

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

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

Servier Deutschland GmbH

## Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 14.08.2023

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>7</b>
1.1 Administrative Informationen .....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	11
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	24
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	27
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	29

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	10
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	11
Tabelle 1-7: Ausmaß des Zusatznutzens von Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab gegenüber Trifluridin/Tipiracil auf Endpunktebene (ITT-Population) .....	13
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	26
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	27
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	28

## Abbildungsverzeichnis

Seite

**Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.**

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BRAF	Rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B
BRAF-V600E	V600E-Mutation des BRAF V600E ist eine Mutation, bei der Valin (V) an Aminosäure 600 durch Glutaminsäure (E) ersetzt ist.
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom P450
DCR	Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate)
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.
dMMR	Mismatch-Reparatur-Defizienz (Deficient Mismatch Repair)
ECOG(-PS)	Eastern Cooperative Oncology Group (Performance Status)
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
ENT1	Equilibrative Nucleoside Transporter 1
ENT2	Equilibrative Nucleoside Transporter 2
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D VAS	Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens
ESMO	European Society for Medical Oncology
FAS	Full-Analysis-Set
FTY	5-Trifluoromethyluracil
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10. Revision, German Modification
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
KI	Konfidenzintervall
KRK	Kolorektales Karzinom
MCBS	Magnitude of Clinical Benefit Scale
mFAS	Modified Full-Analysis-Set
mKRK	Metastasiertes kolorektales Karzinom
MSI-H	Hochfrequente Mikrosatelliteninstabilität (Microsatellite Instability – High)
NCI	National Cancer Institute
NE	Nicht erreicht
ORR	Gesamtansprechrage (Overall Response Rate)
OS	Gesamtüberleben (Overall Survival)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)
PT	Preferred Terms nach MedDRA
PZN	Pharmazentralnummer
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
RKI	Robert Koch-Institut
RMP	Risk-Management-Plan
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SUE	Schwerwiegendes UE
UE	Unerwünschtes Ereignis
UICC	Union International Contre le Cancer
ULN	Upper Limit of Normal
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (Vascular Endothelial Growth Factor)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

**Disclaimer zur Verwendung gendergerechter Sprache**

Der Servier Deutschland GmbH sind Inklusion und Vielfalt wichtig. Im vorliegenden Dossier zur Nutzenbewertung hat die verkürzte Sprachform lediglich formale Gründe und beinhaltet keinerlei Wertung. Personenbezeichnungen und personenbezogene Hauptwörter in männlicher Form gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Personen.

## 1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

### 1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

*Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.*

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Trifluridin und Tipiracil (als Tipiracil-Hydrochlorid)
<b>Handelsname:</b>	Lonsurf®
<b>ATC-Code:</b>	L01BC59
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>	Trifluridin: 12321 Tipiracil-Hydrochlorid: 41372
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	11862124 11862153 11862182 11862199
<b>ICD-10-GM-Code</b>	C18-C20
<b>Alpha-ID</b>	I110199; I84936; I102585; I132732; I17001; I17000; I16268; I29958; I74410; I16267; I129218; I116390; I29959; I132733; I24657; I29960; I132734; I29965; I29962; I24471; I29966; I132735; I29970; I21249; I25669; I132736; I25668; I110808; I25672; I102587; I24604; I102589; I29972; I84694; I110780; I29973; I132739; I99444; I24488; I29955; I17015; I97364; I17017; I81922; I104501; I23227; I111290; I110812; I23232; I110601; I110772; I23228; I109993; I18120; I18121; I84937; I104487; I29956; I110656; I17002; I16269; I74407; I29957; I16266; I78086; I109992; I102586; I24656; I29964; I106727; I29961; I111150; I29963; I24470; I29967; I29969; I29968; I110131; I25671; I25667; I25673; I25670; I29971; I132737; I24605; I102590; I102588; I132738; I110811; I20780; I115345; I97365; I29954; I17016; I29974; I97643; I110611; I17018; I23231; I104488; I111671; I85651; I132246; I110781; I23233; I23230; I23229; I11910; I18119; I18117; I18116; I18118
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
Lonsurf <sup>®</sup> wird angewendet in Kombination mit Bevacizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (KRK), die zuvor bereits zwei Krebstherapien erhalten haben. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und/oder Anti-EGFR-Substanzen.	26.07.2023	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Lonsurf® wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem 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.	25.04.2016
Lonsurf® wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, die bereits mit mindestens zwei systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt worden sind.	03.09.2019
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

## 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Metastasiertes kolorektales Karzinom	Trifluridin/Tipiracil
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichnung zu markieren.   Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

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

Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf<sup>®</sup>) wird angewendet in Kombination mit Bevacizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (KRK), die zuvor bereits zwei Krebstherapien erhalten haben. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und/oder Anti-EGFR-Substanzen (VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor).

Ein Beratungsgespräch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) fand am 09.03.2023 unter der Vorgangsnummer 2022-B-348 gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) statt, bei dem als zVT für das vorliegende Anwendungsgebiet „Trifluridin/Tipiracil“ benannt wurde. Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der finalen Niederschrift vom 04.04.2023 dokumentiert.

Der Bestimmung der zVT durch den G-BA wird gefolgt. Servier zieht daher im vorliegenden Dossier zur Nutzenbewertung von Trifluridin/Tipiracil in Kombination mit Bevacizumab die zVT Trifluridin/Tipiracil-Monotherapie heran und legt Daten aus der randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie SUNLIGHT gegenüber dieser zVT vor.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Das KRK ist in Deutschland bei Frauen die zweithäufigste und bei Männern die dritthäufigste Krebsform. Die Diagnose erfolgt bei ca. 20% der KRK-Patienten erst im fortgeschrittenen Stadium IV, in dem sich bereits Fernmetastasen gebildet haben. Die Mehrheit der Patienten im metastasierten Krankheitsstadium kommt für eine potenziell kurative Resektion nicht in Frage, so dass hier die Therapie eine palliative Zielsetzung verfolgt. Eine steigende Anzahl dieser Patienten können drei oder mehr Therapielinien erhalten. Für Patienten mit entsprechend vorbehandeltem metastasiertem kolorektalem Karzinom (mKRK) stehen seit 2016 Trifluridin/Tipiracil und Regorafenib als Behandlungsoptionen zur Verfügung. Seit der Marktrücknahme von Regorafenib in Deutschland hat sich Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) im Behandlungsalltag als Standardtherapie etabliert. Die Behandlungsoptionen für Patienten und Ärzte sind seit Jahren im vorliegenden Anwendungsgebiet unverändert und es besteht noch immer ein großer therapeutischer Bedarf. Mit der Zulassungserweiterung von Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) in Kombination mit Bevacizumab steht diesen Patienten nun eine weitere und effektivere Behandlungsoption zur Verfügung.

In der Studie SUNLIGHT führte die Kombination Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab zu einer erheblichen Verlängerung der medianen Überlebensdauer, einer Verlängerung der medianen Zeit bis zum Progress oder Tod um mehr als das Doppelte und bei zwei Drittel der Patienten zu einer Kontrolle der Erkrankung. Gleichzeitig zeigt sich ein Erhalt der Lebensqualität und eine bedeutsame Vermeidung von unerwünschten Ereignissen.

Zur Ableitung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens im vorliegenden Anwendungsgebiet (Lonsurf® wird angewendet in Kombination mit Bevacizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (KRK), die zuvor bereits zwei Krebstherapien erhalten haben. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und/oder Anti-EGFR-Substanzen) wird die randomisierte, kontrollierte, multizentrische, internationale, offene Phase-III-Studie SUNLIGHT herangezogen, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab gegenüber der zVT Trifluridin/Tipiracil vergleicht. Rund 89% der in SUNLIGHT eingeschlossenen Patienten entsprechen den Kriterien der Zulassungspopulation. Daher wird die Gesamtpopulation (FAS,

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Full-Analysis-Set) der Studie SUNLIGHT für die Bewertung herangezogen. Um die Aussagekraft der SUNLIGHT-Daten und deren Übertragbarkeit auf die Zulassungspopulation zu unterstreichen, wird für den Endpunkt Gesamtüberleben eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse dargestellt: die Teilpopulation der Studie SUNLIGHT entsprechend der durch die Zulassung definierten Patientenpopulation (mFAS-Population, modified Full-Analysis-Set; siehe auch Tabelle 1-7).

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Studie SUNLIGHT zu den patientenrelevanten Endpunkten zusammengefasst und das Ausmaß des Zusatznutzens von Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT Trifluridin/Tipiracil dargestellt.

Tabelle 1-7: Ausmaß des Zusatznutzens von Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab gegenüber Trifluridin/Tipiracil auf Endpunktebene (ITT-Population)

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Effektschätzer: Trifluridin/Tipiracil +Bevacizumab versus Trifluridin/Tipiracil [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Median in Monaten [95%-KI] <sup>a</sup>			
	Trifluridin/Tipiracil +Bevacizumab	Trifluridin/Tipiracil		
<b>Mortalität</b>				
OS	148/246 (60,2) 10,78 [9,36; 11,83]	183/246 (74,4) 7,46 [6,34; 8,57]	HR: 0,61 [0,49; 0,77], <0,0001	Hinweis auf einen <b>erheblichen</b> Zusatznutzen
OS (mFAS <sup>c</sup> )	131/222 (59,01) 10,84 [9,56; 12,12]	161/215 (74,88) 7,49 [6,34; 8,77]	HR: 0,61 [0,48; 0,77], <0,0001	
<b>Mortalität/Morbidity</b>				
PFS (Prüfarzt)	206/246 (83,7) 5,55 [4,50; 5,88]	236/246 (95,9) 2,40 [2,07; 3,22]	HR: 0,44 [0,36; 0,54], <0,0001	Hinweis auf einen <b>erheblichen</b> Zusatznutzen
<b>Morbidity</b>				
Tumoransprechen: ORR	15/246 (6,1)	3/246 (1,2)	RR: 5,00 [1,47; 17,05]	Hinweis auf einen <b>erheblichen</b> Zusatznutzen
Tumoransprechen: DCR	171/246 (69,5)	103/246 (41,9)	RR: 1,66 [1,40; 1,97]	
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS); Zeit bis zur ersten Verschlechterung<sup>b</sup> um mindestens 15 Punkte</b>				
EQ-5D VAS (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis)	85/246 (34,6) NE [8,08; NE]	87/246 (35,4) 7,82 [4,50; NE]	HR: 0,70 [0,51; 0,95], 0,0227	Kein Zusatznutzen

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Effektschätzer: Trifluridin/Tipiracil +Bevacizumab versus Trifluridin/Tipiracil [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Trifluridin/Tipiracil +Bevacizumab	Trifluridin/Tipiracil		
EQ-5D VAS	133/246 (54,1) 6,11 [4,86; 8,15]	154/246 (62,6) 3,91 [3,19; 4,40]	HR: 0,51 [0,40; 0,65], <0,0001	Anhaltspunkt für einen <b>beträchtlichen</b> Zusatznutzen
<b>Krankheitssymptomatik (Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30); Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung<sup>b</sup> um mindestens 10 Punkte</b>				
Fatigue (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis)	97/246 (39,4) 11,27 [8,08; 16,36]	110/246 (44,7) 4,70 [4,20; 7,88]	HR: 0,61 [0,46; 0,81], 0,0006	Anhaltspunkt für einen <b>geringen</b> Zusatznutzen
Fatigue	140/246 (56,9) 6,70 [5,26; 8,34]	164/246 (66,7) 3,71 [3,19; 4,27]	HR: 0,53 [0,42; 0,67], <0,0001	Anhaltspunkt für einen <b>beträchtlichen</b> Zusatznutzen
Übelkeit und Erbrechen (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis)	63/246 (25,6) 17,31 [12,25; NE]	65/246 (26,4) NE [8,08; NE]	HR: 0,61 [0,42; 0,88], 0,0081	Anhaltspunkt für einen <b>geringen</b> Zusatznutzen
Übelkeit und Erbrechen	123/246 (50,0) 8,34 [7,06; 9,46]	141/246 (57,3) 4,73 [3,81; 6,04]	HR: 0,46 [0,36; 0,60], <0,0001	Anhaltspunkt für einen <b>beträchtlichen</b> Zusatznutzen
Schmerz (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis)	87/246 (35,4) 12,29 [9,86; 14,03]	97/246 (39,4) 6,57 [4,66; 8,80]	HR: 0,59 [0,43; 0,80], 0,0006	Anhaltspunkt für einen <b>geringen</b> Zusatznutzen
Schmerz	136/246 (55,3) 7,16 [5,98; 8,84]	166/246 (67,5) 4,14 [3,19; 4,66]	HR: 0,47 [0,37; 0,60], <0,0001	Anhaltspunkt für einen <b>beträchtlichen</b> Zusatznutzen
Dyspnoe (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis)	41/246 (16,7) 17,31 [17,31; NE]	60/246 (24,4) 12,42 [9,17; NE]	HR: 0,42 [0,28; 0,64], <0,0001	Anhaltspunkt für einen <b>beträchtlichen</b> Zusatznutzen
Dyspnoe	103/246 (41,9) 8,97 [8,15; 10,94]	139/246 (56,5) 5,16 [4,27; 6,24]	HR: 0,41 [0,31; 0,54], <0,0001	Anhaltspunkt für einen <b>beträchtlichen</b> Zusatznutzen
Schlaflosigkeit (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis)	46/246 (18,7) 17,58 [13,21; 17,58]	55/246 (22,4) 12,42 [12,42; NE]	HR: 0,51 [0,34; 0,78], 0,0016	Anhaltspunkt für einen <b>beträchtlichen</b> Zusatznutzen
Schlaflosigkeit	109/246 (44,3) 9,00 [8,34; 11,30]	134/246 (54,5) 5,06 [4,07; 6,24]	HR: 0,42 [0,32; 0,55], <0,0001	Anhaltspunkt für einen <b>beträchtlichen</b> Zusatznutzen

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Effektschätzer: Trifluridin/Tipiracil +Bevacizumab versus Trifluridin/Tipiracil [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Trifluridin/Tipiracil +Bevacizumab	Trifluridin/Tipiracil		
Appetitlosigkeit (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis)	83/246 (33,7) 12,65 [11,10; NE]	77/246 (31,3) NE [6,47; NE]	HR: 0,76 [0,55; 1,05], 0,0911	Kein Zusatznutzen
Appetitlosigkeit	129/246 (52,4) 7,42 [5,88; 9,46]	148/246 (60,2) 4,40 [3,71; 4,93]	HR: 0,51 [0,39; 0,65], <0,0001	Anhaltspunkt für einen <b>beträchtlichen</b> Zusatznutzen
Verstopfung (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis)	48/246 (19,5) NE [14,03; NE]	47/246 (19,1) NE [10,64; NE]	HR: 0,75 [0,50; 1,14], 0,1811	Kein Zusatznutzen
Verstopfung	113/246 (45,9) 8,57 [6,96; 9,95]	133/246 (54,1) 5,19 [4,40; 6,04]	HR: 0,49 [0,37; 0,63], <0,0001	Anhaltspunkt für einen <b>beträchtlichen</b> Zusatznutzen
Diarrhö (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis)	43/246 (17,5) NE [15,44; NE]	45/246 (18,3) NE [9,17; NE]	HR: 0,66 [0,42; 1,01], 0,0559	Kein Zusatznutzen
Diarrhö	108/246 (43,9) 9,36 [8,25; 11,24]	136/246 (55,3) 4,93 [4,34; 5,88]	HR: 0,42 [0,32; 0,55], <0,0001	Anhaltspunkt für einen <b>beträchtlichen</b> Zusatznutzen
Finanzielle Schwierigkeiten (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis)	41/246 (16,7) NE [NE; NE]	34/246 (13,8) NE [NE; NE]	HR: 0,96 [0,60; 1,53], 0,8495	Kein Zusatznutzen
Finanzielle Schwierigkeiten	107/246 (43,5) 8,97 [7,82; 11,27]	130/246 (52,8) 5,75 [4,73; 6,47]	HR: 0,49 [0,37; 0,64], <0,0001	Anhaltspunkt für einen <b>beträchtlichen</b> Zusatznutzen
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>				
<i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30); Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung<sup>b</sup> um mindestens 10 Punkte</i>				
Globaler Gesundheitsstatus (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis)	78/246 (31,7) 12,81 [11,33; 15,51]	89/246 (36,2) 7,72 [5,81; 9,69]	HR: 0,56 [0,40; 0,77], 0,0004	Anhaltspunkt für einen <b>beträchtlichen</b> Zusatznutzen
Globaler Gesundheitsstatus	131/246 (53,3) 8,34 [6,70; 9,46]	150/246 (61,0) 4,27 [3,81; 4,93]	HR: 0,47 [0,37; 0,61], <0,0001	Anhaltspunkt für einen <b>erheblichen</b> Zusatznutzen

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Effektschätzer: Trifluridin/Tipiracil +Bevacizumab versus Trifluridin/Tipiracil [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Trifluridin/Tipiracil +Bevacizumab	Trifluridin/Tipiracil		
Körperliche Funktion (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis)	74/246 (30,1) 13,21 [11,07; 17,58]	95/246 (38,6) 7,88 [5,29; 9,69]	HR: 0,47 [0,34; 0,65], <0,0001	Anhaltspunkt für einen <b>erheblichen</b> Zusatznutzen
Körperliche Funktion	123/246 (50,0) 8,34 [7,16; 10,25]	156/246 (63,4) 4,14 [3,68; 5,06]	HR: 0,42 [0,32; 0,54], <0,0001	Anhaltspunkt für einen <b>erheblichen</b> Zusatznutzen
Rollenfunktion (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis)	87/246 (35,4) 12,25 [8,31; 15,44]	94/246 (38,2) 7,85 [5,65; 9,17]	HR: 0,61 [0,45; 0,84], 0,0019	Anhaltspunkt für einen <b>beträchtlichen</b> Zusatznutzen
Rollenfunktion	133/246 (54,1) 6,93 [5,88; 8,34]	156/246 (63,4) 4,27 [3,71; 4,70]	HR: 0,50 [0,39; 0,64], <0,0001	Anhaltspunkt für einen <b>erheblichen</b> Zusatznutzen
Emotionale Funktion (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis)	52/246 (21,1) NE [13,53; NE]	53/246 (21,5) NE [10,64; NE]	HR: 0,67 [0,45; 1,00], 0,0479	Kein Zusatznutzen
Emotionale Funktion	111/246 (45,1) 8,87 [7,88; 11,27]	133/246 (54,1) 5,55 [4,40; 6,24]	HR: 0,45 [0,35; 0,60], <0,0001	Anhaltspunkt für einen <b>erheblichen</b> Zusatznutzen
Kognitive Funktion (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis)	57/246 (23,2) NE [12,25; NE]	58/246 (23,6) NE [9,46; NE]	HR: 0,65 [0,45; 0,96], 0,0290	Anhaltspunkt für einen <b>geringen</b> Zusatznutzen
Kognitive Funktion	117/246 (47,6) 8,34 [6,96; 10,41]	138/246 (56,1) 4,63 [3,81; 5,16]	HR: 0,46 [0,36; 0,60], <0,0001	Anhaltspunkt für einen <b>erheblichen</b> Zusatznutzen
Soziale Funktion (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis)	71/246 (28,9) NE [11,30; NE]	71/246 (28,9) NE [7,95; NE]	HR: 0,67 [0,48; 0,95], 0,0249	Anhaltspunkt für einen <b>geringen</b> Zusatznutzen
Soziale Funktion	122/246 (49,6) 8,34 [6,90; 9,36]	141/246 (57,3) 4,63 [4,04; 5,55]	HR: 0,49 [0,38; 0,63], <0,0001	Anhaltspunkt für einen <b>erheblichen</b> Zusatznutzen

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Effektschätzer: Trifluridin/Tipiracil +Bevacizumab versus Trifluridin/Tipiracil [95%-KI] p-Wert	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
	Trifluridin/Tipiracil +Bevacizumab	Trifluridin/Tipiracil		
<b>Nebenwirkungen</b>				
<b>Gesamtraten UE</b>				
UE	241/246 (98,0) 0,46 [0,33; 0,49]	241/246 (98,0) 0,46 [0,39; 0,49]	HR: 0,93 [0,77; 1,12], 0,4555	Kein Zusatznutzen
SUE	61/246 (24,8) NE [12,91; NE]	77/246 (31,3) 8,74 [5,75; NE]	HR: 0,51 [0,36; 0,72], 0,0001	Hinweis auf einen <b>erheblichen</b> Zusatznutzen
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥3)	154/246 (62,6) 3,02 [2,56; 4,14]	156/246 (63,4) 2,10 [1,91; 2,79]	HR: 0,74 [0,59; 0,93], 0,0096	Hinweis auf einen <b>geringen</b> Zusatznutzen
UE, die zum Therapieabbruch führten	36/246 (14,6) NE [NE; NE]	31/246 (12,6) NE [11,70; NE]	HR: 0,75 [0,46; 1,24], 0,2678	Kein Zusatznutzen
<p>a: Der Median in Monaten wird nur für Ereigniszeitanalysen berichtet.</p> <p>b: Zur Ableitung des Zusatznutzens wird als primäre Analyse das Modell ohne Tod als konkurrierendes Ereignis herangezogen, da die Analysen mit Tod als konkurrierendem Ereignis deutlich durch die sehr guten Ergebnisse des Gesamtüberlebens beeinflusst werden.</p> <p>c: In den Analysen der mFAS-Population wurden folgende Patienten ausgeschlossen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Patienten, die lediglich eine Vortherapie hatten</li> </ol> <p>UND</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>2. Patienten, die eines der folgenden Einschlusskriterien nicht erfüllen - oder trotz Ausschlusskriterien an der Studie teilnahmen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einschlusskriterium #2: Histologisch bestätigtes, nicht resezierbares Adenokarzinom des Kolon oder des Rektum</li> <li>• Einschlusskriterium #4a: Hatte maximal 2 vorhergehende Chemotherapien zur Behandlung von fortgeschrittenem Kolorektalkarzinom und hatte eine Krankheitsprogression oder Intoleranz gegenüber der letzten Therapie</li> <li>• Einschlusskriterium #5: Messbare oder nicht messbare metastatische Läsionen definiert nach RECIST V1.1</li> <li>• Einschlusskriterium #8: Hatte einen ECOG-PS≤1</li> <li>• Ausschlusskriterium #13: Mehr als 2 vorhergehende Chemotherapien zur Behandlung von fortgeschrittenem Kolorektalkarzinom</li> <li>• Ausschlusskriterium #17: Bekommt im Moment oder bekam bis 4 Wochen vor der Randomisierung eine Krebstherapie</li> <li>• Ausschlusskriterium #37: Vorhergehende Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil</li> </ul> </li> </ol> <p>Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

## ***Mortalität***

### Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben wird für den Nachweis des klinischen Nutzens einer Therapie als Goldstandard angesehen und daher auch von Zulassungsbehörden als primärer Endpunkt in onkologischen Studien empfohlen.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergab sich ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil zugunsten von Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab gegenüber Trifluridin/Tipiracil (Hazard Ratio [HR] [95%-Konfidenzintervall] [KI]: 0,61 [0,49; 0,77],  $p < 0,0001$ ). Unter Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab wurde das mediane Gesamtüberleben auf insgesamt 10,78 Monate verlängert, unter Trifluridin/Tipiracil-Monotherapie betrug das mediane Gesamtüberleben 7,46 Monate. Im Vergleich bedeutet dies eine erhebliche, klinisch relevante Verlängerung der medianen Überlebenszeit durch die Kombinationstherapie um 3,32 Monate.

Da in den Analysen der Gesamtpopulation auch Patienten enthalten sind, die nicht der vorliegenden Zielpopulation entsprechen, wurde für das Gesamtüberleben zusätzlich eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Die Sensitivitätsanalyse basiert auf einer Teilpopulation der Studie SUNLIGHT entsprechend der durch die Zulassung definierten Patientenpopulation (mFAS-Population). Die Sensitivitätsanalyse bestätigt die eindrucklichen Ergebnisse des Gesamtüberlebens in der Gesamtpopulation. Für die Ableitung des Zusatznutzens auf Basis der Gesamtpopulation der Studie SUNLIGHT ist die Übertragbarkeit bei hoher Aussagesicherheit gegeben.

Für den Endpunkt **Gesamtüberleben** ergibt sich für die Gesamtpopulation ein Hinweis auf einen **erheblichen Zusatznutzen** von Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab gegenüber der zVT.

## ***Mortalität/Morbidität***

### Progressionsfreies Überleben

Die Progression des Tumors hat in der Regel eine Verkürzung des Gesamtüberlebens, eine Verschlechterung des Befindens und eine Beeinträchtigung der Lebensqualität zur Folge.

Für das progressionsfreie Überleben war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikant zugunsten von Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab (HR [95%-KI]: 0,44 [0,36; 0,54],  $p < 0,0001$ ) gegenüber Trifluridin/Tipiracil. Die Zeit bis zu klinischer Progression oder Tod lag im Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab-Arm im Median bei 5,55 Monaten und im Trifluridin/Tipiracil-Arm bei 2,40 Monaten. Die progressionsfreie Zeit wurde somit durch die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab im Vergleich zu Trifluridin/Tipiracil im Median mehr als verdoppelt.

Für den Endpunkt **progressionsfreies Überleben** ergibt sich für die Gesamtpopulation ein Hinweis auf einen **erheblichen Zusatznutzen** von Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab gegenüber der zVT.

## **Morbidität**

### Tumoransprechen (DCR und ORR)

Zur Bewertung des Tumoransprechens werden die Krankheitskontrollrate (DCR) und die Gesamtansprechrage (ORR) herangezogen. Das vorliegende Anwendungsgebiet umfasst Patienten, bei denen bereits zwei vorangegangene systemische Therapien versagt haben, weshalb eine Stabilisierung der Erkrankung von hoher Relevanz ist. Für die DCR und ORR ist ein direkter Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben gezeigt worden, ebenso wie ein Zusammenhang mit der Lebensqualität.

Die DCR lag bei Patienten im Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab-Arm mit 69,5% deutlich höher als im Trifluridin/Tipiracil-Arm (41,9%). Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab (Relatives Risiko [RR] [95%-KI]: 1,66 [1,40; 1,97]). Die DCR konnte durch die Kombinationstherapie Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab um 40% verbessert werden; bei zwei Drittel der Patienten wurde eine Kontrolle der Erkrankung erreicht.

Die ORR betrug 6,1% im Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab-Arm und 1,2% im Trifluridin/Tipiracil-Arm. Der Unterschied ist statistisch signifikant zugunsten von Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab (RR [95%-KI]: 5,00 [1,47; 17,05]).

Für den Endpunkt **Tumoransprechen** ergibt sich für die Gesamtpopulation ein Hinweis auf einen **erheblichen Zusatznutzen** von Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab gegenüber der zVT.

### Patientenberichtete Morbidität (EQ-5D VAS sowie Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30)

Die Reduktion von tumorassoziierten Symptomen stellt ein wichtiges Ziel der Behandlung von Patienten mit mKRK dar, um die Beschwerden und Belastungen im täglichen Leben der Patienten zu lindern.

### Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für den Gesundheitszustand wird die in der Studie SUNLIGHT erhobene visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens (EQ-5D VAS) betrachtet. Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis) (HR [95%-KI]: 0,70 [0,51; 0,95];  $p < 0,0227$ ) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten des Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab-Arms. Das Konfidenzintervall erlaubt jedoch gemäß der vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vorgeschlagenen Schwellenwerte keine Ableitung eines Zusatznutzens.

Für den **Gesundheitszustand** ergibt sich **kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen** von Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab im Vergleich zur zVT.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*****Krankheitssymptomatik (Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30)***

Für die Krankheitssymptomatik werden die in der Studie SUNLIGHT erhobenen Symptomskalen und Einzelsymptome des European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30) betrachtet.

Bezüglich der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis) um mindestens 10 Punkte, zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab in allen Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen) sowie in den Einzelsymptomen Dyspnoe und Schlaflosigkeit. Für die weiteren Einzelsymptome zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Für die **Krankheitssymptomatik** ergibt sich für die Gesamtpopulation insgesamt ein Anhaltspunkt für einen **geringen Zusatznutzen** von Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab gegenüber der zVT.

***Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30)***

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität werden die in der Studie SUNLIGHT erhobenen Funktionsskalen sowie der globale Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 betrachtet.

Bezüglich der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis) um mindestens 10 Punkte, zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab in allen erhobenen Funktionsskalen und im globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30.

Für die **gesundheitsbezogene Lebensqualität** ergibt sich für die Gesamtpopulation ein Anhaltspunkt für einen **beträchtlichen Zusatznutzen** von Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab gegenüber der zVT.

***Nebenwirkungen***

Unerwünschte Nebenwirkungen einer Therapie können die Patienten physisch und psychisch belasten und somit zu einer Verschlechterung der Lebensqualität führen. In der vorliegenden Indikation kann kaum differenziert werden, ob unerwünschte Ereignisse auf die Grunderkrankung oder auf die Therapie zurückzuführen sind. Die Endpunkte zu den unerwünschten Ereignissen gelten daher als Mischung aus Progression/Symptomatik und Nebenwirkungen.

Aufgrund unterschiedlich langer Beobachtungsdauern in den beiden Studienarmen wurden Ereigniszeitanalysen durchgeführt. Für die Kombinationstherapie ergaben sich statistisch signifikante Vorteile hinsichtlich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) (HR [95%-KI]: 0,51 [0,36; 0,72], p=0,0001) sowie der schweren UE mit Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad  $\geq 3$  (HR [95%-KI]: 0,74 [0,59; 0,93], p=0,0096) gegenüber der zVT; bei der Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse (UE) und den Therapieabbrüchen aufgrund eines UE zeigte sich kein Unterschied zwischen Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab und der zVT.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Insgesamt ergibt sich für den Endpunkt **unerwünschte Ereignisse** ein Hinweis auf einen mindestens **beträchtlichen Zusatznutzen** von Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab gegenüber der zVT.

*Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Metastasiertes kolorektales Karzinom	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Mit der Studie SUNLIGHT liegen Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab vor, die im Hinblick auf die Studienqualität und Validität der Endpunkte überwiegend eine hohe Validität und Aussagekraft besitzen. Die Studie SUNLIGHT ist die erste randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie, die bei mKRK-Patienten durchgeführt wurde, die zuvor größtenteils bereits zwei Krebstherapien erhalten haben, und sich gegen einen aktiven Komparator vergleicht.

Bei der Mehrzahl der Patienten mit mKRK liegt eine palliative Therapiesituation vor, deren primäres Ziel die Kontrolle der Tumorerkrankung, d. h. die Linderung oder Vermeidung von Symptomen und die Verlängerung der Überlebenszeit ist. In der Studie SUNLIGHT führte die Kombination Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab zu einer erheblichen Verlängerung der medianen Überlebensdauer um 3,32 Monate. Durch die Kombination von Trifluridin/Tipiracil mit dem Wirkstoff Bevacizumab eröffnet sich eine neue therapeutische Option für die

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Betroffenen. In Anbetracht des fortgeschrittenen Erkrankungsstadiums stellt die gezeigte Verlängerung der medianen Überlebensdauer durch Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar.

Die Progression des Tumors hat in der Regel eine Verkürzung des Gesamtüberlebens, eine Verschlechterung des Befindens und eine Beeinträchtigung der Lebensqualität zur Folge. Die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens trägt darüber hinaus zu einer Verringerung der ständigen Angst vor einem Fortschreiten der Erkrankung und der damit verbundenen emotionalen Belastung bei. Auch hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens konnte mit Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab eine große Verbesserung gegenüber der zVT erzielt werden, indem die Zeit bis zum Progress oder Tod um mehr als das Doppelte verlängert wurde. Weiterhin werden diese positiven Ergebnisse durch die Vorteile beim Tumoransprechen, insbesondere der Krankheitskontrollrate, unterstützt. Trotz des fortgeschrittenen Tumorstadiums konnte bei zwei Drittel der Patienten durch die Therapie mit Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab eine Kontrolle der Erkrankung erreicht werden. Zusätzlich zeigten sich in der Studie SUNLIGHT bei der patientenberichteten Morbidität statistisch signifikante Vorteile für die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab gegenüber der zVT, die für alle Symptomskalen und einige der Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30 bestanden und insgesamt einen Zusatznutzen zeigen. Die in der Gesamtschau erheblichen Vorteile bei der Wirksamkeit sind insbesondere vor dem Hintergrund der palliativen Behandlungssituation zu sehen, in der eine Heilung nicht mehr möglich ist.

Der Erhalt der Lebensqualität stellt eines der Therapieziele bei der palliativen Behandlung von Patienten mit mKRK dar. Durch die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab zeigte sich insgesamt ein deutlicher Vorteil in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gegenüber der zVT in nahezu allen Funktionsskalen und dem globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30.

Die Verträglichkeit der Kombination von Trifluridin/Tipiracil mit Bevacizumab ist konsistent zu den bereits gut untersuchten und bekannten Sicherheitsprofilen der jeweiligen Einzelsubstanzen. Beide Substanzen sind in der Onkologie lang etablierte Wirkstoffe. Dadurch haben Ärzte mit Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien gute Kenntnisse im Umgang mit diesen Substanzen und deren Nebenwirkungen. Für die Therapie mit Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab lagen gegenüber der zVT statistisch signifikante Vorteile bezüglich der SUE sowie der schweren UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  vor. Auch bei den unerwünschten Ereignissen nach System Organ Class nach MedDRA (SOC) und Preferred Terms nach MedDRA (PT) überwiegen die Vorteile zugunsten von Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab. Damit ergibt sich für die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab auch hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse ein beträchtlicher Vorteil durch die bedeutsame Vermeidung von unerwünschten Ereignissen.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Nach Abwägung aller Nutzen- und Schadensaspekte und unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung sowie der Behandlungsziele in der fortgeschrittenen Therapiesituation resultiert somit in der Gesamtschau für die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) in Kombination mit Bevacizumab gegenüber der zVT Trifluridin/Tipiracil in der vorliegenden Indikation ein **Hinweis auf einen Zusatznutzen mit mindestens beträchtlichem Ausmaß**.

Durch die Kombinationstherapie Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab steht Patienten mit mKRK, die zuvor bereits zwei Krebstherapien erhalten haben, nun eine weitere hoch wirksame und sichere Therapieoption neben der als Therapiestandard etablierten Monotherapie mit Trifluridin/Tipiracil zur Verfügung.

Aufgrund der bisher nicht erreichten Ergebnisse der Zulassungsstudie SUNLIGHT bei Patienten mit mKRK, die zuvor bereits zwei Krebstherapien erhalten haben, wurde die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) in Kombination mit Bevacizumab bereits in der laufend aktualisierten Online-Version der European Society For Medical Oncology (ESMO)-Leitlinie (v.1.1 Juli 2023) als Empfehlung mit einem ESMO-MCBS-Bewertungsscore von 4 aufgenommen. Die ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale (MCBS) ist ein standardisiertes Tool zur Beurteilung des klinischen Nutzens von Krebstherapien (1=niedrigster Wert – 5=höchster Wert), welches zu einer verbesserten Entscheidungsfindung beitragen soll. Die Skala berücksichtigt Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, krankheitsfreies Überleben, Hazard Ratio, Ansprechrate, Lebensqualität, Prognose der Erkrankung und Nebenwirkungen. Ein Wert von 4 entspricht dabei einem substanziellen Nutzen. Die schnelle Aufnahme in die Leitlinie mit einem hohem ESMO-MCBS-Bewertungsscore, trotz der zum Zeitpunkt der Erstellung noch nicht vorliegenden Zulassung bei der Europäischen Kommission, unterstreicht den Wert dieser neuen Therapieoption für die Patienten der Zielpopulation.

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

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

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

Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf<sup>®</sup>) ist zugelassen als Kombinationstherapie mit Bevacizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mKRR, die zuvor bereits zwei Krebstherapien erhalten haben. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und/oder Anti-EGFR-Substanzen.

Kolorektale Karzinome sind die zweithäufigste Krebsform bei Frauen und die dritthäufigste Krebsform bei Männern in Deutschland und treten überwiegend nach dem 55. Lebensjahr auf.

Da das KRR im Frühstadium keine oder nur unspezifische Symptome hervorruft, werden viele Karzinome erst in einem relativ späten Stadium mit Fernmetastasen diagnostiziert (Union International Contre le Cancer [UICC]-Stadium IV), in Deutschland ca. 20% der Erstdiagnosen. Darüber hinaus entwickeln etwa 20-50% der Patienten, die in einem früheren Stadium diagnostiziert wurden, im Verlauf ihrer Erkrankung Metastasen, was zu der relativ hohen Sterblichkeit des KRR beiträgt. Das relative 5-Jahres-Überleben beträgt nach Angaben des Robert Koch-Instituts (RKI) für das Stadium IV nur 16% und liegt damit deutlich unter den Stadien I-III. 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.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

Die systemischen Therapiemöglichkeiten für Patienten mit mKRRK haben sich in den frühen Therapielinien in den letzten Jahren stetig erweitert. Für Patienten mit hochfrequenter Mikrosatelliteninstabilität oder Mismatch-Reparatur-Defizienz (MSI-H/dMMR) ist eine Immuntherapie mit Pembrolizumab als Option für die Erstlinientherapie verfügbar. Bei ausbleibendem Ansprechen oder Progress bzw. bei Patienten, die für Pembrolizumab nicht geeignet sind, stehen Substanzen für eine klassische, zytotoxische Chemotherapie zur Verfügung, welche mit Antikörper-basierten Therapeutika kombiniert werden können. 2020 erhielt Encorafenib in Kombination mit Cetuximab die Zulassung durch die Europäische Kommission für Patienten mit BRAF-V600E-mutiertem mKRRK, die bereits eine systemische Vortherapie erhalten hatten. Seit 2021 steht für vorbehandelte Patienten mit mKRRK mit MSI-H/dMMR die Behandlung mit Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab zur Verfügung. Gemäß der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinischen Onkologie e. V. (DGHO) stehen für Patienten mit entsprechend vorbehandeltem mKRRK seit 2016 Trifluridin/Tipiracil und Regorafenib als zugelassene Behandlungsoptionen zur Verfügung. Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) wirkt auch bei vorhandener Resistenz gegen Fluoropyrimidin. Seit der Marktrücknahme von Regorafenib im Jahr 2016, ist Trifluridin/Tipiracil daher in Deutschland als Standardtherapie in dieser Behandlungssituation zu betrachten. Die Therapieoptionen für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet sind demnach seit Jahren unverändert und es besteht noch immer ein großer therapeutischer Bedarf an verbesserten Behandlungsoptionen, welche den therapeutischen Bedarf über die wenigen bestehenden Therapiemöglichkeiten hinaus decken.

Mit der Zulassungserweiterung von Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) in Kombination mit Bevacizumab steht diesen Betroffenen nun eine weitere und effektivere Behandlungsoption zur Verfügung.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Metastasiertes kolorektales Karzinom	3.529-6.227
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Metastasiertes kolorektales Karzinom	Erwachsene Patienten mit mKRK, die zuvor bereits zwei Krebstherapien erhalten haben. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und/oder Anti-EGFR-Substanzen.	Mindestens beträchtlich	3.529-6.227
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Metastasiertes kolorektales Karzinom	57.186,44 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Metastasiertes kolorektales Karzinom	Trifluridin/Tipiracil	Erwachsene Patienten mit mKRR, die zuvor bereits zwei Krebstherapien erhalten haben. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und/oder Anti-EGFR-Substanzen.	42.230,98 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

### Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

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

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

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

Eine Anpassung der Anfangsdosis wird bei Patienten mit leichter bis moderater Nierenfunktionsstörung nicht empfohlen. Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wird eine Anfangsdosis von 20 mg/m<sup>2</sup> zweimal täglich empfohlen. Eine Dosisreduktion auf eine Minimaldosis von 15 mg/m<sup>2</sup> ist, basierend auf der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit, erlaubt. Eine Dosisescalation nach einer erfolgten Dosisreduktion ist nicht erlaubt. Die Anwendung bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wird nicht empfohlen, da keine Daten für diese Patienten vorliegen.

Eine Anpassung der Anfangsdosis wird bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung nicht empfohlen. Die Anwendung bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung zu Behandlungsbeginn (National Cancer Institute [NCI] Kriterien-Gruppe C und D definiert als Gesamtbilirubin > 1,5 x 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.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

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

**Wechselwirkungen**

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

Vorsicht ist geboten bei der gleichzeitigen Anwendung folgender Arzneimittel:

Substanzen, die mit den Nucleosidtransportern Concentrative Nucleoside Transporter 1, Equilibrative Nucleoside Transporter (ENT) 1 und ENT2 interagieren

Substanzen, die den organischen Kationentransporter 2 oder Multidrug and Toxin Extrusion Member 1 inhibieren

Substrate der humanen Thymidin-Kinase, wie z. B. Zidovudin

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

**Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

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

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

Vor Beginn der Behandlung mit Lonsurf<sup>®</sup> sollten Patienten, die einen Kinderwunsch haben, bzgl. einer Kryokonservierung von Gameten (Eizellen oder Spermien) beraten werden bzw. auf eine entsprechende Beratung zum Thema Fortpflanzung hingewiesen werden.

**Bedingungen oder Einschränkungen**

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

**Informationen zum Risk Management Plan**

Der Risk-Management-Plan (RMP) zu Lonsurf® enthält Informationen zu Sicherheitsbedenken, die im Zusammenhang mit einer Anwendung von Lonsurf® identifiziert worden sind und führt Maßnahmen zur Risikominimierung auf. Eine Zusammenfassung des RMP ist im EPAR (Assessment Report – Variation) veröffentlicht und enthält folgende Punkte:

- Wichtige identifizierte Risiken: Anwendung bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Einschränkung der Nierenfunktion
- Wichtige potenzielle Risiken: Entwicklungstoxizität/Anwendung in der Schwangerschaft
- Fehlende Informationen: Anwendung bei Patienten in schlechterem Zustand als ECOG 0-1

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