werte bedeuten einen besseren Gesundheitszustand; Angaben zur Varianz vermutlich Standardabweichung)