

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®)

Servier Deutschland GmbH

Modul 3 A

Erwachsene Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, die zuvor bereits zwei Krebstherapien erhalten haben. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und/oder Anti-EGFR-Substanzen.

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

Stand: 14.08.2023

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	9
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	11
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	13
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	13
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	18
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	24
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	29
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	33
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	34
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	35
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	39
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	39
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	43
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	47
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	50
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	55
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	56
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	58
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	58
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	60
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	60
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	69
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	69
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	70
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	71
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	72
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	72
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	73
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	74

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation des Kolorektalkarzinoms.....	15
Tabelle 3-2: Stadieneinteilung des kolorektalen Karzinoms nach UICC auf Grundlage der TNM-Klassifikation	17
Tabelle 3-3: Chemotherapie-Regime	21
Tabelle 3-4: Übersicht über wichtige epidemiologische Maßzahlen für Deutschland (ICD-10-Diagnoseziffern C18-C20).....	24
Tabelle 3-5: Geschlechtsspezifische rohe Inzidenzrate und rohe 5-Jahres- Prävalenz (je 100.000 Personen) für das Kolorektalkarzinom.....	27
Tabelle 3-6: Prognose der Inzidenz und Prävalenz des Kolorektalkarzinoms.....	28
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	29
Tabelle 3-8: Quellen zum Anteil an Patienten mit >2 Vorbehandlungen	32
Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	33
Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	40
Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	42
Tabelle 3-12: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	43
Tabelle 3-13: Berechnung der Anfangsdosis gemäß Körperoberfläche	45
Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	48
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	51
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	53
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	54
Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	55
Tabelle 3-19: Berechnung der Anfangsdosis nach KOF.....	61
Tabelle 3-20: Dosisunterbrechungs- und Dosiswiederaufnahmekriterien bei hämatologischer Toxizität in Verbindung mit Myelosuppression	61
Tabelle 3-21: Empfohlene Dosisänderung für Lonsurf® bei hämatologischen und nicht-hämatologischen Nebenwirkungen	62
Tabelle 3-22: Dosisreduktion nach KOF	62

Tabelle 3-23: Anfangsdosis und Dosisreduktion für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nach KOF	64
Tabelle 3-24: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	70
Tabelle 3-25: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung	70
Tabelle 3-26: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	73

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Gliederung in Dickdarm (Kolon) und Mastdarm (Rektum) mit Angabe der Karzinomhäufigkeit in den verschiedenen Darmabschnitten	14
Abbildung 3-2: Zielorientierter Therapie-Algorithmus der DGHO für das metastasierte Kolonkarzinom (Stadium IV).....	19
Abbildung 3-3: Altersspezifische Neuerkrankungsraten (je 100.000) nach Geschlecht, ICD-10 C18-C20, Deutschland 2017-2018.....	25
Abbildung 3-4: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten (oben) und absolute Zahl an Neuerkrankungs- und Sterbefällen (unten), nach Geschlecht, ICD-10 C18-C20, Deutschland 1999-2016/2017 und Prognose bis 2020	26

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
5-FU	5-Fluorouracil
AEP	Apothekeneinkaufspreis
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
APC	Adenomatous Polyposis of the Colon
AVP	Apothekenverkaufspreis
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.
BSC	Best Supportive Care
CAPOX	Capecitabin+Oxaliplatin
Cl _{Kr}	Kreatinin-Clearance
CNT1	Concentrative Nucleoside Transporter 1
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTLA-4	Cytotoxic T-Lymphocyte-Associated Protein 4
CYP	Cytochrom P450
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V.
dMMR	Mismatch-Reparatur-Defizienz (Deficient Mismatch Repair)
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)
ENT1	Equilibrative Nucleoside Transporter 1
ENT2	Equilibrative Nucleoside Transporter 2
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
EU	Europäische Union
FOLFIRI	Folinsäure+5-Fluorouracil+Irinotecan
FOLFOX	Folinsäure+5-Fluorouracil+Oxaliplatin

Abkürzung	Bedeutung
FOLFOXIRI	FOLFOX+Irinotecan
FTY	5-Trifluoromethyluracil
G2-L2-W2	Varianten und Modellrechnungen der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland (Variante 2): moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
iFOBT-Test	Immunologischer Test auf okkultes Blut im Stuhl (immunological Faecal Occult Blood Test)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IU	International Unit
KOF	Körperoberfläche
KRK	Kolorektales Karzinom
LV	Leucovorin
mAB	Monoklonaler Antikörper (monoclonal Antibody)
MATE1	Multidrug and Toxin Extrusion Protein 1
MCBS	Magnitude of Clinical Benefit Scale
mKRK	Metastasiertes kolorektales Karzinom
MSI-H	Hochfrequente Mikrosatelliteninstabilität (Microsatellite Instability – High)
NCI	National Cancer Institute
OCT2	Organic Cation Transporter 2
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PD-1	Programmed Cell Death 1
PZN	Pharmazentralnummer
RAS	Rat Sarcoma-Protoonkogen
RAS wt/mut	Rat Sarcoma-Protoonkogen Wildtyp (unmutiert)/mutiert
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch

Abkürzung	Bedeutung
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Summary of Product Characteristics)
TACTIC	Trifluridin/tipirACil in meTastatic Colorectal Cancer
TALLISUR	Trifluridine/tipirAcil quaLity of LIfe StUdy in mCRC patients
TAS-102	Trifluridin/Tipiracil
TKK	Tumorregister kolorektales Karzinom
TNM	Tumor, Nodi lymphatici, Metastasen
UE	Unerwünschtes Ereignis
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
ULN	Oberer Normwert (Upper Limit of Normal)
VEGF	Vaskulärer Endothelialer Wachstumsfaktor (Vascular Endothelial Growth Factor)
XELIRI	Capecitabin+Irinotecan
XELOX	Capecitabin+Oxaliplatin
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten
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.

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Laut Fachinformation von Lonsurf® wird Trifluridin/Tipiracil

in Kombination mit Bevacizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (KRK), die zuvor bereits zwei Krebstherapien erhalten haben, angewendet. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und/oder Anti-EGFR-Substanzen (VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor) (Servier Deutschland GmbH, 2023).

Im Rahmen einer Beratung gemäß § 8 Absatz 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) im vorliegenden Anwendungsgebiet

„Trifluridin/Tipiracil“

bestimmt und diese Festlegung in der finalen Niederschrift vom 04.04.2023 erläutert (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023).

Servier folgt der Entscheidung des G-BA hinsichtlich der Festlegung der zVT.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Ein Beratungsgespräch zur zVT fand am 09.03.2023 unter der Vorgangsnummer 2022-B-348 gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV beim G-BA statt, bei dem als zVT für das vorliegende Anwendungsgebiet „Trifluridin/Tipiracil“ benannt wurde. Dieser Festlegung des G-BA wird gefolgt.

Das Ergebnis des Beratungsgesprächs wurde seitens des G-BA in der finalen Niederschrift vom 04.04.2023 festgehalten (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023):

Servier zieht daher im vorliegenden Dossier die vom G-BA festgelegte zVT zur Nutzenbewertung von Trifluridin/Tipiracil in Kombination mit Bevacizumab heran und legt Daten aus der randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie SUNLIGHT gegenüber dieser zVT vor (siehe Modul 4 A).

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

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Als Quellen wurden die Niederschrift zum Beratungsgespräch und die aktuelle Fachinformation von Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) herangezogen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2023. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2022-B-348 - Trifluridin/Tipiracil zur Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms.
2. Servier Deutschland GmbH. 2023. Fachinformation Lonsurf®, Stand Juli 2023.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Unter dem Begriff Darmkrebs versteht man im Allgemeinen Krebserkrankungen des Dickdarms (Kolonkarzinom) und des Mastdarms (Rektumkarzinom), die unter der Bezeichnung kolorektales Karzinom (KRK) zusammengefasst werden. Das Kolorektalkarzinom umfasst dabei die folgenden Kodierungen gemäß der aktuellen Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10): C18 (Bösartige Neubildung des Kolons), C19 (Bösartige Neubildung am Rektosigmoid, Übergang) sowie C20 (Bösartige Neubildung des Rektums). Als Karzinome des Rektums gelten Tumore, deren aboraler (unterer) Rand 16 cm oder weniger von der Anokutanlinie entfernt ist, als Kolonkarzinome werden weiter proximal gelegene Karzinome bis einschließlich der Ileozökalklappe bezeichnet. Im Gegensatz zur Definition des internationalen Dokumentationssystems kommt in den USA eine abweichende Distanz von 12 cm von der Anokutanlinie als Grenze zwischen Rektum und Kolon zur Anwendung (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019; DGHO, 2022a; DGHO, 2022b).

Darmkrebs ist eine Erkrankung des höheren Lebensalters und tritt überwiegend nach dem 55. Lebensjahr auf. Es handelt sich beim KRK um die zweithäufigste Krebsform bei Frauen und die dritthäufigste Krebsform bei Männern in Deutschland (Robert Koch-Institut (RKI), 2021). Der Begriff Karzinom bezeichnet generell Krebserkrankungen, die von Zellen des Deckgewebes von Haut oder Schleimhaut ausgehen, in diesem Fall von Zellen der Dickdarmschleimhaut. Ein KRK kann sich in allen Abschnitten des Dick- und Mastdarms entwickeln, wobei die einzelnen Regionen unterschiedlich häufig betroffen sind. Der aufsteigende Dickdarm ist dabei zu 25% betroffen, der querverlaufende Dickdarm zu 15%, der absteigende Dickdarm zu nur 5% (Bayerische Krebsgesellschaft, 2019). Etwa 30% betreffen das Rektum (Robert Koch-Institut (RKI), 2021). Über die Hälfte der kolorektalen Karzinome (55%) entsteht in den letzten 30 bis 40 Zentimetern des Darmes in Sigma und Rektum (siehe Abbildung 3-1).

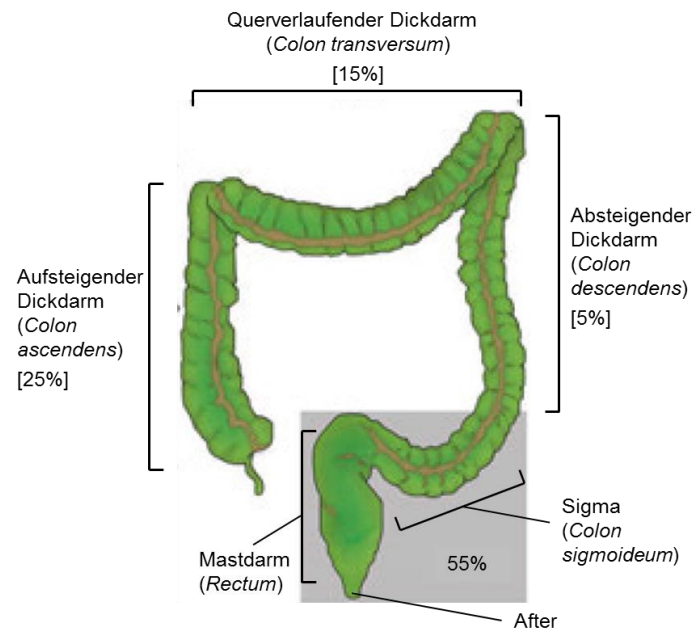


Abbildung 3-1: Gliederung in Dickdarm (Kolon) und Mastdarm (Rektum) mit Angabe der Karzinomhäufigkeit in den verschiedenen Darmabschnitten

Quelle: Nach (Bayerische Krebsgesellschaft, 2019)

Ursachen und natürlicher Verlauf

Darmkrebs ist eine multifaktorielle Erkrankung, deren Ursachen nicht vollständig geklärt sind. Bei etwa 10-15% der Patienten besteht eine erbliche Vorbelastung, die zu einem familiär gehäuftem Auftreten bereits in jüngerem Lebensalter führt (Bayerische Krebsgesellschaft, 2019). So sind einige genetische Mutationen bekannt, die das Risiko erhöhen, an Darmkrebs zu erkranken (z. B. Mutationen in den Mismatch-Repair-Genen beim Lynch-Syndrom, Keimbahnmutationen des „Adenomatous Polyposis of the Colon“ [APC]-Gens bei der familiären adenomatösen Polyposis). Auch chronisch-entzündliche Darmerkrankungen wie Morbus Crohn gehen mit einem erhöhten Risiko für kolorektale Karzinome einher (Bayerische Krebsgesellschaft, 2019; DGHO, 2022a; DGHO, 2022b). Beim größten Teil der Patienten (etwa 85%) findet sich jedoch keine erbliche, genetische Vorbelastung. Die Entstehung dieser sogenannten sporadischen Karzinome wird durch einige umweltbedingte Faktoren bzw. den Lebensstil begünstigt (AQUA GmbH, 2011). Tabakkonsum, Übergewicht, Bewegungsmangel, ballaststoffarme Ernährung sowie auch der häufige Konsum von Alkohol und rotem Fleisch können die Entwicklung von kolorektalen Karzinomen begünstigen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019; Robert Koch-Institut (RKI), 2021). Kolorektalkarzinome entstehen häufig über gutartige Adenome (Darmpolypen) als Vorstufe, welche im Rahmen von endoskopischen Vorsorgeuntersuchungen bereits unkompliziert entfernt werden können. Die Entwicklung hin zum Karzinom verläuft langsam und umfasst häufig einen relativ langen Zeitraum von bis zu zehn Jahren. Ab 50 Jahren besteht für alle Personen ein Anspruch auf ein einmaliges Beratungsgespräch über das KRK. Männer können ab 50 Jahren wahlweise zwei Darmspiegelungen (Koloskopien) im Abstand von zehn Jahren wahrnehmen, oder sich bis zum

Alter von 55 Jahren jährlich und danach alle zwei Jahre auf verborgenes Blut im Stuhl testen lassen (immunologischer Stuhlbluttest; iFOBT-Test). Frauen können sich ab 50 Jahren jährlich auf verborgenes Blut im Stuhl testen lassen und ab 55 Jahren wahlweise zwei Darmspiegelungen im Abstand von zehn Jahren wahrnehmen, oder sich alle zwei Jahre weiter auf verborgenes Blut im Stuhl testen lassen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019; Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), 2023b; Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), 2023a). Dennoch verstarben den aktuellsten Zahlen des Robert Koch-Instituts (RKI) zufolge im Jahr 2019 in Deutschland ca. 24.000 Menschen an den Folgen eines Kolorektalkarzinoms (Robert Koch-Institut (RKI), 2021). Trotz jährlichen Rückgangs der altersstandardisierten Sterberaten von durchschnittlich 2,5-3% stellt Darmkrebs noch immer die dritthäufigste Todesursache durch Krebs bei beiden Geschlechtern dar (Robert Koch-Institut (RKI), 2021).

Klassifikationsschema und Einteilung nach Stadien

Das kolorektale Karzinom wird je nach klinisch und histopathologisch bestimmter Ausdehnung des Tumors in verschiedene Stadien eingeteilt, auf Grundlage der sogenannten TNM-Klassifikation (Union Internationale Contre le Cancer [UICC], 8. Auflage). In diese Beurteilung fließen die lokale Ausdehnung des Tumors (T, Tumor), die Beteiligung der benachbarten Lymphknoten (N, Nodi lymphatici/Lymphknoten) sowie das Vorhandensein von Metastasen (M, Metastasen) ein (siehe Tabelle 3-1) (Bayerische Krebsgesellschaft, 2019; Brierley et al., 2020).

Tabelle 3-1: TNM-Klassifikation des Kolorektalkarzinoms

T – Tumor (bezieht sich auf die lokale Ausdehnung des Primärtumors)	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ: Infiltration der Lamina propria (Bindegewebsschicht der Schleimhaut [Mukosa])
T1	Tumor infiltriert Submukosa (Bindegewebsschicht unterhalb der Schleimhaut)
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria (Muskulatur der Darmwand)
T3	Tumor infiltriert durch die Muscularis propria in die Subserosa (Bindegewebe zwischen Darmwand und Bauchfell) oder in nicht peritonealisiertes perikolisches oder perirektales Gewebe (umliegendes Fettgewebe)
T4	Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen und/oder perforiert das viszerale Peritoneum (Bauchfell)
T4a	Tumor perforiert viszerale Peritoneum (Bauchfell)
T4b	Tumor infiltriert direkt in andere Organe oder Strukturen

N – Nodi (beschreibt das Ausmaß des Befalls regionärer Lymphknoten)	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in ein bis drei regionären Lymphknoten
N1a	Metastase in einem regionären Lymphknoten
N1b	Metastasen in zwei bis drei regionären Lymphknoten
N1c	Tumorknötchen bzw. Satellit(en) im Fettgewebe der Subserosa oder im nicht-peritonealisierten perikolischen/perirektalen Fettgewebe ohne regionäre Lymphknotenmetastasen
N2	Metastasen in vier oder mehr regionären Lymphknoten
N2a	Metastasen in vier bis sechs regionären Lymphknoten
N2b	Metastasen in sieben oder mehr regionären Lymphknoten
M – Metastasen (Vorhandensein oder Fehlen von Fernmetastasen)	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
M1a	Metastase(n) auf ein Organ beschränkt (Leber, Lunge, Eierstock, nicht-regionäre Lymphknoten) ohne Peritonealmetastasen
M1b	Metastasen in mehr als einem Organ
M1c	Metastasen im Peritoneum mit/ohne Metastasen in anderen Organen
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Brierley et al., 2020)	

Anhand der TNM-Klassifikation wurde von der UICC eine Stadieneinteilung des kolorektalen Karzinoms eingeführt. Diese gibt Auskunft über die Ausbreitung der Tumorerkrankung und wird zur Abschätzung der Prognose und Planung der Therapie verwendet (siehe Tabelle 3-2) (Brierley et al., 2020).

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

UICC Stadium	T (Primärtumor)	N (Reg. Lymphknoten)	M (Fernmetastasen)
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1/T2	N0	M0
Stadium II	T3/T4	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
Stadium III	Jedes T	N1/N2	M0
IIIA	T1/T2	N1	M0
	T1	N2a	M0
IIIB	T1/T2	N2b	M0
	T2/T3	N2a	M0
	T3/T4a	N1	M0
IIIC	T3/T4a	N2b	M0
	T4a	N2a	M0
	T4b	N1/N2	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1
IVA	Jedes T	Jedes N	M1a
IVB	Jedes T	Jedes N	M1b
IVC	Jedes T	Jedes N	M1c
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Brierley et al., 2020)			

Da Darmkrebs im Frühstadium keine oder nur unspezifische Symptome hervorruft, werden viele Karzinome erst in einem relativ späten Stadium diagnostiziert, in Deutschland ca. 20% sogar erst im weit fortgeschrittenen Stadium IV, in dem sich bereits Fernmetastasen gebildet haben (Robert Koch-Institut (RKI), 2021). Etwa 20-50% der Patienten, die in einem früheren Stadium diagnostiziert wurden, entwickeln darüber hinaus im Verlauf ihrer Erkrankung Metastasen, was zu der relativ hohen Sterblichkeit des KKR beiträgt (Cervantes et al., 2023a).

Metastasen können sich über das Bauchfell, die Lymphgefäße und/oder den Blutkreislauf ausbreiten und finden sich am häufigsten in der Leber und der Lunge. Im metastasierten Stadium ist nur bei einer kleinen Subgruppe der Erkrankten eine operative Entfernung des Primärtumors samt allen Metastasen und damit eine Heilung möglich. Bei der Mehrzahl der

Patienten gilt die Erkrankung als unheilbar. Die Behandlung verfolgt dann einen palliativen Therapieansatz. Dieser hat das Ziel, die Überlebenszeit zu verlängern, die tumorbedingten Symptome zu lindern und dadurch das Allgemeinbefinden und die Fähigkeit zur Bewältigung von Alltagsaktivitäten zu verbessern (AQUA GmbH, 2011; Bayerische Krebsgesellschaft, 2019; DGHO, 2022a; DGHO, 2022b).

Zielpopulation von Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®)

Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) wird angewendet in Kombination mit Bevacizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem KRK (mKRK), die zuvor bereits zwei Krebstherapien erhalten haben. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und/oder Anti-EGFR-Substanzen (Servier Deutschland GmbH, 2023b). Die Zielpopulation im vorliegenden Dossier besteht folglich aus allen Patienten, die an einem kolorektalen Karzinom mit Metastasenbildung (UICC-Stadium IV) erkrankt sind und bereits zwei der verfügbaren Therapieoptionen durchlaufen haben.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Für die Behandlung von Patienten im metastasierten UICC-Stadium IV der Erkrankung (mKRK) stehen verschiedene Therapiemöglichkeiten mit unterschiedlichen Wirkmechanismen zur Verfügung. Die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e.V. (DGHO) unterscheidet bei ihren Therapieempfehlungen zwischen Kolonkarzinom und Rektumkarzinom, der Therapiealgorithmus im Stadium IV ist jedoch für beide Karzinome essenziell identisch (siehe Abbildung 3-2). Weiterhin muss bei der Behandlung zwischen jenen Erkrankten unterschieden werden, die resektable Metastasen aufweisen, und jenen, bei denen eine Heilung durch Resektion der Metastasen primär nicht möglich ist (siehe Abbildung 3-2) (DGHO, 2022a; DGHO, 2022b).

Besteht die Möglichkeit einer kompletten R0-Resektion (vollständige Entfernung des Tumorgewebes), sollte die Operation angestrebt werden, ergänzt durch eine neoadjuvante und/oder adjuvante medikamentöse Tumorthherapie. Auch bei einem primär nicht-resektablen Zustand sollte die Möglichkeit bedacht werden, dass durch eine intensive Chemotherapie Metastasen so weit verkleinert werden können, dass sie doch für eine Resektion geeignet werden. Allerdings kommt die Mehrheit der Erkrankten im metastasierten Krankheitsstadium für eine potenziell kurative Resektion nicht in Frage, so dass hier die Therapie eine palliative Zielsetzung verfolgt (DGHO, 2022a; DGHO, 2022b; Cervantes et al., 2023a).

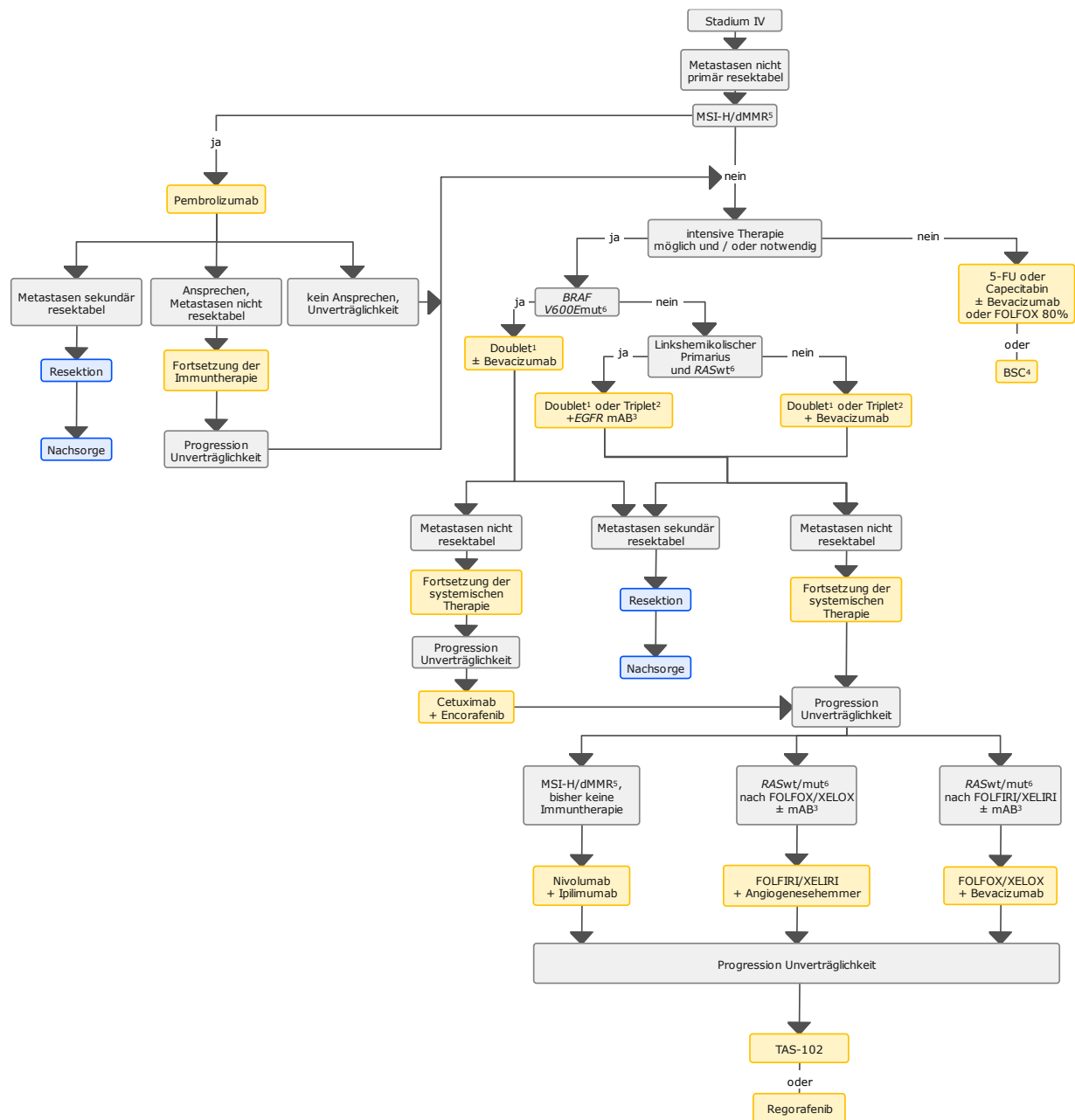


Abbildung 3-2: Zielorientierter Therapie-Algorithmus der DGHO für das metastasierte Kolonkarzinom (Stadium IV)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (DGHO, 2022a)

In der palliativen Behandlungssituation sind neben zielgerichteten Therapien eine Vielzahl an verschiedenen Kombinations-Chemotherapie-Regimen verfügbar, die eingesetzt werden können (siehe Tabelle 3-3). Der Therapiealgorithmus richtet sich zunächst nach dem Allgemeinzustand des Patienten und anschließend nach der Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) bzw. den Defekten der Mismatch DNA-Reparatur (Mismatch-Reparatur-Defizienz,

dMMR), sowie bei linkshemikolischem Primarius dem Vorliegen von Mutationen in den BRAF (Rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B)- und RAS (Rat Sarcoma-Protoonkogen)-Genen. Als Mittel der ersten Wahl gelten bei Erkrankten, welche für Pembrolizumab nicht geeignet (nicht MSI-H/dMMR) sind oder nicht auf eine Pembrolizumab-Therapie ansprechen bzw. eine Unverträglichkeit entwickeln, aber die für eine intensive Chemotherapie geeignet sind, eine Zweifachkombination (Doublet) oder eine Dreifachkombination (Triplet). Die Zweifachkombination (Doublet) besteht aus einem Fluoropyrimidin (5-Fluorouracil [5-FU] mit Folinsäure oder Capecitabin) mit Oxaliplatin (FOLFOX bzw. XELOX bei Capecitabin) oder mit Irinotecan (FOLFIRI bzw. XELIRI bei Capecitabin). Die Dreifachkombination (Triplet) besteht aus einem Fluoropyrimidin mit Irinotecan und Oxaliplatin. Sowohl die Zweifachkombination (Doublet), als auch die Dreifachkombination (Triplet) können gegebenenfalls unter Hinzunahme eines monoklonalen Antikörpers erweitert werden. Dessen Wahl ist abhängig von der Lokalisation des Primärtumors und dem Mutationsstatus der BRAF- und RAS-Gene: Die Antikörper Cetuximab und Panitumumab wirken nur bei RAS-Wildtyp, wohingegen Bevacizumab auch bei Vorliegen einer RAS-Mutation eingesetzt werden kann. Metastasen, welche durch die Erstlinientherapie sekundär resektabel geworden sind, sollten reseziert werden. Bei Progression der Krankheit oder Unverträglichkeit sollten BRAF-V600E (V600E-Mutation)-positiv erkrankte Patienten mit der Kombinationstherapie Cetuximab+Encorafenib behandelt werden. Für die Zweitlinien-Therapie stehen den Erkrankten bei positivem MSI-H/dMMR-Status eine Kombinationstherapie aus Nivolumab+Ipilimumab (sofern vorher noch keine Immuntherapie verabreicht wurde) und bei vorheriger FOLFOX- oder XELOX-Therapie eine FOLFIRI- und XELIRI-Therapie zur Verfügung, bzw. vice versa. Patienten, die bereits verschiedene Therapien durchlaufen haben und deren Erkrankung dennoch weiter fortgeschritten ist, haben nur noch sehr begrenzte Optionen (DGHO, 2022a; DGHO, 2022b). In dieser Situation sind die Karzinome in der Regel refraktär und sprechen auf gängige Therapien außer Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) oder Regorafenib nicht mehr an (Nielsen et al., 2014). Bei weiterer Progression bzw. Unverträglichkeit können erkrankte Personen ab mindestens zwei vorherigen Therapien, welche Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und, im Falle keiner RAS-Mutation, Anti-EGFR-Substanzen beinhalten, mit Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) als Monotherapie behandelt werden (DGHO, 2022b; DGHO, 2022a; Servier Deutschland GmbH, 2023b). Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) wirkt auch bei vorhandener Resistenz gegen Fluoropyrimidin (DGHO, 2022b; DGHO, 2022a; Cervantes et al., 2023a; Servier Deutschland GmbH, 2023b). Eine Behandlung mit dem Wirkstoff Regorafenib ist seit dessen Marktrücknahme in Deutschland nicht mehr regelhaft möglich (DGHO, 2016; DGHO, 2022a; DGHO, 2022b).

Mit der Zulassungserweiterung von Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) in Kombination mit Bevacizumab steht diesen Betroffenen nun eine weitere und effektivere Behandlungsoption 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 (Cervantes et al., 2023a; Cervantes et al., 2023b). 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 (European Society for Medical Oncology (ESMO), 2019). Die schnelle Aufnahme in die Leitlinie mit einem hohem ESMO-MCBS-Bewertungsscore (Cervantes et al., 2023a; Cervantes et al., 2023b), trotz der zum Zeitpunkt der Erstellung der Leitlinie noch nicht vorliegenden Zulassung bei der Europäischen Kommission, unterstreicht den Wert dieser neuen Therapieoption für die Patienten der Zielpopulation.

Tabelle 3-3: Chemotherapie-Regime

Chemotherapie-Regime	Zusammensetzung
Klassische Chemotherapeutika	
FOLFOX	Folinsäure (verstärkt den Effekt von 5-FU durch Inhibition der Thymidilatsynthase) 5-Fluorouracil Oxaliplatin
FOLFIRI	Folinsäure 5-Fluorouracil Irinotecan
FOLFOXIRI	FOLFOX+Irinotecan
XELOX (CAPOX)	Capecitabin Oxaliplatin
XELIRI	Capecitabin Irinotecan
5-FU/LV	5-Fluorouracil Leucovorin-Calcium (Folinsäure)
Capecitabin	Kann 5-FU und Folinsäure ersetzen
Oxaliplatin	Platin-Derivat
Irinotecan	Topoisomerase-I-Hemmer
Trifluridin/Tipiracil	Trifluridin/Tipiracil im molaren Verhältnis von 1:0,5 Tipiracil erhöht die Bioverfügbarkeit der Wirkstoffkomponente Trifluridin (siehe auch Modul 2)

Chemotherapie-Regime	Zusammensetzung
Zielgerichtete Therapien	
Pembrolizumab	Anti-PD-1-Antikörper; Immun-Checkpoint-Inhibitor
Nivolumab	Anti-PD-1-Antikörper; Immun-Checkpoint-Inhibitor
Ipilimumab	Anti-CTLA-4-Antikörper; Immun-Checkpoint-Inhibitor
Bevacizumab	Anti-VEGF-Antikörper; Angiogenese wird unterbunden
Aflibercept	Rekombinantes Anti-VEGF-Protein (“Trapper“); Angiogenese wird unterbunden
Ramucirumab	Anti-VEGF-R2-Antikörper; Angiogenese wird unterbunden
Cetuximab	Anti-EGFR-Antikörper; nur bei BRAF & RAS-Wildtyp, unterbindet die Zellteilung
Panitumumab	Anti-EGFR-Antikörper; nur bei BRAF & RAS-Wildtyp, unterbindet die Zellteilung
Encorafenib	Selektiver Inhibitor von BRAF-V600E
Regorafenib ^a	Multi-Kinase-Inhibitor; Beeinflussung von Angiogenese, Onkogenese und Mikroumgebung des Tumors (in Deutschland nicht verfügbar)
a: Regorafenib wurde im April 2016 durch den Zulassungsinhaber vom deutschen Markt genommen.	
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (DGHO, 2016; DGHO, 2022a; DGHO, 2022b)	

Schlussfolgerung

Das KRK ist einer der häufigsten malignen Tumore und hat den drittgrößten Anteil an den Krebssterbefällen in Deutschland. Etwa 20% aller Erstdiagnosen mit KRK in Deutschland entfallen auf das Stadium IV (Robert Koch-Institut (RKI), 2021). Etwa 20-50% der Patienten mit zunächst lokalem KRK entwickeln Metastasen (Cervantes et al., 2023a). Das relative 5-Jahres-Überleben beträgt für das Stadium IV nur 16% und liegt damit deutlich unter den Stadien I-III (Robert Koch-Institut (RKI), 2021). Für die Mehrzahl der Patienten mit KRK im UICC-Stadium IV, dem metastasierten KRK, besteht kein kuratives Potenzial. Bei diesen Patienten liegt damit eine tödliche und palliative Therapiesituation vor, deren primäres Therapieziel die Kontrolle der Tumorerkrankung, d. h. die Linderung oder Vermeidung von Symptomen und die Verlängerung der Überlebenszeit ist (DGHO, 2022a; DGHO, 2022b). Die Gesamtprognose von Patienten mit mKRK hat sich in den letzten Jahrzehnten verbessert und die durchschnittliche Überlebenszeit beträgt zwischen 24 und 36 Monate (Ciardiello et al., 2022). In der Erst- und Zweitlinie konnten die Behandlungsoptionen durch neue Therapien, teils in Kombination mit zielgerichteten Therapien, stetig verbessert werden und es wurden für beide Therapielinien zusammen durchschnittlich fast fünf Monate an zusätzlichem Überleben erreicht (Mody & Bekaii-Saab, 2017). Eine steigende Anzahl an mKRK erkrankten Patienten können drei oder mehr Therapielinien erhalten (Bekaii-Saab et al., 2019). Ab der Drittlinie beschränken sich die Therapieoptionen auf Regorafenib, welches aufgrund der Marktrücknahme im Jahr 2016 in Deutschland nicht länger erhältlich ist, und Trifluridin/Tipiracil (DGHO, 2016; DGHO, 2022a; DGHO, 2022b). Bezogen auf diese Therapiesituation hat der G-BA für das vorliegende Anwendungsgebiet entsprechend die zVT Trifluridin/Tipiracil vergeben.

Die Behandlungsoptionen für Patienten und Ärzte sind im vorliegenden Anwendungsgebiet seit Jahren unverändert und es besteht noch immer ein großer therapeutischer Bedarf an neuen und verbesserten Therapieoptionen für Patienten mit vorbehandeltem mKRK, welche den therapeutischen Bedarf über die bestehende Therapiemöglichkeit hinaus decken. Durch die Kombination von Trifluridin/Tipiracil mit dem Wirkstoff Bevacizumab eröffnet sich eine neue therapeutische Option für die Betroffenen. Die Kombination aus dem antineoplastisch wirksamen Kombinationspräparat Trifluridin/Tipiracil und dem antiangiogenen Wirkstoff Bevacizumab erlaubt den gleichzeitigen und komplementären Angriff auf die für Tumorzellen charakteristische unregulierte Proliferation sowie die Angiogenese. Die unterschiedlichen Angriffspunkte der Wirkmechanismen ermöglichen es, die Wirkung gegen die Tumorzellen zu verbessern. Unter der Kombinationstherapie Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab wird das mediane Gesamtüberleben auf insgesamt und bis dato in Studien in der Drittlinie nicht erreichte 10,78 Monate verlängert, unter Trifluridin/Tipiracil betrug das mediane Gesamtüberleben 7,46 Monate. Im Vergleich zur Trifluridin/Tipiracil-Monotherapie bedeutet dies eine erhebliche, klinisch relevante Verlängerung der medianen Überlebenszeit um 3,32 Monate, was einem Zugewinn von 45% entspricht (Institut de Recherches Internationales Servier (I.R.I.S.) & Taiho Oncology Inc. (TOI), 2022).

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Epidemiologie des Kolorektalkarzinoms in Deutschland

Allgemeines Erkrankungs- und Sterberisiko

Etwa jede achte Krebserkrankung in Deutschland betrifft den Darm. Im Jahr 2018 wurde bei 26.710 Frauen und 33.920 Männern ein kolorektales Karzinom neu diagnostiziert; im selben Zeitraum verstarben 11.008 Frauen und 13.240 Männer an der Erkrankung (Robert Koch-Institut (RKI), 2021). Tabelle 3-4 gibt die wichtigsten epidemiologischen Daten für Deutschland wieder.

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

Inzidenz	2017		2018		Prognose für 2022	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Neuerkrankungen	27.100	33.150	26.710	33.920	25.000	33.100
Rohe Neuerkrankungsrate ^a	64,7	81,3	63,6	82,9	59,1	80,2
Standardisierte Neuerkrankungsrate ^{a,b}	33,6	51,5	32,7	52,1	30,3	48,6
Mittleres Erkrankungsalter ^c	75	72	75	72	–	–
Mortalität	2017		2018		2019	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Sterbefälle	10.879	12.873	11.008	13.240	11.016	13.032
Rohe Sterberate ^a	26,0	31,6	26,2	32,4	26,2	31,8
Standardisierte Sterberate ^{a,b}	11,3	18,8	11,3	18,9	11,2	18,3
Mittleres Sterbealter ^c	80	76	80	76	80	76

Prävalenz und Überlebensraten	5 Jahre		10 Jahre		25 Jahre	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Prävalenz	89.700	109.800	150.400	183.300	256.300	295.000
Absolute Überlebensrate (2017-2018) ^d	54 (53-58)	52 (49-52)	40 (39-44)	36 (34-37)	–	–
Relative Überlebensrate (2017-2018) ^d	65 (64-70)	63 (60-65)	62 (61-69)	57 (54-58)	–	–
a: Je 100.000 Personen b: Altersstandardisiert nach alter Europabevölkerung c: Median d: In Prozent (niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer)						
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						
Quelle: (Robert Koch-Institut (RKI), 2021)						

Geschlechts- und altersabhängiges Erkrankungs- und Sterberisiko

Darmkrebs ist überwiegend eine Erkrankung des höheren Lebensalters (außer bei Patienten mit genetischen Mutationen wie dem Lynch-Syndrom oder der familiären adenomatösen Polyposis, die oft schon in jüngeren Jahren Darmkrebs entwickeln). Ab einem Alter von 50 Jahren steigt das Risiko an Darmkrebs zu erkranken, bei beiden Geschlechtern stetig an (siehe auch Abbildung 3-3). Etwa 10% der Erkrankungen treten vor dem 55. Lebensjahr auf, mehr als die Hälfte der Betroffenen erkranken jenseits des 70. Lebensjahrs (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019; Robert Koch-Institut (RKI), 2021).

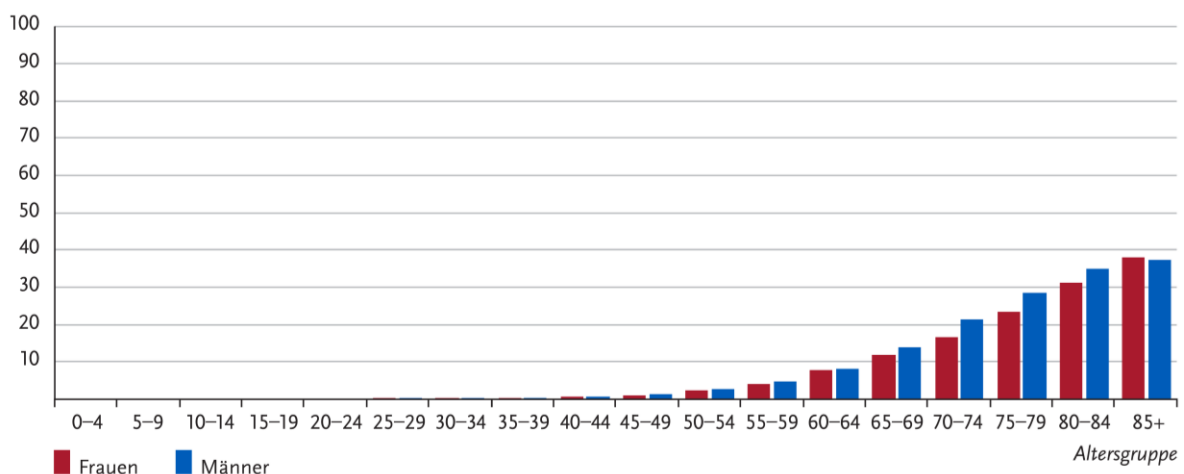


Abbildung 3-3: Altersspezifische Neuerkrankungsraten (je 100.000) nach Geschlecht, ICD-10 C18-C20, Deutschland 2017-2018

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (Robert Koch-Institut (RKI), 2021)

Mit einer absoluten 5-Jahres-Überlebensrate von 54% bei Frauen sowie 52% bei Männern (Datenbasis 2017-2018) gehört das KRK zu den Krebserkrankungen mit mittlerer Prognose, d. h. fünf Jahre nach Diagnosestellung lebt noch etwa die Hälfte der Erkrankten. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate, welche das erwartete Überleben der allgemeinen Bevölkerung einberechnet und somit die durch den Krebs bedingte Mortalität abbildet, liegt bei Frauen bei 65% und bei Männern bei 63%. Das Lebenszeitrisiko, an Darmkrebs zu erkranken, wird für Frauen mit 5,3% und für Männer mit 6,5% angegeben. Das bedeutet, dass eine von 19 Frauen und einer von 15 Männern im Laufe ihres Lebens an Darmkrebs erkranken. Das Sterberisiko auf die Lebenszeit bezogen beträgt dagegen für Frauen nur 2,2% (1 von 45) und für Männer 2,7% (1 von 37) (Robert Koch-Institut (RKI), 2021).

Seit etwa 2003 sind die altersstandardisierten Erkrankungs- und Sterberaten bei Frauen und Männern rückläufig, auch die altersstandardisierten Sterberaten sind in den letzten zehn Jahren bei beiden Geschlechtern um durchschnittlich 2,5 bis 3% pro Jahr gesunken (Abbildung 3-4). Ebenso ging in den letzten Jahren auch die absolute Zahl an Neuerkrankungen bei Frauen und Männern zurück (Robert Koch-Institut (RKI), 2021).

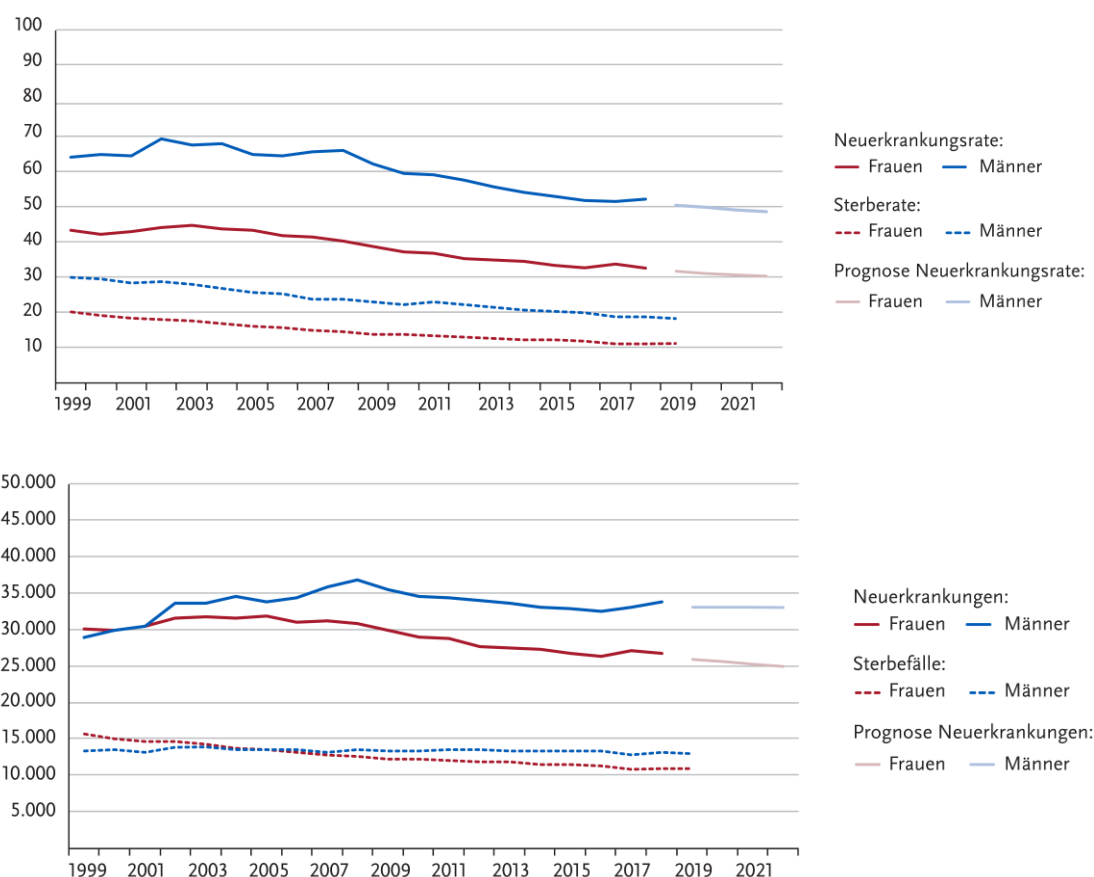


Abbildung 3-4: Altersstandardisierte Erkrankungs- und Sterberaten (oben) und absolute Zahl an Neuerkrankungs- und Sterbefällen (unten), nach Geschlecht, ICD-10 C18-C20, Deutschland 1999-2016/2017 und Prognose bis 2020

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (Robert Koch-Institut (RKI), 2021)

Inzidenz und Prävalenz des metastasierten kolorektalen Karzinoms

Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) wird angewendet in Kombination mit Bevacizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mKHK, die zuvor bereits zwei Krebstherapien erhalten haben. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und/oder Anti-EGFR-Substanzen. Daten zu Prävalenz und Inzidenz des KHK im metastasierten Stadium in Deutschland sind, insbesondere für diejenigen Patienten, welche die erforderliche Zahl an Therapieoptionen durchlaufen haben, nur eingeschränkt verfügbar.

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

Aufgrund der eingeschränkten Verfügbarkeit von Angaben für die Zielpopulation des vorliegenden Dossiers beziehen sich die im Folgenden beschriebenen Prognosen zur Inzidenz- und Prävalenzentwicklung auf das KHK allgemein. Für die Vorausberechnung der Inzidenz und 5-Jahres-Prävalenz des KHK wird auf eine Datenbankabfrage epidemiologischer Daten auf Bundesebene beim Zentrum für Krebsregisterdaten (ZfKD) im RKI zurückgegriffen (Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (ZfKD), 2023). In die zugrundeliegenden Berechnungen flossen die geschlechtsspezifische rohe Inzidenzrate und die rohe 5-Jahres-Prävalenz für die Jahre 2015-2019 ein.

Tabelle 3-5: Geschlechtsspezifische rohe Inzidenzrate und rohe 5-Jahres- Prävalenz (je 100.000 Personen) für das Kolorektalkarzinom

	2015	2016	2017	2018	2019
Rohe Inzidenzrate Frauen^a	64,8	62,8	64,7	63,6	62,4
Rohe Inzidenzrate Männer^a	82,4	79,9	81	82,4	79,8
Rohe 5-Jahres-Prävalenz Frauen^b	220,1	216,8	216,3	214,2	210,3
Rohe 5-Jahres-Prävalenz Männer^b	280,4	274,1	270	268,8	265,9
a: Regressionsgleichungen für die rohen Inzidenzraten: $y = -0,4x + 870,46$; $R^2 = 0,3396$ (Frauen) und $y = -0,27x + 625,69$; $R^2 = 0,1118$ (Männer) b: Regressionsgleichungen für die rohen 5-Jahres-Prävalenzen: $y = -2,22x + 4.693,3$; $R^2 = 0,9439$ (Frauen) und $y = -3,43x + 7.190,1$; $R^2 = 0,9316$ (Männer) Quelle: (Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (ZfKD), 2023)					

Bei beiden Geschlechtern kann in den Jahren 2015-2019 jeweils eine leichte Abnahme der rohen Inzidenzrate sowie der 5-Jahres-Prävalenz beobachtet werden (Tabelle 3-5), ein Trend, welcher sich im Vergleich zu früheren Erhebungen offenbar leicht abschwächt (vgl. (Servier Deutschland GmbH, 2020)). Unter der Annahme, dass sich der beobachtete Trend bei den

Neuerkrankungs- und auch Sterberaten in etwa fortgesetzt, ist auch für die kommenden fünf Jahre mit einer gleichbleibenden, bzw. eventuell leicht abnehmenden, Inzidenz und Prävalenz des Darmkrebses zu rechnen. Für eine Abschätzung der Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz des KRK in den kommenden fünf Jahren wird zudem angenommen, dass sich die Abnahme sowohl bei den Neuerkrankungen als auch bei der rohen 5-Jahres-Prävalenz linear verhält. Auf Basis dieser Annahmen kann die rohe Inzidenzrate und rohe 5-Jahres-Prävalenz anhand der verfügbaren Daten der Jahre 2015-2019 linear auf die Folgejahre 2022-2028 extrapoliert werden (Tabelle 3-6, (Servier Deutschland GmbH, 2023a)).

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

	2022	2023	2024	2025	2026	2027	2028
Inzidenz Frauen	26.381	26.292	26.170	26.044	25.911	25.772	25.625
Inzidenz Männer	33.062	33.029	32.967	32.903	32.833	32.756	32.670
Inzidenz Gesamt	59.443	59.321	59.138	58.947	58.745	58.527	58.295
5-Jahres-Prävalenz Frauen	87.477	86.800	86.010	85.204	84.378	83.526	82.651
5-Jahres-Prävalenz Männer	105.568	104.393	103.127	101.848	100.549	99.223	97.872
5-Jahres-Prävalenz Gesamt	193.045	191.193	189.136	187.052	184.927	182.750	180.523
Zahlen zur Inzidenz und Prävalenz basieren auf einer linearen Extrapolation der Fallzahlen aus den Jahren 2015-2019 des Zentrums für Krebsregisterdaten des Robert Koch-Instituts (Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (ZfKD), 2023) sowie der Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes mit der Annahme G2-L2-W2 (Statistisches Bundesamt (Destatis), 2023).							

Bei der Zielpopulation von Trifluridin/Tipiracil in Kombination mit Bevacizumab handelt es sich allerdings wie beschrieben um Patienten im metastasierten Stadium, die zuvor bereits zwei Krebstherapien erhalten haben. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und/oder Anti-EGFR-Substanzen. Die zukünftige Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz in der Zielpopulation ist sehr schwer vorherzusagen, da es keine validen Informationen über die bisherige epidemiologische Entwicklung der einzelnen Stadien und/oder Therapielinien gibt.

Aufgrund verstärkter Vorsorgebemühungen ist es denkbar, dass in Zukunft immer mehr Patienten in frühen Erkrankungsstadien mit guten Heilungschancen diagnostiziert werden, was zu einer sinkenden Prävalenz des metastasierten Darmkrebses führen würde. Andererseits kann die Verfügbarkeit weiterer und besserer Therapiemöglichkeiten jedoch zu einer Verlängerung der Überlebensdauer (auch im metastasierten Stadium) führen und sich so wiederum erhöhend auf die Prävalenz auswirken. Die ermittelten Daten zur Prävalenz in den nächsten Jahren

können daher auch eine Unterschätzung darstellen. Exakte Vorhersagen können auf Grundlage der zur Verfügung stehenden Daten nicht getroffen werden.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) in Kombination mit Bevacizumab	3.995-7.050 ^a	3.529-6.227
a: An aktuelle Berechnungsgrundlage angepasste Zahlen gemäß G-BA-Beschluss in vorangegangenen Bewertungsverfahren (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2020; Servier Deutschland GmbH, 2023a)		
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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

Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) wird angewendet in Kombination mit Bevacizumab zur Behandlung von erwachsenen 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 (Servier Deutschland GmbH, 2023b).

Im vorangehenden Bewertungsverfahren zu Trifluridin/Tipiracil als Monotherapie bei erwachsenen Patienten mit mKRK, die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind, wurden mKRK-Anteile und Zahlen für Patienten in verschiedenen Therapielinien unter Zuhilfenahme einer retrospektiven Analyse von Routinedaten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) ermittelt (Servier Deutschland GmbH, 2020). In der zugehörigen Bewertung kritisierte das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) an dieser Vorgehensweise methodische Mängel, aufgrund derer die ermittelten Zahlen eine Unterschätzung der tatsächlichen Patientenzahlen darstellen würden. Zudem sei den bei der Ableitung der Schätzzahlen entstandenen Unsicherheiten nicht durch Bildung von Spannen Rechnung getragen worden (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2020). Basierend auf der Kritik des IQWiG zog der G-BA in der zugehörigen Beschlussfassung die bereits im Erstverfahren 2016 festgelegten Patientenzahlenspanne von ca. 6.900 bis 12.200 GKV-versicherten Patienten im betreffenden Anwendungsgebiet heran (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2017; Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2020). Aufgrund der Vergleichbarkeit des Anwendungsgebiets zum Bewertungsverfahren von Trifluridin/Tipiracil als Monotherapie liegt es deshalb auch im vorliegenden Bewertungsverfahren nahe, auf die genannten Zahlen zurückzugreifen. Dabei sind jedoch zusätzlich nachfolgende Faktoren zu berücksichtigen:

- Die Nutzenbewertung, in der die betreffenden Zahlen ursprünglich abgeleitet wurden, liegt bereits fast acht Jahre zurück. In diesem Zeitraum hat sich sowohl das Erkrankungsgeschehen im Anwendungsgebiet als auch die Therapielandschaft in Deutschland weiterentwickelt. Dementsprechend sind Änderungen der Patientenzahlen zu erwarten.
- Anders als im vorangegangenen Bewertungsverfahren zu Trifluridin/Tipiracil als Monotherapie beschränkt sich das vorliegende Anwendungsgebiet nicht auf Patienten mit mKRK, die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind, sondern explizit auf Patienten, welche zuvor exakt zwei Krebsbehandlungen erhalten haben.

Die durch den G-BA bestätigte Zahlenspanne von ca. 6.900 bis 12.200 GKV-versicherten Patienten wurde ursprünglich im Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Regorafenib im Anwendungsgebiet erwachsener Patienten mit mKRK, die zuvor mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind, abgeleitet. Der G-BA übernahm die Zahlen in leicht gerundeter Form sowohl für dieses Verfahren als auch für die beiden Bewertungsverfahren zu Trifluridin/Tipiracil im vergleichbaren Anwendungsgebiet (Bayer Vital GmbH, 2015; Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2016; Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2017; Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2020). Grundlage für die Berechnungen im Regorafenib-Dossier war eine vom RKI für das Jahr 2014 geschätzte Darmkrebsinzidenz von 63.900. Zur Schätzung des Anteils von mKRK-Fällen an der

Gesamtheit der Darmkrebsfälle wurden Zahlen einiger deutscher Landeskrebsregister in Verbindung mit Literaturangaben aus Australien und den USA herangezogen. Weitere ausgewählte Publikationen wurden zur Schätzung der Progressrate von Patienten aus den Tumorstadien II und III in das metastasierende Stadium sowie zur Einschränkung der Schätzzahlen auf vortherapierte Patienten verwendet (Bayer Vital GmbH, 2015). Am einfachsten lässt sich der durch die Weiterentwicklung des Erkrankungsgeschehens in Deutschland seit 2015 entstehenden Unsicherheit Rechnung tragen, indem die damals zugrunde gelegte Inzidenz durch aktuelle Zahlen ersetzt wird.

Wie aus Tabelle 3-6 ersichtlich, beträgt die auf Basis der aktuellsten verfügbaren epidemiologischen Quellen geschätzte prognostizierte Inzidenz des Kolorektalkarzinoms (ICD-10 C18-C20) 59.321 Fälle für das Jahr 2023. Überträgt man diese aktuell prognostizierte Inzidenz für 2023 auf die im Regorafenib-Dossier ermittelte Spanne von 7.825-13.808 Patienten (basierend auf einer Inzidenz von 63.900) (Bayer Vital GmbH, 2015), ergeben sich 7.264-12.819 Patienten (Servier Deutschland GmbH, 2023a).

Die den weiteren Berechnungsschritten des Regorafenib-Dossiers zugrundeliegenden Quellen tragen den Gegebenheiten im Erkrankungsgeschehen und der Therapielandschaft hinsichtlich Aktualität zwar nicht mehr vollumfänglich Rechnung, die herangezogene Spanne erscheint jedoch breit genug, um die aktuell tatsächlich gegebene Patientenzahl im vorliegenden Anwendungsgebiet dennoch mit hinreichender Sicherheit zu beinhalten.

Ein wesentlicher Unterschied zu den vorherigen Beschlüssen ergibt sich daraus, dass das vorliegende Anwendungsgebiet im Gegensatz zu den Anwendungsgebieten in den Bewertungsverfahren zu Regorafenib (2015) und Trifluridin/Tipiracil (2016 und 2020) auf Patienten mit exakt zwei Vortherapien eingeschränkt ist. Die Berechnung der Patientenzahlen bei Regorafenib schließt hingegen auch Patienten mit höheren Therapielinien ein. Um diesen Punkt zu adressieren, wurde nach Quellen recherchiert, die Angaben zu Patientenzahlen in unterschiedlichen Therapielinien enthalten. In Tabelle 3-8 findet sich eine Zusammenfassung identifizierter Quellen. Basierend auf diesen Quellen kann darauf geschlossen werden, dass rund die Hälfte der Patienten mehr als zwei Vortherapien erhalten haben und damit nicht in das vorliegende Anwendungsgebiet fallen. Von der zuvor ermittelten Spanne von 7.264-12.819 Patienten in Deutschland werden daher 45% abgezogen – dies entspricht im gewichteten Mittel dem Anteil der in den identifizierten Quellen enthaltenen Patienten mit mehr als zwei Vortherapien. Für das vorliegende Anwendungsgebiet der Patienten mit mKRK und zwei Vortherapien ergeben sich somit 3.995-7.050 Patienten.

Tabelle 3-8: Quellen zum Anteil an Patienten mit >2 Vorbehandlungen

Studie/ Erstautor Referenz	Datenbasis Region	Jahr	1) Patienten mit 2 Vorbehandlungen 2) Patienten mit >2 Vorbehandlungen	Anteil an Patienten mit >2 Vorbehandlungen (bezogen auf alle Patienten ≥2 Vorbehandlungen)
TACTIC (Kröning et al., 2023)	Nicht interventionelle Studie Deutschland	2018-2020	1) n=130 2) n=107 Summe: 237	45%
TALLISUR (Weiss et al., 2022)	Prospektive, multizentrische, Phase-IV-Studie Deutschland	2017-2019	1) n=74 ^a 2) n=87 ^b Summe: 161	54%
TKK-Register (Schnell et al., 2017)	Register Deutschland	2006-2016	1) n=1.427 2) n=1.063 ^c Summe: 2.490	43%
Tampellini (Tampellini et al., 2017)	Retrospektive Analyse von Krankenakten Italien	2003-2015	1) n=122 2) n=56 56 von 122 Patienten in der Drittlinie erhielten eine Viertlinientherapie	46%
Abrams (Abrams et al., 2014)	Verschreibungsdaten USA	2004-2011	1) n=1.373 2) n=640 640 von 1.373 Patienten in der Drittlinie erhielten eine Viertlinientherapie	47%
Kennecke (Kennecke et al., 2019)	Retrospektive Analyse von Krankenakten Kanada	2009	1) n=60 2) n=29 29 von 60 Patienten in der Drittlinie erhielten eine Viertlinientherapie	48%
Gewichteter Mittelwert der abgeleiteten Anteile				45%
a: 71 Patienten aus dem Trifluridin/Tipiracil-Arm und 3 Patienten aus dem BSC-Arm jeweils mit zwei Vortherapien b: 53 Patienten aus dem Trifluridin/Tipiracil-Arm und 0 Patienten mit jeweils drei Vortherapien; 32 Patienten aus dem Trifluridin/Tipiracil-Arm und 2 Patienten aus dem BSC-Arm mit jeweils ≥4 Vortherapien c: 737 Patienten mit Viertlinientherapie und 326 Patienten mit Fünftlinientherapie Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Für die Ermittlung der Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet, die in der GKV versichert sind, wird ein Anteil von 88,33% an der deutschen Gesamtpopulation herangezogen (Servier Deutschland GmbH, 2023a). Dieser Anteil entstammt der aktuellen Veröffentlichung von Kennzahlen zur gesetzlichen Krankenversicherung des GKV-

Spitzenverbandes (GKV-Spitzenverband, 2023). Angewendet auf die zuvor ermittelte Spanne der Patienten mit mKRK und zwei Vortherapien ergeben sich somit zwischen 3.529 und 6.227 Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet, die in der GKV versichert sind.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) in Kombination mit Bevacizumab	Erwachsene Patienten mit mKRK, die zuvor bereits zwei Krebstherapien ^a erhalten haben.	Mindestens beträchtlich	3.529-6.227
a: Die vorherigen Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und/oder Anti-EGFR-Substanzen.			
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Angaben beruhen auf der in Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten Anzahl an Patienten in der Zielpopulation und dem in Modul 4 A, Abschnitt 4.4.3 beschriebenen Ausmaß des Zusatznutzens. Die Bewertung des Zusatznutzens von Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) in Kombination mit Bevacizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mKRK, die zuvor bereits zwei Krebstherapien erhalten haben, welche Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und/oder Anti-EGFR-Substanzen beinhalten, erfolgte auf Basis der klinischen Studie SUNLIGHT (siehe Modul 4 A). In der Gesamtschau aller Ergebnisse ergab sich in der Gesamtpopulation ein Hinweis auf einen Zusatznutzen mit mindestens beträchtlichem Ausmaß.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

Für die Beschreibung der Erkrankung und des therapeutischen Bedarfs wurde im Wesentlichen auf deutsche und internationale Leitlinien sowie auf internationale Publikationen und Publikationen des RKI zurückgegriffen. Die Charakterisierung der Zielpopulation ergibt sich aus der Fachinformation zu Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®).

Zur Ermittlung von Schätzwerten zur aktuellen Inzidenz und Prävalenz im Anwendungsgebiet sowie zu deren weiteren Entwicklung wurden Daten des RKI sowie des ZfKD herangezogen. Die Angaben zur Größe der Zielpopulation basieren auf Beschlüssen des G-BA in vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren in vergleichbaren Anwendungsgebieten und wurden rechnerisch an das ermittelte aktuelle Inzidenzgeschehen in Deutschland angepasst. Der herangezogene Anteil an Patienten in höheren Therapielinien, als vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst, basiert auf einer Reihe von Quellen, die im Rahmen einer nicht-systematischen Literaturrecherche identifiziert wurden. Die Quote der GKV-Patienten entstammt der aktuellen Veröffentlichung von Kennzahlen zur gesetzlichen Krankenversicherung des GKV-Spitzenverbandes.

Die Berechnungen zur Inzidenz und Prävalenz sowie zur Anpassung der Zielpopulation wurden in Excel durchgeführt (Servier Deutschland GmbH, 2023a).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Abrams, T. A., Meyer, G., Schrag, D., Meyerhardt, J. A., Moloney, J. & Fuchs, C. S. 2014. Chemotherapy Usage Patterns in a US-Wide Cohort of Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 106(2).
2. AQUA GmbH. 2011. Sektorenübergreifende Qualitätssicherung im Gesundheitswesen nach § 137a SGB V: Kolorektales Karzinom. Abschlussbericht. Verfügbar unter: http://www.sqg.de/sqg/downloads/Entwicklung/Abschlussberichte/KRK/Abschlussbericht_Kolorektales_Karzinom.pdf [Zugriff am: 21.06.2023]
3. Bayer Vital GmbH. 2015. Regorafenib (Stivarga®) - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom, die zuvor mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind. Diese Therapien umfassen Fluoropyrimidin-basierte Chemotherapie, eine Anti-VEGFTherapie und eine Anti-EGFR-Therapie. Modul 3 A. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1196/2015-09-29_Modul3A_Regorafenib.pdf [Zugriff am: 21.06.2023]
4. Bayerische Krebsgesellschaft. 2019. Patientenratgeber Darmkrebs - 3. überarbeitete Auflage (Dezember 2019). Verfügbar unter: https://www.bayerische-krebsgesellschaft.de/uploads/tx_ttproducts/datasheet/Patientenratgeber-Darmkrebs-2019-BY.pdf [Zugriff am: 21.06.2023]
5. Bekaii-Saab, T., Kim, R., Kim, T. W., O'Connor, J. M., Strickler, J. H., Malka, D., et al. 2019. Third- or Later-line Therapy for Metastatic Colorectal Cancer: Reviewing Best Practice. *Clin Colorectal Cancer*, 18(1), e117-e29.
6. Brierley, J. D., Gospodarowicz, M. K. & Wittekind, C. 2020. Kolon und Rektum. In: Wittekind, C. (Hrsg.) *TNM-Klassifikation maligner Tumoren 8. Auflage (korrigierter Nachdruck 2020 mit allen Ergänzungen der UICC aus den Jahren 2017 und 2019)*. Wiley.
7. Cervantes, A., Adam, R., Rosello, S., Arnold, D., Normanno, N., Taieb, J., et al. 2023a. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 34(1), 10-32.
8. Cervantes, A., Castelo-Branco, L., Candia Montero, L., Sessa, C., Pentheroudakis, G., Martinelli, E., et al. 2023b. ESMO Metastatic Colorectal Cancer Living Guidelines, v1.1 July 2023. Verfügbar unter: <https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-metastatic-colorectal-cancer-living-guideline> [Zugriff am: 17.07.2023]
9. Ciardiello, F., Ciardiello, D., Martini, G., Napolitano, S., Tabernero, J. & Cervantes, A. 2022. Clinical management of metastatic colorectal cancer in the era of precision medicine. *CA Cancer J Clin*, 72(4), 372-401.
10. DGHO. 2016. Politischer Streit auf dem Rücken der Krebspatienten – Marktrücknahme von Regorafenib. Verfügbar unter:

- <https://www.dgho.de/aktuelles/presse/pressearchiv/2016/politischer-streit-auf-dem-ruecken-der-krebspatienten-2013-marktruecknahme-von-regorafenib/@@download/pdfupload> [Zugriff am: 21.06.2023]
11. DGHO. 2022a. Kolonkarzinom – Leitlinie – Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: Juli 2022. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@@guideline/html/index.html> [Zugriff am: 19.06.2023]
 12. DGHO. 2022b. Rektumkarzinom – Leitlinie – Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: August 2022. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/rektumkarzinom/@@guideline/html/index.html> [Zugriff am: 19.06.2023]
 13. European Society for Medical Oncology (ESMO). 2019. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (V1.1). Promoting clear and evidence-based communication about the benefit of cancer treatments. Verfügbar unter: <https://www.esmo.org/content/download/288505/5736229/1/esmo-mcbs-factsheet.pdf> [Zugriff am: 21.07.2023]
 14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2016. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Regorafenib. Vom 17. März 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2530/2016-03-17_AM-RL-XII_Regorafenib_2015-10-01-D-189_BAnz.pdf [Zugriff am: 21.06.2023]
 15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2017. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Trifluridin/Tipiracil. Vom 2. Februar 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2852/2017-02-02_AM-RL-XII_Trifluridin-Tipiracil_D-252_BAnz.pdf [Zugriff am: 03.07.2023]
 16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2020. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Trifluridin/Tipiracil (Neubewertung nach Fristablauf: metastasiertes kolorektales Karzinom). Vom 1. Oktober 2020. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4481/2020-10-01_AM-RL-XII_Trifluridin-Tipiracil_D-535_BAnz.pdf [Zugriff am: 21.06.2023]
 17. GKV-Spitzenverband. 2023. Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung (zuletzt aktualisiert: Juni 2023). Verfügbar unter: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/grafiken/gkv_kennzahlen/kennzahlen_gkv_2023_q1/20230706_GKV_Kennzahlen_Booklet_Q1-2023_300dpi_barrierefrei.pdf [Zugriff am: 24.07.2023]
 18. Institut de Recherches Internationales Servier (I.R.I.S.) & Taiho Oncology Inc. (TOI). 2022. Studienbericht - SUNLIGHT.
 19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2020. IQWiG-Berichte – Nr. 942. Trifluridin/Tipiracil (Kolorektalkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung). Verfügbar unter:

- https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3620/2020-04-01_Trifluridin-Tipiracil_Nutzenbewertung-IQWiG_D-535.pdf [Zugriff am: 21.06.2023]
20. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). 2023a. Patienteninfo zum Darmkrebsfrüherkennungsprogramm (Stand: 14.02.2023). Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/Patienteninfo_Darmkrebsfrueherkennung_Screening.pdf [Zugriff am: 21.06.2023]
 21. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). 2023b. Patienteninfo zur Darmkrebsfrüherkennung: Test auf Blut im Stuhl (Stand: 14.02.2023). Verfügbar unter: https://www.kbv.de/media/sp/Patienteninfo_Darmkrebsfrueherkennung_iFOBT.pdf [Zugriff am: 14.06.2023]
 22. Kennecke, H., Berry, S., Maroun, J., Kavan, P., Aucoin, N., Couture, F., et al. 2019. A retrospective observational study to estimate the attrition of patients across lines of systemic treatment for metastatic colorectal cancer in Canada. *Curr Oncol*, 26(6), e748-e54.
 23. Kröning, H., Göhler, T., Decker, T., Grundeis, M., Kojouharoff, G., Lipke, J., et al. 2023. Effectiveness, safety and quality of life of trifluridine/tipiracil in pretreated patients with metastatic colorectal cancer: Real-world data from the noninterventional TACTIC study in Germany. *Int J Cancer*, 1-14.
 24. Leitlinienprogramm Onkologie. 2019. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1. Stand: Januar 2019. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-007OLl_S3_Kolorektales-Karzinom-KRK_2019-01.pdf [Zugriff am: 19.06.2023]
 25. Mody, K. & Bekaii-Saab, T. 2017. Optimizing Sequencing Beyond Disease Progression After Second-Line Therapy in Metastatic Colorectal Cancer. *Am J Hematol*, 13(4), 26-30.
 26. Nielsen, D. L., Palshof, J. A., Larsen, F. O., Jensen, B. V. & Pfeiffer, P. 2014. A systematic review of salvage therapy to patients with metastatic colorectal cancer previously treated with fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan +/- targeted therapy. *Cancer Treat Rev*, 40(6), 701-15.
 27. Robert Koch-Institut (RKI). 2021. Krebs in Deutschland für 2017/2018 - 13. Ausgabe. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2021/krebs_in_deutschland_2021.pdf?blob=publicationFile [Zugriff am: 21.06.2023]
 28. Schnell, R., Uhlig, J., Eggers, E., Jänicke, M., Fleitz, A., Wetzels, N., et al. 2017. P587: Systemic palliative treatment and outcome in later lines in patients with metastatic colorectal cancer – Real-life data from the clinical Tumour Registry Colorectal Cancer (TKK). *Oncol Res Treat*, 40(suppl 3), 1–168.
 29. Servier Deutschland GmbH. 2020. Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Monotherapie mit Trifluridin/Tipiracil zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen. Modul 3 A. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3614/2020-03-30_Modul3A_Trifluridin-Tipiracil.pdf [Zugriff am: 21.06.2023]
 30. Servier Deutschland GmbH. 2023a. Berechnungen zur Inzidenz und Prävalenz des Kolorektalkarzinoms.

31. Servier Deutschland GmbH. 2023b. Fachinformation Lonsurf[®], Stand Juli 2023.
32. Statistisches Bundesamt (Destatis). 2023. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre. 2022–2028. Modellannahme: G2-L2-W2. *Ergebnisse der 15. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Basis: 31.12.2021)*. [Online]. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12421-0002&bypass=true&levelindex=0&levelid=1684834365912> [Zugriff am: 03.07.2023]
33. Tampellini, M., Di Maio, M., Barattelli, C., Anania, L., Brizzi, M. P., Sonetto, C., et al. 2017. Treatment of Patients With Metastatic Colorectal Cancer in a Real-World Scenario: Probability of Receiving Second and Further Lines of Therapy and Description of Clinical Benefit. *Clin Colorectal Cancer*, 16(4), 372-6.
34. Weiss, L., Karthaus, M., Riera-Knorrenschild, J., Kretzschmar, A., Welslau, M., Vehling-Kaiser, U., et al. 2022. Efficacy, safety and quality-of-life data from patients with pre-treated metastatic colorectal cancer receiving trifluridine/tipiracil: results of the TALLISUR trial. *Esmo Open*, 7(1), 100391.
35. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (ZfKD). 2023. Datenbankabfrage zu Inzidenz und Prävalenz (Fallzahlen und Rohe Rate) bei ICD-10 C18–C20 in Deutschland. Jahre 2015–2019, Datenstand: 13.09.2022. Verfügbar unter: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_no_de.html [Zugriff am: 21.06.2023]

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-18 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

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

Therapieabbrüche sind in den Tabelle 3-7 bis Tabelle 3-18 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

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

Tabelle 3-10: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel: Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab				
Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) ^a	Erwachsene Patienten mit mKRK, die zuvor bereits zwei Krebstherapien ^c erhalten haben.	Kontinuierlich 35 mg/m ² Körperoberfläche; zweimal täglich oral an Tag 1-5 und Tag 8-12 eines 28-tägigen Behandlungszyklus [20 Gaben/Zyklus]	13 Zyklen pro Jahr [365 Tage/ 28 Tage]	10 Tage je 28-tägigen Zyklus
Bevacizumab ^b		Kontinuierlich 5 mg/kg Körperoberfläche, als intravenöse Infusion einmal an Tag 1 und Tag 15 eines 28-tägigen Behandlungszyklus [2 Gaben/Zyklus]	13 Zyklen pro Jahr [365 Tage/ 28 Tage]	2 Tage je 28-tägigen Zyklus
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Trifluridin/Tipiracil				
Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) ^a	Erwachsene Patienten mit mKRK, die zuvor bereits zwei Krebstherapien ^c erhalten haben.	<u>Trifluridin/Tipiracil</u> Kontinuierlich 35 mg/m ² Körperoberfläche; zweimal täglich oral an Tag 1-5 und Tag 8-12 eines 28-tägigen Behandlungszyklus [20 Gaben/Zyklus]	13 Zyklen pro Jahr [365 Tage/ 28 Tage]	10 Tage je 28-tägigen Zyklus
Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden. a: Die Behandlung erfolgt solange ein Nutzen beobachtet wird, es zu einem Krankheitsprogress kommt oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität. b: Es wird empfohlen, die Behandlung bis zum Fortschreiten der Grunderkrankung oder bis zum Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen fortzuführen. c: Die vorherigen Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und/oder Anti-EGFR-Substanzen. Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (Samsung Bioepis NL B. V., 2023; Servier Deutschland GmbH, 2023a)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Trifluridin/Tipiracil

Die empfohlene Anfangsdosis von Trifluridin/Tipiracil beträgt sowohl für die Monotherapie als auch für die Kombinationstherapie mit Bevacizumab 35 mg/m² Körperoberfläche zweimal täglich an den Tagen 1-5 und Tagen 8-12 eines insgesamt 28-tägigen Behandlungszyklus. In jedem Zyklus sind folglich die Tage 1-5 und 8-12 Behandlungstage (=10 Tage), einnahmefrei sind die Tage 6 und 7 sowie 13-28 (=18 Tage). Die Behandlung erfolgt solange ein Nutzen beobachtet wird, es zu einem Krankheitsprogress kommt oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität (Servier Deutschland GmbH, 2023a).

Bevacizumab

Die Verabreichung von Bevacizumab im Falle der Kombinationstherapie von Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) und Bevacizumab erfolgt am Tag 1 und 15 jedes 28-tägigen Behandlungszyklus. Die Gabe von Bevacizumab erfolgt intravenös mit 5 mg/kg Körpergewicht. Es wird empfohlen, die Behandlung bis zum Fortschreiten der Grunderkrankung oder bis zum Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen fortzuführen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-10). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel: Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab			
Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) ^a	Erwachsene Patienten mit mKRR, die zuvor bereits zwei Krebstherapien ^c erhalten haben.	Kontinuierlich 35 mg/m ² Körperoberfläche; zweimal täglich oral an Tag 1-5 und Tag 8-12 eines 28-tägigen Behandlungszyklus [20 Gaben/Zyklus]	130 Tage [10 Tage je Zyklus x 13 Zyklen pro Jahr]
Bevacizumab ^b		Kontinuierlich 5 mg/kg Körperoberfläche, als intravenöse Infusion einmal an Tag 1 und Tag 15 eines 28-tägigen Behandlungszyklus [2 Gaben/Zyklus]	26 Tage [2 Tage je Zyklus x 13 Zyklen pro Jahr]
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Trifluridin/Tipiracil			
Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) ^a	Erwachsene Patienten mit mKRR, die zuvor bereits zwei Krebstherapien ^c erhalten haben.	Kontinuierlich 35 mg/m ² Körperoberfläche; zweimal täglich oral an Tag 1-5 und Tag 8-12 eines 28-tägigen Behandlungszyklus [20 Gaben/Zyklus]	130 Tage [10 Tage je Zyklus x 13 Zyklen pro Jahr]
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			
a: Die Behandlung erfolgt solange ein Nutzen beobachtet wird, es zu einem Krankheitsprogress kommt oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität.			
b: Es wird empfohlen, die Behandlung bis zum Fortschreiten der Grunderkrankung oder bis zum Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen fortzuführen.			
c: Die vorherigen Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und/oder Anti-EGFR-Substanzen.			
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			
Quellen: (Samsung Bioepis NL B. V., 2023; Servier Deutschland GmbH, 2023a)			

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel: Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab				
Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf [®]) ^a	Erwachsene Patienten mit mKRRK, die zuvor bereits zwei Krebstherapien ^c erhalten haben.	max. 130 Tage	65 mg ^d	16.900 mg ^f [Tagesdosis 130 mg, an max. 130 Tagen im Jahr]
			3 Tabletten à 15 mg	780 Tabletten à 15 mg (entspricht 13 Packungen zu 60 Stück) und
			1 Tablette à 20 mg	260 Tabletten à 20 mg (entspricht 4,33 Packungen zu 60 Stück)
Bevacizumab ^b		max. 26 Tage	Tagesdosis von 388,5 mg entspricht: 1 Durchstechflasche à 400 mg ^e	10.400 mg ^g [1 Durchstechflasche à 400 mg für jede Tagesdosis, an maximal 26 Tagen im Jahr] 26 Durchstechflaschen à 400 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Trifluridin/Tipiracil				
Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) ^a	Erwachsene Patienten mit mKRRK, die zuvor bereits zwei Krebstherapien ^c erhalten haben.	max. 130 Tage	65 mg ^d 3 Tabletten à 15 mg 1 Tablette à 20 mg	16.900 mg ^f [Tagesdosis 130 mg, an max. 130 Tagen im Jahr] 780 Tabletten à 15 mg (entspricht 13 Packungen zu 60 Stück) und 260 Tabletten à 20 mg (entspricht 4,33 Packungen zu 60 Stück)
a: Die Behandlung erfolgt solange ein Nutzen beobachtet wird, es zu einem Krankheitsprogress kommt oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität. b: Es wird empfohlen, die Behandlung bis zum Fortschreiten der Grunderkrankung oder bis zum Auftreten nicht mehr tolerierbarer Nebenwirkungen fortzuführen. c: Die vorherigen Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und/oder Anti-EGFR-Substanzen. d: Der Verbrauch von Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) pro Gabe begründet sich in einer Dosierung von 35 mg/m² KOF je Dosis. Dabei soll die errechnete Dosierung laut Fachinformation von Lonsurf® unter Anwendung von 5 mg-Schritten auf eine Dosis gerundet werden, die der errechneten Dosierung am nächsten kommt. Zur Einnahme stehen Tabletten à 15 mg und 20 mg zur Verfügung. Die durchschnittliche KOF lässt sich anhand der DuBois-Formel ($KOF [m^2] = 0,007184 [m^2/kg/cm] \times \text{Körpergewicht [kg]}^{0,425} \times \text{Körpergröße [cm]}^{0,725}$) und den Angaben zur durchschnittlichen Körpergröße (172,5 cm) und dem durchschnittlichen Gewicht (77,7 kg) aus dem Mikrozensus 2021 (Endergebnis) berechnen und beträgt 1,91 m². Anhand der Tabelle 3-13 entspricht eine KOF von 1,91 m² einer Dosis von 65 mg Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) pro Gabe. e: Der Verbrauch von Bevacizumab pro Gabe begründet sich in einer Dosierung von 5 mg/kg Körpergewicht je Dosis. Das Durchschnittsgewicht beträgt laut Statistischem Bundesamt 77,7 kg. Da Reste des angebrochenen Bevacizumab-Antikörperkonzentrats unverzüglich entsorgt werden müssen, entspricht der tatsächliche Verbrauch der Anzahl benötigter Durchstechflaschen. f: Der Jahresverbrauch von Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) errechnet sich aus dem Behandlungsmodus: Verbrauch pro Gabe 2x täglich an Tag 1-5 und Tag 8-12 bei einer Gesamtzyklusdauer von 28 Tagen, wodurch sich rein rechnerisch 13 Behandlungszyklen mit je 10 Behandlungstagen pro Jahr ergeben g: Der Jahresverbrauch von Bevacizumab errechnet sich aus dem Behandlungsmodus: benötigte Durchstechflaschen pro Gabe an Tag 1 und 15 bei einer Gesamtzyklusdauer von 28 Tagen, wodurch sich rein rechnerisch 13 Behandlungszyklen mit je 2 Behandlungstagen pro Jahr ergeben. Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (Samsung Bioepis NL B. V., 2023; Servier Deutschland GmbH, 2023a; Statistisches Bundesamt (Destatis), 2023)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Trifluridin/Tipiracil

Die empfohlene Dosierung von Trifluridin/Tipiracil wird anhand der Körperoberfläche (KOF) ermittelt und beträgt zweimal täglich 35 mg/m² KOF, entsprechend einer Tagesdosis von 70 mg/m² KOF. Dabei soll die errechnete Dosierung in 5 mg-Schritten gerundet werden (Servier Deutschland GmbH, 2023a).

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

$$\text{KOF [m}^2\text{]} = 0,007184 \text{ [m}^2\text{/kg/cm]} \times \text{Körpergewicht [kg]}^{0,425} \times \text{Körpergröße [cm]}^{0,725}$$

Tabelle 3-13 verdeutlicht die Berechnung der empfohlenen Anfangsdosis gemäß der ermittelten KOF. Es stehen Tabletten mit 15 mg und 20 mg Trifluridin/Tipiracil zur Verfügung; eine Einzeldosis darf 80 mg nicht überschreiten (Servier Deutschland GmbH, 2023a).

Tabelle 3-13: Berechnung der Anfangsdosis gemäß Körperoberfläche

Anfangsdosis	Körperoberfläche [m ²]	Dosis in mg (2x täglich)	Tabletten pro Dosis		Tagesdosis [mg]
			15 mg	20 mg	
35 mg/m ²	<1,07	35	1	1	70
	1,07-1,22	40	0	2	80
	1,23-1,37	45	3	0	90
	1,38-1,52	50	2	1	100
	1,53-1,68	55	1	2	110
	1,69-1,83	60	0	3	120
	1,84-1,98	65	3	1	130
	1,99-2,14	70	2	2	140
	2,15-2,29	75	1	3	150
	≥2,30	80	0	4	160
Quelle: (Servier Deutschland GmbH, 2023a)					

Als Quelle für Durchschnittsgewicht und -größe der Patienten dienten die Angaben des Mikrozensus 2021 (Endergebnis) zu den Körpermaßen der Bevölkerung (Statistisches Bundesamt (Destatis), 2023). Laut diesem lag im Jahr 2021 bei Erwachsenen die durchschnittliche Körpergröße bei 172,5 cm und das durchschnittliche Körpergewicht bei 77,7 kg. Daraus ergibt sich nach der DuBois-Formel eine durchschnittliche KOF von 1,91 m² und nach Tabelle 3-13 eine Tagesdosis von 2 x 65 mg. Dies entspricht pro Gabe einer Tablette

à 20 mg+3 Tabletten à 15 mg. Ausgehend von 2 Gaben pro Behandlungstag an maximal 130 Behandlungstagen im Jahr ergibt sich ein Jahresverbrauch von 16.900 mg pro Patient (780 Tabletten à 15 mg, entsprechend 13 Packungen zu 60 Stück, und 260 Tabletten à 20 mg, entsprechend 4,33 Packungen zu 60 Stück).

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

Bevacizumab

Die Konzentration von Bevacizumab, wenn es in Kombination mit Trifluridin/Tipiracil verabreicht wird, entspricht 5 mg/kg Körpergewicht. Ausgehend vom durchschnittlichen Körpergewicht von 77,7 kg aus dem Mikrozensus 2021 (Endergebnis) ergibt sich eine für die Tagesdosis benötigte Konzentration von 388,5 mg. Da Bevacizumab zur einmaligen Infusion bestimmt ist, beläuft sich der Verbrauch pro Gabe auf 1 Durchstechflasche à 400 mg. Bei insgesamt 26 Behandlungstagen pro Jahr beläuft sich somit der Verbrauch auf 26 Durchstechflaschen à 400 mg, was 10.400 mg entspricht.

Schlussfolgerung

Insgesamt stellt diese Berechnung nach den Angaben des deutschen Mikrozensus eine Überschätzung dar, da davon auszugehen ist, dass Patienten in dem indikationsgemäß fortgeschrittenen Erkrankungsstadium eine niedrigere Körperoberfläche und ein niedrigeres Körpergewicht haben. In der Zulassungsstudie SUNLIGHT mit global rekrutierten Patienten lag die durchschnittliche Körperoberfläche der eingeschlossenen Patienten (Intent-to-treat-Population) bei 1,83 m² und das durchschnittliche Körpergewicht bei 74,01 kg (Institut de Recherches Internationales Servier (I.R.I.S.) & Taiho Oncology Inc. (TOI), 2022).

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

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)		Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel: Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab			
Trifluridin/Tipiracil	Lonsurf® 15 mg 60 Stück	PZN 11862153	2.253,27 € (2.348,73 € ^a - 93,46 € ^b - 2,00 € ^c)
	Lonsurf® 20 mg 60 Stück	PZN 11862199	2.985,80 € (3.112,42 € ^a - 124,62 € ^b - 2,00 € ^c)
Bevacizumab	AYBINTIO 25 mg/ml 400 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusions-Lösung; Durchstechflasche	PZN 16628404	475,21 € (621,64 € ^d - 146,43 € ^b)
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Trifluridin/Tipiracil			
Trifluridin/Tipiracil	Lonsurf® 15 mg 60 Stück	PZN 11862153	2.253,27 € (2.348,73 € ^a - 93,46 € ^b - 2,00 € ^c)
	Lonsurf® 20 mg 60 Stück	PZN 11862199	2.985,80 € (3.112,42 € ^a - 124,62 € ^b - 2,00 € ^c)
a: Apothekenverkaufspreis (AVP) b: Herstellerrabatt §130a c: Apothekenabschlag d: Apothekeneinkaufspreis (AEP) abzüglich Hilfstaxeabschlag inkl MwSt.			
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: Lauer-Taxe (Stand: 01.06.2023)			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 3-14 stellen den Apothekenverkaufspreis (AVP) (inkl. 19% Mehrwertsteuer) aus der Lauer-Taxe (Stand: 01.07.2023) dar abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte.

Für Trifluridin/Tipiracil werden folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte vom AVP abgezogen:

- Herstellerrabatt nach § 130a Absatz 1 und Absatz 1b Sozialgesetzbuch (SGB) V (5% für patentgeschützte Produkte des pharmazeutischen Unternehmers, gemäß Lauer-Taxe),

- Apothekenabschlag nach § 130 Absatz 1 und Absatz 1a SGB V (2,00 € für verschreibungspflichtige Präparate).

Für Bevacizumab werden folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte vom AVP abgezogen:

- Herstellerrabatt nach § 130a Absatz 1 und Absatz 1b SGB V (12% für patentgeschützte Produkte des pharmazeutischen Unternehmers, gemäß Lauer-Taxe),
- Entsprechend der Hilfstaxe Anlage 3 Teil 2 Anhang 2 ist das Arzneimittel Aybintio® (Bevacizumab) mit einem Abschlag in Höhe von 58,5% zu berücksichtigen.

Grundlage der Preisbildung für Bevacizumab als parenterale, zytostatische Zubereitung ist die sogenannte Hilfstaxe (Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen). Diese Vereinbarung besteht zwischen dem GKV-Spitzenverband und dem deutschen Apothekerverband. Die in Anlage 3 Teil 2 Anhang 2 aufgeführten Abschläge liegen für Aybintio® (Bevacizumab) bei 58,5% (Schiedsspruch 1 AP 40-22). Der Apothekenabschlag nach § 130 SGB V wird nicht erhoben.

Daraus ergeben die tatsächlichen Kosten für die GKV (GKV-Spitzenverband, 2022a; GKV-Spitzenverband, 2022b; GKV-Spitzenverband, 2023).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel: Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab				
Trifluridin/Tipiracil	Erwachsene Patienten mit mKRK, die zuvor bereits zwei Krebstherapien ^a erhalten haben.	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Bevacizumab		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	2	26
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Trifluridin/Tipiracil				
Trifluridin/Tipiracil	Erwachsene Patienten mit mKRK, die zuvor bereits zwei Krebstherapien ^a erhalten haben.	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
a: Die vorherigen Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und/oder Anti-EGFR-Substanzen.				
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				
Quellen: (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023; Samsung Bioepis NL B. V., 2023; Servier Deutschland GmbH, 2023a)				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Nach den Vorgaben des G-BA (§ 4 Absatz 8 AM-NutzenV) sind zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nur bei folgenden Voraussetzungen anzusetzen:

- Bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT bestehen entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformationen regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlungen oder der Verordnung sonstiger Leistungen.
- Die berücksichtigten Kosten müssen mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar im Zusammenhang stehen.

Die Informationen zu den anfallenden zusätzlichen GKV-Leistungen wurden den Fachinformationen von Lonsurf® (Trifluridin/Tipiracil) und Bevacizumab entnommen (Samsung Bioepis NL B. V., 2023; Servier Deutschland GmbH, 2023a).

Entsprechend der Fachinformation von Lonsurf® ist für Trifluridin/Tipiracil keine zusätzliche GKV-Leistung nötig.

Für Bevacizumab ist entsprechend der Fachinformation die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern notwendig (Samsung Bioepis NL B. V., 2023). Den aktuellen tragenden Gründen des G-BA zufolge fallen entsprechend der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung Zuschläge „für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an“ (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023).

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-15 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	100,00 €
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quellen: (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023)	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Für die Darstellung der Kosten der Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern ist die Hilfstaxe der Anlage 3 heranzuziehen, da die zusätzlich anfallenden Kosten nicht in den von der Lauer-Taxe veröffentlichten AVP inkludiert sind. Den aktuellen tragenden Gründen des G-BA zufolge fallen nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung Zuschläge „für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an“ (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023).

Geben Sie in Tabelle 3-17 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-15 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-16 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel: Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab			
Trifluridin/Tipiracil	Erwachsene Patienten mit mKRR, die zuvor bereits zwei Krebstherapien ^a erhalten haben.	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
Bevacizumab		Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe)	2.600 € [100 € x 26 Behandlungstage]
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Trifluridin/Tipiracil			
Trifluridin/Tipiracil	Erwachsene Patienten mit mKRR, die zuvor bereits zwei Krebstherapien ^a erhalten haben.	Nicht zutreffend	Nicht zutreffend
a: Die vorherigen Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und/oder Anti-EGFR-Substanzen.			
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			
Quellen: (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023; Samsung Bioepis NL B. V., 2023; Servier Deutschland GmbH, 2023a)			

Bei Trifluridin/Tipiracil (in Kombination mit Bevacizumab) handelt es sich im vorliegenden Dossier um das zu bewertende Arzneimittel, die Monotherapie wurde als zVT vergeben. Daher fällt für das Arzneimittel Trifluridin/Tipiracil kein regelhafter Unterschied bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen an. Daher werden keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Trifluridin/Tipiracil berechnet.

Wie in Tabelle 3-15 und Tabelle 3-16 dargelegt ist für die Herstellung der parentalen Infusionslösung pro Gabe von Bevacizumab ein Betrag von 100 € anzurechnen. Bei 26 Anwendungen im Jahr (siehe Tabelle 3-12) summiert sich dies auf eine Summe von 2.600 €.

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-18 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-18: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-gruppe	Arznei-mittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahres-therapie-kosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel: Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab					
Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®)	Erwachsene Patienten mit mKRK, die zuvor bereits zwei Krebstherapien ^a erhalten haben.	42.230,98 €	-	-	57.186,44 €
Bevacizumab (Aybintio®)		12.355,46 €	-	2.600,00 €	
Zweckmäßige Vergleichstherapie: Trifluridin/Tipiracil					
Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®)	Erwachsene Patienten mit mKRK, die zuvor bereits zwei Krebstherapien ^a erhalten haben.	42.230,98 €	-	-	42.230,98 €
a: Die vorherigen Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und/oder Anti-EGFR-Substanzen.					
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Die Jahrestherapiekosten in Tabelle 3-18 ergeben sich aus den Kosten von Trifluridin/Tipiracil und Bevacizumab nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe Tabelle 3-14) gemäß des in Tabelle 3-12 dargestellten Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient zuzüglich der GKV-Zusatzkosten (siehe Tabelle 3-17).

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) wird angewendet in Kombination mit Bevacizumab zur Behandlung von erwachsenen 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 (Servier Deutschland GmbH, 2023a).

Generell gilt, dass nach Durchlaufen dieser in Deutschland verfügbaren, vorherigen Therapieoptionen (inkl. Fluoropyrimidin- Oxaliplatin- und Irinotecan-basierter Chemotherapien sowie Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Therapien) seit dem Marktrückzug von Regorafenib als Behandlungsalternativen nur Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) als Monotherapie zur Verfügung steht, oder die Teilnahme an klinischen Studien sowie Best Supportive Care (BSC) (DGHO, 2016; DGHO, 2022a; DGHO, 2022b).

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

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

Seit der Einführung von Trifluridin/Tipiracil wurde kein anderes Arzneimittel für die zuvor definierte Zielpopulation zugelassen, so dass für die Patienten neben Trifluridin/Tipiracil in Kombination mit Bevacizumab regelhaft nur Trifluridin/Tipiracil als Monotherapie zur Verfügung steht. Ansonsten bleibt den Patienten nur die Teilnahme an klinischen Studien oder aber BSC. Nach Kenntnisstand von Servier werden auch in absehbarer Zukunft keine weiteren Therapiealternativen zur Verfügung stehen, so dass davon ausgegangen werden kann, dass die Versorgungsanteile von Trifluridin/Tipiracil insgesamt konstant bleiben.

Es bestehen außer einer Überempfindlichkeit gegen einen der Bestandteile keine Kontraindikationen gegen eine Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) (Servier Deutschland GmbH, 2023a). Relevante Änderungen der Versorgungsanteile sind hierdurch daher nicht zu erwarten.

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

Trotz der deutlich verbesserten Therapieoptionen ist zu erwarten, dass einige Patienten die Therapie mit Trifluridin/Tipiracil in Kombination mit Bevacizumab in Abhängigkeit des Therapieverlaufs aufgrund unerwünschter Nebenwirkungen oder aufgrund eines Progresses der Krankheit beenden bzw. versterben möglicherweise auch einige Patienten. Die mittlere Behandlungsdauer liegt bei dieser Patientenpopulation unter einem Jahr. So lag die mediane Behandlungsdauer in der Studie SUNLIGHT bei ca. fünf Monaten für Trifluridin/Tipiracil in Kombination mit Bevacizumab und bei geringeren zwei Monaten im Fall der Monotherapie (Institut de Recherches Internationales Servier (I.R.I.S.) & Taiho Oncology Inc. (TOI), 2022).

Des Weiteren liegt bei Patienten mit mKRK die durchschnittliche KOF mit nur 1,83 m² (Durchschnitt Studienpatienten SUNLIGHT) aufgrund ihrer Erkrankung unter dem Durchschnitt der deutschen Bevölkerung mit 1,91 m². Eine KOF von 1,83 m² entspricht einer Gabe von 2 x 60 mg Trifluridin/Tipiracil pro Behandlungstag, anstelle einer Gabe von 2 x 65 mg bei 1,91 m² (siehe Abschnitt 3.3.2, Tabelle 3-12 und Tabelle 3-13) (Institut de Recherches Internationales Servier (I.R.I.S.) & Taiho Oncology Inc. (TOI), 2022; Servier Deutschland GmbH, 2023a; Servier Deutschland GmbH, 2023b; Statistisches Bundesamt (Destatis), 2023).

Daher stellt die Berechnung der Jahrestherapiekosten pro Patient in Abschnitt 3.3.5 mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Überschätzung der tatsächlichen Kosten für die GKV dar.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Angaben zur Dosierung und zur zugelassenen Behandlungsdauer von Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) und Bevacizumab sowie zu Kontraindikationen wurden den Fachinformationen entnommen. Für die Zusatzkosten wurden die tragenden Gründe des G-BA herangezogen. Angaben zu durchschnittlichen Körpermaßen stammen vom Statistischen Bundesamt, Angaben zur durchschnittlichen Körperoberfläche der SUNLIGHT-Studienpatienten entstammen dem Studienbericht. Alle verwendeten Quellen sind an den entsprechenden Stellen in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 zitiert.

Die Berechnung der Kosten erfolgte in Excel (Servier Deutschland GmbH, 2023b).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. DGHO. 2016. Politischer Streit auf dem Rücken der Krebspatienten – Marktrücknahme von Regorafenib. Verfügbar unter: <https://www.dgho.de/aktuelles/presse/pressearchiv/2016/politischer-streit-auf-dem-ruecken-der-krebspatienten-2013-marktruecknahme-von-regorafenib/@@download/pdfupload> [Zugriff am: 21.06.2023]

2. DGHO. 2022a. Rektumkarzinom – Leitlinie – Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: August 2022. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/rektumkarzinom/@@guideline/html/index.html> [Zugriff am: 19.06.2023]
3. DGHO. 2022b. Kolonkarzinom – Leitlinie – Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: Juli 2022. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@@guideline/html/index.html> [Zugriff am: 19.06.2023]
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2023. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Olaparib (Neubewertung nach Fristablauf: Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom; Erhaltungstherapie nach Erstlinientherapie; HRD-positiv; Kombination mit Bevacizumab). Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9440/2023-04-20_AM-RL-XII_Olaparib_D-885_TrG.pdf [Zugriff am: 21.06.2023]
5. GKV-Spitzenverband. 2022a. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffentungen aus Stoffen (Stand: 1. März 2022).
6. GKV-Spitzenverband. 2022b. Schiedsspruch | 1 AP 40-22. Festsetzung der Abschläge für die Wirkstoffe bzw. Fertigarzneimittel (...) in Anlage 3 Teil 2 des Vertrages über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung).
7. GKV-Spitzenverband. 2023. 25. Ergänzungsvereinbarung zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen vom 01.10.2009.
8. Institut de Recherches Internationales Servier (I.R.I.S.) & Taiho Oncology Inc. (TOI). 2022. Studienbericht - SUNLIGHT.
9. Leitlinienprogramm Onkologie. 2019. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1. Stand: Januar 2019. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-007OLl_S3_Kolorektales-Karzinom-KRK_2019-01.pdf [Zugriff am: 19.06.2023]
10. Samsung Bioepis NL B. V. 2023. Fachinformation Aybintio®, Stand: März 2023.
11. Servier Deutschland GmbH. 2023a. Fachinformation Lonsurf®, Stand Juli 2023.
12. Servier Deutschland GmbH. 2023b. Kostenberechnung - Abschnitt 3.3.
13. Statistisches Bundesamt (Destatis). 2023. Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2021 (Endergebnisse) - Stand 27. März 2023. Verfügbar unter: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#104708> [Zugriff am: 04.07.2023]

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die Fachinformation von Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) benennt die folgenden Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Servier Deutschland GmbH, 2023).

Anforderungen an die Diagnostik und Qualifikation des medizinischen Personals

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

Anforderungen an die Infrastruktur

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

Anforderungen an die Anwendung und Behandlungsdauer

Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis Lonsurf® bei Erwachsenen, als Monotherapie oder in Kombination mit Bevacizumab, beträgt 35 mg/m²/Dosis zweimal täglich oral an Tag 1-5 und Tag 8-12 von jedem 28-Tagezyklus gegeben, solange ein Nutzen beobachtet wird, es zu einem Krankheitsprogress kommt oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Bei Verwendung von Lonsurf® in Kombination mit Bevacizumab zur Behandlung von metastasiertem KRK beträgt die Dosis von Bevacizumab 5 mg/kg Körpergewicht einmal alle zwei Wochen. Bitte beachten Sie die Fachinformation von Bevacizumab.

Die Dosis wird anhand der Körperoberfläche (KOF) berechnet (siehe Tabelle 3-19). Die Dosis darf 80 mg/Dosis nicht überschreiten. Wenn eine Dosis versäumt oder ausgelassen wurde, darf der Patient die versäumte Dosis nicht nachholen.

Tabelle 3-19: Berechnung der Anfangsdosis nach KOF

Anfangsdosis	Körperoberfläche [m ²]	Dosis in mg (2x täglich)	Tabletten pro Dosis		Tagesdosis [mg]
			15 mg	20 mg	
35 mg/m ²	<1,07	35	1	1	70
	1,07-1,22	40	0	2	80
	1,23-1,37	45	3	0	90
	1,38-1,52	50	2	1	100
	1,53-1,68	55	1	2	110
	1,69-1,83	60	0	3	120
	1,84-1,98	65	3	1	130
	1,99-2,14	70	2	2	140
	2,15-2,29	75	1	3	150
	≥2,30	80	0	4	160
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Servier Deutschland GmbH, 2023)					

Empfohlene Dosisanpassung

Abhängig von der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit kann eine Dosisanpassung erforderlich sein.

Maximal drei Dosisreduktionen bis zum Erreichen einer Minimaldosis von 20 mg/m² zweimal täglich sind erlaubt. Nach einer Dosisreduktion von Lonsurf[®] darf diese nicht wieder erhöht werden. Bei Auftreten einer hämatologischen und/oder nicht-hämatologischen Toxizität sollten Patienten entsprechend dem Schema zur Dosisunterbrechung, -wiederaufnahme und -reduktion der Tabelle 3-20, Tabelle 3-21 und Tabelle 3-22 behandelt werden.

Tabelle 3-20: Dosisunterbrechungs- und Dosiswiederaufnahmekriterien bei hämatologischer Toxizität in Verbindung mit Myelosuppression

Parameter	Unterbrechungskriterien	Wiederaufnahmekriterien ^a
Neutrophile Granulozyten	<0,5 × 10 ⁹ /l	≥1,5 × 10 ⁹ /l
Thrombozyten	<50 × 10 ⁹ /l	≥75 × 10 ⁹ /l
a: Wiederaufnahmekriterien zur Anwendung beim nächsten Zyklusbeginn bei allen Patienten unabhängig davon, ob die Unterbrechungskriterien erfüllt wurden. Quelle: (Servier Deutschland GmbH, 2023)		

Tabelle 3-21: Empfohlene Dosisänderung für Lonsurf® bei hämatologischen und nicht-hämatologischen Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Empfohlene Dosisänderung
• Febrile Neutropenie • CTCAE-Grad 4 Neutropenie ($<0,5 \times 10^9/l$) oder Thrombozytopenie ($<25 \times 10^9/l$), die den Beginn des nächsten Zyklus um länger als 1 Woche verzögert • CTCAE-Grad 3 oder Grad 4 nicht-hämatologische Nebenwirkung; ausgenommen Grad 3 Übelkeit und/oder Erbrechen unter antiemetischer Therapie oder Diarrhö ansprechend auf antidiarrhoische Arzneimittel	• Einnahme unterbrechen, bis die aufgetretene Toxizität auf Grad 1 zurückgeht oder der Wert vor Behandlungsbeginn erreicht wurde. • Bei Wiederaufnahme der Behandlung die Dosis um 5 mg/m^2, ausgehend von der vorherigen Dosis, verringern (Tabelle 3-22). • Dosisreduktionen sind bis zu einer Mindestdosis von 20 mg/m^2/Dosis zweimal täglich (oder 15 mg/m^2/Dosis zweimal täglich bei schwerer Nierenfunktionsstörung) erlaubt. • Die Dosis nach Reduktion nicht wieder erhöhen.
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (Servier Deutschland GmbH, 2023)	

Tabelle 3-22: Dosisreduktion nach KOF

Reduzierte Dosis	KOF (m²)	Dosis in mg (2x täglich)	Tabletten pro Dosis (2x täglich)		Tägliche Gesamtdosis (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
Stufe 1 Dosisreduktion: Von 35 mg/m² auf 30 mg/m²					
30 mg/m²	<1,09	30	2	0	60
	1,09-1,24	35	1	1	70
	1,25-1,39	40	0	2	80
	1,40-1,54	45	3	0	90
	1,55-1,69	50	2	1	100
	1,70-1,94	55	1	2	110
	1,95-2,09	60	0	3	120
	2,10-2,28	65	3	1	130
	≥2,29	70	2	2	140
Stufe 2 Dosisreduktion: Von 30 mg/m² auf 25 mg/m²					
25 mg/m²	<1,10	25 ^a	2 ^a	1 ^a	50 ^a
	1,10-1,29	30	2	0	60
	1,30-1,49	35	1	1	70
	1,50-1,69	40	0	2	80
	1,70-1,89	45	3	0	90
	1,90-2,09	50	2	1	100
	2,10-2,29	55	1	2	110
	≥2,30	60	0	3	120

Reduzierte Dosis	KOF (m²)	Dosis in mg (2x täglich)	Tabletten pro Dosis (2x täglich)		Tägliche Gesamtdosis (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
Stufe 3 Dosisreduktion: Von 25 mg/m² auf 20 mg/m²					
20 mg/m²	<1,14	20	0	1	40
	1,14-1,34	25 ^a	2 ^a	1 ^a	50 ^a
	1,35-1,59	30	2	0	60
	1,60-1,94	35	1	1	70
	1,95-2,09	40	0	2	80
	2,10-2,34	45	3	0	90
	≥2,35	50	2	1	100
a: Bei einer Gesamttagesdosis von 50 mg sollten Patienten 1 Tablette 20 mg/8,19 mg am Morgen und 2 Tabletten 15 mg/6,14 mg am Abend einnehmen.					
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (Servier Deutschland GmbH, 2023)					

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

- *Leichte (Cl_{Kr} 60 bis 89 ml/min) oder mäßige Nierenfunktionsstörung (Cl_{Kr} 30 bis 59 ml/min)*

Eine Anpassung der Anfangsdosis wird bei Patienten mit leichter bis moderater Nierenfunktionsstörung nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

- *Schwere Nierenfunktionsstörung (Cl_{Kr} 15 bis 29 ml/min)*

Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wird eine Anfangsdosis von 20 mg/m² zweimal täglich empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation). Eine Dosisreduktion auf eine Minimaldosis von 15 mg/m² ist, basierend auf der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit, erlaubt (siehe Tabelle 3-23). Eine Dosisescalation nach einer erfolgten Dosisreduktion ist nicht erlaubt.

Bei Auftreten von hämatologischen und/oder nicht-hämatologischen Toxizitäten sollten Patienten den Kriterien zu Dosisunterbrechung, Dosiswiederaufnahme und Dosisreduktion aus Tabelle 3-20, Tabelle 3-21 und Tabelle 3-23 folgen.

Tabelle 3-23: Anfangsdosis und Dosisreduktion für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nach KOF

Reduzierte Dosis	KOF (m²)	Dosis in mg (2x täglich)	Tabletten pro Dosis (2x täglich)		Tägliche Gesamtdosis (mg)
			15 mg/6,14 mg	20 mg/8,19 mg	
Anfangsdosis					
20 mg/m²	<1,14	20	0	1	40
	1,14-1,34	25 ^a	2 ^a	1 ^a	50 ^a
	1,35-1,59	30	2	0	60
	1,60-1,94	35	1	1	70
	1,95-2,09	40	0	2	80
	2,10-2,34	45	3	0	90
	≥2,35	50	2	1	100
Dosisreduktion: Von 20 mg/m² auf 15 mg/m²					
15 mg/m²	<1,15	15	1	0	30
	1,15-1,49	20	0	1	40
	1,50-1,84	25 ^a	2 ^a	1 ^a	50 ^a
	1,85-2,09	30	2	0	60
	2,10-2,34	35	1	1	70
	≥2,35	40	0	2	80
a: Bei einer Gesamttagesdosis von 50 mg sollten Patienten 1 Tablette 20 mg/8,19 mg am Morgen und 2 Tabletten 15 mg/6,14 mg am Abend einnehmen.					
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: (Servier Deutschland GmbH, 2023)					

- *Terminale Niereninsuffizienz (Cl_{Kr} unter 15 ml/min oder Dialyse erforderlich)*

Die Anwendung bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wird nicht empfohlen, da keine Daten für diese Patienten vorliegen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Leberfunktionsstörung

- *Leichte Leberfunktionsstörung*

Eine Anpassung der Anfangsdosis wird bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

- *Mäßige oder schwere Leberfunktionsstörung*

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 (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

Ältere Patienten

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

Kinder und Jugendliche

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

Ethnische Unterschiede

Eine Anpassung der Anfangsdosis aufgrund der ethnischen Herkunft des Patienten ist nicht erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2 der Fachinformation).

Über die Anwendung von Lonsurf® bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe/afroamerikanischen Patienten liegen nur begrenzt Daten vor. Jedoch gibt es keine biologische Grundlage, die auf einen Unterschied zwischen dieser Patientengruppe und der Gesamtbevölkerung schließen ließe.

Art der Anwendung

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

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Knochenmarksuppression

Lonsurf® verursacht einen Anstieg in der Häufigkeit von Myelosuppression, einschließlich Anämie, Neutropenie, Leukopenie und Thrombozytopenie. Um die Toxizität zu überwachen, muss ein Gesamtblutbild vor dem Beginn der Therapie und nach Bedarf erstellt werden, zumindest jedoch vor jedem Behandlungszyklus. Die Behandlung darf nicht begonnen werden, wenn die absolute Anzahl der neutrophilen Granulozyten $< 1,5 \times 10^9/l$ ist, wenn die Thrombozytenzahl $< 75 \times 10^9/l$ ist oder wenn der Patient eine noch bestehende Grad 3 oder 4 nicht-hämatologische, klinisch relevante Toxizität von vorausgegangenen Therapien aufweist. Nach Behandlung mit Lonsurf® wurden schwerwiegende Infektionen berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Da die meisten Fälle im Zusammenhang mit einer Knochenmarksuppression berichtet wurden, muss der Allgemeinzustand des Patienten engmaschig überwacht und, wenn klinisch angezeigt, geeignete Maßnahmen wie antimikrobielle Substanzen und ein Granulozyten-Kolonie-stimulierender Faktor (G-CSF) angewendet werden. In der RECOOURSE-Studie, der TAGS-Studie und der SUNLIGHT-Studie erhielten 9,4%, 17,3% bzw. 19,5% der Patienten in der Lonsurf®-Gruppe G-CSF, meist aus

therapeutischen Gründen. In der SUNLIGHT-Studie erhielten 29,3% der Patienten in der Lonsurf®-Bevacizumab Gruppe G-CSF, davon 16,3% aus therapeutischen Gründen.

Gastrointestinale Toxizität

Lonsurf® verursachte einen Anstieg der Häufigkeit gastrointestinaler Toxizität, einschließlich Übelkeit, Erbrechen und Diarrhö. Patienten mit Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö und anderen gastrointestinalen Toxizitäten sollten sorgfältig überwacht werden und antiemetische, antidiarrhoische und andere Maßnahmen wie eine Flüssigkeits-/Elektrolyt-Ersatztherapie sollten, wenn klinisch angezeigt, angewendet werden. Änderungen der Dosis (Verzögerung und/oder Reduktion) sollten je nach Notwendigkeit durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Nierenfunktionsstörung

Die Anwendung von Lonsurf® bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance [Cl_{Kr}] <15 ml/min oder bei erforderlicher Dialyse) wird nicht empfohlen, da Lonsurf® bei diesen Patienten nicht untersucht wurde. Die weltweite Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (UE) ist ähnlich bei normaler Nierenfunktion ($Cl_{Kr} \geq 90$ ml/min) und in den Subgruppen mit leichter Nierenfunktionsstörung ($Cl_{Kr}=60$ bis 89 ml/min) oder mäßiger Nierenfunktionsstörung ($Cl_{Kr}=30$ bis 59 ml/min). Allerdings steigt die Inzidenz schwerer und zugleich schwerwiegender UEs sowie von UEs, die zu einer Dosisanpassung führen, mit fortschreitender Nierenfunktionsstörung tendenziell an. Darüber hinaus wurde bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung eine höhere Exposition von Trifluridin und Tipiracil-Hydrochlorid beobachtet, im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion oder leichter Nierenfunktionsstörung (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Cl_{Kr} 15 bis 29 ml/min) und angepasster Anfangsdosis von 20 mg/m² zweimal täglich zeigten ein Sicherheitsprofil, das konsistent war mit jenem von Lonsurf® bei Patienten mit normaler Nierenfunktion oder leichter Nierenfunktionsstörung. Ihre Exposition gegenüber Trifluridin war ähnlich der von Patienten mit normaler Nierenfunktion und ihre Exposition gegenüber Tipiracil-Hydrochlorid war erhöht verglichen mit Patienten mit normaler Nierenfunktion, leichter und mäßiger Nierenfunktionsstörung (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation). Patienten mit Nierenfunktionsstörung sollten unter einer Therapie mit Lonsurf® engmaschig überwacht werden, Patienten mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung sollten häufiger hinsichtlich hämatologischer Toxizität kontrolliert werden.

Leberfunktionsstörung

Die Anwendung von Lonsurf® bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung zu Behandlungsbeginn (National Cancer Institute [NCI] Kriterien-Gruppe C und D definiert als Gesamtbilirubin >1,5 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 (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Proteinurie

Es wird empfohlen, vor und während der Behandlung den Urin mittels Teststreifen bezüglich einer Proteinurie zu kontrollieren (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Lactose-Intoleranz

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

In vitro-Studien zeigten, dass Trifluridin, Tipiracil-Hydrochlorid und 5-[Trifluoromethyl]uracil (FTY) die Aktivität von humanen Cytochrom P450 (CYP)-Isoenzymen nicht inhibieren. Eine Auswertung von in vitro-Daten zeigte, dass Trifluridin, Tipiracil-Hydrochlorid und FTY keinen induzierenden Effekt auf CYP-Isoenzyme haben (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

In vitro-Studien zeigten, dass Trifluridin ein Substrat der Nukleosid-Transporter concentrative nucleoside transporter 1 (CNT1), equilibrative nucleoside transporter 1 (ENT1) und equilibrative nucleoside transporter 2 (ENT2) ist. Daher ist bei Anwendung von Arzneimitteln, die mit diesen Transportproteinen interagieren, Vorsicht geboten. Tipiracil-Hydrochlorid ist ein Substrat von organic cation transporter 2 (OCT2) und Multidrug and toxin extrusion protein 1 (MATE1). Daher könnte die Konzentration bei gleichzeitiger Gabe von Lonsurf® und OCT2- oder MATE1-Inhibitoren erhöht sein.

Bei der Anwendung von Arzneimitteln, die den humanen Thymidin-Kinase-Substraten angehören, z. B. Zidovudin, ist Vorsicht geboten. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Lonsurf® können diese Arzneimittel mit dem Effektor Trifluridin um die Aktivierung durch die Thymidin-Kinase konkurrieren. Achten Sie daher bei der Anwendung auf eine möglicherweise verminderte Wirksamkeit von antiviralen Arzneimitteln, die zu den humanen Thymidin-Kinase-Substraten gehören, und ziehen Sie alternative antivirale Arzneimittel in Betracht, die keine Thymidin-Kinase-Substrate sind, wie z. B. Lamivudin, Didanosin und Abacavir (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

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

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen**

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

Kontrazeptiva herabsetzt. Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva anwenden, sollen daher zusätzlich eine Barrieremethode zur Empfängnisverhütung verwenden. Männer mit einer Partnerin im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Lonsurf® und bis zu 6 Monate nach Behandlungsende zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Lonsurf® bei Schwangeren vor. Aufgrund des Wirkmechanismus besteht der Verdacht, dass eine Anwendung von Trifluridin während der Schwangerschaft angeborene Fehlbildungen auslösen kann. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Lonsurf® darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Lonsurf® aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Lonsurf® oder seine Metabolite in die Muttermilch übergehen. Tierexperimentelle Studien zeigten, dass Trifluridin, Tipiracil-Hydrochlorid und/oder ihre Metabolite in die Milch übergehen (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit Lonsurf® unterbrochen werden.

Fertilität

Es sind keine Daten über die Auswirkung von Lonsurf® auf die menschliche Fertilität verfügbar. Ergebnisse aus tierexperimentellen Studien ergaben keinen Hinweis auf einen Einfluss von Lonsurf® auf die männliche oder weibliche Fertilität (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Vor Beginn der Behandlung mit Lonsurf® 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.

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Lonsurf® hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Ermüdung, Schwindel oder Unwohlsein können während der Behandlung auftreten (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

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

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

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

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Lonsurf® unterliegt der Verschreibungspflicht und sollte nur von Ärzten verschrieben werden, die Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien haben (European Medicines Agency (EMA), 2023a).

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

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

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

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

Es wurde kein Annex IV des European Public Assessment Report (EPAR) erstellt (European Medicines Agency (EMA), 2023b).

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

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

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Der Risk-Management-Plan zu Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) enthält Informationen zu Sicherheitsbedenken, die im Zusammenhang mit einer Anwendung von Lonsurf® identifiziert worden sind, und führt die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung auf. Diese sind im EPAR (Assessment Report – Variation) veröffentlicht (European Medicines Agency (EMA), 2023b). Tabelle 3-24 gibt einen Überblick über die wichtigen identifizierten Risiken, wichtigen potenziellen Risiken und fehlenden Informationen.

Tabelle 3-24: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken

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
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (European Medicines Agency (EMA), 2023b)	

Die geplanten (routinemäßigen und zusätzlichen) Maßnahmen zur Risikominimierung, die sich aus diesen Sicherheitsbedenken ergeben, sind in Tabelle 3-25 aufgeführt.

Tabelle 3-25: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Sicherheit bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Einschränkung der Nierenfunktion	• Kennzeichnung in der Fachinformation: ○ Abschnitt 4.2 ○ Abschnitt 4.4 • Abgabestatus	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemaßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige potenzielle Risiken		
Entwicklungstoxizität/ Anwendung in der Schwangerschaft	- Kennzeichnung in der Fachinformation: - Abschnitt 4.6 - Abgabestatus	Keine
Fehlende Informationen		
Anwendung bei Patienten in schlechterem Zustand als ECOG 0-1	Keine	Keine
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (European Medicines Agency (EMA), 2023b)		

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

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

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es liegen außer den bereits genannten keine weiteren Anforderungen vor.

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

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

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

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

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. European Medicines Agency (EMA). 2023a. SmPC Lonsurf®.
2. European Medicines Agency (EMA). 2023b. EPAR - CHMP extension of indication variation assessment report (Trifluridin/Tipiracil). Procedure No. MEA/H/C/003897/II/0026.
3. Servier Deutschland GmbH. 2023. Fachinformation Lonsurf®, Stand Juli 2023.

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-26 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-26 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-26: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
	Keine		

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Informationen wurden der aktuell gültigen Fachinformation entnommen (Servier Deutschland GmbH, 2023).

In der aktuell gültigen Fachinformation sind keine zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen enthalten, die zur Anwendung von Lonsurf® erforderlich sind und derzeit nicht im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) abgebildet sind (Servier Deutschland GmbH, 2023).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-26, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen

Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-26 bei.

Alle zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus der Fachinformation von Lonsurf® werden durch den EBM abgebildet (Servier Deutschland GmbH, 2023).

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

Als Quelle wurde die EBM-Version vom 2. Quartal 2023 herangezogen ([https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt - Stand 2. Quartal 2023.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_2._Quartal_2023.pdf)).

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

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

Nicht zutreffend

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. Servier Deutschland GmbH. 2023. Fachinformation Lonsurf®, Stand Juli 2023.