

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

*Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®)*

Servier Deutschland GmbH

### **Modul 4 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.*

**Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen**

# Inhaltsverzeichnis

|                                                                                                                      | Seite     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Tabellenverzeichnis.....</b>                                                                                      | <b>4</b>  |
| <b>Abbildungsverzeichnis.....</b>                                                                                    | <b>8</b>  |
| <b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>                                                                                    | <b>13</b> |
| <b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen.....</b>                                                                     | <b>18</b> |
| 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....                                                                     | 19        |
| 4.2 Methodik.....                                                                                                    | 32        |
| 4.2.1 Fragestellung.....                                                                                             | 32        |
| 4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....                                           | 35        |
| 4.2.3 Informationsbeschaffung.....                                                                                   | 38        |
| 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....                                                               | 38        |
| 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....                                                                      | 38        |
| 4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....                                                   | 39        |
| 4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....                                                                    | 41        |
| 4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....                                                                            | 42        |
| 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....                                                                  | 42        |
| 4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....                                                                         | 44        |
| 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....                                  | 44        |
| 4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....                                                      | 45        |
| 4.2.5.3 Meta-Analysen.....                                                                                           | 54        |
| 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....                                                                                   | 55        |
| 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....                                                       | 56        |
| 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....                                                                                    | 59        |
| 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....                                      | 62        |
| 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                      | 62        |
| 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                          | 62        |
| 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....                                                             | 62        |
| 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....                                                   | 65        |
| 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....                                 | 67        |
| 4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....                                                  | 69        |
| 4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                   | 70        |
| 4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel..... | 72        |
| 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....                                                                 | 72        |
| 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....                                                                 | 87        |
| 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....                                                    | 88        |
| 4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....                                                                                       | 88        |
| 4.3.1.3.1.1 Mortalität: Gesamtüberleben – RCT.....                                                                   | 92        |
| 4.3.1.3.1.2 Mortalität/Morbidität: Progressionsfreies Überleben – RCT.....                                           | 97        |
| 4.3.1.3.1.3 Morbidität: Tumorsprechen (ORR, DCR) – RCT.....                                                          | 100       |

|             |                                                                                                                  |     |
|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 4.3.1.3.1.4 | Morbidität: Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – RCT .....                                                           | 103 |
| 4.3.1.3.1.5 | Morbidität: Krankheitssymptomatik (Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30) – RCT .....               | 110 |
| 4.3.1.3.1.6 | Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 – RCT ..... | 144 |
| 4.3.1.3.1.7 | Nebenwirkungen: Unerwünschte Ereignisse – RCT .....                                                              | 168 |
| 4.3.1.3.2   | Subgruppenanalysen – RCT .....                                                                                   | 179 |
| 4.3.1.3.2.1 | Mortalität: Gesamtüberleben .....                                                                                | 189 |
| 4.3.1.3.2.2 | Mortalität/Morbidität: Progressionsfreies Überleben .....                                                        | 191 |
| 4.3.1.3.2.3 | Morbidität: Tumoransprechen .....                                                                                | 194 |
| 4.3.1.3.2.4 | Morbidität: Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) .....                                                                 | 194 |
| 4.3.1.3.2.5 | Morbidität: Krankheitssymptomatik (Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30) – RCT .....               | 195 |
| 4.3.1.3.2.6 | Gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 ..         | 204 |
| 4.3.1.3.2.7 | Nebenwirkungen: Unerwünschte Ereignisse – Subgruppen .....                                                       | 209 |
| 4.3.1.4     | Liste der eingeschlossenen Studien - RCT .....                                                                   | 211 |
| 4.3.2       | Weitere Unterlagen .....                                                                                         | 212 |
| 4.3.2.1     | Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....                                       | 212 |
| 4.3.2.1.1   | Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....                                    | 212 |
| 4.3.2.1.2   | Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche .....                                                       | 212 |
| 4.3.2.1.3   | Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....                                                                      | 213 |
| 4.3.2.1.3.1 | <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....                                                              | 213 |
| 4.3.2.1.3.2 | Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....                                                          | 216 |
| 4.3.2.1.4   | Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ..                                             | 216 |
| 4.3.2.2     | Nicht randomisierte vergleichende Studien .....                                                                  | 216 |
| 4.3.2.2.1   | Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....                           | 216 |
| 4.3.2.2.2   | Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien .....                                            | 217 |
| 4.3.2.2.3   | Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....                                                 | 218 |
| 4.3.2.2.3.1 | <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....                                                 | 218 |
| 4.3.2.2.3.2 | Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....                                             | 219 |
| 4.3.2.2.4   | Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien .....                             | 220 |
| 4.3.2.3     | Weitere Untersuchungen .....                                                                                     | 220 |
| 4.3.2.3.1   | Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....                                              | 220 |
| 4.3.2.3.2   | Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....                                                                | 221 |
| 4.3.2.3.3   | Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....                                                                     | 221 |
| 4.3.2.3.3.1 | <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen .....                                                                    | 221 |
| 4.3.2.3.3.2 | Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....                                                                | 222 |
| 4.3.2.3.4   | Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen .....                                                | 222 |
| 4.4         | Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens .....                                      | 223 |
| 4.4.1       | Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....                                                                 | 223 |
| 4.4.2       | Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß .....                         | 224 |

|                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                  |            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 4.4.3                                                                                                                                                  | Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....                                                    | 242        |
| 4.5                                                                                                                                                    | Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....                                                                       | 243        |
| 4.5.1                                                                                                                                                  | Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....                                                                                            | 243        |
| 4.5.2                                                                                                                                                  | Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....                                          | 243        |
| 4.5.3                                                                                                                                                  | Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ..... | 243        |
| 4.5.4                                                                                                                                                  | Verwendung von Surrogatendpunkten.....                                                                                                           | 243        |
| 4.6                                                                                                                                                    | Referenzliste.....                                                                                                                               | 245        |
| <b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>                                                                          |                                                                                                                                                  | <b>251</b> |
| <b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/<br/>Studienergebnisdatenbanken.....</b>                                                    |                                                                                                                                                  | <b>255</b> |
| <b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente<br/>mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b> |                                                                                                                                                  | <b>257</b> |
| <b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in<br/>Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....</b>            |                                                                                                                                                  | <b>258</b> |
| <b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>                                                                                  |                                                                                                                                                  | <b>273</b> |
| <b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>                                                                     |                                                                                                                                                  | <b>289</b> |
| <b>Anhang 4-G : Ergänzende Unterlagen .....</b>                                                                                                        |                                                                                                                                                  | <b>307</b> |

**Tabellenverzeichnis**

|                                                                                                                                                                      | <b>Seite</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Tabelle 4-1: Ausmaß des Zusatznutzens von Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab gegenüber Trifluridin/Tipiracil auf Endpunktebene (ITT-Population) .....                 | 21           |
| Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für RCT zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen .....                                                      | 36           |
| Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                     | 64           |
| Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....        | 65           |
| Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ..... | 68           |
| Tabelle 4-6: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                          | 69           |
| Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                                                             | 71           |
| Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                          | 73           |
| Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                                    | 75           |
| Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                              | 75           |
| Tabelle 4-11: Behandlungsdauer der Interventionen in Monaten – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                         | 80           |
| Tabelle 4-12: Beobachtungsdauern der Interventionen pro Endpunkt in Monaten – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                          | 80           |
| Tabelle 4-13: Charakteristika der im Härtefallprogramm eingeschlossenen Patienten (Stichtag 14.08.2016) .....                                                        | 86           |
| Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                                  | 87           |
| Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                             | 88           |
| Tabelle 4-16: Operationalisierung von Gesamtüberleben .....                                                                                                          | 92           |
| Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                               | 93           |
| Tabelle 4-18: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) .....                                                                 | 94           |
| Tabelle 4-19: Ergebnisse für Sensitivitätsanalyse zum Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mFAS) .....                                       | 95           |
| Tabelle 4-20: Operationalisierung von progressionsfreiem Überleben .....                                                                                             | 97           |

|                                                                                                                                                                                                                                                                        |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                                                                                                    | 97  |
| Tabelle 4-22: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) .....                                                                                                                                                      | 98  |
| Tabelle 4-23: Operationalisierung von Tumoransprechen .....                                                                                                                                                                                                            | 100 |
| Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tumoransprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                                                                                                                                  | 100 |
| Tabelle 4-25: Ergebnisse für Tumoransprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS).....                                                                                                                                                                    | 101 |
| Tabelle 4-26: Operationalisierung von EQ-5D VAS .....                                                                                                                                                                                                                  | 103 |
| Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                                                                                                                       | 104 |
| Tabelle 4-28: Rücklaufquoten für die EQ-5D VAS (FAS).....                                                                                                                                                                                                              | 105 |
| Tabelle 4-29: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten Verschlechterung (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis) um mindestens 15 Punkte der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) .....                                                                | 106 |
| Tabelle 4-30: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) .....                                                                                                        | 107 |
| Tabelle 4-31: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 .....                                                                                                                                                                                                              | 110 |
| Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                                                                                                                                    | 111 |
| Tabelle 4-33: Rücklaufquoten für die Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30 (FAS).....                                                                                                                                                                     | 112 |
| Tabelle 4-34: Ergebnisse für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis) um mindestens 10 Punkte der Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) .....                  | 118 |
| Tabelle 4-35: Ergebnisse für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Symptomskalen und Einzelsymptome um mindestens 10 Punkte des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) .....                                                          | 129 |
| Tabelle 4-36: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30 .....                                                                                                                                                                                                              | 144 |
| Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....                                                                                                                                                    | 144 |
| Tabelle 4-38: Rücklaufquoten für den Globalen Gesundheitsstatus und die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (FAS) .....                                                                                                                                                  | 145 |
| Tabelle 4-39: Ergebnisse für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis) um mindestens 10 Punkte der Funktionsskalen und des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)..... | 150 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabelle 4-40: Ergebnisse für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Funktionsskalen und des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) .....                                                                                                                    | 157 |
| Tabelle 4-41: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse.....                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 168 |
| Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                                                                                                                                                                                     | 169 |
| Tabelle 4-43: Ergebnisse für Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS).....                                                                                                                                                                                                                       | 170 |
| Tabelle 4-44: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 10% oder die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1% der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS) .....                                | 174 |
| Tabelle 4-45: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 5% oder die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1% der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS).....                  | 176 |
| Tabelle 4-46: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses mit CTCAE-Grad $\geq 3$ nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 5% oder die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1% der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS)..... | 177 |
| Tabelle 4-47: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 180 |
| Tabelle 4-48: p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte .....                                                                                                                                                                                                                                                                                | 182 |
| Tabelle 4-49: Subgruppenergebnisse für Gesamtüberleben (FAS).....                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 189 |
| Tabelle 4-50: Subgruppenergebnisse für progressionsfreies Überleben (FAS).....                                                                                                                                                                                                                                                                     | 191 |
| Tabelle 4-51: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zur ersten Verschlechterung (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis) der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS).....                                                                                                                                                           | 194 |
| Tabelle 4-52: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (ohne Tod als konkurrierendes Ergebnis) der Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS).....                                                                                                             | 195 |
| Tabelle 4-53: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) .....                                                                                                                                                    | 200 |
| Tabelle 4-54: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (ohne Tod als konkurrierendes Ergebnis) der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS) .....                                                                                                                             | 204 |
| Tabelle 4-55: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS).....                                                                                                                                                                      | 206 |

|                                                                                                                                                      |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tabelle 4-56: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS) .....                               | 209 |
| Tabelle 4-57: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....                                                        | 213 |
| Tabelle 4-58: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....                   | 213 |
| Tabelle 4-59: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....                                                                                            | 214 |
| Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....                                           | 214 |
| Tabelle 4-61: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....                                                                    | 215 |
| Tabelle 4-62: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....                                     | 217 |
| Tabelle 4-63: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....                                         | 218 |
| Tabelle 4-64: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....                                                                                            | 218 |
| Tabelle 4-65: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....                                                | 219 |
| Tabelle 4-66: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ....                                                              | 221 |
| Tabelle 4-67: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....                                                                   | 221 |
| Tabelle 4-68: Ausmaß des Zusatznutzens von Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab gegenüber Trifluridin/Tipiracil auf Endpunktebene (ITT-Population)..... | 227 |
| Tabelle 4-69: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....             | 242 |
| Tabelle 4-70 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie SUNLIGHT .....                                                                     | 274 |
| Tabelle 4-71 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie SUNLIGHT.....                                         | 290 |



**Abbildungsverzeichnis****Seite**

|                                                                                                                                                                                                                                               |     |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Beispiel) .....                                                                  | 66  |
| Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....                                                                             | 67  |
| Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben (FAS, Datenschnitt 19.07.2022) ...                                                                                                                                                       | 95  |
| Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Plot für die Sensitivitätsanalyse zum Gesamtüberleben (mFAS, Datenschnitt 19.07.2022).....                                                                                                                        | 96  |
| Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Plot für progressionsfreies Überleben (FAS, Datenschnitt: 19.07.2022).....                                                                                                                                        | 99  |
| Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ersten Verschlechterung (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis) um mindestens 15 Punkte der EQ-5D VAS (FAS, Datenschnitt 19.07.2022).....                                                   | 107 |
| Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte der EQ-5D VAS (FAS, Datenschnitt 19.07.2022).....                                                                                           | 108 |
| Abbildung 4-8: Mittlere Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert der EQ-5D VAS (FAS, Datenschnitt 19.07.2022).....                                                                                                                           | 109 |
| Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis) um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt 19.07.2022).....                 | 120 |
| Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis) um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt 19.07.2022)..... | 121 |
| Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis) um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt 19.07.2022).....                | 122 |
| Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis) um mindestens 10 Punkte des Symptoms Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt 19.07.2022) .....                   | 123 |
| Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis) um mindestens 10 Punkte des Symptoms Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt 19.07.2022).....            | 124 |
| Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis) um mindestens 10 Punkte des Symptoms Appetitlosigkeit des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt 19.07.2022) .....          | 125 |
| Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis) um mindestens 10 Punkte des Symptoms Verstopfung des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt 19.07.2022).....                | 126 |

|                                                                                                                                                                                                                                                 |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis) um mindestens 10 Punkte des Symptoms Diarrhö des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt 19.07.2022) .....                     | 127 |
| Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis) um mindestens 10 Punkte des Symptoms Finanzielle Schwierigkeiten des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt 19.07.2022) ..... | 128 |
| Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt 19.07.2022) .....                                                         | 130 |
| Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt 19.07.2022).....                                           | 131 |
| Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt 19.07.2022) .....                                                         | 132 |
| Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt 19.07.2022).....                                                              | 133 |
| Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt 19.07.2022) .....                                                     | 134 |
| Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Appetitlosigkeit des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt 19.07.2022) .....                                                    | 135 |
| Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Verstopfung des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt 19.07.2022) .....                                                         | 136 |
| Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Diarrhö des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt 19.07.2022).....                                                              | 137 |
| Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Finanzielle Schwierigkeiten des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt 19.07.2022).....                                          | 138 |
| Abbildung 4-27: Mittlere Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt 19.07.2022) .....                                                                                              | 139 |
| Abbildung 4-28: Mittlere Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt 19.07.2022).....                                                                                | 139 |
| Abbildung 4-29: Mittlere Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert der Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt 19.07.2022) .....                                                                                              | 140 |
| Abbildung 4-30: Mittlere Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert des Symptoms Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt 19.07.2022).....                                                                                                   | 140 |

|                                                                                                                                                                                                                                                |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Abbildung 4-31: Mittlere Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert des Symptoms Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt 19.07.2022) .....                                                                                         | 141 |
| Abbildung 4-32: Mittlere Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert des Symptoms Appetitlosigkeit des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt 19.07.2022) .....                                                                                        | 141 |
| Abbildung 4-33: Mittlere Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert des Symptoms Verstopfung des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt 19.07.2022) .....                                                                                             | 142 |
| Abbildung 4-34: Mittlere Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert des Symptoms Diarrhö des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt 19.07.2022) .....                                                                                                 | 142 |
| Abbildung 4-35: Mittlere Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert des Symptoms Finanzielle Schwierigkeiten des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt 19.07.2022) .....                                                                             | 143 |
| Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis) um mindestens 10 Punkte des Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt 19.07.2022) .....          | 151 |
| Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis) um mindestens 10 Punkte der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt 19.07.2022) ..... | 152 |
| Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis) um mindestens 10 Punkte der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt 19.07.2022) .....       | 153 |
| Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis) um mindestens 10 Punkte der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt 19.07.2022) .....  | 154 |
| Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis) um mindestens 10 Punkte der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt 19.07.2022) .....   | 155 |
| Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis) um mindestens 10 Punkte der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt 19.07.2022) .....     | 156 |
| Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um mindestens 10 Punkte des Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt 19.07.2022) .....                                                  | 158 |
| Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt 19.07.2022) .....                                         | 159 |
| Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt 19.07.2022) .....                                               | 160 |
| Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt 19.07.2022) .....                                          | 161 |
| Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt 19.07.2022) .....                                           | 162 |

|                                                                                                                                                                                                                                                        |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt 19.07.2022) .....                                                     | 163 |
| Abbildung 4-48: Mittlere Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert des Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt 19.07.2022) .....                                                                                               | 164 |
| Abbildung 4-49: Mittlere Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt 19.07.2022).....                                                                                       | 164 |
| Abbildung 4-50: Mittlere Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt 19.07.2022).....                                                                                             | 165 |
| Abbildung 4-51: Mittlere Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt 19.07.2022).....                                                                                        | 165 |
| Abbildung 4-52: Mittlere Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt 19.07.2022).....                                                                                         | 166 |
| Abbildung 4-53: Mittlere Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt 19.07.2022)..                                                                                              | 166 |
| Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (SAS, Datenschnitt 19.07.2022).....                                                                                                                                   | 171 |
| Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SAS, Datenschnitt 19.07.2022) .....                                                                                                                  | 172 |
| Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad $\geq 3$ (SAS, Datenschnitt 19.07.2022) .....                                                                                                 | 172 |
| Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis, das zum Therapieabbruch führte (SAS, Datenschnitt 19.07.2022) .....                                                                                                    | 173 |
| Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben für die Subgruppe Vorbehandlung Bevacizumab (=ja) (FAS, Datenschnitt 19.07.2022) .....                                                                                                           | 190 |
| Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben für die Subgruppe Vorbehandlung Bevacizumab (=nein) (FAS, Datenschnitt 19.07.2022) .....                                                                                                         | 190 |
| Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Plot für progressionsfreies Überleben für die Subgruppe Zeit seit der Diagnose erster Metastasen (<18 Monate) (FAS, Datenschnitt 19.07.2022) ....                                                                         | 192 |
| Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Plot für progressionsfreies Überleben für die Subgruppe Zeit seit der Diagnose erster Metastasen ( $\geq 18$ Monate) (FAS, Datenschnitt 19.07.2022) ....                                                                  | 192 |
| Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Plot für progressionsfreies Überleben für die Subgruppe RAS-Status (=Wildtyp) (FAS, Datenschnitt 19.07.2022).....                                                                                                         | 193 |
| Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Plot für progressionsfreies Überleben für die Subgruppe RAS-Status (=Mutiert) (FAS, Datenschnitt 19.07.2022).....                                                                                                         | 193 |
| Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis) um mindestens 15 Punkte der EQ-5D VAS der Subgruppe Geschlecht (=Männlich) (FAS, Datenschnitt: 19.07.2022)..... | 195 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung (ohne Tod als konkurrierendes Ergebnis) um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 der Subgruppe Geschlecht (=Männlich) (FAS, Datenschnitt 19.07.2022) .....           | 197 |
| Abbildung 4-66 Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung (ohne Tod als konkurrierendes Ergebnis) um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30 der Subgruppe Geschlecht (=Männlich) (FAS, Datenschnitt 19.07.2022).....                            | 198 |
| Abbildung 4-67 Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung (ohne Tod als konkurrierendes Ergebnis) um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 der Subgruppe Geschlecht (=Männlich) (FAS, Datenschnitt 19.07.2022) .....                       | 199 |
| Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Diarrhö des EORTC QLQ-C30 der Subgruppe Region (=Nordamerika) (FAS, Datenschnitt: 19.07.2022).....                                                                       | 201 |
| Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Diarrhö des EORTC QLQ-C30 der Subgruppe Region (=EU) (FAS, Datenschnitt: 19.07.2022).....                                                                                | 202 |
| Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Diarrhö des EORTC QLQ-C30 der Subgruppe Region (=Rest der Welt) (FAS, Datenschnitt: 19.07.2022).....                                                                     | 203 |
| Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung (ohne Tod als konkurrierendes Ergebnis) um mindestens 10 Punkte des Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 der Subgruppe Anzahl vorheriger Therapien ( $\geq 2$ ) (FAS, Datenschnitt: 19.07.2022) ..... | 205 |
| Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 der Subgruppe Region (=EU) (FAS, Datenschnitt: 19.07.2022).....                                                               | 207 |
| Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 der Subgruppe Region (=Rest der Welt) (FAS, Datenschnitt: 19.07.2022).....                                                    | 208 |
| Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE mit CTCAE-Grad $\geq 3$ für die Subgruppe ECOG-PS (Baseline) (ECOG-PS $\geq 1$ ) (SAS, Datenschnitt 19.07.2022).....                                                                                                                                             | 210 |
| Abbildung 4-75: Patientenfluss der Studie SUNLIGHT (Datenschnitt: 19.07.2022).....                                                                                                                                                                                                                                | 288 |

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>                                                       |
|------------------|------------------------------------------------------------------------|
| AESI             | UE von besonderem Interesse                                            |
| ALT              | Alanin-Aminotransferase                                                |
| AMG              | Arzneimittelgesetz                                                     |
| AMHV             | Arzneimittel-Härtefall-Verordnung                                      |
| AMice/AMIS       | Arzneimittel-Informationssystem                                        |
| AM-NutzenV       | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung                                |
| AST              | Aspartat-Aminotransferase                                              |
| BID              | Zweimal täglich (bis in die)                                           |
| BRAF             | Rapidly accelerated fibrosarcoma – Isoform B                           |
| BSC              | Best Supportive Care                                                   |
| CMH              | Cochran-Mantel-Haenszel                                                |
| CONSORT          | Consolidated Standards of Reporting Trials                             |
| COVID-19         | Coronavirus-Erkrankung 2019                                            |
| CR               | Komplettes Ansprechen (Complete Response)                              |
| CRF              | Case Report Form                                                       |
| CTCAE            | Common Terminology Criteria for Adverse Events                         |
| CUP              | „Compassionate-use“-Programm                                           |
| DCR              | Krankheitskontrollrate (Disease Control Rate)                          |
| DGHO             | Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. |
| DIMDI            | Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation                      |
| DKG              | Deutsche Krebsgesellschaft                                             |
| DNA              | Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)                         |
| ECOG-PS          | Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status                  |
| eCRF             | Electronic CRF                                                         |
| EG               | Europäische Gemeinschaft                                               |
| EGFR             | Epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor) |
| EMA              | Europäische Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency)           |
| EMBASE           | Excerpta Medica Database                                               |

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>                                                                                    |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| EORTC QLQ-C30    | European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire            |
| EQ-5D VAS        | Visuelle Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens                                          |
| EQ-5D-5L         | EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogen mit fünfstufiger Skala                                             |
| ESMO             | European Society for Medical Oncology                                                               |
| EU               | Europäische Union                                                                                   |
| EU-CTR           | EU Clinical Trials Register                                                                         |
| FAS              | Full-Analysis-Set                                                                                   |
| FOLFIRI          | Folinsäure+5-Fluorouracil+Irinotecan                                                                |
| FOLFOX           | Folinsäure+5-Fluorouracil+Oxaliplatin                                                               |
| G-BA             | Gemeinsamer Bundesausschuss                                                                         |
| HBsAg            | Hepatitis B-Oberflächenantigen (Hepatitis B-Surface-Antigen)                                        |
| HCV              | Hepatitis-C-Virus                                                                                   |
| HIV              | Humanes Immundefizienz-Virus                                                                        |
| HR               | Hazard Ratio                                                                                        |
| ICH              | International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use |
| ICTRP            | International Clinical Trials Registry Platform                                                     |
| INR              | International Normalised Ratio                                                                      |
| IQWiG            | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen                                    |
| ITT              | Intention to treat                                                                                  |
| IWRS             | Interactive Web Response System                                                                     |
| KI               | Konfidenzintervall                                                                                  |
| KRAS             | Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog                                                          |
| KRK              | Kolorektales Karzinom                                                                               |
| LS               | Kleinste Quadrate (Least Squares)                                                                   |
| Max              | Maximum                                                                                             |
| MCBS             | Magnitude of Clinical Benefit Scale                                                                 |
| MedDRA           | Medical Dictionary for Regulatory Activities                                                        |
| MEDLINE          | Medical Literature Analysis and Retrieval System Online                                             |
| mFAS             | Modified Full-Analysis-Set                                                                          |
| MID              | Minimal Important Difference                                                                        |

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>                                                                |
|------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| Min              | Minimum                                                                         |
| mKRK             | Metastasiertes kolorektales Karzinom                                            |
| MMR              | Mismatch-Reparatur                                                              |
| MMRM             | Mixed Effect Model Repeat Measurement                                           |
| MSI-H            | Hochfrequente Mikrosatelliteninstabilität (Microsatellite Instability – High)   |
| MSI-L            | Niedrigfrequente Mikrosatelliteninstabilität (Microsatellite Instability – low) |
| MSS              | Mikrosatellitenstabil                                                           |
| MTC              | Mixed Treatment Comparison                                                      |
| MW               | Mittelwert                                                                      |
| N                | Anzahl ausgewerteter Patienten                                                  |
| n                | Anzahl Patienten mit Ereignis                                                   |
| NE               | Nicht erreicht                                                                  |
| NLR              | Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio                                                  |
| NRAS             | Neuroblastoma RAS viral oncogene homolog                                        |
| NYHA             | New York Heart Association                                                      |
| OR               | Odds Ratio                                                                      |
| ORR              | Gesamtansprechrate (Overall Response Rate)                                      |
| OS               | Gesamtüberleben (Overall Survival)                                              |
| PFS              | Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)                        |
| PR               | Partielles Ansprechen (Partial Response)                                        |
| PT               | Preferred Terms nach MedDRA                                                     |
| Q1; Q3           | Erstes Quartil; drittes Quartil                                                 |
| QoL              | Lebensqualität (Quality of Life)                                                |
| RAF              | Rapidly Accelerated Fibrosarcoma                                                |
| RAS              | Rat Sarcoma-Protoonkogen                                                        |
| RCT              | Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)                |
| RD               | Risikodifferenz                                                                 |
| RECIST           | Response Evaluation Criteria in Solid Tumors                                    |
| RNA              | Ribonukleinsäure (Ribonucleic Acid)                                             |
| RR               | Relatives Risiko                                                                |



| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>                                                              |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------------|
| S95005           | Trifluridin/Tipiracil                                                         |
| SAP              | Statistischer Analyseplan                                                     |
| SAS              | Safety-Analysis-Set                                                           |
| SD               | Standardabweichung (Standard Deviation)                                       |
| SD               | Stabile Erkrankung (Stable Disease)                                           |
| SGB              | Sozialgesetzbuch                                                              |
| SGOT             | Serum Glutamat-Oxalacetat-Transaminase                                        |
| SGPT             | Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase                                           |
| SMQs             | Standardised MedDRA Queries                                                   |
| SOC              | System Organ Class nach MedDRA                                                |
| STE              | Surrogate Threshold Effects                                                   |
| STROBE           | Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology          |
| SUE              | Schwerwiegendes UE                                                            |
| TREND            | Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design               |
| TUDD             | Time Until Definitive Deterioration                                           |
| UE               | Unerwünschtes Ereignis                                                        |
| ULN              | Oberer Normwert (Upper Limit of Normal)                                       |
| VAS              | Visuelle Analogskala                                                          |
| VEGF             | Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (Vascular Endothelial Growth Factor) |
| WHO              | Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)                       |
| 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.

#### 4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

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 Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

#### 4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

*Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.*

##### **Fragestellung**

Gegenstand des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) in Kombination mit Bevacizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mKRK), die zuvor bereits zwei Krebstherapien erhalten haben (Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und/oder Anti-EGFR-Substanzen [VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor; EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor]) gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT).

In dieser Indikation hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) im Beratungsgespräch vom 09.03.2023 die Monotherapie mit Trifluridin/Tipiracil als zVT benannt. Der Bestimmung der zVT durch den G-BA wird gefolgt. Ziel des vorliegenden Dossiers ist demnach die Bewertung des Zusatznutzens von Trifluridin/Tipiracil in Kombination mit Bevacizumab gegenüber der zVT Trifluridin/Tipiracil hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse, basierend auf der aktuellen Studienlage.

##### **Datenquellen**

Zur Beantwortung der Fragestellung im vorliegenden Dossier sollten alle verfügbaren randomisierten kontrollierten Studien (RCT) im Anwendungsgebiet identifiziert werden. Als Datenquellen für die Identifikation von Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel dienten firmeninterne Datenbanken von Servier sowie systematische Recherchen in den in der Dossievorlage geforderten Literaturdatenbanken und Studienregistern. Eine systematische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken EMBASE (Excerpta Medica Database), MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online) und Cochrane – Central Register of Controlled Trials durchgeführt. Des Weiteren wurden die Studienregister ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR), International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) der Weltgesundheitsorganisation (WHO), Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency sowie des Arzneimittel-Informationssystems (AMice) durchsucht. Zudem wurde auf der Internetseite des G-BA nach relevanten Studien gesucht.

Als relevante RCT wurde die Phase-III-Studie SUNLIGHT in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

##### **Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**

Die prädefinierten Ein- und Ausschlusskriterien zur Identifikation von potenziell relevanten Studien mit Trifluridin/Tipiracil in Kombination mit Bevacizumab und der vom G-BA benannten zVT (Trifluridin/Tipiracil als Monotherapie) sind in Tabelle 4-2 dargestellt.

## Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Zur Bewertung der Aussagekraft der dieser Nutzenbewertung zugrundeliegenden Studie SUNLIGHT wurde das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene systematisch untersucht. Die in Anhang 4-F dargelegten Fragestellungen und Kriterien bildeten die Grundlage für die Bewertung des Verzerrungspotenzials. Gemäß Verfahrensordnung wurde das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft.

Die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogenen Endpunkte wurden als direkt patientenrelevant eingestuft (Abschnitt 4.2.5.2).

Zur Ableitung des Zusatznutzens wurden für alle Endpunkte Ereigniszeitanalysen verwendet, sofern diese berechenbar waren. Eine Ausnahme bildeten die binären Analysen zum Tumorsprechen. Für Ereigniszeitanalysen wurde das Hazard Ratio (HR) mit 95%-Konfidenzintervall (KI) sowie ein p-Wert angegeben. Mediane Überlebensdauern wurden inklusive 95%-KI dargestellt, wenn diese berechenbar waren. Die grafische Darstellung erfolgte anhand von Kaplan-Meier-Kurven. Aufgrund unterschiedlicher Behandlungsdauern zwischen den beiden Studienarmen wurden für die unerwünschten Ereignisse Ereigniszeitanalysen berechnet. Für kontinuierliche Endpunkte wird der Behandlungseffekt anhand der Differenz der Least-Squares (LS)-Mittelwerte, der Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert und der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert mit einem gemischten Modell für die Analyse wiederholter Messungen (MMRM) unter Verwendung aller Daten berechnet. Für dichotome Effektvariablen wurde das Odds Ratio (OR), das relative Risiko (RR) und die Risikodifferenz (RD) berechnet.

Die Subgruppen wurden hinsichtlich potenzieller Effektmodifikationen auf Basis von Interaktionstests untersucht. Eine Effektmodifikation lag vor, wenn das Ergebnis eines Interaktionstests einen p-Wert von  $<0,05$  aufzeigt. Bei Interaktionstests mit einem p-Wert  $<0,05$  wurden für den Endpunkt die Ergebnisse zur betreffenden Subgruppe präsentiert.

## Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Zur Ableitung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens von Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab gegenüber der zVT Trifluridin/Tipiracil wird die randomisierte, kontrollierte, multizentrische, internationale, offene Phase-III-Studie SUNLIGHT herangezogen. Mit der Studie SUNLIGHT liegt eine direkt vergleichende Studie mit dem Evidenzlevel Ib vor. Die Studie SUNLIGHT ist die erste Phase-III RCT, die bei mKRK-Patienten durchgeführt wurde, die zuvor größtenteils bereits zwei Krebstherapien erhalten haben, und sich gegen einen aktiven Komparator vergleicht. Rund 89% der in die Studie SUNLIGHT eingeschlossenen Patienten erfüllen die Kriterien der Zulassungspopulation. Daher wird die Gesamtpopulation (FAS, Full-Analysis-Set) der Studie für die Bewertung herangezogen. Um die Aussagekraft der SUNLIGHT-Daten und deren Übertragbarkeit auf die Zulassungspopulation zu unterstreichen, wird für den Endpunkt Gesamtüberleben eine zusätzliche Sensitivitätsanalyse dargestellt: die Teilpopulation der

Studie SUNLIGHT entsprechend der durch die Zulassung definierten Patientenpopulation (mFAS-Population, modified Full-Analysis-Set; siehe auch Tabelle 4-1).

Eine tabellarische Übersicht der Ergebnisse zur Gesamtpopulation sowie die Ableitung des Zusatznutzens entsprechend dem Vorgehen in den Allgemeinen Methoden des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2022) befinden sich in Tabelle 4-1.

Tabelle 4-1: Ausmaß des Zusatznutzens von Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab gegenüber Trifluridin/Tipiracil auf Endpunktebene (ITT-Population)

| Endpunkt                                                                                                  | Patienten mit Ereignis<br>n/N (%)         |                                         | Effektschätzer:<br>Trifluridin/Tipiracil<br>+Bevacizumab<br>versus<br>Trifluridin/Tipiracil<br>[95%-KI]<br>p-Wert | Wahrscheinlichkeit<br>und Ausmaß des<br>Zusatznutzens           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
|                                                                                                           | Median in Monaten [95%-KI] <sup>a</sup>   |                                         |                                                                                                                   |                                                                 |
|                                                                                                           | Trifluridin/Tipiracil<br>+Bevacizumab     | Trifluridin/Tipiracil                   |                                                                                                                   |                                                                 |
| Mortalität                                                                                                |                                           |                                         |                                                                                                                   |                                                                 |
| OS                                                                                                        | 148/246 (60,2)<br>10,78<br>[9,36; 11,83]  | 183/246 (74,4)<br>7,46<br>[6,34; 8,57]  | HR:<br>0,61 [0,49; 0,77],<br><0,0001                                                                              | Hinweis auf einen<br><b>erheblichen</b><br>Zusatznutzen         |
| OS (mFAS <sup>c</sup> )                                                                                   | 131/222 (59,01)<br>10,84<br>[9,56; 12,12] | 161/215 (74,88)<br>7,49<br>[6,34; 8,77] | HR:<br>0,61 [0,48; 0,77],<br><0,0001                                                                              |                                                                 |
| Mortalität/Morbidität                                                                                     |                                           |                                         |                                                                                                                   |                                                                 |
| PFS (Prüfarzt)                                                                                            | 206/246 (83,7)<br>5,55<br>[4,50; 5,88]    | 236/246 (95,9)<br>2,40<br>[2,07; 3,22]  | HR:<br>0,44 [0,36; 0,54],<br><0,0001                                                                              | Hinweis auf einen<br><b>erheblichen</b><br>Zusatznutzen         |
| Morbidität                                                                                                |                                           |                                         |                                                                                                                   |                                                                 |
| Tumoransprechen:<br>ORR                                                                                   | 15/246 (6,1)                              | 3/246 (1,2)                             | RR:<br>5,00<br>[1,47; 17,05]                                                                                      | Hinweis auf einen<br><b>erheblichen</b><br>Zusatznutzen         |
| Tumoransprechen:<br>DCR                                                                                   | 171/246 (69,5)                            | 103/246 (41,9)                          | RR:<br>1,66<br>[1,40; 1,97]                                                                                       |                                                                 |
| Gesundheitszustand (EQ-5D VAS); Zeit bis zur ersten Verschlechterung <sup>b</sup> um mindestens 15 Punkte |                                           |                                         |                                                                                                                   |                                                                 |
| EQ-5D VAS<br>(ohne Tod als<br>konkurrierendes<br>Ereignis)                                                | 85/246 (34,6)<br>NE<br>[8,08; NE]         | 87/246 (35,4)<br>7,82<br>[4,50; NE]     | HR:<br>0,70 [0,51; 0,95],<br>0,0227                                                                               | Kein Zusatznutzen                                               |
| EQ-5D VAS                                                                                                 | 133/246 (54,1)<br>6,11<br>[4,86; 8,15]    | 154/246 (62,6)<br>3,91<br>[3,19; 4,40]  | HR:<br>0,51 [0,40; 0,65],<br><0,0001                                                                              | Anhaltspunkt für<br>einen <b>beträchtlichen</b><br>Zusatznutzen |

| Endpunkt                                                                                                                                                         | Patienten mit Ereignis<br>n/N (%)        |                                        | Effektschätzer:<br>Trifluridin/Tipiracil<br>+Bevacizumab<br>versus<br>Trifluridin/Tipiracil<br>[95%-KI]<br>p-Wert | Wahrscheinlichkeit<br>und Ausmaß des<br>Zusatznutzens     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                  | Median in Monaten [95%-KI] <sup>a</sup>  |                                        |                                                                                                                   |                                                           |
|                                                                                                                                                                  | Trifluridin/Tipiracil<br>+Bevacizumab    | Trifluridin/Tipiracil                  |                                                                                                                   |                                                           |
| <b>Krankheitssymptomatik (Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30); Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung<sup>b</sup> um mindestens 10 Punkte</b> |                                          |                                        |                                                                                                                   |                                                           |
| Fatigue (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis)                                                                                                                  | 97/246 (39,4)<br>11,27<br>[8,08; 16,36]  | 110/246 (44,7)<br>4,70<br>[4,20; 7,88] | HR:<br>0,61 [0,46; 0,81],<br>0,0006                                                                               | Anhaltspunkt für einen <b>geringen</b> Zusatznutzen       |
| Fatigue                                                                                                                                                          | 140/246 (56,9)<br>6,70<br>[5,26; 8,34]   | 164/246 (66,7)<br>3,71<br>[3,19; 4,27] | HR:<br>0,53 [0,42; 0,67],<br><0,0001                                                                              | Anhaltspunkt für einen <b>beträchtlichen</b> Zusatznutzen |
| Übelkeit und Erbrechen (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis)                                                                                                   | 63/246 (25,6)<br>17,31<br>[12,25; NE]    | 65/246 (26,4)<br>NE<br>[8,08; NE]      | HR:<br>0,61 [0,42; 0,88],<br>0,0081                                                                               | Anhaltspunkt für einen <b>geringen</b> Zusatznutzen       |
| Übelkeit und Erbrechen                                                                                                                                           | 123/246 (50,0)<br>8,34<br>[7,06; 9,46]   | 141/246 (57,3)<br>4,73<br>[3,81; 6,04] | HR:<br>0,46 [0,36; 0,60],<br><0,0001                                                                              | Anhaltspunkt für einen <b>beträchtlichen</b> Zusatznutzen |
| Schmerz (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis)                                                                                                                  | 87/246 (35,4)<br>12,29<br>[9,86; 14,03]  | 97/246 (39,4)<br>6,57<br>[4,66; 8,80]  | HR:<br>0,59 [0,43; 0,80],<br>0,0006                                                                               | Anhaltspunkt für einen <b>geringen</b> Zusatznutzen       |
| Schmerz                                                                                                                                                          | 136/246 (55,3)<br>7,16<br>[5,98; 8,84]   | 166/246 (67,5)<br>4,14<br>[3,19; 4,66] | HR:<br>0,47 [0,37; 0,60],<br><0,0001                                                                              | Anhaltspunkt für einen <b>beträchtlichen</b> Zusatznutzen |
| Dyspnoe (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis)                                                                                                                  | 41/246 (16,7)<br>17,31<br>[17,31; NE]    | 60/246 (24,4)<br>12,42<br>[9,17; NE]   | HR:<br>0,42 [0,28; 0,64],<br><0,0001                                                                              | Anhaltspunkt für einen <b>beträchtlichen</b> Zusatznutzen |
| Dyspnoe                                                                                                                                                          | 103/246 (41,9)<br>8,97<br>[8,15; 10,94]  | 139/246 (56,5)<br>5,16<br>[4,27; 6,24] | HR:<br>0,41 [0,31; 0,54],<br><0,0001                                                                              | Anhaltspunkt für einen <b>beträchtlichen</b> Zusatznutzen |
| Schlaflosigkeit (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis)                                                                                                          | 46/246 (18,7)<br>17,58<br>[13,21; 17,58] | 55/246 (22,4)<br>12,42<br>[12,42; NE]  | HR:<br>0,51 [0,34; 0,78],<br>0,0016                                                                               | Anhaltspunkt für einen <b>beträchtlichen</b> Zusatznutzen |
| Schlaflosigkeit                                                                                                                                                  | 109/246 (44,3)<br>9,00<br>[8,34; 11,30]  | 134/246 (54,5)<br>5,06<br>[4,07; 6,24] | HR:<br>0,42 [0,32; 0,55],<br><0,0001                                                                              | Anhaltspunkt für einen <b>beträchtlichen</b> Zusatznutzen |
| Appetitlosigkeit (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis)                                                                                                         | 83/246 (33,7)<br>12,65<br>[11,10; NE]    | 77/246 (31,3)<br>NE<br>[6,47; NE]      | HR:<br>0,76 [0,55; 1,05],<br>0,0911                                                                               | Kein Zusatznutzen                                         |

| Endpunkt                                                                                                                                                                                               | Patienten mit Ereignis<br>n/N (%)        |                                        | Effektschätzer:<br>Trifluridin/Tipiracil<br>+Bevacizumab<br>versus<br>Trifluridin/Tipiracil<br>[95%-KI]<br>p-Wert | Wahrscheinlichkeit<br>und Ausmaß des<br>Zusatznutzens           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                        | Trifluridin/Tipiracil<br>+Bevacizumab    | Trifluridin/Tipiracil                  |                                                                                                                   |                                                                 |
| Appetitlosigkeit                                                                                                                                                                                       | 129/246 (52,4)<br>7,42<br>[5,88; 9,46]   | 148/246 (60,2)<br>4,40<br>[3,71; 4,93] | HR:<br>0,51 [0,39; 0,65],<br><0,0001                                                                              | Anhaltspunkt für<br>einen <b>beträchtlichen</b><br>Zusatznutzen |
| Verstopfung (ohne<br>Tod als<br>konkurrierendes<br>Ereignis)                                                                                                                                           | 48/246 (19,5)<br>NE<br>[14,03; NE]       | 47/246 (19,1)<br>NE<br>[10,64; NE]     | HR:<br>0,75 [0,50; 1,14],<br>0,1811                                                                               | Kein Zusatznutzen                                               |
| Verstopfung                                                                                                                                                                                            | 113/246 (45,9)<br>8,57<br>[6,96; 9,95]   | 133/246 (54,1)<br>5,19<br>[4,40; 6,04] | HR:<br>0,49 [0,37; 0,63],<br><0,0001                                                                              | Anhaltspunkt für<br>einen <b>beträchtlichen</b><br>Zusatznutzen |
| Diarrhö (ohne Tod als<br>konkurrierendes<br>Ereignis)                                                                                                                                                  | 43/246 (17,5)<br>NE<br>[15,44; NE]       | 45/246 (18,3)<br>NE<br>[9,17; NE]      | HR:<br>0,66 [0,42; 1,01],<br>0,0559                                                                               | Kein Zusatznutzen                                               |
| Diarrhö                                                                                                                                                                                                | 108/246 (43,9)<br>9,36<br>[8,25; 11,24]  | 136/246 (55,3)<br>4,93<br>[4,34; 5,88] | HR:<br>0,42 [0,32; 0,55],<br><0,0001                                                                              | Anhaltspunkt für<br>einen <b>beträchtlichen</b><br>Zusatznutzen |
| Finanzielle<br>Schwierigkeiten<br>(ohne Tod als<br>konkurrierendes<br>Ereignis)                                                                                                                        | 41/246 (16,7)<br>NE<br>[NE; NE]          | 34/246 (13,8)<br>NE<br>[NE; NE]        | HR:<br>0,96 [0,60; 1,53],<br>0,8495                                                                               | Kein Zusatznutzen                                               |
| Finanzielle<br>Schwierigkeiten                                                                                                                                                                         | 107/246 (43,5)<br>8,97<br>[7,82; 11,27]  | 130/246 (52,8)<br>5,75<br>[4,73; 6,47] | HR:<br>0,49 [0,37; 0,64],<br><0,0001                                                                              | Anhaltspunkt für<br>einen <b>beträchtlichen</b><br>Zusatznutzen |
| <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>                                                                                                                                                              |                                          |                                        |                                                                                                                   |                                                                 |
| <b><i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30);<br/>Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung<sup>b</sup> um mindestens 10 Punkte</i></b> |                                          |                                        |                                                                                                                   |                                                                 |
| Globaler<br>Gesundheitsstatus<br>(ohne Tod als<br>konkurrierendes<br>Ereignis)                                                                                                                         | 78/246 (31,7)<br>12,81<br>[11,33; 15,51] | 89/246 (36,2)<br>7,72<br>[5,81; 9,69]  | HR:<br>0,56 [0,40; 0,77],<br>0,0004                                                                               | Anhaltspunkt für<br>einen <b>beträchtlichen</b><br>Zusatznutzen |
| Globaler<br>Gesundheitsstatus                                                                                                                                                                          | 131/246 (53,3)<br>8,34<br>[6,70; 9,46]   | 150/246 (61,0)<br>4,27<br>[3,81; 4,93] | HR:<br>0,47 [0,37; 0,61],<br><0,0001                                                                              | Anhaltspunkt für<br>einen <b>erheblichen</b><br>Zusatznutzen    |
| Körperliche<br>Funktion (ohne<br>Tod als<br>konkurrierendes<br>Ereignis)                                                                                                                               | 74/246 (30,1)<br>13,21<br>[11,07; 17,58] | 95/246 (38,6)<br>7,88<br>[5,29; 9,69]  | HR:<br>0,47 [0,34; 0,65],<br><0,0001                                                                              | Anhaltspunkt für<br>einen <b>erheblichen</b><br>Zusatznutzen    |



| Endpunkt                                                                | Patienten mit Ereignis<br>n/N (%)       |                                        | Effektschätzer:<br>Trifluridin/Tipiracil<br>+Bevacizumab<br>versus<br>Trifluridin/Tipiracil<br>[95%-KI]<br>p-Wert | Wahrscheinlichkeit<br>und Ausmaß des<br>Zusatznutzens           |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
|                                                                         | Trifluridin/Tipiracil<br>+Bevacizumab   | Trifluridin/Tipiracil                  |                                                                                                                   |                                                                 |
| Körperliche Funktion                                                    | 123/246 (50,0)<br>8,34<br>[7,16; 10,25] | 156/246 (63,4)<br>4,14<br>[3,68; 5,06] | HR:<br>0,42 [0,32; 0,54],<br><0,0001                                                                              | Anhaltspunkt für<br>einen <b>erheblichen</b><br>Zusatznutzen    |
| Rollenfunktion<br>(ohne Tod als<br>konkurrierendes<br>Ereignis)         | 87/246 (35,4)<br>12,25<br>[8,31; 15,44] | 94/246 (38,2)<br>7,85<br>[5,65; 9,17]  | HR:<br>0,61 [0,45; 0,84],<br>0,0019                                                                               | Anhaltspunkt für<br>einen <b>beträchtlichen</b><br>Zusatznutzen |
| Rollenfunktion                                                          | 133/246 (54,1)<br>6,93<br>[5,88; 8,34]  | 156/246 (63,4)<br>4,27<br>[3,71; 4,70] | HR:<br>0,50 [0,39; 0,64],<br><0,0001                                                                              | Anhaltspunkt für<br>einen <b>erheblichen</b><br>Zusatznutzen    |
| Emotionale<br>Funktion (ohne<br>Tod als<br>konkurrierendes<br>Ereignis) | 52/246 (21,1)<br>NE<br>[13,53; NE]      | 53/246 (21,5)<br>NE<br>[10,64; NE]     | HR:<br>0,67 [0,45; 1,00],<br>0,0479                                                                               | Kein Zusatznutzen                                               |
| Emotionale<br>Funktion                                                  | 111/246 (45,1)<br>8,87<br>[7,88; 11,27] | 133/246 (54,1)<br>5,55<br>[4,40; 6,24] | HR:<br>0,45 [0,35; 0,60],<br><0,0001                                                                              | Anhaltspunkt für<br>einen <b>erheblichen</b><br>Zusatznutzen    |
| Kognitive<br>Funktion (ohne<br>Tod als<br>konkurrierendes<br>Ereignis)  | 57/246 (23,2)<br>NE<br>[12,25; NE]      | 58/246 (23,6)<br>NE<br>[9,46; NE]      | HR:<br>0,65 [0,45; 0,96],<br>0,0290                                                                               | Anhaltspunkt für<br>einen <b>geringen</b><br>Zusatznutzen       |
| Kognitive<br>Funktion                                                   | 117/246 (47,6)<br>8,34<br>[6,96; 10,41] | 138/246 (56,1)<br>4,63<br>[3,81; 5,16] | HR:<br>0,46 [0,36; 0,60],<br><0,0001                                                                              | Anhaltspunkt für<br>einen <b>erheblichen</b><br>Zusatznutzen    |
| Soziale Funktion<br>(ohne Tod als<br>konkurrierendes<br>Ereignis)       | 71/246 (28,9)<br>NE<br>[11,30; NE]      | 71/246 (28,9)<br>NE<br>[7,95; NE]      | HR:<br>0,67 [0,48; 0,95],<br>0,0249                                                                               | Anhaltspunkt für<br>einen <b>geringen</b><br>Zusatznutzen       |
| Soziale Funktion                                                        | 122/246 (49,6)<br>8,34<br>[6,90; 9,36]  | 141/246 (57,3)<br>4,63<br>[4,04; 5,55] | HR:<br>0,49 [0,38; 0,63],<br><0,0001                                                                              | Anhaltspunkt für<br>einen <b>erheblichen</b><br>Zusatznutzen    |
| <b>Nebenwirkungen</b>                                                   |                                         |                                        |                                                                                                                   |                                                                 |
| <b>Gesamtraten UE</b>                                                   |                                         |                                        |                                                                                                                   |                                                                 |
| UE                                                                      | 241/246 (98,0)<br>0,46<br>[0,33; 0,49]  | 241/246 (98,0)<br>0,46<br>[0,39; 0,49] | HR:<br>0,93 [0,77; 1,12],<br>0,4555                                                                               | Kein Zusatznutzen                                               |
| SUE                                                                     | 61/246 (24,8)<br>NE<br>[12,91; NE]      | 77/246 (31,3)<br>8,74<br>[5,75; NE]    | HR:<br>0,51 [0,36; 0,72],<br>0,0001                                                                               | Hinweis auf einen<br><b>erheblichen</b><br>Zusatznutzen         |

| Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Patienten mit Ereignis<br>n/N (%)      |                                        | Effektschätzer:<br>Trifluridin/Tipiracil<br>+Bevacizumab<br>versus<br>Trifluridin/Tipiracil<br>[95%-KI]<br>p-Wert | Wahrscheinlichkeit<br>und Ausmaß des<br>Zusatznutzens |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Trifluridin/Tipiracil<br>+Bevacizumab  | Trifluridin/Tipiracil                  |                                                                                                                   |                                                       |
| Schwere UE<br>(CTCAE-Grad<br>≥3)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 154/246 (62,6)<br>3,02<br>[2,56; 4,14] | 156/246 (63,4)<br>2,10<br>[1,91; 2,79] | HR:<br>0,74 [0,59; 0,93],<br>0,0096                                                                               | Hinweis auf einen<br><b>geringen</b><br>Zusatznutzen  |
| UE, die zum<br>Therapieabbruch<br>führten                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 36/246 (14,6)<br>NE<br>[NE; NE]        | 31/246 (12,6)<br>NE<br>[11,70; NE]     | HR:<br>0,75 [0,46; 1,24],<br>0,2678                                                                               | Kein Zusatznutzen                                     |
| <p>a: Der Median in Monaten wird nur für Ereigniszeitanalysen berichtet.</p> <p>b: Zur Ableitung des Zusatznutzens wird als primäre Analyse das Modell ohne Tod als konkurrierendes Ereignis herangezogen, da die Analysen mit Tod als konkurrierendem Ereignis deutlich durch die sehr guten Ergebnisse des Gesamtüberlebens beeinflusst werden.</p> <p>c: In den Analysen der mFAS-Population wurde die Teilpopulation der Studie SUNLIGHT entsprechend der durch die Zulassung definierten Patientenpopulation ausgewertet und folgende Patienten ausgeschlossen: Patienten, die lediglich eine oder mehr als 2 Vortherapien hatten UND Patienten, die weitere relevante Ein- oder Ausschlusskriterien nicht erfüllten (siehe Abschnitt 4.2.5.4).</p> <p>Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |                                        |                                        |                                                                                                                   |                                                       |

## Mortalität

### Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben war primärer Endpunkt der Studie SUNLIGHT. Es wird für den Nachweis des klinischen Nutzens einer Therapie als Goldstandard angesehen (Pazdur, 2008; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2011) und daher auch von Zulassungsbehörden als primärer Endpunkt in onkologischen Studien empfohlen (European Medicines Agency (EMA), 2019).

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergab sich ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil zugunsten von Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab gegenüber Trifluridin/Tipiracil (HR [95%-KI]: 0,61 [0,49; 0,77],  $p < 0,0001$ ). Das Risiko zu versterben war für die Patienten im Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab-Arm um 39% niedriger als im Trifluridin/Tipiracil-Arm.

Unter der Kombinationstherapie Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab wurde das mediane Gesamtüberleben auf insgesamt 10,78 Monate verlängert. Im Vergleichsarm Trifluridin/Tipiracil-Monotherapie betrug das mediane Gesamtüberleben 7,46 Monate. Im Vergleich bedeutet dies eine erhebliche, klinisch relevante Verlängerung der medianen Überlebenszeit durch die Kombinationstherapie um 3,32 Monate, was einem Zugewinn von 45% entspricht. Bei mehrfach vorbehandelten Patienten mit mKRK stellt dies eine mit bisherigen Therapien nicht erreichte, erhebliche Verbesserung dar (Bekaii-Saab et al., 2019).

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

Die Behandlungsoptionen für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet sind seit Jahren weitgehend unverändert und es besteht ein großer therapeutischer Bedarf an verbesserten Therapieoptionen, welche den therapeutischen Bedarf über die wenigen bestehenden Therapiemöglichkeiten hinaus decken (siehe auch Modul 3 A). Durch die Kombination von Trifluridin/Tipiracil mit dem Wirkstoff Bevacizumab eröffnet sich eine neue therapeutische Option für die Betroffenen. In Anbetracht des fortgeschrittenen Erkrankungsstadiums stellt die gezeigte Verlängerung der medianen Überlebensdauer durch Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens von erheblichem Ausmaß dar.

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

### ***Mortalität/Morbidität***

#### ***Progressionsfreies Überleben***

Das progressionsfreie Überleben war ein sekundärer Endpunkt der Studie SUNLIGHT. Die Progression des Tumors hat in der Regel eine Verkürzung des Gesamtüberlebens, eine Verschlechterung des Befindens und eine Beeinträchtigung der Lebensqualität zur Folge (Buyse et al., 2007; Siena et al., 2007; Thong et al., 2009; Sidhu et al., 2013).

Für das progressionsfreie Überleben war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikant zugunsten von Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab (HR [95%-KI]: 0,44 [0,36; 0,54],  $p < 0,0001$ ) gegenüber Trifluridin/Tipiracil. Dies entspricht einer Risikoreduktion für das Fortschreiten der Erkrankung oder Tod um 56% unter Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab. Die Zeit bis zu klinischer Progression oder Tod lag im Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab-Arm im Median bei 5,55 Monaten und im Trifluridin/Tipiracil-Arm bei 2,40 Monaten. Die progressionsfreie Zeit wurde somit durch die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab im Vergleich zu Trifluridin/Tipiracil im Median um 3,15 Monate verlängert und damit mehr als verdoppelt.

Für Patienten stellt vor allem die Angst vor einer Krankheitsprogression einen wichtigen und patientenrelevanten Faktor dar, der mit einer starken psychologischen Belastung verbunden ist. Das Hinauszögern eines Progresses ist daher von hoher Relevanz für diese Patienten. Durch die Therapie mit Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab wird das progressionsfreie Überleben

statistisch signifikant und klinisch relevant verbessert. Das Risiko für einen Progress oder Tod wird durch Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab um mehr als die Hälfte reduziert und die Zeit bis zum Progress oder Tod deutlich hinausgezögert. Die Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben stellen eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen von erheblichem Ausmaß dar und bekräftigen auch den erheblichen Vorteil, der sich im Endpunkt Gesamtüberleben für die Therapie mit Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab ergibt.

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

### ***Morbidität***

#### *Tumoransprechen (DCR und ORR)*

Zur Bewertung des Tumoransprechens werden die Krankheitskontrollrate (DCR) und die Gesamtansprechrate (ORR) herangezogen. Das Anwendungsgebiet von Trifluridin/Tipiracil in Kombination mit Bevacizumab umfasst Patienten, bei denen bereits zwei vorangegangene systemische Therapien versagt haben, weshalb vor allem in dieser Therapiesituation eine Stabilisierung der Erkrankung von hoher Relevanz für die Patienten ist. Für die DCR und ORR ist ein direkter Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben gezeigt worden (Buyse et al., 2000; Tang et al., 2007), ebenso wie ein Zusammenhang mit der Lebensqualität (Victorson et al., 2006).

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

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

Eine bestehende Symptomatik kann sich durch das Ansprechen auf die Therapie bessern oder stabilisieren und eine Verschlechterung der Symptomatik hinausgezögert werden. Analysen zeigen, dass sich der positive Einfluss auf die Symptomlast auch in einer Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität widerspiegelt (Victorson et al., 2006). Die diesbezüglich in der Studie SUNLIGHT erzielten Ergebnisse (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.6 und nachfolgend) bestätigen diese Annahme eindeutig. Die Ergebnisse für das Tumoransprechen zeigen für die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen von erheblichem Ausmaß gegenüber der zVT.

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

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

Die patientenberichtete Morbidität wurde in der Studie SUNLIGHT mittels der visuellen Analogskala des EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogens (EQ-5D VAS) und des Fragebogens EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelsymptome) erhoben. In fortgeschrittenen Stadien des kolorektalen Karzinoms (KRK) können die Patienten durch Krankheitssymptome in ihrer Lebensqualität zunehmend beeinträchtigt werden (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019b; DGHO, 2022b). Die Reduktion von tumorassoziierten Symptomen stellt ein wichtiges Ziel der Behandlung von Patienten mit mKRK dar (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019a), um die Beschwerden und Belastungen im täglichen Leben der Patienten zu lindern.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Die EQ-5D VAS ist ein Instrument zur Selbsteinschätzung des gegenwärtigen Gesundheitszustands eines Patienten. IQWiG und G-BA haben die EQ-5D VAS in einer Reihe von Nutzenbewertungsverfahren zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis) (HR [95%-KI]: 0,70 [0,51; 0,95];  $p < 0,0227$ ) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten des Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab-Arms. Die obere Grenze des Konfidenzintervalls erlaubt jedoch gemäß der vom IQWiG vorgeschlagenen Schwellenwerte für nicht schwerwiegende Symptome keine Ableitung eines Zusatznutzens.

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

Krankheitssymptomatik (Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30)

Der EORTC QLQ-C30 ist ein patientenberichtetes validiertes Instrument zur Erfassung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit Krebs, die aktuell eine onkologische Therapie erhalten (Aaronson et al., 1993). Für die Krankheitssymptomatik werden die in der Studie SUNLIGHT erhobenen Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30 betrachtet.

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

Die Reduktion von bzw. das Verzögern der Verschlechterung von tumorassoziierten Symptomen stellt eines der Haupttherapieziele bei der palliativen Behandlung von Patienten mit mKRK dar. Durch die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab zeigte sich

insgesamt ein signifikanter Vorteil bezüglich der Krankheitssymptomatik, der eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer Verringerung nicht schwerwiegender Symptome darstellt.

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

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

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie SUNLIGHT anhand des patientenberichteten Fragebogens EORTC QLQ-C30 erhoben, für das vorliegende Dossier werden der globale Gesundheitsstatus und die Funktionsskalen betrachtet. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität stellt grundsätzlich einen patientenrelevanten Endpunkt dar (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2022; Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023c).

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

Der Erhalt der Lebensqualität stellt eines der Haupttherapieziele bei der palliativen Behandlung von Patienten mit mKRK dar. Durch die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab zeigte sich insgesamt ein deutlicher Vorteil in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens von beträchtlichem Ausmaß im Sinne einer für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung darstellt.

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

### ***Nebenwirkungen***

Unerwünschte Nebenwirkungen einer Therapie können die Patienten physisch und psychisch belasten und somit zu einer Verschlechterung der Lebensqualität führen. Die Auswahl der Therapiestrategie erfolgt im palliativen Setting des mKRK mitunter anhand der Toxizität der Präparate, da neben der Verlängerung des Gesamtüberlebens und tumorbedingte Symptome auch das Allgemeinbefinden und die Fähigkeit zur Bewältigung von Alltagsaktivitäten im Vordergrund stehen (AQUA GmbH, 2011; Bayerische Krebsgesellschaft, 2019; DGHO, 2022a; DGHO, 2022b). In der Studie SUNLIGHT wurden die Anteile an Patienten mit mindestens einem Ereignis je Behandlungsgruppe erhoben. Aufgrund unterschiedlich langer Beobachtungsdauern in Interventions- und Vergleichsgruppe wurden für die Nutzenbewertung post hoc Ereigniszeitanalysen durchgeführt. Die Betrachtung des Zusatznutzens oder geringeren Nutzens der Therapie beruht auf Auswertungen, bei denen auch Ereignisse

eingeschlossen sind, die auf die Grunderkrankung zurückzuführen sein könnten. In dieser Indikation kann jedoch kaum differenziert werden, ob unerwünschte Ereignisse auf die Grunderkrankung oder auf die Therapie zurückzuführen sind. Die Endpunkte zu den unerwünschten Ereignissen gelten daher als Mischung aus Progression/Symptomatik und Nebenwirkungen.

Für die Kombinationstherapie ergaben sich Vorteile hinsichtlich der SUE (HR [95%-KI]: 0,51 [0,36; 0,72],  $p=0,0001$ ) sowie der schweren UE mit CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events)-Grad  $\geq 3$  (HR [95%-KI]: 0,74 [0,59; 0,93],  $p=0,0096$ ) gegenüber der zVT; bei der Gesamtrate der UE und den Therapieabbrüchen aufgrund eines UE zeigte sich kein Unterschied zwischen Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab und der zVT. Zum UE-Management wurden für beide Präparate Dosisverzögerungen und im Falle von Trifluridin/Tipiracil auch Dosisreduktionen genutzt, was wiederum auf das insgesamt gute Verträglichkeitsprofil hindeutet. Hinsichtlich der System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT) waren für die Therapie mit Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab sowohl Vor- als auch Nachteile zu beobachten, wobei auch hier die Vorteile zugunsten der Kombinationstherapie überwogen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.7.2).

Insgesamt ist die beobachtete Verträglichkeit der Kombination von Trifluridin/Tipiracil mit Bevacizumab konsistent zum erwarteten Profil. Es traten keine Nebenwirkungen auf, welche nicht bereits durch den vorherigen Einsatz der jeweiligen Einzelsubstanzen bekannt waren. Trifluridin/Tipiracil weist insgesamt ein mittlerweile gut untersuchtes, vorhersehbares sowie kontrollierbares Sicherheitsprofil auf. Auftretende UE können in der Praxis meist durch Dosisanpassungen, Therapiepausen oder durch Begleitmedikation behandelt werden.

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

### **Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

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

In der Studie SUNLIGHT führte die Kombination Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab zu einer erheblichen Verlängerung der medianen Überlebensdauer um 3,32 Monate und damit zu einer nachhaltigen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens. Auch hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens konnte mit Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab eine große Verbesserung gegenüber der zVT erzielt

werden, indem die Zeit bis zum Progress oder Tod um mehr als das Doppelte verlängert wurde. Weiterhin werden diese positiven Ergebnisse durch die Vorteile beim Tumoransprechen, insbesondere der Krankheitskontrollrate, unterstützt. Trotz des fortgeschrittenen Tumorstadiums konnte bei zwei Drittel der Patienten durch die Therapie mit Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab eine Kontrolle der Erkrankung erreicht werden. Zusätzlich zeigten sich in der Studie SUNLIGHT bei der patientenberichteten Morbidität statistisch signifikante Vorteile für die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab gegenüber der zVT, die für alle Symptomskalen und einige der Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30 bestanden und insgesamt einen Zusatznutzen zeigen. Die in der Gesamtschau erheblichen Vorteile bei der Wirksamkeit sind insbesondere vor dem Hintergrund der palliativen Behandlungssituation zu sehen, in der eine Heilung nicht mehr möglich ist.

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

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

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

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



## 4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

### 4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

*Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

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 KRK ist in Deutschland die zweithäufigste Krebsform bei Frauen und die dritthäufigste Krebsform bei Männern. Jährlich versterben in Deutschland ca. 25.000 Patienten an den Folgen des Darmkrebses (Robert Koch-Institut (RKI), 2021). Seit etwa 2003 sind die altersstandardisierten Erkrankungsraten bei Frauen und Männern rückläufig, auch die altersstandardisierten Sterberaten sind in den letzten zehn Jahren bei beiden Geschlechtern gesunken (Robert Koch-Institut (RKI), 2021). Viele Karzinome werden erst in einem relativ späten Stadium diagnostiziert, ca. 20% sogar erst im weit fortgeschrittenen Stadium IV, in dem sich bereits Fernmetastasen gebildet haben (Robert Koch-Institut (RKI), 2021). Die Mehrheit der Patienten im metastasierten Krankheitsstadium kommt für eine potenziell kurative Resektion nicht in Frage, so dass hier die Therapie eine palliative Zielsetzung verfolgt (DGHO, 2022a; DGHO, 2022b).

In der palliativen Behandlungssituation sind neben zielgerichteten Therapien verschiedene Kombinations-Chemotherapie-Regime verfügbar. Diese basieren auf 5-Fluorouracil mit

Folinsäure [oder Capecitabin] in Kombination mit Oxaliplatin (FOLFOX [bzw. XELOX]) oder Irinotecan (FOLFIRI [bzw. XELIRI]). Auch die Dreifachkombination (Triplet) aus einem Fluoropyrimidin mit Irinotecan und Oxaliplatin kann gegeben werden. Diese Chemotherapien werden in der Regel mit einer Anti-EGFR-Therapie (Cetuximab, Panitumumab) oder einer Anti-VEGF-Therapie (Bevacizumab, Aflibercept, Ramucirumab) kombiniert (DGHO, 2022a; DGHO, 2022b).

Eine steigende Anzahl an mKRR erkrankten Patienten können drei oder mehr Therapielinien erhalten (Bekaii-Saab et al., 2019). Gemäß der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinischen Onkologie e. V. (DGHO) stehen für Patienten mit entsprechend vorbehandeltem mKRR seit 2016 Trifluridin/Tipiracil und Regorafenib als zugelassene Behandlungsoptionen zur Verfügung (DGHO, 2022a; DGHO, 2022b; Bayer AG, 2023; Servier Deutschland GmbH, 2023). Seit der Marktrücknahme von Regorafenib im Jahr 2016 (DGHO, 2016), ist Trifluridin/Tipiracil daher in Deutschland als Standardtherapie in dieser Behandlungssituation zu betrachten. Die Behandlungsoptionen für Patienten und Ärzte sind daher seit Jahren unverändert und es besteht noch immer ein großer therapeutischer Bedarf an neuen und verbesserten Therapieoptionen für Patienten mit vorbehandeltem mKRR, welche den therapeutischen Bedarf über die bestehende Therapiemöglichkeit hinaus decken. 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 mKRR, 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, Ansprechrates, 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 noch nicht vorliegenden Zulassung bei der Europäischen Kommission, unterstreicht den Wert dieser neuen Therapieoption für die Patienten der Zielpopulation.

Gegenstand des vorliegenden Dossiers ist die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) in Kombination mit Bevacizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mKRR, die zuvor bereits zwei Krebstherapien erhalten haben (Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und/oder Anti-EGFR-Substanzen) gegenüber der zVT der Zulassungsstudie.

**Patientenpopulation**

Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) wird angewendet in Kombination mit Bevacizumab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mKRR, die zuvor bereits zwei Krebstherapien erhalten haben. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und/oder Anti-EGFR-Substanzen (Servier Deutschland GmbH, 2023).

**Intervention**

Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) ist ein Kombinationspräparat der Substanzen Trifluridin und Tipiracil im molaren Verhältnis von 1:0,5. Trifluridin ist der antineoplastische Wirkstoff in Lonsurf® und wird bei der Zellteilung anstelle des Nukleosids Thymidin in die DNA (Desoxyribonukleinsäure) eingebaut. Tipiracil hemmt den Abbau von Trifluridin und erhält damit die therapeutisch wirksame Konzentration von Trifluridin aufrecht.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet wird Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) in Kombination mit Bevacizumab verabreicht.

Die empfohlene Anfangsdosis Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) bei Erwachsenen in Kombination mit Bevacizumab beträgt 35 mg/m<sup>2</sup>/Dosis zweimal täglich oral an Tag 1-5 und Tag 8-12 von jedem 28-Tagezyklus, solange ein Nutzen beobachtet wird, es zu einem Krankheitsprogress kommt oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität. Die Dosis wird anhand der Körperoberfläche berechnet. Die Dosis darf 80 mg/Dosis nicht überschreiten. Wenn eine Dosis versäumt oder ausgelassen wurde, darf der Patient die versäumte Dosis nicht nachholen. Bei Verwendung von Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) in Kombination mit Bevacizumab zur Behandlung von mKRR beträgt die Dosis von Bevacizumab 5 mg/kg Körpergewicht einmal alle zwei Wochen. Die Fachinformation von Bevacizumab ist dabei zu beachten (Servier Deutschland GmbH, 2023).

**Vergleichstherapie**

Entsprechend dem Beratungsgespräch mit dem G-BA am 09.03.2023 ist im vorliegenden Anwendungsgebiet die zVT Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) als Monotherapie (siehe auch Modul 3 A, Abschnitt 3.1) (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023a).

Die empfohlene Anfangsdosis Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) bei Erwachsenen als Monotherapie beträgt 35 mg/m<sup>2</sup>/Dosis zweimal täglich oral an Tag 1-5 und Tag 8-12 von jedem 28-Tagezyklus, solange ein Nutzen beobachtet wird, es zu einem Krankheitsprogress kommt oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität. Die Dosis wird anhand der Körperoberfläche berechnet. Die Dosis darf 80 mg/Dosis nicht überschreiten. Wenn eine Dosis versäumt oder ausgelassen wurde, darf der Patient die versäumte Dosis nicht nachholen (Servier Deutschland GmbH, 2023).

**Endpunkte**

Die Bewertung erfolgt anhand folgender patientenrelevanter Endpunkte:

***Mortalität***

- Gesamtüberleben

***Mortalität/Morbidität***

- Progressionsfreies Überleben

***Morbidität***

- Tumoransprechen
  - Gesamtansprechrate
  - Krankheitskontrollrate
- Gesundheitszustand
  - EQ-5D VAS
- Krankheitssymptomatik
  - EORTC-QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelsymptome)

***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

- EORTC-QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus)

***Nebenwirkungen***

- Unerwünschte Ereignisse

**Studientypen**

Die Nutzenbewertung erfolgt anhand von RCT, da diese mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind. Für Endpunkte, die nicht im Rahmen einer RCT erhoben wurden (Krankheitssymptomatik, Gesundheitsbezogene Lebensqualität), erfolgt eine Nutzenbewertung anhand einer nicht-randomisierten vergleichenden Studie.

**4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung**

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

*Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.*

Es wird zunächst nach RCT im Anwendungsgebiet von Trifluridin/Tipiracil in Kombination mit Bevacizumab gesucht, da diese mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind, und mit den in Tabelle 4-2 vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert.

Die Einschlusskriterien zur Population und zur Intervention ergeben sich dabei aus der Fachinformation für Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) (Servier Deutschland GmbH, 2023).

Die Vergleichstherapie ist entsprechend der Festlegung des G-BA Trifluridin/Tipiracil als Monotherapie (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023a).

Die genannten Endpunkte stellen in der Indikation mKRK etablierte patientenrelevante Endpunkte dar. Zur Begründung der Patientenrelevanz der Endpunkte im Einzelnen siehe Abschnitt 4.2.5.2.

Da die Behandlung gemäß Fachinformation so lange fortgesetzt wird, wie sie Wirkung zeigt, es zu keinem Krankheitsprogress kommt oder keine inakzeptable Toxizität mit sich bringt und nicht auf Wunsch des Patienten beendet wird (Servier Deutschland GmbH, 2023), ist die Behandlungsdauer patientenindividuell. Eine Einschränkung hinsichtlich der Studiendauer wird daher nicht vorgenommen.

Es werden Studien eingeschlossen, deren Ergebnisse in Vollpublikationen, Studienberichten oder Registereinträgen berichtet werden. Ergebnisse in Kongressabstracts, Postern o. ä. haben meist vorläufigen Charakter, unterliegen keinem Peer Review und sind oft unvollständig. Diese Publikationstypen werden daher ausgeschlossen.

Tabelle 4-2: Prädefinierte Ein- und Ausschlusskriterien für RCT zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen

|                   | <b>Einschlusskriterien</b>                                                                        | <b>Ausschlusskriterien</b>                                                                          | <b>Ausschlussgrund</b> |
|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| <b>Population</b> | Erwachsene Patienten mit mKRK, die zuvor bereits zwei Krebstherapien <sup>a</sup> erhalten haben. | Patienten <18 Jahre;<br>Patienten mit anderen Erkrankungen<br>Patienten mit <2 oder >2 Vortherapien | A1 andere Population   |

|                            | <b>Einschlusskriterien</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <b>Ausschlusskriterien</b>                                        | <b>Ausschlussgrund</b>       |
|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| <b>Intervention</b>        | <p>Trifluridin/Tipiracil in Kombination mit Bevacizumab</p> <p><u>Dosierung Trifluridin/Tipiracil:</u><br/>35 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche; zweimal täglich oral an Tag 1-5 und Tag 8-12 eines 28-tägigen Behandlungszyklus</p> <p><u>Dosierung Bevacizumab:</u><br/>5 mg/kg Körperoberfläche, als intravenöse Infusion einmal an Tag 1 und Tag 15 eines 28-tägigen Behandlungszyklus</p> <p>Die Behandlung erfolgt solange ein Nutzen beobachtet wird, es zu einem Krankheitsprogress kommt oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität.</p>                                                                                                                                     | Andere Therapien;<br>Andere Behandlungsschemata                   | A2 andere Intervention       |
| <b>Vergleichs-therapie</b> | Monotherapie mit Trifluridin/Tipiracil, nach oben genanntem Behandlungsschema                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Andere Therapien;<br>Andere Behandlungsschemata                   | A3 andere Vergleichstherapie |
| <b>Endpunkte</b>           | <p>Mindestens einer der folgenden patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Gesamtüberleben</li> </ul> </li> <li>• Mortalität/Morbidität <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Progressionsfreies Überleben</li> </ul> </li> <li>• Morbidität <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Tumoransprechen <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Gesamtansprechrage</li> <li>▪ Krankheitskontrollrate</li> </ul> </li> <li>○ Gesundheitszustand</li> <li>○ Krankheitssymptomatik</li> </ul> </li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse</li> </ul> | Keiner der genannten patientenrelevanten Endpunkte wird berichtet | A4 andere Endpunkte          |
| <b>Studientyp</b>          | Randomisierte kontrollierte Studien                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Nicht-randomisierte Studien                                       | A5 anderer Studientyp        |
| <b>Studiendauer</b>        | Keine Einschränkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | -                                                                 | -                            |

|                                                                                                                                                         | Einschlusskriterien                                                            | Ausschlusskriterien                                                                                                                                                                                                                                                                | Ausschlussgrund            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| <b>Publikations-<br/>typ</b>                                                                                                                            | Vollpublikation, Studienbericht oder Ergebnisse in Registereinträgen verfügbar | Andere Publikationsarten, (z. B. Reviews, Comments, Letters to the Editor, Conference Abstracts) bzw. keine Ergebnisse verfügbar.<br>In der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, die auch in der Studienregistersuche identifiziert werden. | A7 anderer Publikationstyp |
| a: Die vorherigen Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und/oder Anti-EGFR-Substanzen. |                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                            |
| Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.                                                                                                  |                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                            |

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Die bibliografische Literaturrecherche nach RCT wird über die Suchplattform Ovid in den Datenbanken Cochrane - Cochrane Central Register of Controlled Trials, EMBASE (Embase Classic+Embase) und MEDLINE (Ovid MEDLINE® and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions®) durchgeführt. Für Embase und Medline wird der RCT-Filter nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity – verwendet (Wong et al., 2006). Generelle Einschränkungen (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen) werden nicht vorgenommen.

Die Suchstrategien werden an die jeweilige Datenbank angepasst und sind inklusive der Anzahl resultierender Treffer in Anhang 4-A dokumentiert. Es werden ausschließlich validierte Filter verwendet.

Die Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche sind in Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt.

#### **4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.



Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

*Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.*

Die Suche in Studienregistern wird entsprechend den oben beschriebenen Vorgaben in den Registern [Clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov), EU-CTR, ICTRP, AMIS und dem Suchportal der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) durchgeführt. Generelle Einschränkungen (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen) werden nicht vorgenommen.

Die Suchstrategien werden an das jeweilige Register angepasst und sind inklusive der Anzahl resultierender Treffer in Anhang 4-B dokumentiert.

Die Ergebnisse der Suche in Studienregistern sind in Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt.

#### 4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen<sup>1</sup>. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

*Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.*

*Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Auf der Internetseite des G-BA werden alle verfügbaren Nutzenbewertungen in der Indikation Kolorektalkarzinom durchsucht. Dabei werden vor allem die Listen der eingeschlossenen

---

<sup>1</sup> Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staeck K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. BMJ 2015;350:h796

Studien in den Modulen 4 nach den bereits anderweitig identifizierten Studien geprüft und relevante Quellen in Abschnitt 4.3.1.1.4 aufgeführt.

#### 4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

*Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.*

Die bei der bibliografischen Literaturrecherche und bei der Suche in Studienregistern identifizierten Treffer werden von zwei unabhängigen Personen anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Einschlusskriterien bewertet. Diskrepanzen werden durch Diskussion aufgelöst.

Die Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche werden zunächst nach Titel und Abstract selektiert. Daraus resultierende, potenziell relevante Publikationen werden im Volltext erneut gesichtet und bei erfüllten Einschlusskriterien dem Studienpool hinzugefügt.

#### 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

##### A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

##### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips

- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

*Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Zur Bewertung der Aussagekraft der dieser Nutzenbewertung zugrundeliegenden Studie SUNLIGHT wird das Verzerrungspotenzial sowohl auf Studienebene als auch auf Endpunktebene systematisch untersucht. Die in Anhang 4-F dargelegten Fragestellungen und Kriterien bilden die Grundlage für die Bewertung des Verzerrungspotenzials. Im Folgenden wird die für RCT relevante Methodik beschrieben.

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung des Patienten sowie des behandelnden Arztes
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-to-treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Die Bewertungen des Verzerrungspotenzials der Einzelstudien werden tabellarisch zusammengefasst. Gemäß Verfahrensordnung wird das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern. Für die Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene wird analog verfahren. Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ wird in der Bewertung berücksichtigt und nach Möglichkeit werden Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Die Verzerrungsaspekte auf Studienebene und auf Endpunktebene sind in Anhang 4-F ausführlich dargestellt.

## 4.2.5 Informationssynthese und -analyse

### 4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>2</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>3</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>4</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

<sup>2</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

<sup>3</sup> Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

<sup>4</sup> Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

*Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Für die bezüglich der gegebenen Fragestellung relevanten Studie SUNLIGHT werden Detailinformationen zu Design und Methodik extrahiert und im Abschnitt 4.3.1.2.1 beschrieben.

In Anhang 4-E erfolgt die Beschreibung für RCT gemäß den Punkten 2b bis 14 des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements und der Patientenfluss wird gemäß CONSORT-Flow-Chart dargestellt.

#### **4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien**

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

*Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.*

*Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.*

#### **Patientencharakteristika**

Zur Charakterisierung der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie SUNLIGHT hinsichtlich der untersuchten Patientenpopulation werden sowohl demografische als auch krankheitsspezifische Daten betrachtet. Folgende Patientencharakteristika werden berücksichtigt:

*Demografie*

- Alter (stetig, <65 Jahre vs. ≥65 Jahre, <70 Jahre vs. ≥70 Jahre)
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)
- Geografische Region (Nordamerika vs. Europäische Union vs. Rest der Welt)

*Krankheitscharakteristika*

- Primärdiagnose (Kolon vs. Rektum)
- Lokalisation des Primärtumors (rechts vs. links)
- Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe (1-2 vs. ≥3)
- Metastasenlokalisierung (Leber vs. Lunge vs. Lymphknoten vs. Peritoneum vs. Weichteilgewebe vs. Knochen vs. Gehirn vs. Haut vs. andere)
- Krankheitsdauer (stetig, ≤1 Jahr vs. >1-≤2 Jahre vs. >2-≤4 Jahre vs. >4 Jahre)
- Zeit von der Diagnose der ersten Metastase zur Randomisierung<sup>5</sup> (stetig, <18 Monate vs. ≥18 Monate)
- Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) (0 vs. 1 vs. 2)
- Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog (RAS) Status<sup>5</sup> (mutiert vs. Wildtyp vs. nicht bewertbar)
- v-Rapidly Accelerated Fibrosarcoma (RAF) Murine Sarcoma Viral Oncogene Homolog B1 (BRAF)- Status<sup>5</sup> (mutiert vs. Wildtyp vs. unbekannt/nicht interpretierbar)
- DNA-Mismatch-Reparatur/Mikrosatelliteninstabilität (MMR/MSI) Status<sup>5</sup> (MSI-H/ MMR defizient vs. MSS/MSI-L/MMR funktionsfähig vs. unbekannt/nicht interpretierbar)
- Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio (NLR) (stetig, <3 vs. ≥3)
- Kreatinin-Clearance (stetig, <60 ml/min vs. ≥60 ml/min)

*Vorbehandlungen*

- Operative Resektion (Operation; palliative Operation vs. kurative Operation)
- Anzahl an medikamentösen Vorbehandlungen (stetig)
- Anzahl an medikamentösen Vorbehandlungen für metastasierende Erkrankung (stetig; 1 vs. 2 vs. ≥3)
- Vorbehandlung mit Anti-VEGF monoklonalem Antikörper (ja vs. nein)

---

<sup>5</sup> nach eCRF

*Disposition*

- Zahl der Therapieabbrecher
- Zahl der Studienabbrecher
- Dauer der Exposition

**Patientenrelevanz und Validität der Endpunkte**

Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Trifluridin/Tipiracil in Kombination mit Bevacizumab erfolgt mittels der folgenden patientenrelevanten Endpunkte:

**Mortalität**

- Gesamtüberleben

**Mortalität/Morbidität**

- Progressionsfreies Überleben

**Morbidität**

- Tumoransprechen
  - Gesamtansprechrate
  - Krankheitskontrollrate
- Gesundheitszustand
  - EQ-5D VAS
- Krankheitssymptomatik
  - EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelsymptome)

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

- EORTC QLQ-C30 (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus)

**Nebenwirkungen**

- Unerwünschte Ereignisse

***Mortalität: Gesamtüberleben (OS)***

Das Gesamtüberleben, operationalisiert als Zeit zwischen Randomisierung und Tod aus jeglicher Ursache, stellt aufgrund seiner eindeutigen Definition und seiner zweifelsfreien Patientenrelevanz ein herausragendes Therapieziel in der Onkologie und den Goldstandard für den Nachweis des klinischen Nutzens einer Therapie dar (Pazdur, 2008; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2011). Es wird daher auch von Zulassungsbehörden als primärer Endpunkt in onkologischen Studien empfohlen (European Medicines Agency (EMA), 2019).



***Morbidität: Progressionsfreies Überleben (PFS)***

Das progressionsfreie Überleben war in der Studie SUNLIGHT als Zeit zwischen Randomisierung und der radiologisch bestätigten Progression der Erkrankung oder dem Tod aufgrund jeglicher Ursache operationalisiert.

Um eine standardisierte und einheitliche Beurteilung des Tumors zu gewährleisten, wurde der internationale Standard der Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)-Kriterien angewandt. In der Studie SUNLIGHT wurde die Version 1.1 (Eisenhauer et al., 2009) der RECIST-Kriterien verwendet. Die Beurteilung wurde durch den Prüfarzt vorgenommen.

Die Progression des Tumors hat in der Regel eine Verkürzung des Gesamtüberlebens, eine Verschlechterung des Befindens und eine Beeinträchtigung der Lebensqualität zur Folge. Die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens trägt darüber hinaus zu einer Verringerung der ständigen Angst vor einem Fortschreiten der Erkrankung und der damit verbundenen emotionalen Belastung bei (Herschbach et al., 2004). Untersuchungen zeigen diesen direkten Zusammenhang des progressionsfreien Überlebens mit dem Gesamtüberleben und der Lebensqualität sowohl beim mKRK als auch in anderen onkologischen Indikationen (Buyse et al., 2007; Siena et al., 2007; Thong et al., 2009; Sidhu et al., 2013). Gerade bei mehrfach vorbehandelten Patienten, für die keine weiteren zugelassenen bzw. als Standard geltenden Therapieoptionen vorliegen, kann im Falle eines Progresses von einer starken Beeinträchtigung der Patienten ausgegangen werden.

Auch die EMA betont den hohen Stellenwert des progressionsfreien Überlebens und empfiehlt dieses alternativ zum Gesamtüberleben als primären Endpunkt in onkologischen Studien (European Medicines Agency (EMA), 2012; European Medicines Agency (EMA), 2019).

***Morbidität: Tumoransprechen: Gesamtansprechrates (ORR) und Krankheitskontrollrate (DCR)***

Zur Bewertung des Tumoransprechens werden die Gesamtansprechrates und die Krankheitskontrollrate herangezogen.

Das Tumoransprechen wurde nach RECIST-Kriterien (Version 1.1) vom Prüfarzt bewertet. Die Gesamtansprechrates ist operationalisiert als der Anteil der Patienten mit objektivem Nachweis eines kompletten oder partiellen Ansprechens nach RECIST-Kriterien (Version 1.1). Die Krankheitskontrollrate umfasst zusätzlich Patienten mit stabiler Erkrankung.

Für die Mehrzahl der Patienten mit mKRK im Stadium IV hat die Therapie einen palliativen Anspruch, der primär eine Linderung der Symptome und die Verlängerung der Überlebenszeit zum Ziel hat. Das Anwendungsgebiet von Trifluridin/Tipiracil in Kombination mit Bevacizumab umfasst Patienten, bei denen bereits zwei vorangegangene systemische Therapien versagt haben, weshalb vor allem in dieser Therapiesituation eine Stabilisierung der Erkrankung von hoher Relevanz für die Patienten ist. Mit einer Verbesserung des Tumoransprechens und der daraus folgenden Stabilisierung der Tumorgroße geht auch eine mögliche Verbesserung der Symptomatik einher.

Für die Gesamtansprechrate und die Krankheitskontrollrate ist ein direkter Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben gezeigt worden (Buyse et al., 2000; Tang et al., 2007), ebenso ein Zusammenhang mit der Lebensqualität (Victorson et al., 2006).

### ***Morbidität: Gesundheitszustand und Krankheitssymptomatik***

#### *Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)*

Der Gesundheitszustand der Patienten stellt sowohl gemäß § 2 Absatz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) (Bundesministerium für Justiz, 2019) als auch gemäß der IQWiG-Methodik (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2022) eine patientenrelevante Zielgröße dar und ist geeignet, um zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen zu werden.

Der EQ-5D-5L (EuroQol-5-Dimensionen-Fragebogen mit fünfstufiger Skala) ist ein häufig genutzter, valider, generischer Fragebogen zur Erfassung von Gesundheitszuständen. Der Fragebogen besteht aus zwei Teilen: 5 gesundheitsbezogenen Domänen (Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen und Angst) und einer visuellen Analogskala (VAS). Für die Nutzenbewertung ist jedoch laut G-BA nur die EQ-5D VAS relevant (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2015). Im vorliegenden Dossier wird die EQ-5D VAS zur Bestimmung des momentanen Gesundheitszustands der Patienten herangezogen. Die Skala der EQ-5D VAS reicht von 0 (schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (bester Zustand). Die Einschätzung des allgemeinen Gesundheitszustands anhand der EQ-5D VAS wird dabei durch den Patienten selbst vorgenommen.

IQWiG und G-BA haben die VAS des EQ-5D-5L in einer ganzen Reihe von Nutzenbewertungsverfahren zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023b; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2023).

Eine Abnahme um 15 Punkte entspricht der vom IQWiG vorgeschlagenen und gemäß der Modulvorlage geforderten Relevanzschwelle von 15% (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2022).

Für die EQ-5D VAS werden folgende Analysen durchgeführt:

- Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte
- Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis)
- Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um mindestens 15 Punkte
- Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um mindestens 15 Punkte (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis)
- MMRM-Analyse und standardisierte Mittelwertdifferenzen (Hedges' g)

Die beiden Analysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte werden in Abschnitt 4.3.1.3.1.4 dargestellt, da die Erhebung der Zeit bis zur ersten Verschlechterung in der Studie SUNLIGHT präspezifiziert war. Zur Ableitung des Zusatznutzens wird als primäre Analyse das Modell ohne Tod als konkurrierendes Ereignis herangezogen, da die Analysen mit Tod als konkurrierendem Ereignis deutlich durch die sehr guten Ergebnisse des Gesamtüberlebens beeinflusst werden. Die weiteren Analysen sind in Anhang 4-G zu finden.

#### *Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)*

Zur Betrachtung der Krankheitssymptomatik wird der Fragebogen EORTC QLQ-C30 herangezogen. Der EORTC QLQ-C30 ist ein patientenberichtetes validiertes Instrument zur Erfassung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit Krebs, die aktuell eine onkologische Therapie erhalten.

Der Fragebogen umfasst 30 Fragen, die zu fünf Funktionsskalen (physische Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion, soziale Funktion), drei Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen) sowie sechs Einzelsymptomen (Dyspnoe, Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, Verstopfung, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten) zusammengefasst werden. Zusätzlich ist eine Frage bezüglich des vom Patienten wahrgenommenen globalen Gesundheitsstatus enthalten (Aaronson et al., 1993). Die Fragen der Symptomskalen, Einzelsymptome und Funktionsskalen werden von Patienten auf einer Skala von 1 (überhaupt nicht), 2 (ein wenig), 3 (mäßig) bis 4 (sehr) beantwortet, während die Fragen zum globalen Gesundheitsstatus auf einer Skala von 1 (sehr schlecht) bis 7 (exzellent) bewertet werden. Die Auswertung des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erfolgte durch lineare Transformation. Dabei wurden die Werte der verschiedenen Skalen in ein System von 0 bis 100 Punkten übertragen (Fayers et al., 2001).

Zur Bewertung der Krankheitssymptomatik werden die drei Symptomskalen und die sechs Einzelsymptome dargestellt. Der Wertebereich aller Skalen reicht von 0 bis 100, wobei ein höherer Wert stärker ausgeprägten Symptomen entspricht. Bei den Symptomskalen stellt eine Erhöhung der Punktzahl demnach eine Verschlechterung der Symptomatik dar.

Der EORTC QLQ-C30 wurde in mehreren Untersuchungen validiert (Aaronson et al., 1993; Hjermstad et al., 1995; Groenvold et al., 1997) und auch vom G-BA in bisherigen Nutzenbewertungen in der Indikation Kolorektalkarzinom anerkannt (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2016a; Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2016b; Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2020).

Als klinische Relevanzschwelle wurde eine Minimal Important Difference (MID) von 10 Punkten für die einzelnen Skalen des Fragebogens identifiziert (Osoba et al., 1998; Cocks et al., 2011). Auch in aktuellen Verfahren wird die MID von 10 Punkten für die Nutzenbewertung herangezogen. Das IQWiG erachtet in der spezifischen Situation des EORTC eine Auswertung mit einer Responseschwelle von 10 Punkten als hinreichende Annäherung an eine Auswertung mit einer 15%-Schwelle (15 Punkte) (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2023).

Für die Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30) werden folgende Analysen durchgeführt:

- Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte
- Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis)
- Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um mindestens 10 Punkte
- Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um mindestens 10 Punkte (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis)
- MMRM-Analyse und standardisierte Mittelwertdifferenzen (Hedges' g)

Die beiden Analysen für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um mindestens 10 Punkte werden in Abschnitt 4.3.1.3.1.5 dargestellt, da die Erhebung der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung in der Studie SUNLIGHT präspezifiziert war. Zur Ableitung des Zusatznutzens wird als primäre Analyse das Modell ohne Tod als konkurrierendes Ereignis herangezogen, da die Analysen mit Tod als konkurrierendem Ereignis deutlich durch die sehr guten Ergebnisse des Gesamtüberlebens beeinflusst werden. Die weiteren Analysen sind in Anhang 4-G zu finden.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Zur Betrachtung der Lebensqualität wird ebenfalls der Fragebogen EORTC QLQ-C30 herangezogen. Eine Beschreibung des Fragebogens ist dem Abschnitt zur Krankheitssymptomatik zu entnehmen.

Zur Bewertung der Lebensqualität werden die fünf Funktionsskalen und die Skala für den globalen Gesundheitsstatus dargestellt. Der Wertebereich aller Skalen reicht von 0 bis 100, wobei ein höherer Wert einer höheren Lebensqualität entspricht. Bei den Skalen zur Lebensqualität stellt daher eine Erhöhung der Punktzahl eine Verbesserung der Lebensqualität dar.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30) werden folgende Analysen durchgeführt:

- Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte
- Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis)
- Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um mindestens 10 Punkte
- Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um mindestens 10 Punkte (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis)
- MMRM-Analyse und standardisierte Mittelwertdifferenzen (Hedges' g)

Die beiden Analysen für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um mindestens 10 Punkte werden in Abschnitt 4.3.1.3.1.6 dargestellt, da die Erhebung der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung in der Studie SUNLIGHT präspezifiziert war. Zur Ableitung des Zusatznutzens wird als primäre Analyse das Modell ohne Tod als konkurrierendes Ereignis herangezogen, da die Analysen mit Tod als konkurrierendem Ereignis deutlich durch die sehr guten Ergebnisse des Gesamtüberlebens beeinflusst werden. Die weiteren Analysen sind in Anhang 4-G zu finden.

### ***Unerwünschte Ereignisse (UE)***

Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen dienen der Nutzen-Schadens-Abwägung einer Therapie (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2022). Die UE werden im vorliegenden Dossier wie folgt operationalisiert:

Für die folgende Endpunkte wurden Gesamtraten betrachtet:

- Unerwünschte Ereignisse (jeglichen Schweregrades)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
- Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad  $\geq 3$
- Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten

Darüber hinaus wurden häufige unerwünschte Ereignisse auf Basis der SOC und PT dargestellt.

Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauern in den Studienarmen wurden im Rahmen der Nutzenbewertung die Zeiten bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses beider Behandlungsarme verglichen.

Die Verringerung von Nebenwirkungen zählt zu den Aspekten der therapiebedingten Morbidität (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2022). Unerwünschte Nebenwirkungen einer Therapie können den Patienten physisch und psychisch belasten und somit zu einer Verschlechterung der Lebensqualität führen und sind daher direkt patientenrelevant.

## **Statistische Methoden**

### ***Analysepopulationen***

Alle Wirksamkeitsendpunkte werden basierend auf dem Full-Analysis-Set (FAS) gemäß Intention to Treat (ITT-Prinzip) ausgewertet. Das FAS umfasst alle randomisierten Patienten, unabhängig davon, welche Behandlung die Patienten tatsächlich erhielten.

Die Analyse der unerwünschten Ereignisse basiert auf dem Safety-Analysis-Set (SAS). Das SAS umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten.

### ***Auswertung der Endpunkte***

Die Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte werden mittels der im Studienbericht dargestellten Maßzahlen berichtet.

Detaillierte Angaben zur Operationalisierung der einzelnen Endpunkte sowie den verwendeten statistischen Modellen finden sich in Abschnitt 4.3.1.3. Zur Ableitung des Zusatznutzens werden für alle Endpunkte Ereigniszeitanalysen verwendet, sofern diese berechenbar sind. Eine Ausnahme bilden die binären Analysen zum Tumoransprechen.

#### ***Ereigniszeitanalysen***

Time-to-event-Endpunkte werden mittels Kaplan-Meier-Methode analysiert. Mediane Überlebensdauern werden inklusive 95%-KI dargestellt, wenn diese berechenbar sind. Als Effektschätzer für den Gruppenvergleich wird das HR inklusive KI und p-Wert unter Angabe des statistischen Modells und der eingeschlossenen Faktoren angegeben. Darüber hinaus werden für jeden Behandlungsarm die Anzahl an Patienten, die in die Analyse eingegangen sind (N), sowie die Anzahl (n) und der Anteil (%) der Patienten mit einem Ereignis angegeben. Die grafische Darstellung erfolgt anhand von Kaplan-Meier-Kurven.

Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauern in den Studienarmen wird bei der Betrachtung unerwünschter Ereignisse die Zeit von der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines unerwünschten Ereignisses mittels Ereigniszeitanalysen verglichen.

#### ***MMRM-Analysen***

Für kontinuierliche Endpunkte wird der Behandlungseffekt anhand der Differenz der LS-Mittelwerte der Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert und der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert mit einem MMRM unter Verwendung aller Daten berechnet. Das Modell enthält Terme für die Behandlungsarme, die Stratifizierungsfaktoren zu Studienbeginn, die Subskalenwerte zu Studienbeginn und die Zeit bis zur Visite (zu jedem geplanten Beurteilungszeitpunkt). Als Effektschätzer für den Gruppenvergleich werden Mittelwert bei Studienbeginn, LS-Mittelwert der Veränderung gegenüber dem Ausgangswert, Differenz der LS-Mittelwerte der Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert von Trifluridin/Tipiracil in Kombination mit Bevacizumab und Trifluridin/Tipiracil-Monotherapie (absolute Veränderung) auf der Grundlage aller verfügbaren Daten sowie standardisierte Mittelwertdifferenzen (Hedges' g) mit 95%-Konfidenzintervall angegeben.

#### ***Binäranalysen (ORR, DCR)***

Für dichotome Endpunkte werden die beobachteten Häufigkeiten und Anteile berichtet. Als Effektschätzer für den Therapievergleich werden RR, OR und RD zusammen mit dem 95%-Konfidenzintervall (stratifiziertes Modell) und zweiseitigem p-Wert des stratifizierten Cochran-Mantel-Haenszel (CMH)-Tests dargestellt.

#### 4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung<sup>6</sup> erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>7</sup> werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität<sup>8, 6</sup> erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik  $\geq 0,05$ ), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden.

---

<sup>6</sup> Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

<sup>7</sup> Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

<sup>8</sup> Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

*Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Auf eine Beschreibung der Methodik von Meta-Analysen wird verzichtet, da in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Meta-Analyse durchgeführt wird.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

*Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Auf eine Darstellung der im SAP geplanten Sensitivitätsanalysen wird verzichtet, da sie für die vorliegende Nutzenbewertung nicht relevant sind.

In der Studie SUNLIGHT wurden auch Patienten eingeschlossen, die nur eine Vorthherapie vor Beginn der Studie hatten. Des Weiteren gibt es Patienten, die die Ein- oder Ausschlusskriterien nicht erfüllen, aber trotzdem in die Studie aufgenommen wurden.

Daher wird für das Gesamtüberleben eine Sensitivitätsanalyse inklusive Subgruppenanalysen durchgeführt, die folgende Patienten ausschließt:

1. Patienten, die lediglich eine Vorthherapie hatten

UND

2. Patienten, die eines der folgenden Einschlusskriterien nicht erfüllen oder trotz Ausschlusskriterien an der Studie teilnahmen:
  - Einschlusskriterium #2: Histologisch bestätigtes, nicht resezierbares Adenokarzinom des Kolon oder des Rektum



- Einschlusskriterium #4a: Hatte maximal 2 vorhergehende Chemotherapien zur Behandlung von fortgeschrittenem Kolorektalkarzinom und hatte eine Krankheitsprogression oder Intoleranz gegenüber der letzten Therapie
- Einschlusskriterium #5: Messbare oder nicht messbare metastatische Läsionen definiert nach RECIST V1.1
- Einschlusskriterium #8: Hatte einen ECOG-PS $\leq$ 1
- Ausschlusskriterium #13: Mehr als 2 vorhergehende Chemotherapien zur Behandlung von fortgeschrittenem Kolorektalkarzinom
- Ausschlusskriterium #17: Bekommt im Moment oder bekam bis 4 Wochen vor der Randomisierung eine Krebstherapie
- Ausschlusskriterium #37: Vorhergehende Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil

Die daraus resultierende Population wird im Folgenden als mFAS bezeichnet.

#### 4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten

Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

*Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.*

Subgruppenanalysen ermöglichen die Identifizierung von möglichen Effektmodifikatoren und dienen der Identifikation von Patientengruppen mit unterschiedlichen Nutzenprofilen. Gemäß den Vorgaben des G-BA und der Methodik des IQWiG sollen potenzielle Effektmodifikatoren auf der Basis von Interaktionstests untersucht werden. Ein Interaktionstest untersucht, ob sich der wahre Therapieeffekt zwischen bestimmten Subgruppen unterscheidet. Eine Effektmodifikation liegt vor, wenn das Ergebnis eines Interaktionstests einen p-Wert von  $<0,05$  aufzeigt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2022).

Die Interaktionen werden basierend auf den individuellen Patientendaten durch den Einschluss des Faktors Subgruppe und des entsprechenden Interaktionsterms (Behandlung\*subgruppenbildender Faktor) als Faktor in dem entsprechenden statistischen Modell untersucht. Präspezifizierte Stratifizierungsvariablen werden im Rahmen der Subgruppenanalysen nicht berücksichtigt. Da die Interaktionstests nicht adjustiert sind, haben sie im Beisein anderer Effektmodifikationen nur eingeschränkte Aussagekraft.

Es werden gemäß den Vorgaben der Methodik des IQWiG nur die Ergebnisse zu Subgruppen und Endpunkten präsentiert, bei denen der p-Wert des Interaktionstests (Behandlung\*subgruppenbildender Faktor)  $<0,05$  ist (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2022).

Es werden Subgruppenanalysen regelhaft nur dann dargestellt, falls jede Subgruppe mindestens 10 Personen umfasst und bei binären Daten mindestens 10 Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind. Ansonsten wird die Aussagekraft dieser Subgruppenergebnisse als sehr stark eingeschränkt erachtet und nicht im vorliegenden Modul dargestellt. Dies ist angelehnt an das Vorgehen, welches das IQWiG in seinen aktuellen Allgemeinen Methoden 6.1 vorgeschlägt (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2022).

Für die Nutzenbewertung werden folgende vom G-BA geforderten Subgruppen für alle Endpunkte betrachtet:

- Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre; <70 Jahre vs. ≥70 Jahre)
- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Geografische Region<sup>9</sup> (Nordamerika vs. Europäische Union vs. Rest der Welt)

Die Subgruppenanalysen nach Alter, Geschlecht und Region werden gemäß Vorgaben des G-BA untersucht. Der Trennpunkt für den Faktor Alter wird analog zu der von der EMA in ihrer „Guidance on Studies in Support of special populations: Geriatrics“ genannten Grenze für geriatrische Patienten gewählt: 65 Jahre und älter (European Medicines Agency (EMA), 1994). Auch in Deutschland wird die Altersgruppe 65+ vom Statistischen Bundesamt zu Erhebungen für die ältere Bevölkerung gewählt (Statistisches Bundesamt (Destatis), 2016). Es erscheint daher sinnvoll, diese beiden Altersgruppen (<65/≥65 Jahre) als Subgruppen zu betrachten. Zusätzlich werden die Altersgruppen unter 70 Jahre sowie 70 Jahre und älter dargestellt.

Auf die vom G-BA geforderten Analysen von Zentrumseffekten wird aufgrund der großen Anzahl an Zentren mit einer geringen Patientenzahl pro Zentrum in den vorliegenden Studien verzichtet. Auch auf die Darstellung der geforderten Analysen von Ländereffekten wird aufgrund der Vielzahl an unterschiedlichen Ländern verzichtet. Stattdessen wird die präspezifizierte Subgruppenanalyse nach dem Merkmal Region präsentiert, um mögliche Effektmodifikationen zu identifizieren.

Eine Subgruppenanalyse nach Schweregrad der Erkrankung wird nicht als sinnvoll erachtet, da die betrachteten Patienten bereits im fortgeschrittenen Stadium ihrer Krebserkrankung behandelt werden und somit nur diese Subgruppe der schwer erkrankten Patienten betrachtet wird.

In der Studie SUNLIGHT wurden im statistischen Analyseplan (SAP) die folgenden Subgruppenmerkmale für das Gesamtüberleben und das progressionsfreie Überleben präspezifiziert und daher im vorliegenden Dossier für diese Endpunkte dargestellt:

- Lokalisation des Primärtumors (rechts vs. links)
- Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe (1-2 vs. ≥3)
- Zeit von der Diagnose der ersten Metastase zur Randomisierung<sup>9</sup> (<18 Monate vs. ≥18 Monate)
- ECOG-PS (0 vs. ≥1)
- RAS-Status<sup>9</sup> (mutiert vs. Wildtyp)
- BRAF-Status (mutiert vs. Wildtyp)
- MMR/MSI-Status (MSI-H vs. MSS/MSI-L)
- NLR <3 vs. NLR ≥3

---

<sup>9</sup> nach Interactive Web Response System (IWRS)

- Kreatinin-Clearance zu Baseline (<60 ml/min vs. ≥60 ml/min)
- Operative Resektion (ja vs. nein)
- Anzahl an medikamentösen Vorbehandlungen für metastasierende Erkrankung (1 vs. ≥2)
- Vorbehandlung mit Bevacizumab<sup>10</sup> (ja vs. nein)

Die Subgruppen ECOG-PS und Kreatinin-Clearance zu Baseline waren auch für die Analysen der unerwünschten Ereignisse präspezifiziert und werden dementsprechend dargestellt.

Zusätzlich war noch die Subgruppe „Nachfolgende Behandlung mit Regorafenib“ präspezifiziert. Auf die Darstellung wird jedoch verzichtet, da Regorafenib in Deutschland vom Markt genommen wurde (DGHO, 2016) und diese Subgruppe für Deutschland damit nicht relevant ist.

Die Subgruppe „Anzahl an medikamentösen Vorbehandlungen für metastasierende Erkrankung“ wird für alle Endpunkte ausgewertet, da in der bewertungsrelevanten Studie auch Patienten eingeschlossen waren, die bezüglich der Anzahl der Vortherapien nicht der Zulassung von Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) in Kombination mit Bevacizumab entsprechen. Hierdurch soll ausgeschlossen werden, dass bei den patientenrelevanten Endpunkten Interaktionen bezüglich der Anzahl an Vortherapien vorliegen.

Für die Baseline-Charakteristika werden die Angabe des Mutationsstatus von RAS, BRAF und MSI und die Angabe „Zeit von der Diagnose der ersten Metastase zur Randomisierung“ basierend auf den Daten des elektronischen Case Report Form (eCRF) angegeben. Für die Subgruppen basieren die Werte auf den Angaben im IWRS (Interactive Web Response System). Dadurch kann es zu Abweichungen in den Patientenzahlen kommen.

#### 4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen<sup>11</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>12</sup> oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed

<sup>10</sup> Jegliche Therapie mit Bevacizumab unabhängig von der Intention z. B. metastasierend oder nicht

<sup>11</sup> Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: [http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202\\_IQWiG\\_GMDs\\_IBS\\_DR.pdf](http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWiG_GMDs_IBS_DR.pdf).

<sup>12</sup> Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)<sup>13</sup> und Rücker (2012)<sup>14</sup> vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>15</sup>.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen<sup>16, 17, 18</sup>

*Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:*

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*

---

<sup>13</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>14</sup> Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

<sup>15</sup> Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

<sup>16</sup> Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

<sup>17</sup> Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

<sup>18</sup> Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Da für die Bewertung des Zusatznutzens im Anwendungsgebiet eine direkt vergleichende Studie gegenüber der zVT vorliegt, wird auf die Beschreibung der Methodik von indirekten Vergleichen verzichtet.

### 4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

#### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

*Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:*

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*



Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                  | Zulassungsstudie (ja/nein) | Sponsor (ja/nein) | Status (abgeschlossen/abgebrochen/laufend) | Studiendauer ggf. Datenschnitt                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Therapiearme                                                        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|
| SUNLIGHT                                                                                                                                                                                                                                                | ja                         | ja                | laufend                                    | Behandlung bis zum Progress oder bis zum Eintreten anderer Abbruchkriterien<br><u>Start:</u><br>25.11.2020<br><u>Datenschnitte:</u><br>05.07.2022 (klinische Daten)<br>19.07.2022 (Eventgetriebener Datenschnitt durch Gesamtüberleben)<br><u>Primäres Studienende:</u><br>19.07.2022<br><u>Studienende:</u><br>September 2023 <sup>b</sup> | Trifluridin/Tipiracil+ Bevacizumab-Arm<br>Trifluridin/Tipiracil-Arm |
| IIT-95005-006-DNK                                                                                                                                                                                                                                       | nein                       | nein <sup>a</sup> | abgeschlossen                              | Behandlung bis zum Progress oder bis zum Eintreten anderer Abbruchkriterien<br><u>Enrollment:</u><br>24.08.2017-31.10.2018<br><u>Datenschnitte:</u><br>20.07.2018 (Interimanalyse)<br>15.02.2019 (finale Analyse)<br><u>Studienende:</u><br>24.06.2019                                                                                      | Trifluridin/Tipiracil+ Bevacizumab-Arm<br>Trifluridin/Tipiracil-Arm |
| <p>a: Sponsor der Studie ist das Odense University Hospital (Per Pfeiffer); Servier Denmark A/S unterstützte die Studie lediglich.</p> <p>b: Es sind keine weiteren Analysen geplant.</p> <p>Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |                            |                   |                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                     |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-3 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Tabelle 4-3 ist auf dem Stand vom 22.06.2023.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-3 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studienbezeichnung                                     | Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie |
|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| IIT-95005-006-DNK                                      | A1 andere Population                                |
| Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                                                     |

#### 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.*

*[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]*

*Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

*Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.*

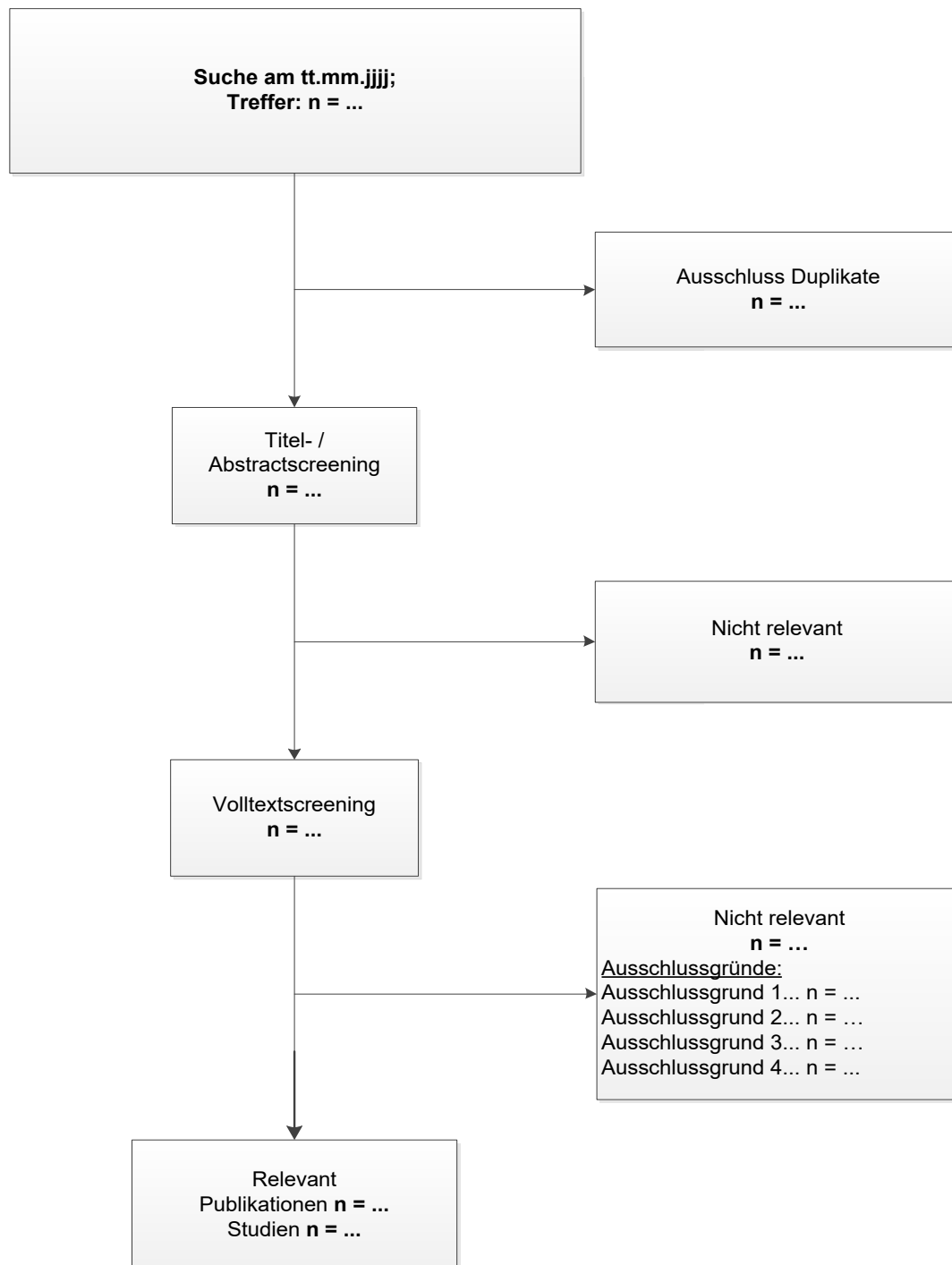


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Beispiel)

Die bibliografische Literaturrecherche am 26.06.2023 ergab insgesamt 266 Treffer. Nach Entfernung von Duplikaten blieben 199 Treffer, die anhand von Titel und Abstract gemäß den in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Kriterien selektiert wurden. Davon wurden 195 Publikationen

als nicht relevant ausgeschlossen, die verbliebenen 4 Publikationen wurden im Volltext gesichtet.

Es wurden zwei Publikationen zu einer Studie als relevant eingeschlossen:

- SUNLIGHT (Tabernero et al., 2021; Prager et al., 2023)

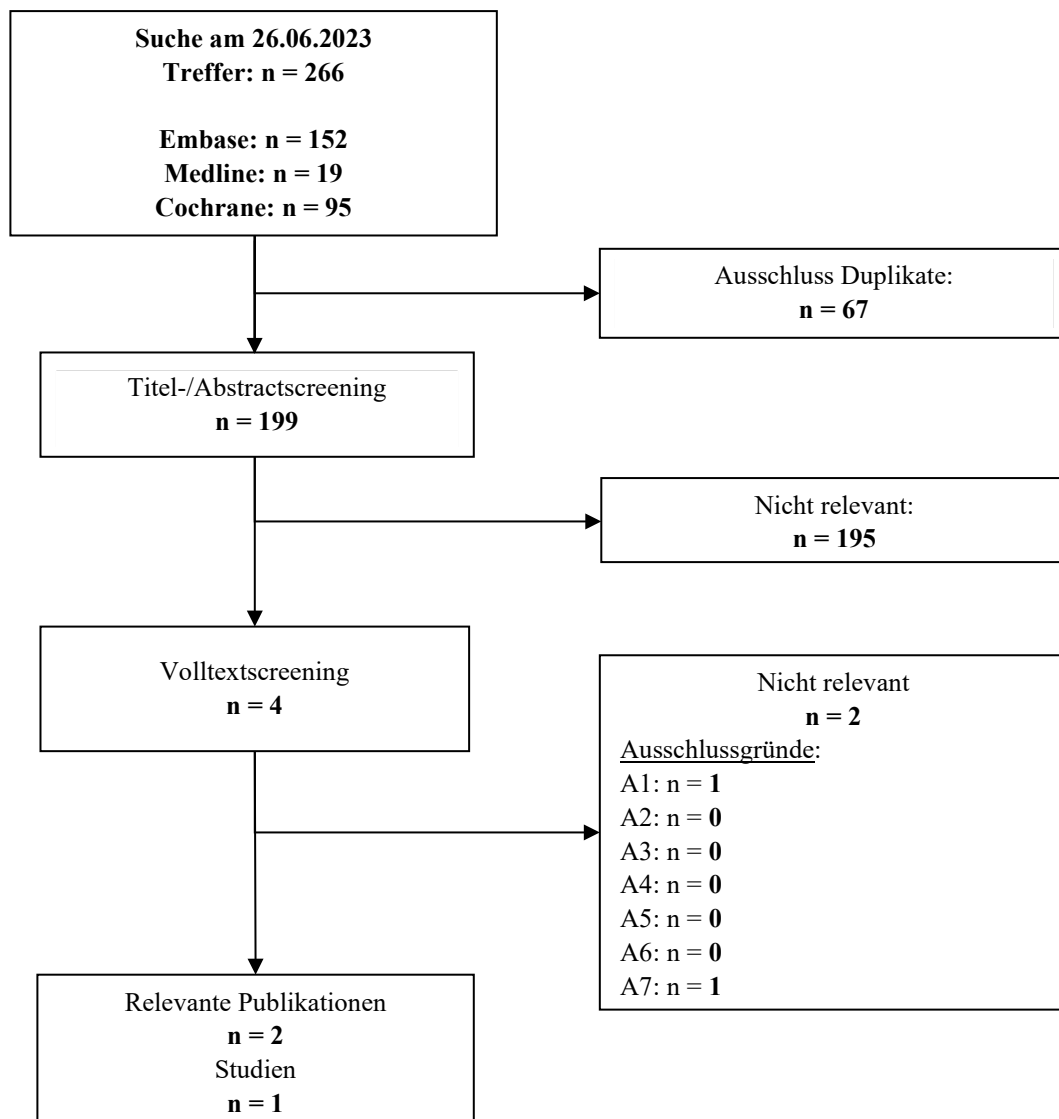


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in

welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Identifikationsorte<br>(Name des Studienregisters/ der Studienergebnis-datenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend) |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| SUNLIGHT                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <b>ClinicalTrials.gov</b><br>[NCT04737187]<br>(ClinicalTrials.gov, 2023)<br><b>EU-CTR</b><br>[2020-001976-14]<br>(EU-Clinical Trials Register (EU-CTR), 2020)<br><b>ICTRP</b><br>[NCT04737187]<br>(WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP), 2023)<br>[EUCTR2020-001976-14-FR]<br>(WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP), 2021)<br>[EUCTR2020-001976-14-HU]<br>(WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP), 2020) | ja                                                                                | ja                                                                      | laufend                                      |
| a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.<br><br>Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                   |                                                                         |                                              |

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben sind auf dem Stand vom 26.06.2023.

**4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA**

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-6: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                                                                                            | Relevante Quellen <sup>a</sup> | Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein) | Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein) | Studie durch Suche in Studienregistern/Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein) |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| -                                                                                                                 | -                              | -                                                                                 | -                                                                       | -                                                                                         |
| a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA<br>Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                                |                                                                                   |                                                                         |                                                                                           |

Die Suche auf der Webseite des G-BA ergab keine Studienergebnisse oder bewertungsrelevanten Dokumente für die bereits zuvor als relevant identifizierte Studie SUNLIGHT.

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben sind auf dem Stand vom 26.06.2023.

**4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.*

*Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.*

Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Studienkategorie                                                |                                           |                          | verfügbare Quellen <sup>a</sup>                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein) | gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein) | Studie Dritter (ja/nein) | Studienberichte (ja/nein [Zitat])                                                                   | Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])                                                                                                                                                                                                                                   | Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat]) |
| <b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                 |                                           |                          |                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                 |
| SUNLIGHT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | ja                                                              | ja                                        | nein                     | ja<br>(Institut de Recherches Internationales Servier (I.R.I.S.) & Taiho Oncology Inc. (TOI), 2022) | ja<br>(EU-Clinical Trials Register (EU-CTR), 2020; WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP), 2020; WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP), 2021; ClinicalTrials.gov, 2023; WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP), 2023) | ja<br>(Tabernero et al., 2021; Prager et al., 2023)             |
| <p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |                                                                 |                                           |                          |                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                 |



#### **4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

##### **4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen**

*Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie   | Studiendesign<br><RCT,<br>doppelblind/einfach,<br>verblindet/offen,<br>parallel/cross-over<br>etc.> | Population<br><relevante<br>Charakteristika, z. B.<br>Schweregrad>     | Interventionen (Zahl<br>der randomisierten<br>Patienten)                            | Studiendauer/<br>Datenschnitte<br><ggf. Run-in, Behandlung,<br>Nachbeobachtung>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Ort und Zeitraum<br>der Durchführung                                                                                                                                                                 | Primärer Endpunkt;<br>patientenrelevante<br>sekundäre<br>Endpunkte                                                                                                                                                                         |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SUNLIGHT | Randomisierte, kontrollierte, offene, internationale Phase-III-Studie mit Zuteilungsverhältnis 1:1  | Erwachsene Patienten mit refraktärem metastasiertem Kolorektalkarzinom | Trifluridin/Tipiracil+ Bevacizumab-Arm (N=246)<br>Trifluridin/Tipiracil-Arm (N=246) | <u>Screeningphase:</u><br>Bis zu 28 Tage vor Randomisierung:<br>Einwilligungserklärung und Prüfung der Eignung der Patienten<br><br><u>Randomisierung:</u><br>Bis zu 3 Tage vor erster Behandlung<br><br><u>Behandlung:</u><br>Behandlungszyklus dauert 28 Tage mit Gabe von Trifluridin/Tipiracil an den Tagen 1-5 und 8-12 und Bevacizumab an den Tagen 1 und 15. Die Patienten werden so lange behandelt, wie sie Trifluridin/Tipiracil einnehmen. Eine Bevacizumab-Monotherapie ist nicht zulässig. Die Behandlung erfolgte bis zum Erreichen eines Abbruchkriteriums (Krankheitsprogression, unerwünschtes Ereignis [die mit der Fortsetzung der Studienbehandlung | Internationale multizentrische Studie in Europa (Spanien, Ungarn, Italien, Polen, Frankreich, Ukraine, Dänemark, Österreich, Deutschland, Belgien), Russland, Brasilien, USA<br><br>11/2020 – 9/2023 | <u>Primärer Endpunkt:</u><br>Gesamtüberleben (OS)<br><u>Sekundäre Endpunkte:</u><br>Progressionsfreies Überleben (PFS);<br>Gesamtansprechrate (ORR);<br>Krankheitskontrollrate (DCR);<br>Gesundheitsbezogene Lebensqualität;<br>Sicherheit |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

unvereinbar sind],  
Protokollverletzung,  
Schwangerschaft,  
Studienende, Rücknahme der  
Einwilligungserklärung oder  
Entscheidung des  
Prüfarztes).

Nachbeobachtung:

Nach Behandlungsende  
Beobachtung alle 8 Wochen:  
Überleben bis zum Tod oder  
dem Ende der Studie

Tumorbewertung:  
(ausgenommen radiologische  
Krankheitsprogression oder  
Rücknahme der  
Einwilligungserklärung) bis  
radiologische  
Krankheitsprogression oder  
Aufnahme einer neuen  
Krebstherapie.

Datenschnitte:

05.07.2022 (klinische Daten)  
19.07.2022 (Event-  
getriebener Datenschnitt  
durch Gesamtüberleben)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Trifluridin/Tipiracil<br>+Bevacizumab                                                                              | Trifluridin/Tipiracil                                                    | ggf. weitere Spalten mit<br>Behandlungscharakteristika<br>z. B. Vorbehandlung, Behandlung<br>in der Run-in-Phase etc.                                                                                                                                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SUNLIGHT                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Trifluridin/Tipiracil:<br>35 mg/m <sup>2</sup> /Dosis<br>2x täglich oral<br>+<br>Bevacizumab<br>5 mg/kg intravenös | Trifluridin/Tipiracil:<br>35 mg/m <sup>2</sup> /Dosis<br>2x täglich oral | 28-tägiger Behandlungszyklus:<br><ul style="list-style-type: none"> <li>Trifluridin/Tipiracil:<br/>Tag 1 bis 5: Behandlung<br/>Tag 6 und 7: Pause<br/>Tag 8 bis 12: Behandlung<br/>Tag 13 bis 28: Pause</li> <li>Bevacizumab:<br/>Tag 1 und 15</li> </ul> |
| Dosisreduktion/-unterbrechung gemäß Fachinformation von Trifluridin/Tipiracil:<br>Maximal 3 Dosisreduktionen; Minimaldosis 20 mg/m <sup>2</sup> ; nach Dosisanpassung darf Dosis nicht wieder erhöht werden.                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                    |                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Vorbehandlung:</b><br>Vorherige Therapie(n) zur Behandlung eines mKRK musste(n) ein Fluoropyrimidin, Irinotecan und Oxaliplatin umfassen und einen monoklonalen Anti-VEGF-Antikörper und/oder einen monoklonalen Anti-EGFR-Antikörper für Patienten mit KRAS-Wildtyp. Maximal waren 2 vorherige Therapien gegen mKRK erlaubt. Adjuvante/neoadjuvante Chemotherapien konnten als vorherige Therapie zählen, falls der Patient innerhalb von 6 Monaten einen Rückfall erlitt. |                                                                                                                    |                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Erlaubte Begleitbehandlung:</b><br>Eine palliative Strahlentherapie war zulässig. Die Bestrahlung von Zielläsionen musste so weit wie möglich vermieden werden. Präklinische Daten haben gezeigt, dass Trifluridin/Tipiracil ein Radiosensibilisator ist, aber es liegen keine klinischen Daten für die gleichzeitige Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil vor.                                                                                                             |                                                                                                                    |                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Verbotene Vor- und Begleitbehandlung:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prüfpräparate oder andere Therapien gegen mKRK</li> <li>• Immunsuppressiva (außer Steroide)</li> <li>• Strahlentherapie innerhalb 4 Wochen vor Randomisierung</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                    |                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                    |                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                           |

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| SUNLIGHT             | Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab | Trifluridin/Tipiracil |
|----------------------|-----------------------------------|-----------------------|
| <b>Demografie</b>    |                                   |                       |
| <b>Alter (Jahre)</b> | N=246                             | N=246                 |
| MW (SD)              | 61,01 (11,11)                     | 62,36 (11,17)         |
| Median (Min; Max)    | 62,00 (20,0; 84,0)                | 64,00 (24,0; 90,0)    |

| <b>SUNLIGHT</b>                                           | <b>Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab</b> | <b>Trifluridin/Tipiracil</b> |
|-----------------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------|
| <b>Alter n (%)</b>                                        | N=246                                    | N=246                        |
| <65 Jahre                                                 | 146 (59,35)                              | 129 (52,44)                  |
| ≥65 Jahre                                                 | 100 (40,65)                              | 117 (47,56)                  |
| <70 Jahre                                                 | 192 (78,05)                              | 174 (70,73)                  |
| ≥70 Jahre                                                 | 54 (21,95)                               | 72 (29,27)                   |
| <b>Geschlecht n (%)</b>                                   | N=246                                    | N=246                        |
| Weiblich                                                  | 124 (50,41)                              | 112 (45,53)                  |
| Männlich                                                  | 122 (49,59)                              | 134 (54,47)                  |
| <b>Geografische Region n (%)</b>                          | N=246                                    | N=246                        |
| Nordamerika                                               | 8 (3,25)                                 | 8 (3,25)                     |
| Europäische Union                                         | 158 (64,23)                              | 157 (63,82)                  |
| Rest der Welt                                             | 80 (32,52)                               | 81 (32,93)                   |
| <b>Krankheitscharakteristika</b>                          |                                          |                              |
| <b>Primärdiagnose (Adenokarzinom) n (%)</b>               | N=246                                    | N=246                        |
| Kolon                                                     | 180 (73,17)                              | 181 (73,58)                  |
| Rektum                                                    | 66 (26,83)                               | 65 (26,42)                   |
| <b>Lokalisation des Primärtumors n (%)</b>                | N=246                                    | N=246                        |
| Rechts <sup>a</sup>                                       | 62 (25,20)                               | 77 (31,30)                   |
| Links <sup>b</sup>                                        | 184 (74,80)                              | 169 (68,70)                  |
| <b>Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe n (%)</b> | N=246                                    | N=246                        |
| 1-2                                                       | 152 (61,79)                              | 141 (57,32)                  |
| ≥3                                                        | 94 (38,21)                               | 105 (42,68)                  |
| <b>Metastasen-lokalisierung n (%)</b>                     | N=246                                    | N=246                        |
| Leber                                                     | 194 (78,86)                              | 188 (76,42)                  |
| Lunge                                                     | 157 (63,82)                              | 154 (62,60)                  |
| Lymphknoten                                               | 95 (38,62)                               | 101 (41,06)                  |
| Peritoneum                                                | 60 (24,39)                               | 60 (24,39)                   |
| Weichteilgewebe                                           | 9 (3,66)                                 | 9 (3,66)                     |
| Knochen                                                   | 22 (8,94)                                | 30 (12,20)                   |
| Gehirn                                                    | 2 (0,81)                                 | 0                            |

| <b>SUNLIGHT</b>                                                                     | <b>Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab</b> | <b>Trifluridin/Tipiracil</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------|
| Haut                                                                                | 0                                        | 1 (0,41)                     |
| Andere                                                                              | 31 (12,60)                               | 38 (15,45)                   |
| <b>Krankheitsdauer (Jahre)</b>                                                      | N=246                                    | N=246                        |
| MW (SD)                                                                             | 2,43 (1,84)                              | 2,57 (1,67)                  |
| Median (Min; Max)                                                                   | 1,99 (0,31; 15,43)                       | 2,07 (0,61; 9,09)            |
| <b>Krankheitsdauer (Jahre) n (%)</b>                                                | N=246                                    | N=246                        |
| ≤1                                                                                  | 24 (9,76)                                | 28 (11,38)                   |
| >1-≤2                                                                               | 101 (41,06)                              | 92 (37,40)                   |
| >2-≤4                                                                               | 94 (38,21)                               | 83 (33,74)                   |
| >4                                                                                  | 27 (10,98)                               | 43 (17,48)                   |
| <b>Zeit von der Diagnose der ersten Metastase zur Randomisierung (Monate)</b>       | N=246                                    | N=246                        |
| MW (SD)                                                                             | 22,61 (14,05)                            | 24,09 (14,66)                |
| Median (Min; Max)                                                                   | 21,03 (0,62; 133,15)                     | 21,12 (2,99; 86,01)          |
| <b>Zeit von der Diagnose der ersten Metastase zur Randomisierung (Monate) n (%)</b> | N=246                                    | N=246                        |
| <18 Monate                                                                          | 103 (41,87)                              | 101 (41,06)                  |
| ≥18 Monate                                                                          | 143 (58,13)                              | 145 (58,94)                  |
| <b>ECOG-PS n (%)</b>                                                                | N=246                                    | N=246                        |
| 0                                                                                   | 119 (48,37)                              | 106 (43,09)                  |
| 1                                                                                   | 127 (51,63)                              | 139 (56,50)                  |
| 2                                                                                   | 0                                        | 1 (0,41)                     |
| <b>RAS-Status n (%)</b>                                                             | N=246                                    | N=246                        |
| Test durchgeführt                                                                   | 246 (100)                                | 246 (100)                    |
| Mutiert*                                                                            | 174 (70,73)                              | 173 (70,33)                  |
| Wildtyp*                                                                            | 71 (28,86)                               | 71 (28,86)                   |
| Nicht bewertbar*                                                                    | 1 (0,41)                                 | 2 (0,81)                     |

| <b>SUNLIGHT</b>                                   | <b>Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab</b> | <b>Trifluridin/Tipiracil</b> |
|---------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------|
| <b>BRAF-Status n (%)</b>                          | N=246                                    | N=246                        |
| Test durchgeführt                                 | 169 (68,70)                              | 168 (68,29)                  |
| Mutiert*                                          | 8 (4,73)                                 | 11 (6,55)                    |
| Wildtyp*                                          | 159 (94,08)                              | 156 (92,86)                  |
| Unbekannt/nicht interpretierbar*                  | 2 (1,18)                                 | 1 (0,60)                     |
| <b>MSI-Status n (%)</b>                           | N=246                                    | N=246                        |
| Test durchgeführt                                 | 154 (62,60)                              | 156 (63,41)                  |
| MSI-H/MMR defizient*                              | 13 (8,44)                                | 8 (5,13)                     |
| MSS/MSI-L/MMR funktionsfähig*                     | 139 (90,26)                              | 145 (92,95)                  |
| Unbekannt/nicht interpretierbar*                  | 2 (1,30)                                 | 3 (1,92)                     |
| <b>Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio (NLR)</b>       | N=246                                    | N=246                        |
| n                                                 | 245                                      | 246                          |
| MW (SD)                                           | 3,68 (2,68)                              | 3,82 (2,73)                  |
| Median (Min; Max)                                 | 2,92 (0,86; 21,59)                       | 3,11 (0,75; 19,62)           |
| Q1; Q3                                            | 1,99; 4,37                               | 2,19; 4,50                   |
| <b>Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio (NLR) n (%)</b> | N=246                                    | N=246                        |
| n                                                 | 245                                      | 246                          |
| NLR <3*                                           | 128 (52,24)                              | 115 (46,75)                  |
| NLR ≥3*                                           | 117 (47,76)                              | 131 (53,25)                  |
| <b>Kreatinin-Clearance (ml/min)</b>               | N=246                                    | N=246                        |
| n                                                 | 245                                      | 246                          |
| MW (SD)                                           | 98,6 (33,41)                             | 97,72 (34,35)                |
| Median (Min; Max)                                 | 93,00 (37,32; 207,00)                    | 92,94 (42,80; 231,00)        |
| Q1; Q3                                            | 71,00; 120,00                            | 72,80; 118,45                |

| SUNLIGHT                                                                                         | Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab | Trifluridin/Tipiracil |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------|
| <b>Kreatinin-Clearance (ml/min) n (%)</b>                                                        | N=246                             | N=246                 |
| n                                                                                                | 245                               | 246                   |
| <60 ml/min                                                                                       | 30 (12,24)                        | 28 (11,38)            |
| ≥60 ml/min                                                                                       | 215 (87,76)                       | 218 (88,62)           |
| <b>Vorbehandlungen</b>                                                                           |                                   |                       |
| <b>Operative Resektion n (%)</b>                                                                 | N=246                             | N=246                 |
| Operation                                                                                        | 156 (63,41)                       | 181 (73,58)           |
| Palliative Operation                                                                             | 81 (32,93)                        | 112 (45,53)           |
| Kurative Operation                                                                               | 93 (37,80)                        | 94 (38,21)            |
| <b>Anzahl an medikamentösen Vorbehandlungen<sup>c</sup></b>                                      | N=246                             | N=246                 |
| MW (SD)                                                                                          | 2,21 (0,60)                       | 2,23 (0,61)           |
| Median (Min; Max)                                                                                | 2,00 (1,00; 6,00)                 | 2,00 (1,00; 5,00)     |
| <b>Anzahl an medikamentösen Vorbehandlungen für metastasierende Erkrankung<sup>d</sup></b>       | N=246                             | N=246                 |
| MW (SD)                                                                                          | 1,98 (0,26)                       | 1,97 (0,32)           |
| Median (Min; Max)                                                                                | 2,00 (1,00; 3,00)                 | 2,00 (1,00; 4,00)     |
| <b>Anzahl an medikamentösen Vorbehandlungen für metastasierende Erkrankung<sup>d</sup> n (%)</b> | N=246                             | N=246                 |
| 1                                                                                                | 11 (4,47)                         | 15 (6,10)             |
| 2                                                                                                | 229 (93,09)                       | 224 (91,06)           |
| ≥3                                                                                               | 6 (2,44)                          | 7 (2,85)              |
| <b>Medikamentöse Vorbehandlungen für metastasierende Erkrankung<sup>d</sup> n (%)</b>            | N=246                             | N=246                 |
| Vorbehandlung mit Anti-VEGF monoklonalem Antikörper                                              | 178 (72,36)                       | 176 (71,54)           |



| <b>SUNLIGHT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <b>Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab</b> | <b>Trifluridin/Tipiracil</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------|
| <p>Die Prozentsätze basieren auf N, außer (*) die auf die Anzahl überprüfter Patienten basieren bzw. auf n.</p> <p>Für Anti-VEGF-Behandlungen werden nur monoklonale Antikörper berücksichtigt. Zu den früheren monoklonalen Anti-VEGF-Antikörpern gehören Bevacizumab und Ramucirumab.</p> <p>Die Angabe des Mutationsstatus von RAS, BRAF und MSI und die Angabe „Zeit von der Diagnose der ersten Metastase zur Randomisierung“ basieren auf eCRF-Daten.</p> <p>a: Rechter Kolon (einschließlich aufsteigender Kolon, Blinddarm, rechte Kolonbiegung) oder Querkolon oder anderer (einschließlich multipler Tumore auf beiden Seiten)</p> <p>b: Linker Kolon (einschließlich absteigender Kolon, Kolon sigmoideum, linke Kolonbiegung und Rektosigmoidsegment) oder Rektum</p> <p>c: Einschließlich aller früheren systemischen Krebstherapien (neoadjuvant, adjuvant, metastasierend)</p> <p>d: Definiert für die vorangegangene medikamentöse Behandlung, die (a) im Rahmen einer palliativen Indikation oder (b) im Rahmen einer adjuvanten oder neoadjuvanten Indikation durchgeführt wurde und bei der während oder innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss der medikamentösen Behandlung eine Progression auftrat.</p> <p>Hinweis: Eine frühere medikamentöse Behandlung, die in einer adjuvanten oder neoadjuvanten Indikation verabreicht wurde und bei der es vor oder innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss der medikamentösen Behandlung zu einer Progression kam, wurde sowohl als frühere adjuvante oder neoadjuvante Behandlung als auch als frühere metastatische Behandlung gezählt.</p> <p>Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |                                          |                              |

Tabelle 4-11: Behandlungsdauer der Interventionen in Monaten – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| <b>Studie</b><br><b>SUNLIGHT</b>                       | <b>Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab</b><br><b>N=246</b> | <b>Trifluridin/Tipiracil</b><br><b>N=246</b> |
|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Median                                                 | 5,0                                                      | 2,1                                          |
| Min; Max                                               | 0,1; 18,5                                                | 0,6; 14,3                                    |
| Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                                                          |                                              |

Tabelle 4-12: Beobachtungsdauern der Interventionen pro Endpunkt in Monaten – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| <b>Studie</b><br><b>SUNLIGHT</b>                       | <b>Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab</b><br><b>N=246</b><br><b>Median (Min; Max)</b> | <b>Trifluridin/Tipiracil</b><br><b>N=246</b><br><b>Median (Min; Max)</b> |
|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
| OS                                                     | 9,6 (0,1; 18,9)                                                                      | 6,9 (0,6; 19,1)                                                          |
| PFS                                                    | 5,3 (0,0; 17,6)                                                                      | 2,3 (0,0; 15,9)                                                          |
| ORR                                                    | 11,1 (5,6; 14,9)                                                                     | 7,9 (3,9; 13,4)                                                          |
| DCR                                                    | 6,2 (1,9; 17,6)                                                                      | 4,4 (1,7; 15,9)                                                          |
| EQ-5D VAS                                              | 4,8 (0,0; 17,6)                                                                      | 2,2 (0,0; 14,3)                                                          |
| EORTC QLQ-C30                                          | 4,8 (0,0; 17,6)                                                                      | 2,2 (0,0; 14,3)                                                          |
| UE                                                     | 8,7 (0,1; 18,0)                                                                      | 6,3 (0,5; 16,9)                                                          |
| Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                                                                                      |                                                                          |

*Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

*Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.*

### **Studienbeschreibung**

Zur Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab gegenüber der zVT Trifluridin/Tipiracil wird die direkt vergleichende Studie SUNLIGHT herangezogen.

Die Studie SUNLIGHT ist eine randomisierte, kontrollierte, offene, internationale Phase-III-Studie, welche die Wirksamkeit, Sicherheit und gesundheitsbezogene Lebensqualität von Trifluridin/Tipiracil in Kombination mit Bevacizumab gegenüber der Trifluridin/Tipiracil-Monotherapie bei refraktären Patienten mit mKRK untersucht. Die Studie SUNLIGHT ist die erste Phase-III RCT, die bei mKRK-Patienten durchgeführt wurde, die zuvor größtenteils bereits zwei Krebstherapien erhalten haben, und sich gegen einen aktiven Komparator vergleicht. In die Studie wurden erwachsene Patienten mit einem histologisch bestätigten, nicht resektablen KRK eingeschlossen. Die Patienten sollten mit maximal zwei vorherigen Chemotherapie-Regimen zur Behandlung des fortgeschrittenen KRK vorbehandelt worden sein und nach dem letzten Chemotherapie-Regime einen Progress oder Unverträglichkeit gezeigt haben. Die vorherigen Therapien mussten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen beinhalten.

Es wurden jeweils 246 Patienten in den Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab bzw. in den Trifluridin/Tipiracil-Arm randomisiert. Die Randomisierung erfolgte anhand IWRS im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach RAS-Gen-Status (mutiert vs. Wildtyp), Zeit von der Diagnose der ersten Metastase (<18 Monate vs. ≥18 Monate) und geografischer Region. Die Verteilung der drei Stratifizierungsmerkmale ist in beiden Behandlungsarmen ausgeglichen.

Die Behandlung erfolgte in vierwöchentlichen Zyklen. Trifluridin/Tipiracil wurde sowohl für die Monotherapie als auch für die Kombinationstherapie mit Bevacizumab in einer Dosierung von 35 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche zweimal täglich an den Tagen 1-5 und Tagen 8-12 eines insgesamt 28-tägigen Behandlungszyklus verabreicht. Die Gabe von Bevacizumab erfolgt intravenös mit 5 mg/kg Körpergewicht. Die Verabreichung von Bevacizumab erfolgt am Tag 1 und 15 jedes 28-tägigen Behandlungszyklus. Die Behandlung wurde fortgesetzt, solange ein

Nutzen beobachtet wurde (also kein Progress auftrat) oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität.

In der Studie SUNLIGHT wurde das Gesamtüberleben als primärer Endpunkt erhoben, sekundäre Endpunkte waren das progressionsfreie Überleben, die Gesamtansprechrate, die Krankheitskontrollrate, die Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS  $\geq 2$ , die gesundheitsbezogene Lebensqualität und die Sicherheit.

Für die Nutzenbewertung werden die patientenrelevanten Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Tumorsprechen (ORR, DCR), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Krankheitssymptomatik (Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30), gesundheitsbezogene Lebensqualität (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30) sowie Nebenwirkungen dargestellt. Der für die vorliegende Nutzenbewertung maßgebliche Datenschnitt ist der 19.07.2022.

### Baseline-Charakteristika

Zur Charakterisierung der Studienpopulationen wurden die Baseline-Charakteristika in Tabelle 4-10 dargestellt.

Die Patientencharakteristika der Studienpopulation waren im Wesentlichen zwischen den beiden Studienarmen gleich verteilt. Das Alter der Patienten unterschied sich im Median von 62 zu 64 Jahren geringfügig zwischen den Behandlungsarmen. Im Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab-Arm waren die Geschlechter annähernd gleich verteilt. Im Trifluridin/Tipiracil-Arm befanden sich mit 54,47% zu 49,59% etwas mehr Männer. Die meisten Erkrankten (64,23% im Fall der Kombinationstherapie bzw. 63,82% im Fall der Monotherapie) wurden in Zentren der Europäischen Union eingeschlossen. 3,25% der Betroffenen kamen aus Nordamerika und 32,52% des Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab-Arm bzw. 32,93% des Trifluridin/Tipiracil-Arms aus anderen Regionen (Rest der Welt). Hinsichtlich der geografischen Region gab es keinen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Insgesamt wiesen 73,17% der Patienten im Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab-Arm als Primärdiagnose ein Kolonkarzinom auf, 26,83% ein Rektumkarzinom. Im Trifluridin/Tipiracil-Arm war die Art der Primärdiagnose mit 73,58 bzw. 26,42% vergleichbar verteilt. Mit 74,80% im Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab-Arm bzw. 68,70% im Trifluridin/Tipiracil-Arm war der Primärtumor in den meisten Fällen links lokalisiert und zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Im Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab-Arm hatten 61,79% der Erkrankten eine oder zwei Metastasen bzw. 38,21% mindestens drei Metastasen. Dies war im Trifluridin/Tipiracil-Arm mit 57,32% für eine oder zwei Metastasen bzw. 42,68% für mindestens drei Metastasen ähnlich. Mit einem Patientenanteil von 78,86% im Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab-Arm bzw. 76,42% im Trifluridin/Tipiracil-Arm war die Leber das Organ, welches von Metastasen am meisten betroffen war. Am zweithäufigsten war die Lunge betroffen, mit 63,82% im Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab-Arm bzw. 62,60% im Trifluridin/Tipiracil-Arm. Von Metastasen betroffene Lymphknoten fanden sich bei 38,62% der Patienten im Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab-Arm bzw. 41,06% der Patienten im Trifluridin/Tipiracil-Arm. Im Peritoneum und dem Weichteilgewebe fanden sich bei 24,39%

bzw. 3,66% der Patienten in beiden Behandlungsarmen Metastasen. Von den jeweils 246 eingeschlossenen Patienten litten zwei im Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab-Arm an Metastasierung im Gehirn und ein Patient im Trifluridin/Tipiracil-Arm an Metastasierung in der Haut. Die Knochen bzw. andere Organe waren im Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab-Arm bei 8,94% bzw. 12,60% der Patienten von Metastasen betroffen und im Vergleich zum Trifluridin/Tipiracil-Arm mit 12,20% bzw. 15,45% ähnlich. Insgesamt gab es somit zwischen den Behandlungsarmen keine großen Abweichungen hinsichtlich der Lokalisierung der Metastasen bzw. deren Anzahl.

Auch die Krankheitsdauer zum Zeitpunkt der Randomisierung war mit etwa 2 Jahren im Median in beiden Behandlungsarmen annähernd gleich, wie auch die Zeit von der Diagnose der ersten Metastase zur Randomisierung von etwa 21 Monaten im Median. Mit 51,63% im Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab-Arm und 56,50% im Trifluridin/Tipiracil-Arm hatten in etwa die Hälfte aller Patienten einen ECOG-PS von 1 und 48,37% bzw. 43,09% der Erkrankten hatten einen ECOG-PS von 0. Somit war der ECOG-PS zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Der Mutationsstatus der Kinase RAS war in 70,73% der Patienten im Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab-Arm und in 70,33% der Patienten im Trifluridin/Tipiracil-Arm „mutiert“ bzw. in 28,86% der Patienten in beiden Behandlungsarmen „Wildtyp“ und damit annähernd gleich. In vereinzelt Fällen war der RAS- bzw. der BRAF-Status nicht bewertbar. Eine Überprüfung des BRAF-Status erfolgte bei 169 Patienten im Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab-Arm und 168 Patienten im Trifluridin/Tipiracil-Arm. Eine Mutation der Kinase BRAF wurde in 4,73% der Patienten im Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab-Arm und in 6,55% der Patienten im Trifluridin/Tipiracil-Arm nachgewiesen. Nicht mutiert und daher „Wildtyp“ war BRAF in 94,08% der Patienten im Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab-Arm und in 92,86% der Patienten im Trifluridin/Tipiracil-Arm. Somit waren sowohl der RAS- als auch der BRAF-Status zwischen den Behandlungsarmen sehr ähnlich. Die Tumore der 154 überprüften Patienten im Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab-Arm wiesen zu 8,44% eine MSI auf bzw. Fehler in DNA-Reparaturmechanismen. Dies war mit 5,13% für die 156 überprüften Patienten im Trifluridin/Tipiracil-Arm vergleichbar. Demzufolge waren die meisten Patienten aus beiden Behandlungsarmen mikrosatellitenstabil (MSS). Das Verhältnis von Neutrophilen zu Lymphozyten war mit 2,92 bzw. 3,11 im Median zwischen dem Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab-Arm und dem Trifluridin/Tipiracil-Arm vergleichbar. Die Kreatinin-Clearance war mit in etwa 93 ml/min im Median für beide Behandlungsarme annähernd identisch.

Patienten im Trifluridin/Tipiracil-Arm durchliefen mit 73,58% gegenüber 63,41% insgesamt mehr Operationen im Rahmen der vorherigen Behandlungen im Vergleich zu Patienten im Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab-Arm. Insbesondere palliative Operationen wurden mit 45,53% häufiger bei Patienten im Trifluridin/Tipiracil-Arm durchgeführt als im Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab-Arm mit 32,93%. Der Anteil an kurativen Operationen hingegen war in beiden Armen vergleichbar. Bei allen Patienten wurden das KRK und die metastasierende Erkrankung im Zuge der Vorbehandlung mindestens einmal medikamentös behandelt, im Median zweimal. Hierzu zählten für 72,36% der Erkrankten im

Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab-Arm bzw. 71,54% der Erkrankten im Trifluridin/Tipiracil-Arm ein monoklonaler anti-VEGF-Antikörper.

### **Behandlungsdauern**

Im Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab-Arm betrug die mediane Behandlungsdauer 5,0 Monate, im Trifluridin/Tipiracil-Arm war die mediane Behandlungsdauer mit 2,1 Monaten deutlich kürzer.

Die mediane Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben betrug unter Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab 9,6 Monate, unter Trifluridin/Tipiracil betrug sie 6,9 Monate.

Für das progressionsfreie Überleben und das Tumoransprechen zeigte sich im Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab-Arm ebenfalls eine längere mediane Beobachtungsdauer als im Trifluridin/Tipiracil-Arm. Der Unterschied der medianen Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen betrug für diese Endpunkte zwischen 1,8 und 3,2 Monate.

Für die Fragebögen EQ-5D VAS und EORTC QLQ-C30 betrug die mediane Beobachtungsdauer im Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab-Arm 4,8 Monate, im Trifluridin/Tipiracil-Arm waren es 2,2 Monate.

Die mediane Beobachtungsdauer für die UE betrug 8,7 Monate im Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab-Arm und 6,3 Monate im Trifluridin/Tipiracil-Arm.

### **Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext**

Die Studie SUNLIGHT war die für die europäische Zulassung relevante Studie. Die Patienten in der Studie entsprechen daher der in Europa bzw. Deutschland gültigen Zulassung: erwachsene Patienten mit mKRK, die zuvor bereits zwei Krebstherapien erhalten haben. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und/oder Anti-EGFR-Substanzen.

Die Zulassung von Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) in Kombination mit Bevacizumab beschränkt sich auf Patienten mit zwei vorherigen Therapien (Servier Deutschland GmbH, 2023). In die Studie konnten allerdings anhand der Einschlusskriterien grundsätzlich auch Patienten mit nur einer Vortherapie eingeschlossen werden; darüber hinaus war auch eine geringe Anzahl an Patienten mit mehr als zwei Vortherapien enthalten. In einer entsprechenden Subgruppenanalyse (Anzahl an medikamentösen Vorbehandlungen für metastasierende Erkrankung [1 vs.  $\geq 2$ ]) traten bezüglich der Anzahl an Vortherapien keine signifikanten Interaktionen auf (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2). Insgesamt erfüllen rund 89% der in die Studie SUNLIGHT eingeschlossenen Patienten die Kriterien der durch die Zulassung definierten Population. Auf Basis dieser Patientenpopulation (mFAS) wurde für den Endpunkt Gesamtüberleben eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt. Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Gesamtpopulation auf die zugelassene Patientenpopulation ist somit insgesamt gewährleistet. Da über 80% der eingeschlossenen Patienten die relevante Patientenpopulation abbilden und die Übertragbarkeit gegeben ist, wird entsprechend der

IQWiG-Methodik die Gesamtpopulation (FAS) der Studie SUNLIGHT für die Bewertung herangezogen (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2022).

Das Behandlungsschema und die Dosierung wurde in den Studien so gehandhabt wie in der europäischen respektive deutschen Fachinformation vorgesehen (Servier Deutschland GmbH, 2023). Der Anteil der Frauen lag in der Studie SUNLIGHT bei 48% und entspricht damit weitgehend dem Anteil in Deutschland, der im Jahr 2018 für Darmkrebs insgesamt bei etwa 44% liegt (Robert Koch-Institut (RKI), 2021). Das Alter liegt mit einem Median von 62 Jahren (Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab) bzw. 64 Jahren (Trifluridin/Tipiracil) etwas unter dem medianen Alter der Patienten in Deutschland, wo mehr als die Hälfte der Patienten jenseits des 70. Lebensjahrs erkranken (Robert Koch-Institut (RKI), 2021). Insgesamt waren jedoch 126 Patienten mit 70 Jahren oder älter in der Studie eingeschlossen. Bei den Patienten, die eine Drittlinietherapie beginnen, liegt das mediane Alter gemäß den Ergebnissen einer Analyse von Krankenkassendaten durch die WIG2 GmbH im deutschen Versorgungsalltag bei etwa 67 Jahren (WIG2 GmbH, 2020). Dies zeigt, dass das Alter der Patienten in der Zielpopulation von Trifluridin/Tipiracil in Kombination mit Bevacizumab niedriger ist als das mittlere Erkrankungsalter und relativ nahe am Alter der Studienpatienten liegt. Da die Subgruppenanalysen nach dem Alter (<65 Jahre vs. ≥65 Jahre sowie <70 Jahre vs. ≥70 Jahre) bei keinem Endpunkt fazitrelevante Effektmodifikationen zeigten (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2), kann davon ausgegangen werden, dass die Wirkung von Trifluridin/Tipiracil in Kombination mit Bevacizumab vom Alter unabhängig war und die Übertragbarkeit auf die gesamte Zielpopulation gegeben ist.

Die meisten der Patienten stammten außerdem aus der Europäischen Union (64%). Es wird daher von einer guten Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ausgegangen. Subgruppenanalysen nach der geografischen Region (Nordamerika vs. Europäische Union vs. Rest der Welt) zeigen bei keinem Endpunkt fazitrelevante Effektmodifikationen (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2), so dass davon ausgegangen wird, dass in der vorliegenden Indikation mKRRK diesbezüglich kein Unterschied in der Wirksamkeit von Trifluridin/Tipiracil in Kombination mit Bevacizumab besteht.

Die Einschlusskriterien hinsichtlich des ECOG-PS umfassten Patienten mit ECOG-PS 0-1. Hinsichtlich der Verteilung auf ECOG-PS liegen für Patienten mit mKRRK, die mit Chemotherapie behandelt werden, nur sehr begrenzt Daten aus dem deutschen Versorgungsalltag vor. Beobachtungsstudien zeigen in der Erstlinie ca. 11% mit ECOG-PS ≥2 im Versorgungsalltag (Hofheinz et al., 2014). Gemäß der aktuellen deutschen S3-Leitlinie ist die Frage der Therapiefähigkeit entscheidend für die Therapieentscheidung. Im Vordergrund steht der Allgemeinzustand. Eine intensive Therapie wird schon für die Erstlinie im Allgemeinen nur bei einem ECOG-PS von 0-1 empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019a).

Vom 12.01.2016 bis 14.08.2016 wurde Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) im Rahmen eines Härtefallprogrammes ("compassionate-use"-Programm, CUP) nach Artikel 83 der Verordnung (EG) 726/2004, in Deutschland § 21 Abs. 2 Arzneimittelgesetz (AMG) und der "Arzneimittel-

Härtefall-Verordnung" (AMHV) bis zur Marktverfügbarkeit innerhalb der mittlerweile zugelassenen Indikation eingesetzt (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), 2016). Hier ist geregelt, dass Arzneimittel bereits vor der Zulassung und bis zur Markteinführung kostenlos für eine Anwendung bei Patienten zur Verfügung gestellt werden können, die u. a. an einer lebensbedrohenden Krankheit leiden, die mit einem zugelassenen Arzneimittel nicht zufriedenstellend behandelt werden kann.

In Deutschland war die Verordnung im Rahmen des Programmes Ärzten in DGHO- und DKG-zertifizierten Einrichtungen vorbehalten. Zum Stichtag 14.08.2016 war die Population wie folgt charakterisiert:

Tabelle 4-13: Charakteristika der im Härtefallprogramm eingeschlossenen Patienten (Stichtag 14.08.2016)

|                                                                                        |                                                                                                                                                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                        | Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) Härtefallprogramm (CUP) zum Stichtag 14.08.2016<br>Eingeschlossene Patienten Deutschland nach § 21 Abs. 2 AMG<br>N=226 |
| Alter (Mittelwert in Jahren)                                                           | 63                                                                                                                                                      |
| Männlich (Anzahl [%])                                                                  | 132 (58,4)                                                                                                                                              |
| Weiblich (Anzahl [%])                                                                  | 94 (41,6)                                                                                                                                               |
| ECOG-PS 0 (Anzahl [%])                                                                 | 63 (28,0)                                                                                                                                               |
| ECOG-PS 1 (Anzahl [%])                                                                 | 140 (62,2)                                                                                                                                              |
| ECOG-PS $\geq 2$ (Anzahl [%])                                                          | 22 (9,8)                                                                                                                                                |
| ECOG-PS nicht bekannt (Anzahl [%])                                                     | 1 (0,4)                                                                                                                                                 |
| Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br>Quelle (Kasper et al., 2018) |                                                                                                                                                         |

Im Härtefallprogramm zu Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) beträgt der Anteil von Patienten mit ECOG-PS  $\geq 2$ , die für die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil gemäß der aktuellen Zulassung geeignet waren, in Deutschland lediglich 9,8% (bezogen auf Patienten mit Angaben, Stand 14.08.2016) (Kasper et al., 2018).

In der in Deutschland durchgeführten nicht-randomisierten vergleichenden Studie TALLISUR wurden Patienten ohne Beschränkung des ECOG-PS eingeschlossen. Dennoch hatte die große Mehrheit der Patienten einen ECOG-PS von 0-1, nur bei 8,6% der Patienten im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm war der ECOG-PS  $\geq 2$  (Servier Deutschland GmbH, 2020).

Diese Daten bestätigen die Beobachtung, dass in der deutschen Versorgungspraxis nur wenige Patienten mit ECOG-PS  $\geq 2$  jenseits der Zweitlinie behandelt werden. Damit ist der Anteil der Patienten mit ECOG-PS  $\geq 2$  in dieser Therapiesituation so niedrig, dass in Bezug auf den ECOG-PS die Daten der Studie SUNLIGHT auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Wie im Abschnitt 4.3.1.3.1 beschrieben wurden die Endpunkte nach international gültigen, objektiven Kriterien erhoben, die im deutschen Versorgungsalltag in gleicher Weise angewandt werden.

Insgesamt kann daher davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse der Studie SUNLIGHT in vollem Umfang auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden können.

#### 4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                                 | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung |                      | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------|-------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|---------------------------------------|
|                                                        |                                               |                                 | Patient     | Behandelnde Personen |                                       |                         |                                       |
| SUNLIGHT                                               | ja                                            | ja                              | nein        | nein                 | ja                                    | ja                      | niedrig                               |
| Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                                               |                                 |             |                      |                                       |                         |                                       |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Studie SUNLIGHT ist eine randomisierte, kontrollierte, multizentrische, internationale, offene Phase-III-Studie. Die Randomisierung erfolgte anhand eines IWRS. Dadurch waren die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie die Verdeckung der Gruppenzuteilung gewährleistet. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach RAS-Gen-Status (mutiert vs. Wildtyp), Zeit seit Diagnose der ersten Metastase (<18 Monate vs. ≥18 Monate) und geografischer Region (Nordamerika vs. Europäische Union vs. Rest der Welt). Da es sich um ein offenes Studiendesign handelt, erfolgte keine Verblindung, was jedoch keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial auf Studienebene hat. Ein möglicher Einfluss auf das Verzerrungspotenzial wurde auf Endpunktebene berücksichtigt. Die verdeckte Gruppenzuteilung erfolgte mittels IWRS. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Daher wird das Verzerrungspotenzial für die Studie SUNLIGHT als niedrig bewertet.



#### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie                                                                                                                                                                                                                   | Mortalität |     | Morbidität                   |                                       | Gesundheitsbezogene Lebensqualität | Nebenwirkungen |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-----|------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|----------------|
|                                                                                                                                                                                                                          | OS         | PFS | Tumoransprechen <sup>a</sup> | EQ-5D VAS, EORTC QLQ-C30 <sup>b</sup> | EORTC QLQ-C30 <sup>c</sup>         |                |
| SUNLIGHT                                                                                                                                                                                                                 | ja         | ja  | ja                           | ja                                    | ja                                 | ja             |
| a: Bestehend aus Krankheitskontrollrate und Gesamtansprechrare<br>b: Symptomskalen und Einzelsymptome<br>c: Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen<br><br>Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |            |     |                              |                                       |                                    |                |

##### 4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des

relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion

- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
  - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
  - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
  - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).
7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese

alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Im Folgenden werden die Operationalisierung, das Verzerrungspotenzial und die Ergebnisse jedes Endpunkts in einem separaten Abschnitt untersucht. Alle hier präsentierten Daten sind dem Studienbericht der Studie einschließlich der post hoc erstellten Zusatzanalysen entnommen (Institut de Recherches Internationales Servier (I.R.I.S.) & Taiho Oncology Inc. (TOI), 2022).

Die Ergebnisse zur Mortalität und Morbidität waren durchweg zugunsten der Therapie mit Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab. Hervorzuheben ist die Verlängerung des Gesamtüberlebens auf insgesamt 10,78 Monate, 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. Diese Vorteile werden durch die Ergebnisse im progressionsfreien Überleben, dem Tumoransprechen, dem EQ-5D VAS und den Symptomskalen und Einzelsymptomen des EORTC QLQ-C30 bestätigt.

#### 4.3.1.3.1.1 Mortalität: Gesamtüberleben – RCT

Tabelle 4-16: Operationalisierung von Gesamtüberleben

| Studie                                                 | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SUNLIGHT                                               | <p>Das Gesamtüberleben war operationalisiert als die Zeit (in Monaten) zwischen Randomisierung und Tod aus jeglicher Ursache. Falls nicht bekannt war, ob der Patient zum Zeitpunkt des Datenschnittes verstorben war, wurde die Überlebenszeit zum Datum des letzten Kontakts zensiert.</p> <p><u>Methodik:</u></p> <p>Die Auswertung erfolgt als Ereigniszeitanalyse anhand eines Cox-Proportional-Hazards-Modells (Effektschätzer: Hazard Ratio inkl. 95%-Konfidenzintervall) und eines Log-Rank-Tests (p-Wert) stratifiziert nach RAS-Status (mutiert vs. Wildtyp), der Zeit seit Diagnose der ersten Metastase (&lt;18 Monate versus ≥18 Monate) sowie nach Region (Nordamerika vs. Europäische Union vs. Rest der Welt).</p> <p>Zur Bestimmung der medianen Überlebensdauer werden Kaplan-Meier-Schätzer herangezogen. Die grafische Darstellung erfolgte anhand einer Kaplan-Meier-Kurve.</p> <p>Als Analysepopulation wird die ITT-Population zugrunde gelegt.</p> <p><u>Eine Sensitivitätsanalyse wurde wie in Abschnitt 4.2.5.4 beschrieben mit derselben Methodik durchgeführt.</u></p> <p>Der für die vorliegende Nutzenbewertung maßgebliche Datenschnitt ist der 19.07.2022.</p> |
| Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesamtüberleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie<br>SUNLIGHT<br>Endpunkt                         | Verzerrungspotenzial<br>auf Studienebene | Verblindung<br>Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung<br>des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige<br>Berichterstattung | Keine sonstigen<br>Aspekte | Verzerrungspotenzial<br>Endpunkt |
|--------------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------|----------------------------------|
| OS                                                     | niedrig                                  | nein                           | ja                                     | ja                                       | ja                         | niedrig                          |
| Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                                          |                                |                                        |                                          |                            |                                  |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das Gesamtüberleben war der primäre Endpunkt in der Studie SUNLIGHT. Die Analyse dieses Endpunkts wurde basierend auf der ITT-Population mittels eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells durchgeführt. Für den p-Wert wurde ein stratifizierter Log-Rank-Test verwendet, wobei die Stratifizierung für HR und p-Wert nach den bereits bei der Randomisierung verwendeten Stratifizierungsfaktoren erfolgte. Für die Studie SUNLIGHT umfassten diese den RAS-Gen-Status (mutiert vs. Wildtyp), die Zeit seit Diagnose der ersten Metastase (<18 Monate vs. ≥18 Monate) und die geografische Region (Nordamerika vs. Europäische Union vs. Rest der Welt). Das Gesamtüberleben wurde für jeden Behandlungsarm mit Kaplan-Meier-Kurven dargestellt. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben, ist jedoch anhand des objektiv feststellbaren Ereignisses Tod bewertet worden, weshalb hier nicht von einer Beeinflussbarkeit des Ergebnisses durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit ausgegangen wird. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Gesamtüberleben wird demnach für die Studie SUNLIGHT als niedrig bewertet.

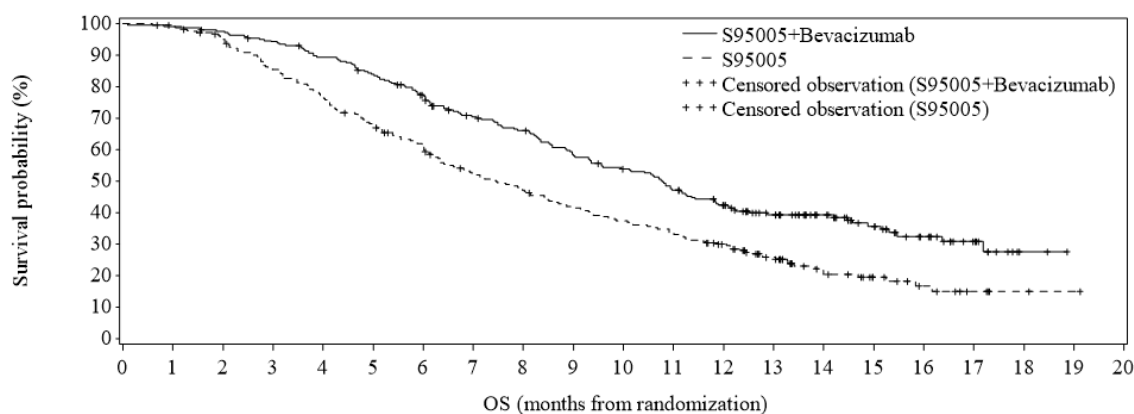
Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-18: Ergebnisse für Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

| Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Trifluridin/Tipiracil<br>+Bevacizumab |                                               | Trifluridin/Tipiracil |                                               | Trifluridin/Tipiracil+<br>Bevacizumab versus<br>Trifluridin/Tipiracil<br>HR [95%-KI],<br>p-Wert <sup>b</sup> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | n/N<br>(%)                            | Median in<br>Monaten <sup>a</sup><br>[95%-KI] | n/N<br>(%)            | Median in<br>Monaten <sup>a</sup><br>[95%-KI] |                                                                                                              |
| OS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 148/246<br>(60,2)                     | 10,78 [9,36; 11,83]                           | 183/246<br>(74,4)     | 7,46 [6,34; 8,57]                             | <b>0,61 [0,49; 0,77],<br/>&lt;0,0001</b>                                                                     |
| <p>a: Kaplan-Meier-Schätzung<br/>b: HR und 95%-KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert aus Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert bezüglich Region, Zeit von der Diagnose der ersten Metastase zur Randomisierung, RAS-Status</p> <p>Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br/>Datenschnitt: 19.07.2022</p> |                                       |                                               |                       |                                               |                                                                                                              |

Für den Datenschnitt vom 19.07.2022 ergab sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil im Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab-Arm gegenüber dem Trifluridin/Tipiracil-Arm. Insgesamt wurden 148 Todesfälle (60,2%) im Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab-Arm und 183 Todesfälle (74,4%) im Trifluridin/Tipiracil-Arm beobachtet. Mit einem HR von 0,61 ([95%-KI]: [0,49; 0,77],  $p < 0,0001$ ) besteht ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil von Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab. Das Sterberisiko war zum Zeitpunkt des Datenschnitts für die Patienten im Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab-Arm um 39% niedriger als im Trifluridin/Tipiracil-Arm. Das mediane Gesamtüberleben betrug im Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab-Arm 10,78 Monate und für den Trifluridin/Tipiracil-Arm 7,46 Monate. Damit ist die mediane Überlebenszeit durch die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab im Vergleich zu Trifluridin/Tipiracil klinisch relevant um 3,32 Monate verlängert.

In Abbildung 4-3 ist eine frühe und andauernde Separierung der Kaplan-Meier-Kurven über den gesamten Beobachtungszeitraum zu sehen, was auf die Robustheit der Ergebnisse hindeutet.



|                    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |   |
|--------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|---|
| N at Risk:         |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |   |
| S95005             | 246 | 242 | 230 | 205 | 184 | 163 | 143 | 120 | 108 | 95  | 85  | 76  | 63 | 44 | 24 | 16 | 10 | 5  | 2 |
| S95005+Bevacizumab | 246 | 244 | 239 | 230 | 217 | 203 | 183 | 160 | 149 | 131 | 119 | 104 | 88 | 69 | 52 | 37 | 24 | 13 | 2 |

Abbildung 4-3: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben (FAS, Datenschnitt 19.07.2022)

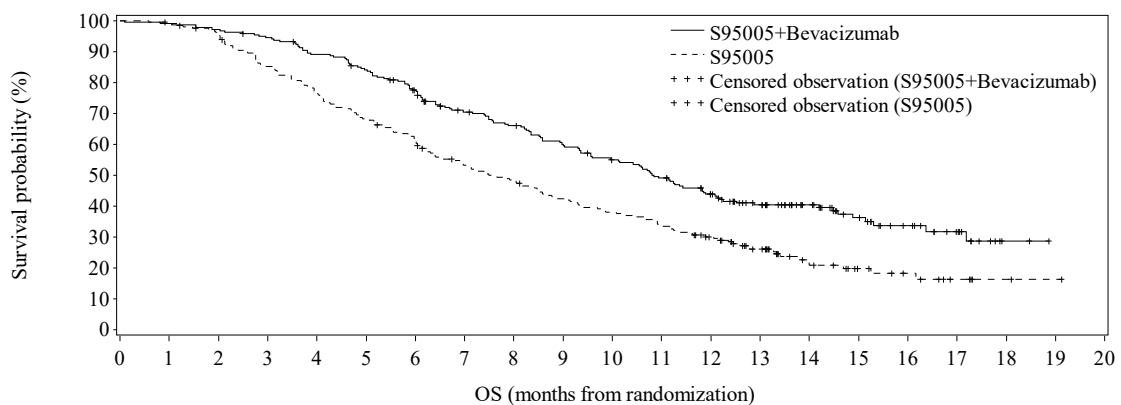
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-19: Ergebnisse für Sensitivitätsanalyse zum Gesamtüberleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mFAS)

| Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Trifluridin/Tipiracil<br>+Bevacizumab |                                               | Trifluridin/Tipiracil |                                               | Trifluridin/Tipiracil+<br>Bevacizumab versus<br>Trifluridin/Tipiracil<br>HR [95%-KI],<br>p-Wert <sup>b</sup> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | n/N<br>(%)                            | Median in<br>Monaten <sup>a</sup><br>[95%-KI] | n/N<br>(%)            | Median in<br>Monaten <sup>a</sup><br>[95%-KI] |                                                                                                              |
| OS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 131/222<br>(59,01)                    | 10,84 [9,56; 12,12]                           | 161/215<br>(74,88)    | 7,49 [6,34; 8,77]                             | <b>0,61 [0,48; 0,77],<br/>&lt;0,0001</b>                                                                     |
| a: Kaplan-Meier-Schätzung<br>b: HR und 95%-KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert aus Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert bezüglich Region, Zeit von der Diagnose der ersten Metastase zur Randomisierung, RAS-Status<br><br>Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br>Datenschnitt: 19.07.2022 |                                       |                                               |                       |                                               |                                                                                                              |

Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse bestätigen die auf dem FAS basierende Analyse des Gesamtüberlebens.





|                    |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |   |
|--------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|---|
| N at Risk:         |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |   |
| S95005             | 215 | 212 | 203 | 180 | 162 | 144 | 129 | 109 | 98  | 86  | 77  | 69 | 56 | 40 | 22 | 14 | 10 | 5  | 2 |
| S95005+Bevacizumab | 222 | 220 | 216 | 209 | 196 | 184 | 166 | 144 | 134 | 121 | 109 | 97 | 81 | 64 | 47 | 32 | 21 | 13 | 2 |

Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Plot für die Sensitivitätsanalyse zum Gesamtüberleben (mFAS, Datenschnitt 19.07.2022)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Da im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung nur eine einzige Studie betrachtet wird, werden keine Meta-Analysen präsentiert. Eine allgemeine Erörterung zur Übertragbarkeit der Studiengabeheiten auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 enthalten.

**4.3.1.3.1.2 Mortalität/Morbidität: Progressionsfreies Überleben – RCT**

Tabelle 4-20: Operationalisierung von progressionsfreiem Überleben

| Studie                                                 | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SUNLIGHT                                               | <p>Das progressionsfreie Überleben war operationalisiert als die Zeit (in Monaten) zwischen Randomisierung und der radiologisch bestätigten Progression der Erkrankung (nach RECIST Version 1.1 beurteilt vom Prüfarzt) oder Tod aus jeglicher Ursache. Die Tumorbewertung fand in jedem zweiten Behandlungszyklus bis zur Progression statt. Patienten, die zum Datenschnitt am Leben waren und keine Progression hatten, wurden zum Datum der letzten Tumorbewertung zensiert. Patienten ohne radiologische Bestätigung der Progression, wurden zum Zeitpunkt des Todes zensiert.</p> <p><u>Methodik:</u></p> <p>Die Auswertung erfolgt als Ereigniszeitanalyse anhand eines Cox-Proportional-Hazards-Modells (Effektschätzer: Hazard Ratio inkl. 95%-Konfidenzintervall) und eines Log-Rank-Tests (p-Wert) stratifiziert nach RAS-Status (mutiert vs. Wildtyp), der Zeit seit Diagnose der ersten Metastasen (&lt;18 Monate versus ≥18 Monate) sowie nach Region (Nordamerika vs. Europäische Union vs. Rest der Welt).</p> <p>Zur Bestimmung der medianen Dauer des progressionsfreien Überlebens werden Kaplan-Meier-Schätzer herangezogen. Die grafische Darstellung erfolgte anhand einer Kaplan-Meier-Kurve.</p> <p>Als Analysepopulation wird die ITT-Population zugrunde gelegt.</p> <p>Der für die vorliegende Nutzenbewertung maßgebliche Datenschnitt ist der 19.07.2022.</p> |
| Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für progressionsfreies Überleben in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie<br>SUNLIGHT<br>Endpunkt                         | Verzerrungspotenzial<br>auf Studienebene | Verblindung<br>Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung<br>des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige<br>Berichterstattung | Keine sonstigen<br>Aspekte | Verzerrungspotenzial<br>Endpunkt |
|--------------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------|----------------------------------|
| PFS                                                    | niedrig                                  | nein                           | ja                                     | ja                                       | ja                         | niedrig                          |
| Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                                          |                                |                                        |                                          |                            |                                  |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Das progressionsfreie Überleben war ein sekundärer Endpunkt in der Studie SUNLIGHT. Der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben, ist jedoch objektiv messbar. Die Tumorprogression wurde anhand der RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch den Prüfarzt in jedem zweiten Behandlungszyklus bis zur Progression beurteilt. Die Analyse dieses Endpunkts wurde basierend auf der ITT-Population mittels eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells durchgeführt. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt progressionsfreies Überleben wird demnach als niedrig bewertet.

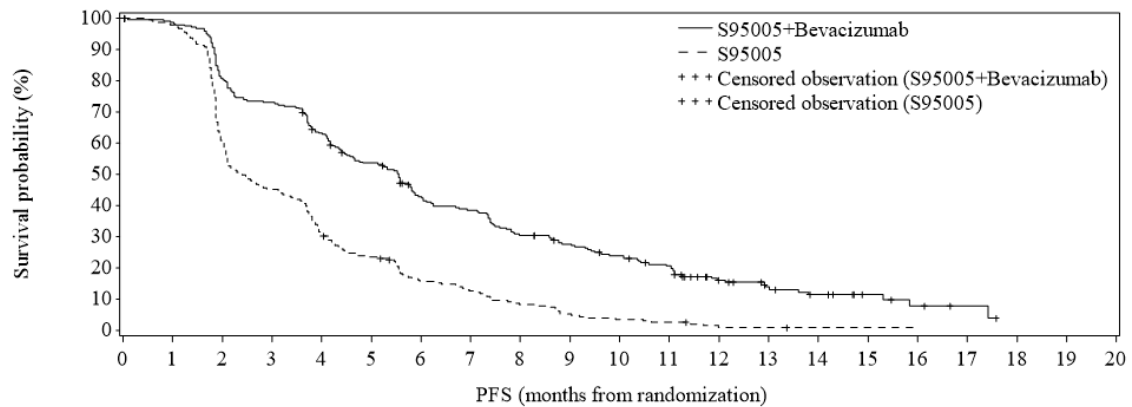
*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-22: Ergebnisse für progressionsfreies Überleben aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

| Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Trifluridin/Tipiracil<br>+Bevacizumab |                                               | Trifluridin/Tipiracil |                                               | Trifluridin/Tipiracil<br>+Bevacizumab versus<br>Trifluridin/Tipiracil<br>HR [95%-KI],<br>p-Wert <sup>b</sup> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | n/N<br>(%)                            | Median in<br>Monaten <sup>a</sup><br>[95%-KI] | n/N<br>(%)            | Median in<br>Monaten <sup>a</sup><br>[95%-KI] |                                                                                                              |
| PFS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 206/246<br>(83,7)                     | 5,55 [4,50; 5,88]                             | 236/246<br>(95,9)     | 2,40 [2,07; 3,22]                             | <b>0,44 [0,36; 0,54],<br/>&lt;0,0001</b>                                                                     |
| a: Kaplan-Meier-Schätzung<br>b: HR und 95%-KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert aus Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert bezüglich Region, Zeit von der Diagnose der ersten Metastase zur Randomisierung, RAS-Status<br><br>Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br>Datenschnitt: 19.07.2022 |                                       |                                               |                       |                                               |                                                                                                              |

Insgesamt traten bei 206 Patienten (83,7%) ein Progress oder Tod im Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab-Arm auf. Im Trifluridin/Tipiracil-Arm war dies bei 236 Patienten (95,9%) der Fall. Für das progressionsfreie Überleben war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,44 [0,36; 0,54], p<0,0001) und entspricht einer Risikoreduktion für eine klinische Progression von 56% unter Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab. Die Zeit bis zur klinischen Progression oder Tod lag im Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab-Arm im Median bei 5,55 Monaten und im Trifluridin/Tipiracil-Arm bei 2,40 Monaten. Die progressionsfreie Zeit wurde durch die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab im Vergleich zu Trifluridin/Tipiracil im Median um 3,15 Monate verlängert.

Abbildung 4-5 zeigt eine deutliche Separierung der Kaplan-Meier-Kurven nach etwa 2 Monaten, also zum Zeitpunkt der ersten radiologischen Evaluierung. Die Separierung hält über die gesamte Beobachtungsdauer an, was auf die Robustheit der Ergebnisse hindeutet.



|                    |     |     |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |
|--------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|---|---|---|---|
| N at Risk:         |     |     |     |     |     |     |    |    |    |    |    |    |    |    |    |   |   |   |   |
| S95005             | 246 | 236 | 147 | 109 | 74  | 56  | 36 | 29 | 19 | 12 | 8  | 6  | 2  | 2  | 1  | 1 | 0 | 0 | 0 |
| S95005+Bevacizumab | 246 | 242 | 198 | 179 | 153 | 128 | 99 | 89 | 70 | 61 | 52 | 43 | 25 | 18 | 13 | 7 | 4 | 2 | 0 |

Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Plot für progressionsfreies Überleben (FAS, Datenschnitt: 19.07.2022)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Da im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung nur eine einzige Studie betrachtet wird, werden keine Meta-Analysen präsentiert. Eine allgemeine Erörterung zur Übertragbarkeit der Studiengabeheiten auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 enthalten.

**4.3.1.3.1.3 Morbidität: Tumoransprechen (ORR, DCR) – RCT**

Tabelle 4-23: Operationalisierung von Tumoransprechen

| Studie                                                 | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>SUNLIGHT</b>                                        | Das Tumoransprechen wurde nach RECIST-Kriterien (Version 1.1) vom Prüfarzt bewertet.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>ORR:</b>                                            | Die Gesamtansprechrates ist operationalisiert als der Anteil an Patienten mit komplettem oder partiellem Ansprechen.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>DCR:</b>                                            | Die Krankheitskontrollrate ist operationalisiert als der Anteil an Patienten mit komplettem oder partiellem Ansprechen oder mit stabiler Erkrankung.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|                                                        | <u>Methodik:</u><br>Für die Gesamtansprechrates sowie die Krankheitskontrollrate fand ein Vergleich der beiden Behandlungsgruppen mittels exakten Tests nach Fisher sowie des zugehörigen zweiseitigen 95%-Konfidenzintervall statt. Die Schätzung der Anteile wurde anhand der Clopper-Pearson-Methode, die Schätzung der Differenz zwischen den Gruppen mittels der Normalverteilungsapproximation durchgeführt. Der p-Wert stammt aus einem CMH-Test stratifiziert nach RAS-Status (mutiert vs. Wildtyp), der Zeit seit Diagnose der ersten Metastasen (<18 Monate versus ≥18 Monate) sowie nach Region (Nordamerika vs. Europäische Union vs. Rest der Welt).<br>Der für die vorliegende Nutzenbewertung maßgebliche Datenschnitt ist der 19.07.2022. |
| Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Tumoransprechen in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie<br>SUNLIGHT<br>Endpunkt                         | Verzerrungspotenzial<br>auf Studienebene | Verblindung<br>Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung<br>des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige<br>Berichterstattung | Keine sonstigen<br>Aspekte | Verzerrungspotenzial<br>Endpunkt |
|--------------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------|----------------------------------|
| ORR                                                    | niedrig                                  | nein                           | ja                                     | ja                                       | ja                         | niedrig                          |
| DCR                                                    | niedrig                                  | nein                           | ja                                     | ja                                       | ja                         | niedrig                          |
| Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                                          |                                |                                        |                                          |                            |                                  |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die Gesamtansprechrate und die Krankheitskontrollrate waren sekundäre Endpunkte in der Studie SUNLIGHT. Die Analyse beider Endpunkte wurde in den beiden Gruppen mittels exaktem Fisher-Test verglichen, basierend auf der ITT-Population. Die Endpunkte wurden nicht verblindet erhoben, sind jedoch objektiv messbar. Das Tumoransprechen wurde anhand der RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch den Prüfarzt beurteilt. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die Endpunkte Gesamtansprechrate und Krankheitskontrollrate wird demnach als niedrig bewertet.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-25: Ergebnisse für Tumoransprechen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

| Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Trifluridin/Tipiracil<br>+Bevacizumab |            | Trifluridin/<br>Tipiracil |            | Trifluridin/Tipiracil<br>+Bevacizumab vs. Trifluridin/Tipiracil |                       |                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|------------|---------------------------|------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | N                                     | n (%)      | N                         | n (%)      | OR<br>[95%-KI],<br>p-Wert <sup>a</sup>                          | RR<br>[95%-KI]        | RD<br>[95%-KI]          |
| ORR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 246                                   | 15 (6,1)   | 246                       | 3 (1,2)    | 5,26<br>[1,50; 18,41],<br>0,004                                 | 5,00<br>[1,47; 17,05] | 4,88<br>[1,59; 8,17]    |
| DCR                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 246                                   | 171 (69,5) | 246                       | 103 (41,9) | 3,17<br>[2,18; 4,59],<br><0,001                                 | 1,66<br>[1,40; 1,97]  | 27,64<br>[19,21; 36,07] |
| a: RR, OR anhand der Clopper-Pearson-Methode, RD mittels Normalverteilungsapproximation sowie p-Wert aus CMH-Test stratifiziert bezüglich Region, Zeit von der Diagnose der ersten Metastase zur Randomisierung, RAS-Status<br><br>Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br>Datenschnitt: 19.07.2022 |                                       |            |                           |            |                                                                 |                       |                         |

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

Patienten mit vorbehandeltem mKHK haben eine besonders schlechte Prognose, weswegen die Stabilisierung der Erkrankung von hoher Relevanz für den Patienten ist. Die Krankheitskontrollrate lag bei Patienten im Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab-Arm bei 69,5% gegenüber 41,9% im Trifluridin/Tipiracil-Arm. Der Unterschied ist statistisch signifikant (RR [95%-KI]: 1,66 [1,40; 1,97]).

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Da im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung nur eine einzige Studie betrachtet wird, werden keine Meta-Analysen präsentiert. Eine allgemeine Erörterung zur Übertragbarkeit der Studiengegebenheiten auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 enthalten.

**4.3.1.3.1.4 Morbidität: Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) – RCT**

Tabelle 4-26: Operationalisierung von EQ-5D VAS

| Studie   | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SUNLIGHT | <p><b>EQ-5D VAS</b></p> <p>Der EQ-5D-5L besteht aus einem Fragebogen, der 5 gesundheitsbezogene Domänen abdeckt (Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen und Angst) und einer VAS. Patienten beurteilen ihren Gesundheitszustand selbst anhand einer 20 cm langen vertikalen VAS auf einer Skala von 0 (schlechtestmöglicher Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand). Die ursprünglichen Skalenwerte wurden für die vorliegenden Analysen transformiert, so dass der niedrigste Skalenwert 0 den bestmöglichen Gesundheitszustand und der höchste Skalenwert 100 den schlechtesten Gesundheitszustand abbildet. Der EQ-5D-5L wurde zu Beginn der Behandlungszyklen zu Beginn jeder Visite durch den Patienten ausgefüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Innerhalb von 7 Tagen vor der Randomisierung (Baseline)</li> <li>• An Tag 1 der Zyklen <math>\geq 2</math> (jeder Zyklus) vor jeglicher Studienbehandlung</li> <li>• Zur Visite beim Ende der Behandlung</li> </ul> <p><u>Methodik:</u></p> <p>Zur Analyse des Endpunkts wird die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der EQ-5D VAS im Vergleich zum Baseline-Wert im Rahmen einer Ereigniszeitanalyse dargestellt. Die Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15% der Skalenbreite (15 Punkte) im Vergleich zu Baseline.</p> <p>Zusätzlich wird die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der EQ-5D VAS im Vergleich zum Baseline-Wert, wie präspezifiziert dargestellt. Die Zeit bis zur Verschlechterung ist in diesem Fall definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der dauerhaften Verschlechterung oder Tod, je nachdem, was früher eintritt, um mindestens 15% der Skalenbreite (15 Punkte) im Vergleich zu Baseline.</p> <p>Die Analysen zur Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (mit Zensurierung bei Tod und Tod als konkurrierendem Ereignis) werden in Anhang 4-G dargestellt. Eine dauerhafte Verschlechterung ist definiert als die Zeit zwischen Baseline und dem Zeitpunkt des Ereignisses um mindestens 15% der Skalenbreite (15 Punkte), ohne dass sich der Wert danach wieder über diesen Grenzwert verbessert.</p> <p>Patienten bei denen keine klinisch relevante Verschlechterung der EQ-5D VAS vorliegt, werden zum Zeitpunkt der letzten auswertbaren Erhebung zensiert.</p> <p>Die Ereigniszeitanalysen erfolgen auf dem FAS. Zum Vergleich der EQ-5D VAS zwischen den Behandlungsgruppen wird ein stratifizierter zweiseitiger Log-Rank-Test durchgeführt. Das HR und das zugehörige 95%-KI werden mittels eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazards-Modells geschätzt. Als Stratifizierungsfaktor werden die Variablen RAS-Status (mutiert vs. Wildtyp), Zeit seit Diagnose der ersten Metastasen (<math>&lt;18</math> Monate versus <math>\geq 18</math> Monate) sowie Region (Nordamerika vs. Europäische Union vs. Rest der Welt) verwendet. Es werden für jede Behandlungsgruppe die mediane Ereigniszeit inklusive 95%-KI unter Verwendung der Brookmeyer-Crowley-Methode berechnet. Grafisch dargestellt werden die Ergebnisse mittels Kaplan-Meier-Kurven.</p> <p>Zusätzlich zu der Zeit bis zur ersten und dauerhaften Verschlechterung wird eine stetige Analyse mittels MMRM und standardisierter Mittelwertdifferenzen (Hedges' g) in Anhang 4-G dargestellt. Die Analysen erfolgen auf dem FAS. Das Modell beinhaltet als Einflussvariablen die Behandlung, die Stratifizierungsfaktoren (RAS-Status [mutiert vs. Wildtyp, Zeit seit Diagnose der ersten Metastasen [<math>&lt;18</math> Monate versus <math>\geq 18</math> Monate] sowie Region [Nordamerika vs. Europäische Union vs. Rest der Welt]), den Baseline-Wert des EQ-5D VAS und die Zeit bis zur jeweiligen Visite vor jeglicher Behandlung (zu jeder geplanten Visite). Es werden für jede Behandlungsgruppe der Mittelwert zu Baseline, das LS-</p> |



| Studie                                                 | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                        | <p>Mean der Veränderung zum Baseline-Wert und die Differenz der LS-Mean-Veränderungen von Baseline zwischen den Behandlungsarmen dargestellt.</p> <p>Die mittlere Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert der EQ-5D VAS mit zugehörigem 95%-KI wurde grafisch dargestellt.</p> <p>Der für die vorliegende Nutzenbewertung maßgebliche Datenschnitt ist der 19.07.2022.</p> |
| Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-27: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie<br>SUNLIGHT<br>Endpunkt                         | Verzerrungspotenzial<br>auf Studienebene | Verblindung<br>Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung<br>des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige<br>Berichterstattung | Keine sonstigen<br>Aspekte | Verzerrungspotenzial<br>Endpunkt |
|--------------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------|----------------------------------|
| EQ-5D VAS                                              | niedrig                                  | nein                           | ja                                     | ja                                       | ja                         | hoch                             |
| Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                                          |                                |                                        |                                          |                            |                                  |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die EQ-5D VAS war ein sekundärer Endpunkt in der Studie SUNLIGHT. Die Behandlungen wurden mittels Zeit bis zur ersten Verschlechterung, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung und einer stetigen Analyse, basierend auf der ITT-Population, verglichen. Die beiden Analysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte werden hier dargestellt, da die Erhebung der Zeit bis zur ersten Verschlechterung in der Studie SUNLIGHT präspezifiziert war. Zur Ableitung des Zusatznutzens wird als primäre Analyse das Modell ohne Tod als konkurrierendes Ereignis herangezogen, da die Analysen mit Tod als konkurrierendem Ereignis deutlich durch die sehr guten Ergebnisse des Gesamtüberlebens beeinflusst werden. Die weiteren Analysen sind in Anhang 4-G zu finden. Der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt EQ-5D VAS wird aufgrund der unverblindeten Erhebung der Daten als hoch bewertet.

Tabelle 4-28 liefert einen Überblick zu den entsprechenden Rücklaufquoten des Fragebogens pro Visite.

Tabelle 4-28: Rücklaufquoten für die EQ-5D VAS (FAS)

| Studie<br>SUNLIGHT<br>Mess-<br>instrument<br>Zeitpunkt                             | Trifluridin/Tipiracil<br>+Bevacizumab |                                                        | Trifluridin/Tipiracil     |                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------|
|                                                                                    | Patienten<br>unter Risiko             | Erhaltene Anzahl<br>Fragebögen<br>(Rücklaufquote in %) | Patienten<br>unter Risiko | Erhaltene Anzahl<br>Fragebögen<br>(Rücklaufquote in %) |
| EQ-5D VAS                                                                          |                                       |                                                        |                           |                                                        |
| Baseline                                                                           | 246                                   | 238 (96,7)                                             | 246                       | 241 (98,0)                                             |
| Zyklus 1                                                                           | 246                                   | 209 (85,0)                                             | 246                       | 210 (85,4)                                             |
| Zyklus 2                                                                           | 231                                   | 200 (86,6)                                             | 221                       | 184 (83,3)                                             |
| Zyklus 3                                                                           | 181                                   | 168 (92,8)                                             | 110                       | 102 (92,7)                                             |
| Zyklus 4                                                                           | 162                                   | 147 (90,7)                                             | 91                        | 81 (89,0)                                              |
| Zyklus 5                                                                           | 130                                   | 116 (89,2)                                             | 53                        | 48 (90,6)                                              |
| Zyklus 6                                                                           | 113                                   | 99 (87,6)                                              | 44                        | 39 (88,6)                                              |
| Zyklus 7                                                                           | 87                                    | 75 (86,2)                                              | 24                        | 24 (100)                                               |
| Zyklus 8                                                                           | 77                                    | 69 (89,6)                                              | 20                        | 17 (85,0)                                              |
| Zyklus 9                                                                           | 59                                    | 52 (88,1)                                              | 10                        | 10 (100)                                               |
| Zyklus 10                                                                          | 52                                    | 45 (86,5)                                              | 8                         | 8 (100)                                                |
| Zyklus 11                                                                          | 39                                    | 34 (87,2)                                              | 6                         | 6 (100)                                                |
| Zyklus 12                                                                          | 35                                    | 27 (77,1)                                              | 4                         | 4 (100)                                                |
| Zyklus 13                                                                          | 24                                    | 20 (83,3)                                              | 2                         | 1 (50,0)                                               |
| Zyklus 14                                                                          | 19                                    | 13 (68,4)                                              | 1                         | 1 (100)                                                |
| Zyklus 15                                                                          | 9                                     | 7 (77,8)                                               | 1                         | 1 (100)                                                |
| Zyklus 16                                                                          | 6                                     | 5 (83,3)                                               | 0                         | 0                                                      |
| Zyklus 17                                                                          | 4                                     | 1 (25,0)                                               | 0                         | 0                                                      |
| Finaler<br>Fragebogen                                                              | 214                                   | 132 (61,7)                                             | 242                       | 163 (67,4)                                             |
| Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br>Datenschnitt: 19.07.2022 |                                       |                                                        |                           |                                                        |

Die Rücklaufquote der EQ-5D VAS, bezogen auf die Anzahl der erwarteten Patienten pro Erhebungszeitpunkt, lag während der Behandlungsphase in beiden Studienarmen überwiegend bei über 70% (Ausnahme Zyklus 14, 17 sowie finaler Fragebogen). Aufgrund der geringen Patientenzahlen ab Zyklus 9 (insbesondere im Trifluridin/Tipiracil-Arm) wirken sich bereits wenige, nicht ausgefüllte Fragebögen stark auf die Rücklaufquoten aus.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-29: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten Verschlechterung (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis) um mindestens 15 Punkte der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

| Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab |                                            | Trifluridin/Tipiracil |                                            | Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab versus Trifluridin/Tipiracil<br>HR [95%-KI],<br>p-Wert <sup>b</sup> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | n/N (%)                           | Median in Monaten <sup>a</sup><br>[95%-KI] | n/N (%)               | Median in Monaten <sup>a</sup><br>[95%-KI] |                                                                                                       |
| EQ-5D VAS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 85/246<br>(34,6)                  | NE [8,08; NE]                              | 87/246<br>(35,4)      | 7,82 [4,50; NE]                            | <b>0,70 [0,51; 0,95],<br/>0,0227</b>                                                                  |
| <p>Die Zeit bis zur ersten Verschlechterung (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis) ist definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15% der Skalenbreite (15 Punkte) im Vergleich zu Baseline.</p> <p>a: Kaplan-Meier-Schätzung</p> <p>b: HR und 95%-KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert aus Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert bezüglich Region, Zeit von der Diagnose der ersten Metastase zur Randomisierung, RAS-Status</p> <p>Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Datenschnitt: 19.07.2022</p> |                                   |                                            |                       |                                            |                                                                                                       |

Bezüglich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis) um mindestens 15 Punkte zeigte sich bei 85 Patienten (34,6%) im Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab-Arm und bei 87 Patienten (35,4%) im Trifluridin/Tipiracil-Arm eine Verschlechterung. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung konnte für Patienten unter Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab nicht berechnet werden, bei Patienten unter Trifluridin/Tipiracil waren es 7,82 Monate. Die Ergebnisse der Ereigniszeitanalyse zeigen, dass ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten des Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab-Arms besteht (HR [95%-KI]: 0,70 [0,51; 0,95]; p<0,0227).

In der entsprechenden Kaplan-Meier-Kurve in Abbildung 4-6 ist eine deutliche Separierung zu sehen, welche über die gesamte Beobachtungsdauer anhält und daher auf die Robustheit der Ergebnisse hindeutet.

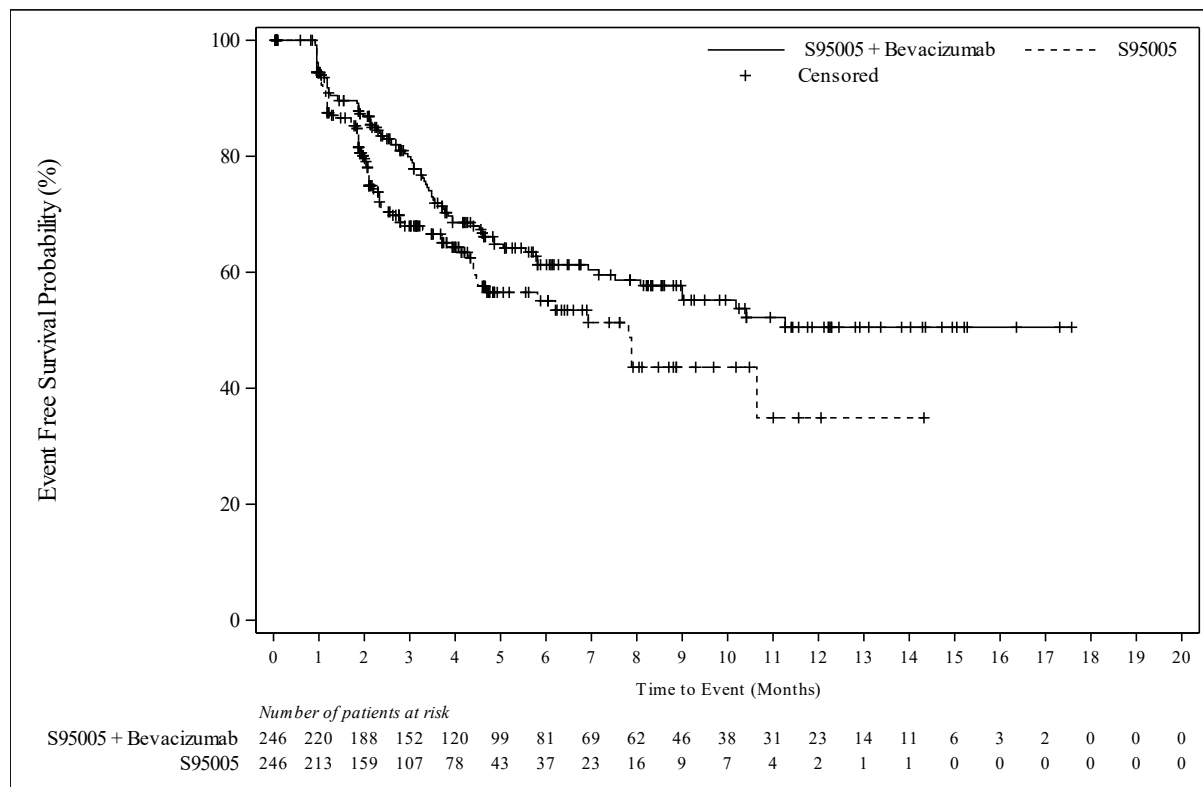


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ersten Verschlechterung (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis) um mindestens 15 Punkte der EQ-5D VAS (FAS, Datenschnitt 19.07.2022)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-30: Ergebnisse für Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

| Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Trifluridin/Tipiracil+ Bevacizumab |                                            | Trifluridin/Tipiracil |                                            | Trifluridin/Tipiracil+ Bevacizumab versus Trifluridin/Tipiracil<br>HR [95%-KI],<br>p-Wert <sup>b</sup> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------|--------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | n/N (%)                            | Median in Monaten <sup>a</sup><br>[95%-KI] | n/N (%)               | Median in Monaten <sup>a</sup><br>[95%-KI] |                                                                                                        |
| EQ-5D VAS                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 113/246<br>(54,1)                  | 6,11 [4,86; 8,15]                          | 154/246<br>(62,6)     | 3,91 [3,19; 4,40]                          | <b>0,51 [0,40; 0,65],<br/>&lt;0,0001</b>                                                               |
| <p>Die Zeit bis zur ersten Verschlechterung ist definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15% der Skalenbreite (15 Punkte) im Vergleich zu Baseline.</p> <p>a: Kaplan-Meier-Schätzung</p> <p>b: HR und 95%-KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert aus Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert bezüglich Region, Zeit von der Diagnose der ersten Metastase zur Randomisierung, RAS-Status</p> <p>Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Datenschnitt: 19.07.2022</p> |                                    |                                            |                       |                                            |                                                                                                        |

Bezüglich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte zeigte sich bei 113 Patienten (54,1%) im Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab-Arm und bei 154 Patienten (62,6%) im Trifluridin/Tipiracil-Arm eine Verschlechterung. Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung betrug bei Patienten unter Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab 6,11 Monate, bei Patienten unter Trifluridin/Tipiracil waren es 3,91 Monate. Die Ergebnisse der Ereigniszeitanalyse zeigen, dass ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten des Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab-Arms besteht (HR [95%-KI]: 0,51 [0,40; 0,65];  $p < 0,0001$ ), wodurch die Ergebnisse der Analyse zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung Ereignis bestätigt werden.

In der entsprechenden Kaplan-Meier-Kurve in Abbildung 4-7 ist eine deutliche Separierung zu sehen, welche über die gesamte Beobachtungsdauer anhält und daher auf die Robustheit der Ergebnisse hindeutet.

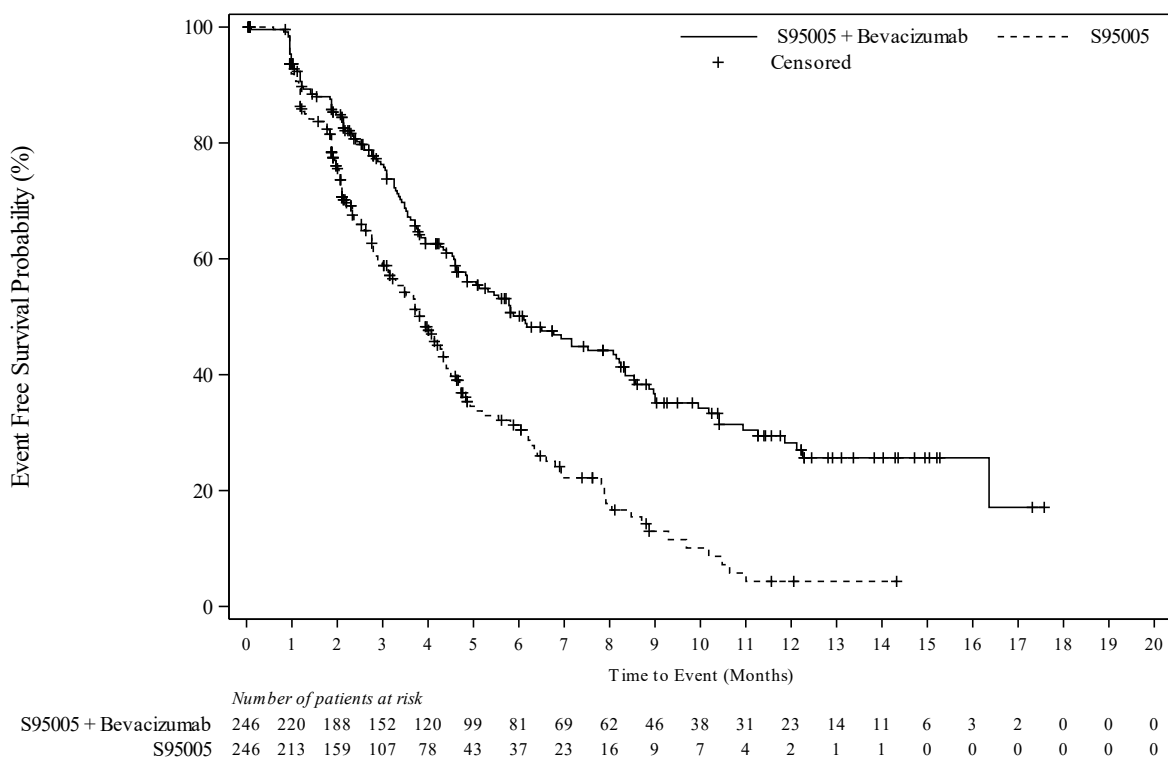


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ersten Verschlechterung um mindestens 15 Punkte der EQ-5D VAS (FAS, Datenschnitt 19.07.2022)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Eine grafische Darstellung der mittleren Veränderung der EQ-5D VAS ist in Abbildung 4-8 gezeigt.

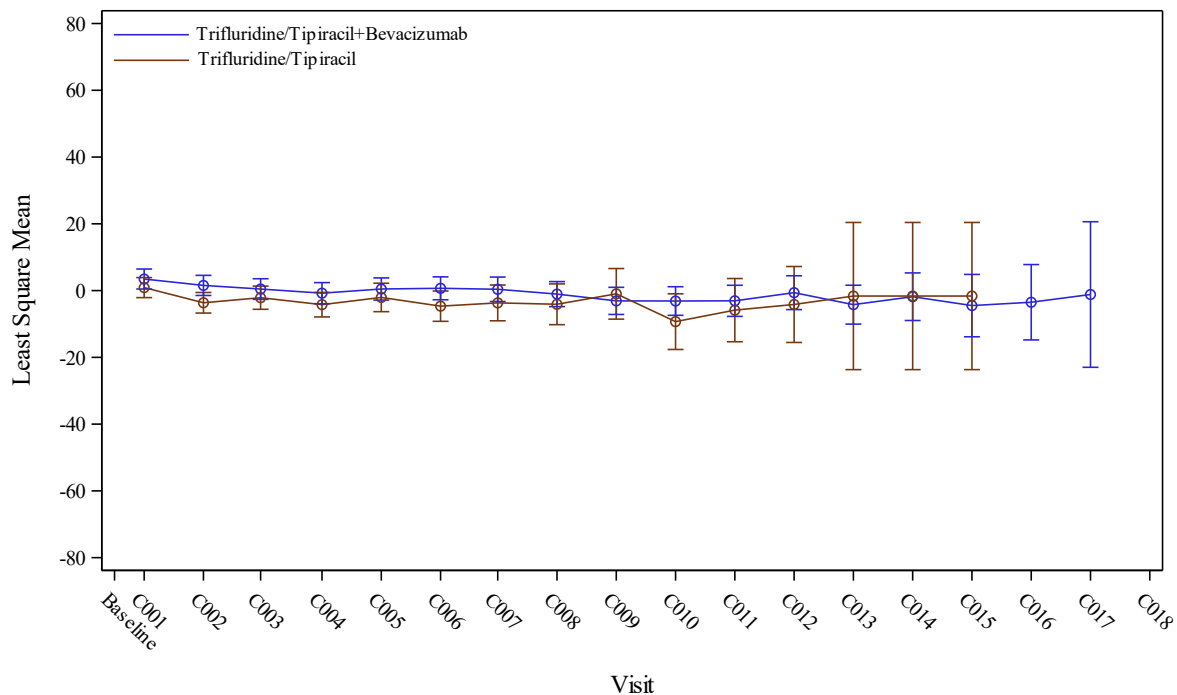


Abbildung 4-8: Mittlere Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert der EQ-5D VAS (FAS, Datenschnitt 19.07.2022)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Da im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung nur eine einzige Studie betrachtet wird, werden keine Meta-Analysen präsentiert. Eine allgemeine Erörterung zur Übertragbarkeit der Studiengabeheiten auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 enthalten.

#### 4.3.1.3.1.5 Morbidität: Krankheitssymptomatik (Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30) – RCT

Tabelle 4-31: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30

| Studie   | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SUNLIGHT | <p><b>EORTC QLQ-C30 – Symptomskalen und Einzelsymptome</b></p> <p>Der Fragebogen EORTC QLQ-C30 ist ein Instrument zur Erfassung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Krebspatienten, der durch die European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) entwickelt wurde. Die Bewertung der momentanen Symptomatik und Lebensqualität mittels EORTC QLQ-C30 erfolgt anhand der Einschätzungen durch die Patienten selbst.</p> <p>Der Fragebogen umfasst insgesamt 30 Fragen. Über sechs Einzelfragen werden Symptome erfasst, die häufig bei Krebspatienten auftreten (Dyspnoe, Appetitlosigkeit, Schlaflosigkeit, Verstopfung, Diarrhö und finanzielle Schwierigkeiten). Alle weiteren Fragen werden zusammengefasst in drei Symptomskalen (Fatigue, Schmerz sowie Übelkeit und Erbrechen), fünf Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion sowie soziale Funktion) und dem globalen Gesundheitsstatus (Aaronson et al., 1993).</p> <p>Die Fragen der Symptomskalen, Einzelsymptome und Funktionsskalen werden von Patienten auf einer Skala von 1 (überhaupt nicht), 2 (ein wenig), 3 (mäßig) bis 4 (sehr) beantwortet, während die Fragen zum globalen Gesundheitsstatus auf einer Skala von 1 (sehr schlecht) bis 7 (exzellent) bewertet werden. Die Auswertung des Fragebogens EORTC QLQ-C30 erfolgte durch lineare Transformation. Dabei wurden die Werte der verschiedenen Skalen in ein System von 0 bis 100 Punkten übertragen. Der Wertebereich aller Skalen reicht von 0 bis 100. Bei den Symptomskalen und den Einzelsymptomen entspricht ein höherer Wert einer ausgeprägteren Symptomatik, bei den Funktionsskalen und dem globalen Gesundheitsstatus entspricht ein höherer Wert einer besseren Lebensqualität. Der EORTC QLQ-C30 wurde zu Beginn der Behandlungszyklen zu Beginn jeder Visite durch den Patienten ausgefüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Innerhalb von 7 Tagen vor der Randomisierung (Baseline)</li> <li>• An Tag 1 der Zyklen <math>\geq 2</math> (jeder Zyklus) vor jeglicher Studienbehandlung</li> <li>• Zur Visite beim Ausstieg aus der Studie</li> </ul> <p>Die folgenden Symptomskalen und Einzelsymptome werden im Abschnitt Morbidität dargestellt:</p> <p><b>Symptomskalen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fatigue</li> <li>• Übelkeit und Erbrechen</li> <li>• Schmerz</li> </ul> <p><b>Einzelsymptome</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dyspnoe</li> <li>• Schlaflosigkeit</li> <li>• Appetitlosigkeit</li> <li>• Verstopfung</li> <li>• Diarrhö</li> <li>• Finanzielle Schwierigkeiten</li> </ul> <p><u>Methodik:</u></p> <p>Die statistische Analyse der Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30 erfolgte weitestgehend analog zur EQ-5D VAS (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.4).</p> <p>Abweichungen gab es lediglich bei der Definition einer Verschlechterung, die auf 10 Punkte festgelegt wurde.</p> |

| Studie                                                 | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                        | Da für den EORTC QLQ-C30 die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung präspezifiziert ist, werden diese Analysen im Folgenden dargestellt, die Analysen zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung finden sich in Anhang 4-G. |
| Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                                                                                                                                                                                                                              |

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-32: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie<br>SUNLIGHT<br>Endpunkt                         | Verzerrungspotenzial<br>auf Studienebene | Verblindung<br>Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung<br>des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige<br>Berichterstattung | Keine sonstigen<br>Aspekte | Verzerrungspotenzial<br>Endpunkt |
|--------------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------|----------------------------------|
| EORTC QLQ-C30                                          | niedrig                                  | nein                           | ja                                     | ja                                       | ja                         | hoch                             |
| Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                                          |                                |                                        |                                          |                            |                                  |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Der EORTC QLQ-C30 war ein sekundärer Endpunkt in der Studie SUNLIGHT. Die Behandlungen wurden mittels Zeit bis zur ersten Verschlechterung, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung und einer stetigen Analyse, basierend auf der ITT-Population verglichen. Die beiden Analysen für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um mindestens 10 Punkte werden hier dargestellt, da die Erhebung der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung in der Studie SUNLIGHT präspezifiziert war. Zur Ableitung des Zusatznutzens wird als primäre Analyse das Modell ohne Tod als konkurrierendes Ereignis herangezogen, da die Analysen mit Tod als konkurrierendem Ereignis deutlich durch die sehr guten Ergebnisse des Gesamtüberlebens beeinflusst werden. Die weiteren Analysen sind in Anhang 4-G zu finden. Der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 wird aufgrund der unverblindeten Erhebung der Daten als hoch bewertet.

Tabelle 4-33 liefert einen Überblick zu den entsprechenden Rücklaufquoten des Fragebogens pro Visite.



Tabelle 4-33: Rücklaufquoten für die Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30 (FAS)

| Studie<br>SUNLIGHT<br>Mess-<br>instrument<br>Zeitpunkt | Trifluridin/Tipiracil<br>+Bevacizumab |                                                        | Trifluridin/Tipiracil     |                                                        |
|--------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------|
|                                                        | Patienten<br>unter Risiko             | Erhaltene Anzahl<br>Fragebögen<br>(Rücklaufquote in %) | Patienten<br>unter Risiko | Erhaltene Anzahl<br>Fragebögen<br>(Rücklaufquote in %) |
| <b>EORTC QLQ-C30</b>                                   |                                       |                                                        |                           |                                                        |
| Fatigue                                                |                                       |                                                        |                           |                                                        |
| Baseline                                               | 246                                   | 238 (96,7)                                             | 246                       | 239 (97,2)                                             |
| Zyklus 1                                               | 246                                   | 211 (85,8)                                             | 246                       | 210 (85,4)                                             |
| Zyklus 2                                               | 231                                   | 202 (87,4)                                             | 221                       | 186 (84,2)                                             |
| Zyklus 3                                               | 181                                   | 171 (94,5)                                             | 110                       | 102 (92,7)                                             |
| Zyklus 4                                               | 162                                   | 148 (91,4)                                             | 91                        | 82 (90,1)                                              |
| Zyklus 5                                               | 130                                   | 119 (91,5)                                             | 53                        | 48 (90,6)                                              |
| Zyklus 6                                               | 113                                   | 100 (88,5)                                             | 44                        | 39 (88,6)                                              |
| Zyklus 7                                               | 87                                    | 75 (86,2)                                              | 24                        | 24 (100)                                               |
| Zyklus 8                                               | 77                                    | 70 (90,9)                                              | 20                        | 17 (85,0)                                              |
| Zyklus 9                                               | 59                                    | 53 (89,8)                                              | 10                        | 10 (100)                                               |
| Zyklus 10                                              | 52                                    | 45 (86,5)                                              | 8                         | 8 (100)                                                |
| Zyklus 11                                              | 39                                    | 34 (87,2)                                              | 6                         | 6 (100)                                                |
| Zyklus 12                                              | 35                                    | 28 (80,0)                                              | 4                         | 3 (75,0)                                               |
| Zyklus 13                                              | 24                                    | 20 (83,3)                                              | 2                         | 1 (50,0)                                               |
| Zyklus 14                                              | 19                                    | 13 (68,4)                                              | 1                         | 1 (100)                                                |
| Zyklus 15                                              | 9                                     | 7 (77,8)                                               | 1                         | 0                                                      |
| Zyklus 16                                              | 6                                     | 5 (83,3)                                               | 0                         | 0                                                      |
| Zyklus 17                                              | 4                                     | 1 (25,0)                                               | 0                         | 0                                                      |
| Finaler<br>Fragebogen                                  | 214                                   | 132 (61,7)                                             | 242                       | 165 (68,2)                                             |
| Übelkeit und Erbrechen                                 |                                       |                                                        |                           |                                                        |
| Baseline                                               | 246                                   | 239 (97,2)                                             | 246                       | 238 (96,7)                                             |
| Zyklus 1                                               | 246                                   | 211 (85,8)                                             | 246                       | 208 (84,6)                                             |
| Zyklus 2                                               | 231                                   | 200 (86,6)                                             | 221                       | 186 (84,2)                                             |
| Zyklus 3                                               | 181                                   | 171 (94,5)                                             | 110                       | 101 (91,8)                                             |
| Zyklus 4                                               | 162                                   | 146 (90,1)                                             | 91                        | 81 (89,0)                                              |
| Zyklus 5                                               | 130                                   | 118 (90,8)                                             | 53                        | 48 (90,6)                                              |
| Zyklus 6                                               | 113                                   | 100 (88,5)                                             | 44                        | 38 (86,4)                                              |
| Zyklus 7                                               | 87                                    | 74 (85,1)                                              | 24                        | 23 (95,8)                                              |

| Studie<br>SUNLIGHT<br><br>Mess-<br>instrument<br><br>Zeitpunkt | Trifluridin/Tipiracil<br>+Bevacizumab |                                                        | Trifluridin/Tipiracil     |                                                        |
|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------|
|                                                                | Patienten<br>unter Risiko             | Erhaltene Anzahl<br>Fragebögen<br>(Rücklaufquote in %) | Patienten<br>unter Risiko | Erhaltene Anzahl<br>Fragebögen<br>(Rücklaufquote in %) |
| <b>EORTC QLQ-C30</b>                                           |                                       |                                                        |                           |                                                        |
| Zyklus 8                                                       | 77                                    | 70 (90,9)                                              | 20                        | 16 (80,0)                                              |
| Zyklus 9                                                       | 59                                    | 53 (89,8)                                              | 10                        | 9 (90,0)                                               |
| Zyklus 10                                                      | 52                                    | 45 (86,5)                                              | 8                         | 7 (87,5)                                               |
| Zyklus 11                                                      | 39                                    | 34 (87,2)                                              | 6                         | 6 (100)                                                |
| Zyklus 12                                                      | 35                                    | 28 (80,0)                                              | 4                         | 4 (100)                                                |
| Zyklus 13                                                      | 24                                    | 20 (83,3)                                              | 2                         | 1 (50,0)                                               |
| Zyklus 14                                                      | 19                                    | 13 (68,4)                                              | 1                         | 1 (100)                                                |
| Zyklus 15                                                      | 9                                     | 7 (77,8)                                               | 1                         | 1 (100)                                                |
| Zyklus 16                                                      | 6                                     | 5 (83,3)                                               | 0                         | 0                                                      |
| Zyklus 17                                                      | 4                                     | 1 (25,0)                                               | 0                         | 0                                                      |
| Finaler<br>Fragebogen                                          | 214                                   | 131 (61,2)                                             | 242                       | 164 (67,8)                                             |
| <b>Schmerz</b>                                                 |                                       |                                                        |                           |                                                        |
| Baseline                                                       | 246                                   | 239 (97,2)                                             | 246                       | 241 (98,0)                                             |
| Zyklus 1                                                       | 246                                   | 211 (85,8)                                             | 246                       | 210 (85,4)                                             |
| Zyklus 2                                                       | 231                                   | 202 (87,4)                                             | 221                       | 186 (84,2)                                             |
| Zyklus 3                                                       | 181                                   | 171 (94,5)                                             | 110                       | 102 (92,7)                                             |
| Zyklus 4                                                       | 162                                   | 148 (91,4)                                             | 91                        | 82 (90,1)                                              |
| Zyklus 5                                                       | 130                                   | 119 (91,5)                                             | 53                        | 48 (90,6)                                              |
| Zyklus 6                                                       | 113                                   | 100 (88,5)                                             | 44                        | 39 (88,6)                                              |
| Zyklus 7                                                       | 87                                    | 75 (86,2)                                              | 24                        | 24 (100)                                               |
| Zyklus 8                                                       | 77                                    | 70 (90,9)                                              | 20                        | 17 (85,0)                                              |
| Zyklus 9                                                       | 59                                    | 53 (89,8)                                              | 10                        | 10 (100)                                               |
| Zyklus 10                                                      | 52                                    | 45 (86,5)                                              | 8                         | 8 (100)                                                |
| Zyklus 11                                                      | 39                                    | 34 (87,2)                                              | 6                         | 6 (100)                                                |
| Zyklus 12                                                      | 35                                    | 28 (80,0)                                              | 4                         | 3 (75,0)                                               |
| Zyklus 13                                                      | 24                                    | 20 (83,3)                                              | 2                         | 1 (50,0)                                               |
| Zyklus 14                                                      | 19                                    | 13 (68,4)                                              | 1                         | 1 (100)                                                |
| Zyklus 15                                                      | 9                                     | 7 (77,8)                                               | 1                         | 1 (100)                                                |
| Zyklus 16                                                      | 6                                     | 5 (83,3)                                               | 0                         | 0                                                      |
| Zyklus 17                                                      | 4                                     | 1 (25,0)                                               | 0                         | 0                                                      |

| Studie<br>SUNLIGHT<br>Mess-<br>instrument<br>Zeitpunkt | Trifluridin/Tipiracil<br>+Bevacizumab |                                                        | Trifluridin/Tipiracil     |                                                        |
|--------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------|
|                                                        | Patienten<br>unter Risiko             | Erhaltene Anzahl<br>Fragebögen<br>(Rücklaufquote in %) | Patienten<br>unter Risiko | Erhaltene Anzahl<br>Fragebögen<br>(Rücklaufquote in %) |
| <b>EORTC QLQ-C30</b>                                   |                                       |                                                        |                           |                                                        |
| Finaler Fragebogen                                     | 214                                   | 132 (61,7)                                             | 242                       | 165 (68,2)                                             |
| Dyspnoe                                                |                                       |                                                        |                           |                                                        |
| Baseline                                               | 246                                   | 239 (97,2)                                             | 246                       | 239 (97,2)                                             |
| Zyklus 1                                               | 246                                   | 211 (85,8)                                             | 246                       | 210 (85,4)                                             |
| Zyklus 2                                               | 231                                   | 202 (87,4)                                             | 221                       | 185 (83,7)                                             |
| Zyklus 3                                               | 181                                   | 171 (94,5)                                             | 110                       | 102 (92,7)                                             |
| Zyklus 4                                               | 162                                   | 147 (90,7)                                             | 91                        | 81 (89,0)                                              |
| Zyklus 5                                               | 130                                   | 119 (91,5)                                             | 53                        | 48 (90,6)                                              |
| Zyklus 6                                               | 113                                   | 100 (88,5)                                             | 44                        | 39 (88,6)                                              |
| Zyklus 7                                               | 87                                    | 75 (86,2)                                              | 24                        | 23 (95,8)                                              |
| Zyklus 8                                               | 77                                    | 70 (90,9)                                              | 20                        | 17 (85,0)                                              |
| Zyklus 9                                               | 59                                    | 53 (89,8)                                              | 10                        | 10 (100)                                               |
| Zyklus 10                                              | 52                                    | 45 (86,5)                                              | 8                         | 8 (100)                                                |
| Zyklus 11                                              | 39                                    | 34 (87,2)                                              | 6                         | 6 (100)                                                |
| Zyklus 12                                              | 35                                    | 28 (80,0)                                              | 4                         | 3 (75,0)                                               |
| Zyklus 13                                              | 24                                    | 20 (83,3)                                              | 2                         | 1 (50,0)                                               |
| Zyklus 14                                              | 19                                    | 13 (68,4)                                              | 1                         | 1 (100)                                                |
| Zyklus 15                                              | 9                                     | 7 (77,8)                                               | 1                         | 1 (100)                                                |
| Zyklus 16                                              | 6                                     | 5 (83,3)                                               | 0                         | 0                                                      |
| Zyklus 17                                              | 4                                     | 1 (25,0)                                               | 0                         | 0                                                      |
| Finaler Fragebogen                                     | 214                                   | 132 (61,7)                                             | 242                       | 164 (67,8)                                             |
| Schlaflosigkeit                                        |                                       |                                                        |                           |                                                        |
| Baseline                                               | 246                                   | 237 (96,3)                                             | 246                       | 239 (97,2)                                             |
| Zyklus 1                                               | 246                                   | 211 (85,8)                                             | 246                       | 210 (85,4)                                             |
| Zyklus 2                                               | 231                                   | 202 (87,4)                                             | 221                       | 186 (84,2)                                             |
| Zyklus 3                                               | 181                                   | 171 (94,5)                                             | 110                       | 102 (92,7)                                             |
| Zyklus 4                                               | 162                                   | 148 (91,4)                                             | 91                        | 82 (90,1)                                              |
| Zyklus 5                                               | 130                                   | 119 (91,5)                                             | 53                        | 48 (90,6)                                              |
| Zyklus 6                                               | 113                                   | 99 (87,6)                                              | 44                        | 39 (88,6)                                              |
| Zyklus 7                                               | 87                                    | 75 (86,2)                                              | 24                        | 24 (100)                                               |

| Studie<br>SUNLIGHT<br><br>Mess-<br>instrument<br>Zeitpunkt | Trifluridin/Tipiracil<br>+Bevacizumab |                                                        | Trifluridin/Tipiracil     |                                                        |
|------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------|
|                                                            | Patienten<br>unter Risiko             | Erhaltene Anzahl<br>Fragebögen<br>(Rücklaufquote in %) | Patienten<br>unter Risiko | Erhaltene Anzahl<br>Fragebögen<br>(Rücklaufquote in %) |
| <b>EORTC QLQ-C30</b>                                       |                                       |                                                        |                           |                                                        |
| Zyklus 8                                                   | 77                                    | 70 (90,9)                                              | 20                        | 17 (85,0)                                              |
| Zyklus 9                                                   | 59                                    | 53 (89,8)                                              | 10                        | 10 (100)                                               |
| Zyklus 10                                                  | 52                                    | 45 (86,5)                                              | 8                         | 8 (100)                                                |
| Zyklus 11                                                  | 39                                    | 34 (87,2)                                              | 6                         | 6 (100)                                                |
| Zyklus 12                                                  | 35                                    | 28 (80,0)                                              | 4                         | 3 (75,0)                                               |
| Zyklus 13                                                  | 24                                    | 20 (83,3)                                              | 2                         | 1 (50,0)                                               |
| Zyklus 14                                                  | 19                                    | 13 (68,4)                                              | 1                         | 1 (100)                                                |
| Zyklus 15                                                  | 9                                     | 7 (77,8)                                               | 1                         | 0                                                      |
| Zyklus 16                                                  | 6                                     | 5 (83,3)                                               | 0                         | 0                                                      |
| Zyklus 17                                                  | 4                                     | 1 (25,0)                                               | 0                         | 0                                                      |
| Finaler<br>Fragebogen                                      | 214                                   | 132 (61,7)                                             | 242                       | 165 (68,2)                                             |
| <b>Appetitlosigkeit</b>                                    |                                       |                                                        |                           |                                                        |
| Baseline                                                   | 246                                   | 239 (97,2)                                             | 246                       | 238 (96,7)                                             |
| Zyklus 1                                                   | 246                                   | 211 (85,8)                                             | 246                       | 208 (84,6)                                             |
| Zyklus 2                                                   | 231                                   | 201 (87,0)                                             | 221                       | 186 (84,2)                                             |
| Zyklus 3                                                   | 181                                   | 170 (93,9)                                             | 110                       | 101 (91,8)                                             |
| Zyklus 4                                                   | 162                                   | 146 (90,1)                                             | 91                        | 81 (89,0)                                              |
| Zyklus 5                                                   | 130                                   | 118 (90,8)                                             | 53                        | 48 (90,6)                                              |
| Zyklus 6                                                   | 113                                   | 100 (88,5)                                             | 44                        | 38 (86,4)                                              |
| Zyklus 7                                                   | 87                                    | 74 (85,1)                                              | 24                        | 23 (95,8)                                              |
| Zyklus 8                                                   | 77                                    | 70 (90,9)                                              | 20                        | 16 (80,0)                                              |
| Zyklus 9                                                   | 59                                    | 53 (89,8)                                              | 10                        | 9 (90,0)                                               |
| Zyklus 10                                                  | 52                                    | 45 (86,5)                                              | 8                         | 7 (87,5)                                               |
| Zyklus 11                                                  | 39                                    | 34 (87,2)                                              | 6                         | 6 (100)                                                |
| Zyklus 12                                                  | 35                                    | 28 (80,0)                                              | 4                         | 4 (100)                                                |
| Zyklus 13                                                  | 24                                    | 20 (83,3)                                              | 2                         | 1 (50,0)                                               |
| Zyklus 14                                                  | 19                                    | 13 (68,4)                                              | 1                         | 1 (100)                                                |
| Zyklus 15                                                  | 9                                     | 7 (77,8)                                               | 1                         | 1 (100)                                                |
| Zyklus 16                                                  | 6                                     | 5 (83,3)                                               | 0                         | 0                                                      |
| Zyklus 17                                                  | 4                                     | 1 (25,0)                                               | 0                         | 0                                                      |

| Studie<br>SUNLIGHT<br>Mess-<br>instrument<br>Zeitpunkt | Trifluridin/Tipiracil<br>+Bevacizumab |                                                        | Trifluridin/Tipiracil     |                                                        |
|--------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------|
|                                                        | Patienten<br>unter Risiko             | Erhaltene Anzahl<br>Fragebögen<br>(Rücklaufquote in %) | Patienten<br>unter Risiko | Erhaltene Anzahl<br>Fragebögen<br>(Rücklaufquote in %) |
| <b>EORTC QLQ-C30</b>                                   |                                       |                                                        |                           |                                                        |
| Finaler Fragebogen                                     | 214                                   | 132 (61,7)                                             | 242                       | 164 (67,8)                                             |
| Verstopfung                                            |                                       |                                                        |                           |                                                        |
| Baseline                                               | 246                                   | 239 (97,2)                                             | 246                       | 238 (96,7)                                             |
| Zyklus 1                                               | 246                                   | 211 (85,8)                                             | 246                       | 208 (84,6)                                             |
| Zyklus 2                                               | 231                                   | 200 (86,6)                                             | 221                       | 186 (84,2)                                             |
| Zyklus 3                                               | 181                                   | 171 (94,5)                                             | 110                       | 101 (91,8)                                             |
| Zyklus 4                                               | 162                                   | 146 (90,1)                                             | 91                        | 81 (89,0)                                              |
| Zyklus 5                                               | 130                                   | 118 (90,8)                                             | 53                        | 48 (90,6)                                              |
| Zyklus 6                                               | 113                                   | 100 (88,5)                                             | 44                        | 38 (86,4)                                              |
| Zyklus 7                                               | 87                                    | 74 (85,1)                                              | 24                        | 22 (91,7)                                              |
| Zyklus 8                                               | 77                                    | 70 (90,9)                                              | 20                        | 16 (80,0)                                              |
| Zyklus 9                                               | 59                                    | 53 (89,8)                                              | 10                        | 9 (90,0)                                               |
| Zyklus 10                                              | 52                                    | 45 (86,5)                                              | 8                         | 7 (87,5)                                               |
| Zyklus 11                                              | 39                                    | 34 (87,2)                                              | 6                         | 6 (100)                                                |
| Zyklus 12                                              | 35                                    | 28 (80,0)                                              | 4                         | 4 (100)                                                |
| Zyklus 13                                              | 24                                    | 20 (83,3)                                              | 2                         | 1 (50,0)                                               |
| Zyklus 14                                              | 19                                    | 13 (68,4)                                              | 1                         | 1 (100)                                                |
| Zyklus 15                                              | 9                                     | 7 (77,8)                                               | 1                         | 1 (100)                                                |
| Zyklus 16                                              | 6                                     | 5 (83,3)                                               | 0                         | 0                                                      |
| Zyklus 17                                              | 4                                     | 1 (25,0)                                               | 0                         | 0                                                      |
| Finaler Fragebogen                                     | 214                                   | 131 (61,2)                                             | 242                       | 164 (67,8)                                             |
| Diarrhö                                                |                                       |                                                        |                           |                                                        |
| Baseline                                               | 246                                   | 239 (97,2)                                             | 246                       | 240 (97,6)                                             |
| Zyklus 1                                               | 246                                   | 211 (85,8)                                             | 246                       | 210 (85,4)                                             |
| Zyklus 2                                               | 231                                   | 201 (87,0)                                             | 221                       | 186 (84,2)                                             |
| Zyklus 3                                               | 181                                   | 170 (93,9)                                             | 110                       | 102 (92,7)                                             |
| Zyklus 4                                               | 162                                   | 148 (91,4)                                             | 91                        | 81 (89,0)                                              |
| Zyklus 5                                               | 130                                   | 119 (91,5)                                             | 53                        | 48 (90,6)                                              |
| Zyklus 6                                               | 113                                   | 100 (88,5)                                             | 44                        | 39 (88,6)                                              |
| Zyklus 7                                               | 87                                    | 75 (86,2)                                              | 24                        | 24 (100)                                               |

| Studie<br>SUNLIGHT<br><br>Mess-<br>instrument<br>Zeitpunkt | Trifluridin/Tipiracil<br>+Bevacizumab |                                                        | Trifluridin/Tipiracil     |                                                        |
|------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------|
|                                                            | Patienten<br>unter Risiko             | Erhaltene Anzahl<br>Fragebögen<br>(Rücklaufquote in %) | Patienten<br>unter Risiko | Erhaltene Anzahl<br>Fragebögen<br>(Rücklaufquote in %) |
| <b>EORTC QLQ-C30</b>                                       |                                       |                                                        |                           |                                                        |
| Zyklus 8                                                   | 77                                    | 70 (90,9)                                              | 20                        | 17 (85,0)                                              |
| Zyklus 9                                                   | 59                                    | 53 (89,8)                                              | 10                        | 10 (100)                                               |
| Zyklus 10                                                  | 52                                    | 45 (86,5)                                              | 8                         | 8 (100)                                                |
| Zyklus 11                                                  | 39                                    | 34 (87,2)                                              | 6                         | 6 (100)                                                |
| Zyklus 12                                                  | 35                                    | 28 (80,0)                                              | 4                         | 3 (75,0)                                               |
| Zyklus 13                                                  | 24                                    | 20 (83,3)                                              | 2                         | 1 (50,0)                                               |
| Zyklus 14                                                  | 19                                    | 13 (68,4)                                              | 1                         | 1 (100)                                                |
| Zyklus 15                                                  | 9                                     | 7 (77,8)                                               | 1                         | 1 (100)                                                |
| Zyklus 16                                                  | 6                                     | 5 (83,3)                                               | 0                         | 0                                                      |
| Zyklus 17                                                  | 4                                     | 1 (25,0)                                               | 0                         | 0                                                      |
| Finaler<br>Fragebogen                                      | 214                                   | 133 (62,1)                                             | 242                       | 164 (67,8)                                             |
| <b>Finanzielle Schwierigkeiten</b>                         |                                       |                                                        |                           |                                                        |
| Baseline                                                   | 246                                   | 237 (96,3)                                             | 246                       | 241 (98,0)                                             |
| Zyklus 1                                                   | 246                                   | 211 (85,8)                                             | 246                       | 210 (85,4)                                             |
| Zyklus 2                                                   | 231                                   | 201 (87,0)                                             | 221                       | 185 (83,7)                                             |
| Zyklus 3                                                   | 181                                   | 170 (93,9)                                             | 110                       | 101 (91,8)                                             |
| Zyklus 4                                                   | 162                                   | 148 (91,4)                                             | 91                        | 82 (90,1)                                              |
| Zyklus 5                                                   | 130                                   | 119 (91,5)                                             | 53                        | 48 (90,6)                                              |
| Zyklus 6                                                   | 113                                   | 100 (88,5)                                             | 44                        | 39 (88,6)                                              |
| Zyklus 7                                                   | 87                                    | 75 (86,2)                                              | 24                        | 24 (100)                                               |
| Zyklus 8                                                   | 77                                    | 70 (90,9)                                              | 20                        | 17 (85,0)                                              |
| Zyklus 9                                                   | 59                                    | 53 (89,8)                                              | 10                        | 10 (100)                                               |
| Zyklus 10                                                  | 52                                    | 45 (86,5)                                              | 8                         | 8 (100)                                                |
| Zyklus 11                                                  | 39                                    | 34 (87,2)                                              | 6                         | 6 (100)                                                |
| Zyklus 12                                                  | 35                                    | 28 (80,0)                                              | 4                         | 4 (100)                                                |
| Zyklus 13                                                  | 24                                    | 20 (83,3)                                              | 2                         | 0                                                      |
| Zyklus 14                                                  | 19                                    | 13 (68,4)                                              | 1                         | 1 (100)                                                |
| Zyklus 15                                                  | 9                                     | 7 (77,8)                                               | 1                         | 1 (100)                                                |
| Zyklus 16                                                  | 6                                     | 5 (83,3)                                               | 0                         | 0                                                      |
| Zyklus 17                                                  | 4                                     | 1 (25,0)                                               | 0                         | 0                                                      |

| Studie<br>SUNLIGHT<br><br>Mess-<br>instrument<br><br>Zeitpunkt                     | Trifluridin/Tipiracil<br>+Bevacizumab |                                                        | Trifluridin/Tipiracil     |                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------|
|                                                                                    | Patienten<br>unter Risiko             | Erhaltene Anzahl<br>Fragebögen<br>(Rücklaufquote in %) | Patienten<br>unter Risiko | Erhaltene Anzahl<br>Fragebögen<br>(Rücklaufquote in %) |
| <b>EORTC QLQ-C30</b>                                                               |                                       |                                                        |                           |                                                        |
| Finaler<br>Fragebogen                                                              | 214                                   | 132 (61,7)                                             | 242                       | 165 (68,2)                                             |
| Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br>Datenschnitt: 19.07.2022 |                                       |                                                        |                           |                                                        |

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-34: Ergebnisse für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis) um mindestens 10 Punkte der Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

| Endpunkt                  | Trifluridin/Tipiracil+<br>Bevacizumab |                                               | Trifluridin/Tipiracil |                                               | Trifluridin/Tipiracil+<br>Bevacizumab versus<br>Trifluridin/Tipiracil<br>HR [95%-KI],<br>p-Wert <sup>b</sup> |
|---------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                           | n/N (%)                               | Median in<br>Monaten <sup>a</sup><br>[95%-KI] | n/N (%)               | Median in<br>Monaten <sup>a</sup><br>[95%-KI] |                                                                                                              |
| Fatigue                   | 97/246<br>(39,4)                      | 11,27 [8,08;<br>16,36]                        | 110/246<br>(44,7)     | 4,70 [4,20; 7,88]                             | <b>0,61 [0,46; 0,81],<br/>0,0006</b>                                                                         |
| Übelkeit und<br>Erbrechen | 63/246<br>(25,6)                      | 17,31 [12,25; NE]                             | 65/246<br>(26,4)      | NE [8,08; NE]                                 | <b>0,61 [0,42; 0,88],<br/>0,0081</b>                                                                         |
| Schmerz                   | 87/246<br>(35,4)                      | 12,29 [9,86;<br>14,03]                        | 97/246<br>(39,4)      | 6,57 [4,66; 8,80]                             | <b>0,59 [0,43; 0,80],<br/>0,0006</b>                                                                         |
| Dyspnoe                   | 41/246<br>(16,7)                      | 17,31 [17,31; NE]                             | 60/246<br>(24,4)      | 12,42 [9,17; NE]                              | <b>0,42 [0,28; 0,64],<br/>&lt;0,0001</b>                                                                     |
| Schlaflosigkeit           | 46/246<br>(18,7)                      | 17,58 [13,21;<br>17,58]                       | 55/246<br>(22,4)      | 12,42 [12,42; NE]                             | <b>0,51 [0,34; 0,78],<br/>0,0016</b>                                                                         |
| Appetitlosigkeit          | 83/246<br>(33,7)                      | 12,65 [11,10; NE]                             | 77/246<br>(31,3)      | NE [6,47; NE]                                 | 0,76 [0,55; 1,05],<br>0,0911                                                                                 |
| Verstopfung               | 48/246<br>(19,5)                      | NE [14,03; NE]                                | 47/246<br>(19,1)      | NE [10,64; NE]                                | 0,75 [0,50; 1,14],<br>0,1811                                                                                 |
| Diarrhö                   | 43/246<br>(17,5)                      | NE [15,44; NE]                                | 45/246<br>(18,3)      | NE [9,17; NE]                                 | 0,66 [0,42; 1,01],<br>0,0559                                                                                 |

| Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Trifluridin/Tipiracil+<br>Bevacizumab |                                               | Trifluridin/Tipiracil |                                               | Trifluridin/Tipiracil+<br>Bevacizumab versus<br>Trifluridin/Tipiracil<br>HR [95%-KI],<br>p-Wert <sup>b</sup> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | n/N (%)                               | Median in<br>Monaten <sup>a</sup><br>[95%-KI] | n/N (%)               | Median in<br>Monaten <sup>a</sup><br>[95%-KI] |                                                                                                              |
| Finanzielle<br>Schwierigkeiten                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 41/246<br>(16,7)                      | NE [NE; NE]                                   | 34/246<br>(13,8)      | NE [NE; NE]                                   | 0,96 [0,60; 1,53],<br>0,8495                                                                                 |
| <p>Die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis) ist definiert als das Intervall zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und der ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im Vergleich zu Baseline ohne eine spätere Verbesserung über diesen Schwellenwert hinaus.</p> <p>a: Kaplan-Meier-Schätzung</p> <p>b: HR und 95%-KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert aus Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert bezüglich Region, Zeit von der Diagnose der ersten Metastase zur Randomisierung, RAS-Status</p> <p>Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Datenschnitt: 19.07.2022</p> |                                       |                                               |                       |                                               |                                                                                                              |

Die Rücklaufquote des EORTC QLQ-C30, bezogen auf die Anzahl der erwarteten Patienten pro Erhebungszeitpunkt, lag während der Behandlungsphase in beiden Studienarmen überwiegend bei über 70% (Ausnahme Zyklus 13, 14, 17 sowie finaler Fragebogen). Aufgrund der geringen Patientenzahlen ab Zyklus 9 (insbesondere im Trifluridin/Tipiracil-Arm) wirken sich bereits wenige, nicht ausgefüllte Fragebögen stark auf die Rücklaufquoten aus.

Bezüglich der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis) um mindestens 10 Punkte zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab in allen erhobenen Symptomskalen und den Einzelsymptomen Dyspnoe und Schlaflosigkeit.

Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-9 bis Abbildung 4-17 zu sehen. Bei den statistisch signifikanten Kaplan-Meier-Kurven zeigt sich eine deutliche Separierung, welche über die gesamte Beobachtungsdauer anhält und daher auf die Robustheit der Ergebnisse hindeutet.



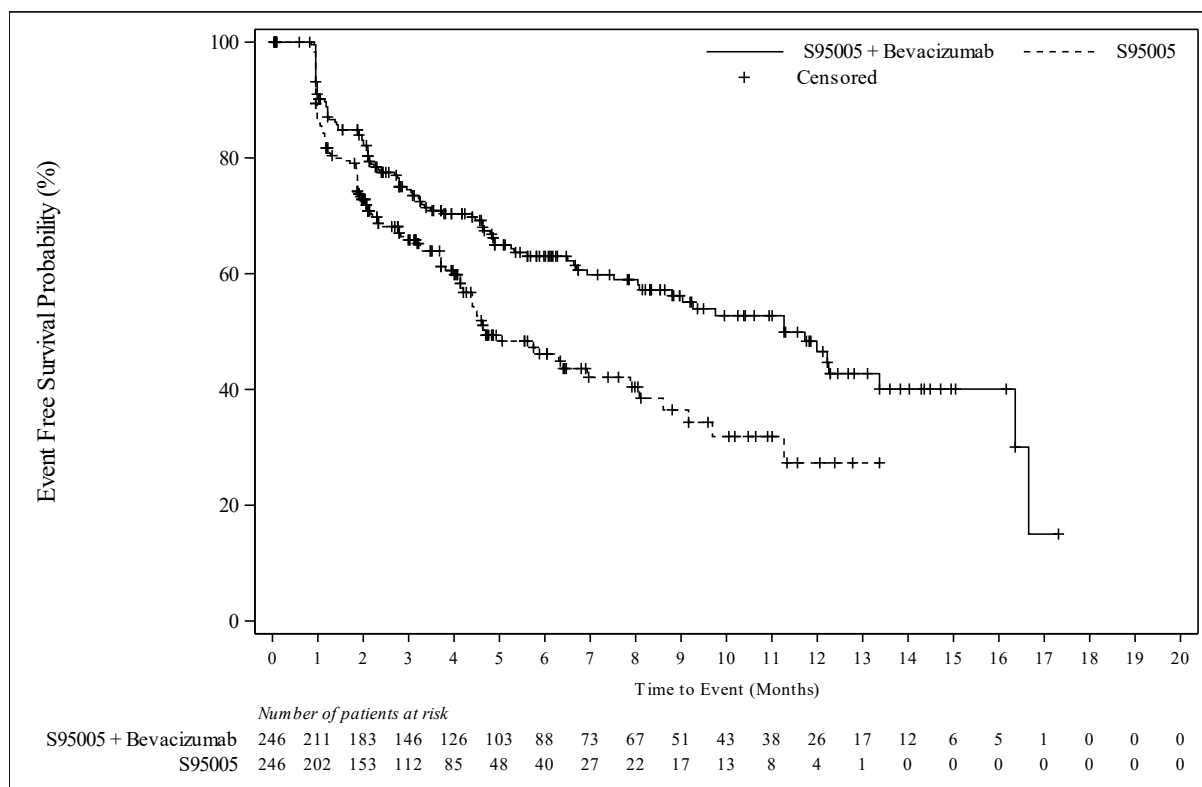


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis) um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt 19.07.2022)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

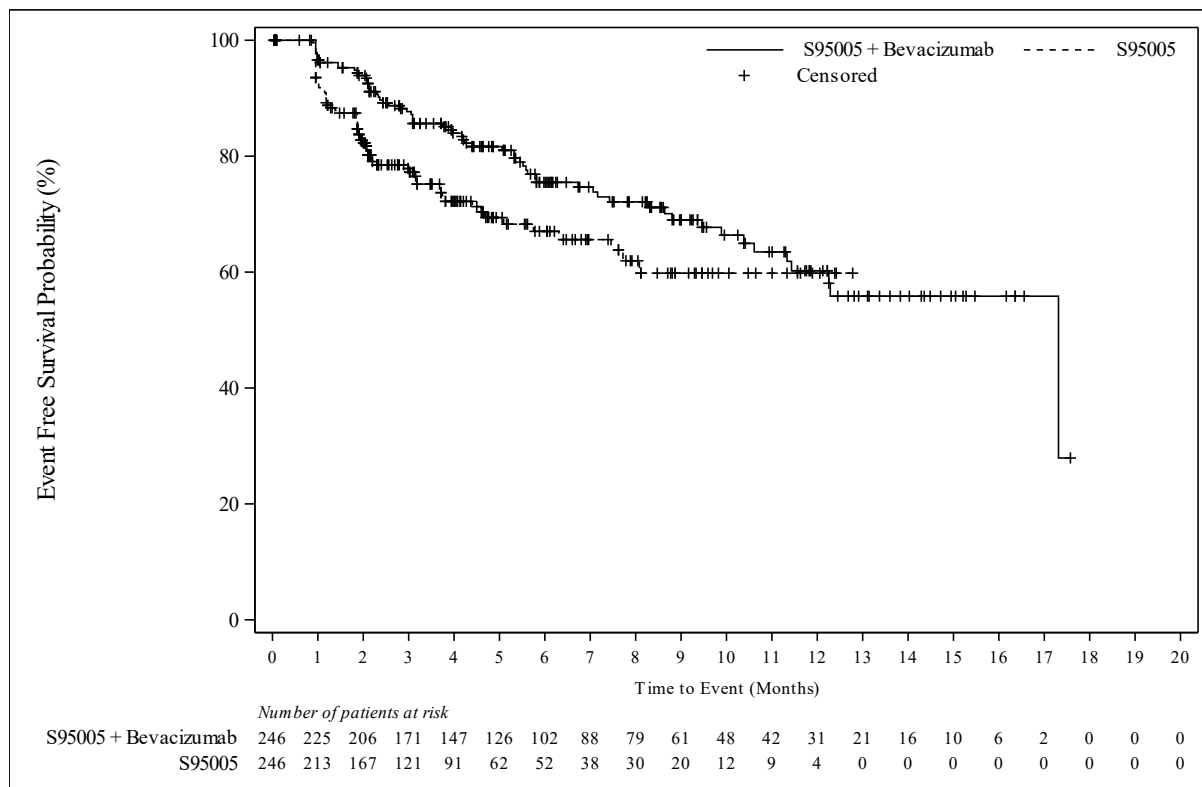


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis) um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt 19.07.2022)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

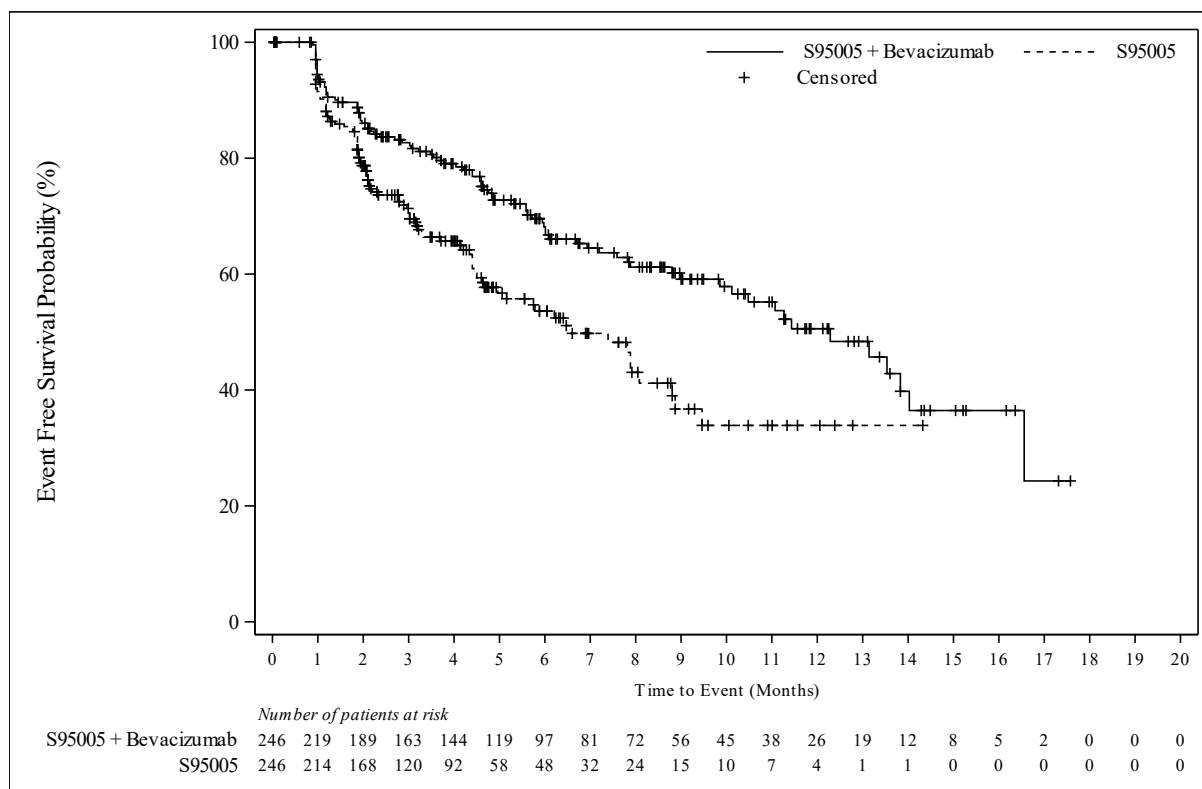


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis) um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt 19.07.2022)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

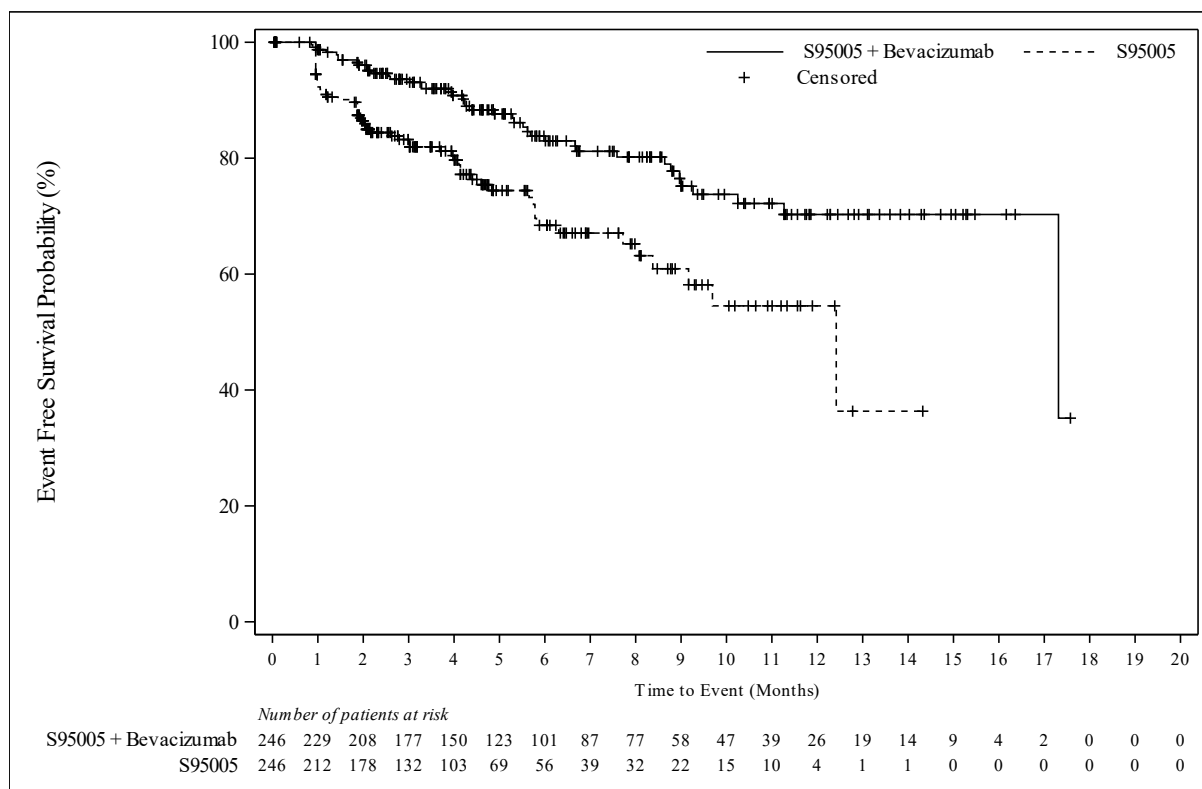


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis) um mindestens 10 Punkte des Symptoms Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt 19.07.2022)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

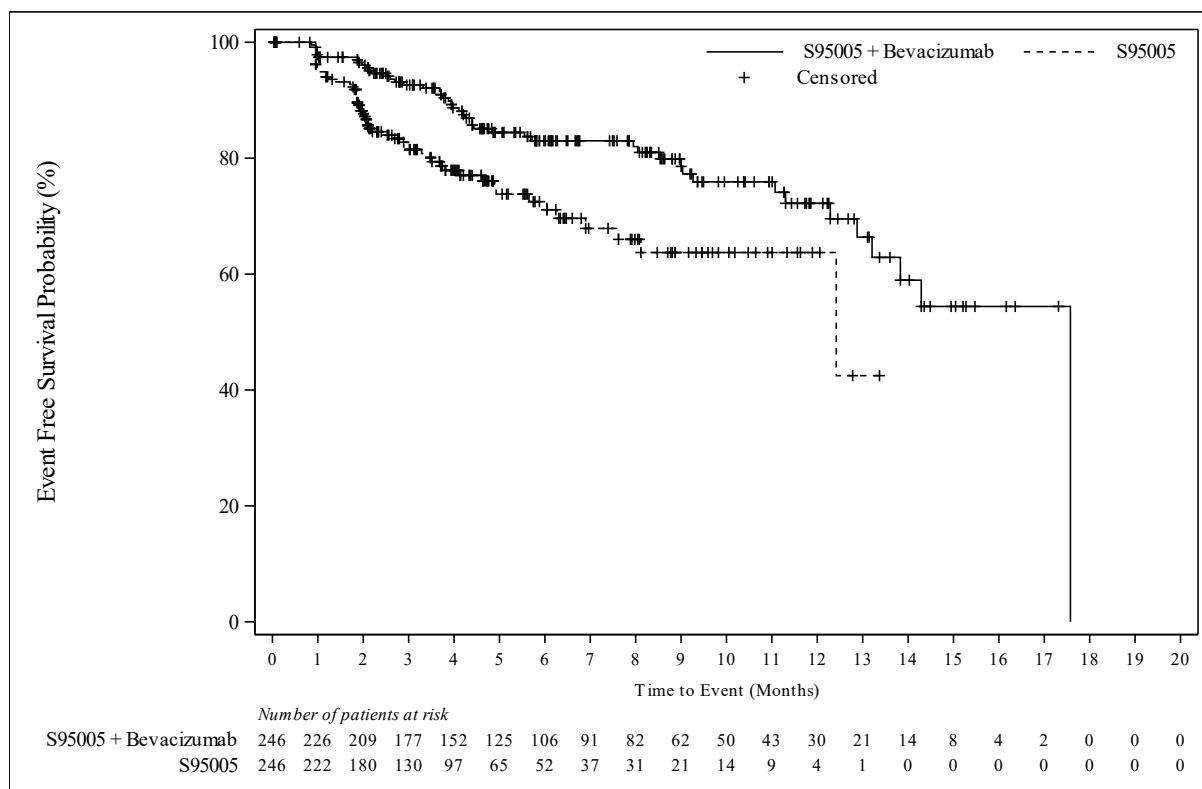


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis) um mindestens 10 Punkte des Symptoms Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt 19.07.2022)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

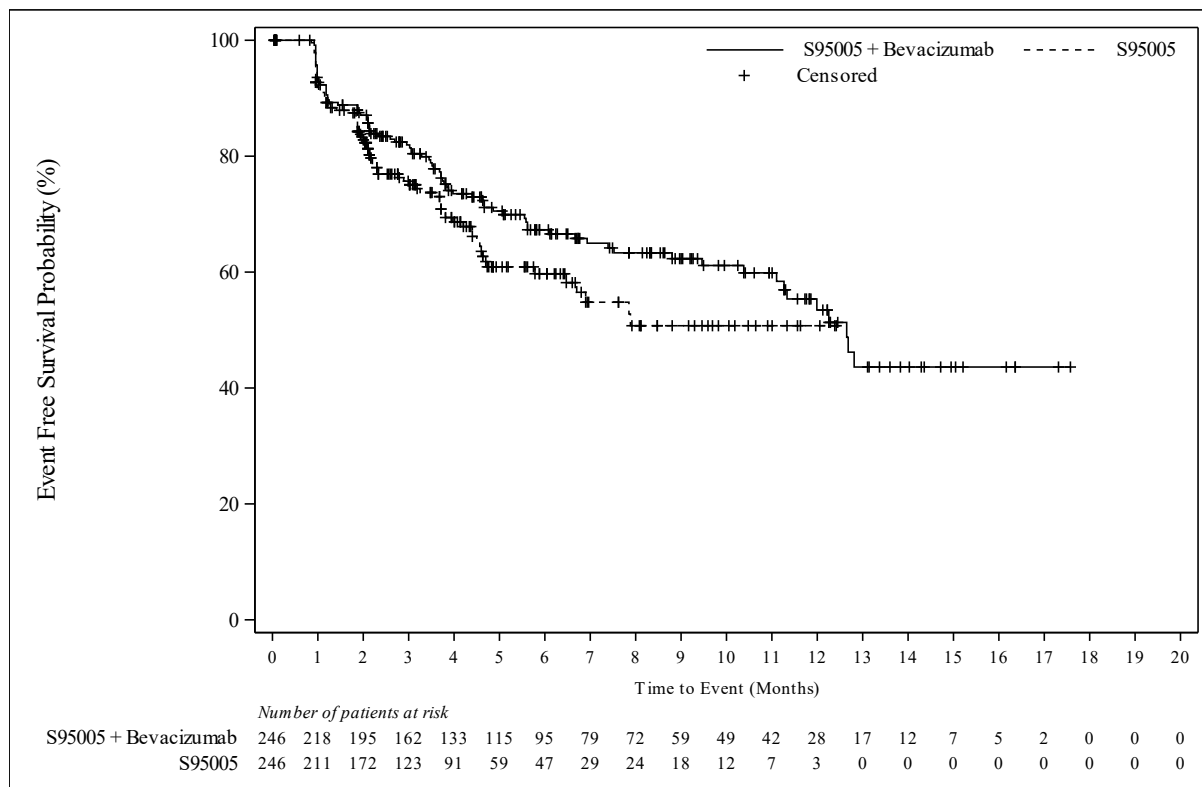


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis) um mindestens 10 Punkte des Symptoms Appetitlosigkeit des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt 19.07.2022)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

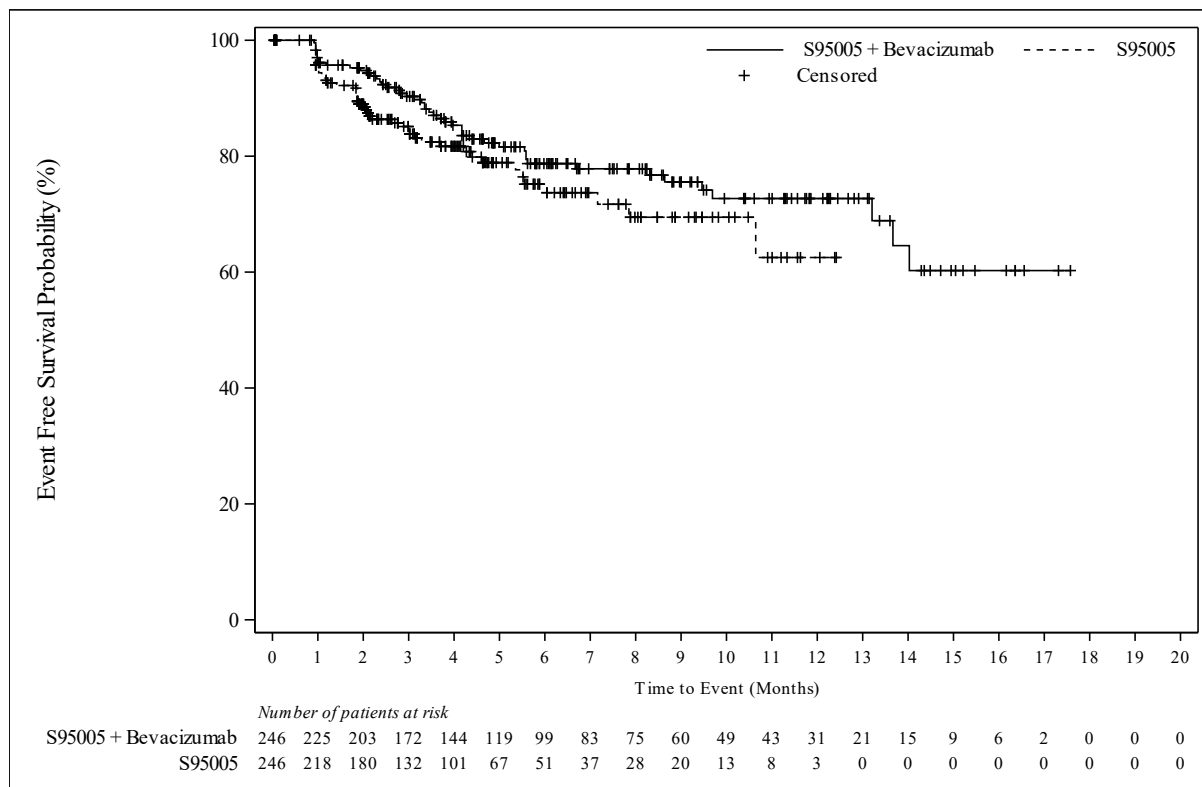


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis) um mindestens 10 Punkte des Symptoms Verstopfung des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt 19.07.2022)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

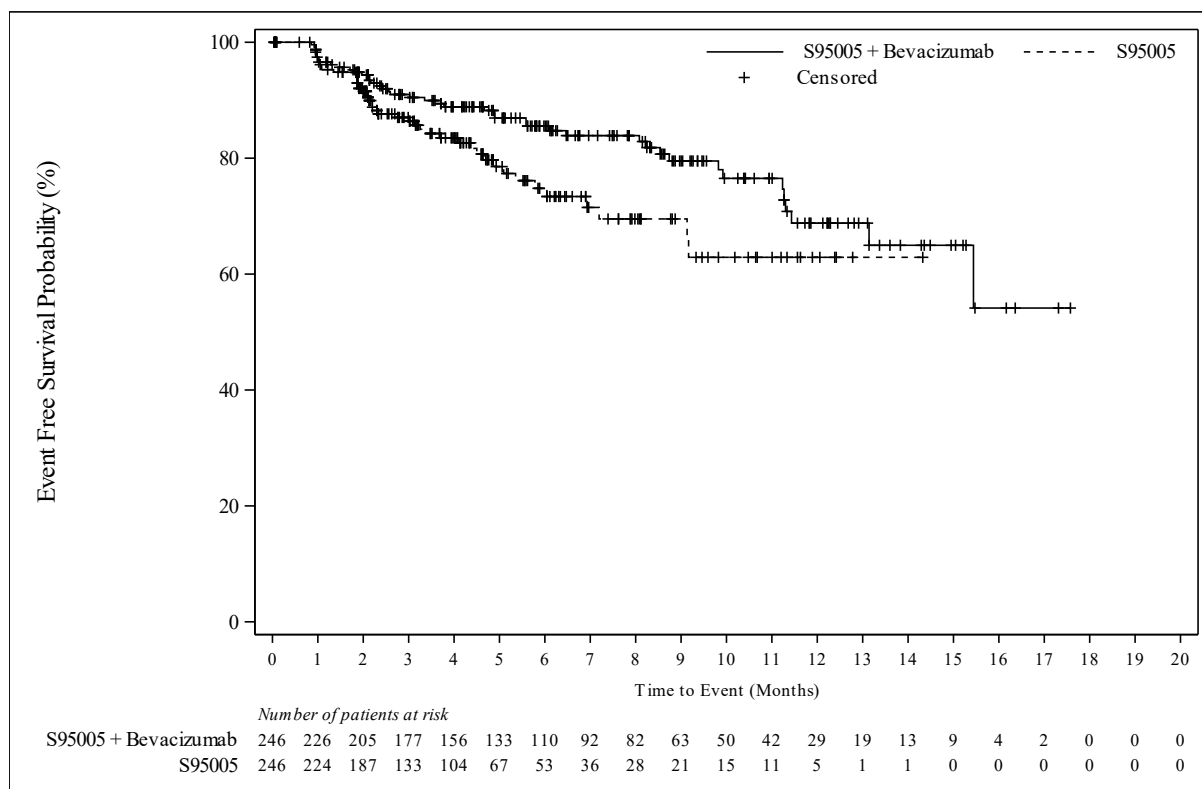


Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis) um mindestens 10 Punkte des Symptoms Diarrhö des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt 19.07.2022)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



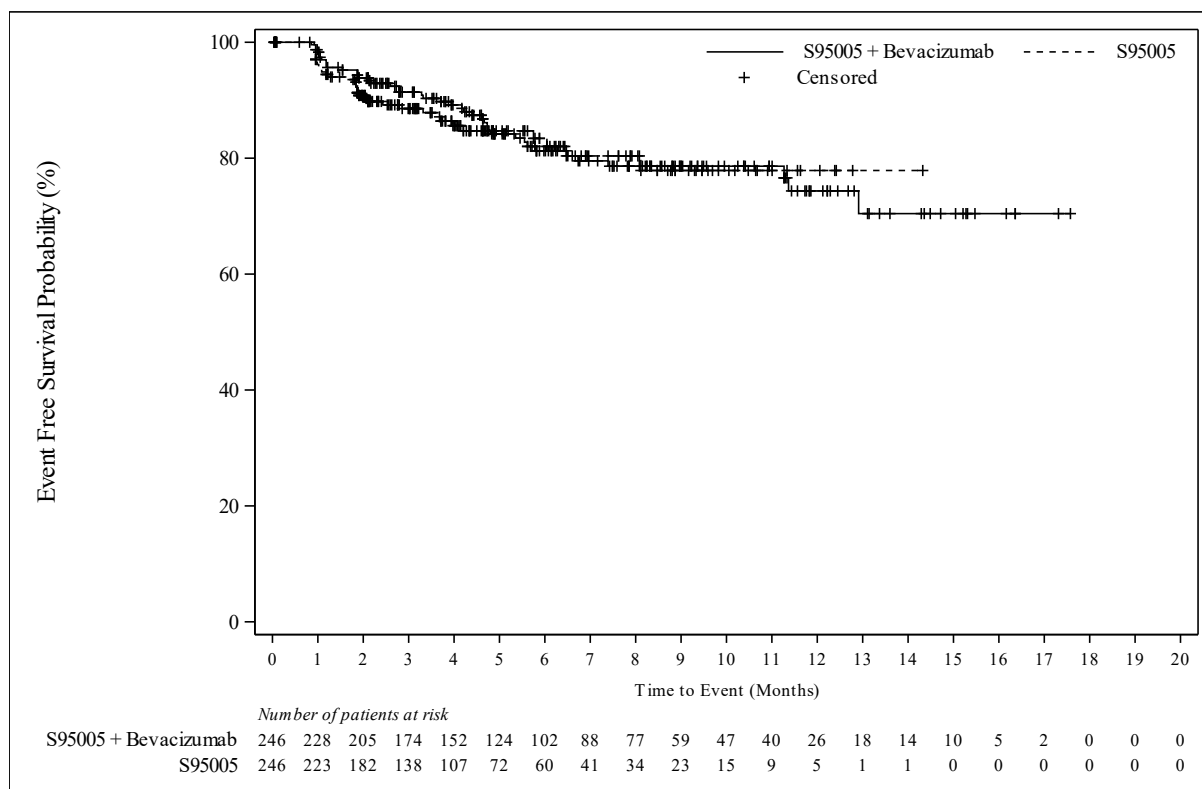


Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis) um mindestens 10 Punkte des Symptoms Finanzielle Schwierigkeiten des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt 19.07.2022)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Symptomskalen und Einzelsymptome um mindestens 10 Punkte des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

| Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Trifluridin/Tipiracil+<br>Bevacizumab |                                               | Trifluridin/Tipiracil |                                               | Trifluridin/Tipiracil+<br>Bevacizumab versus<br>Trifluridin/Tipiracil<br>HR [95%-KI],<br>p-Wert <sup>b</sup> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | n/N (%)                               | Median in<br>Monaten <sup>a</sup><br>[95%-KI] | n/N (%)               | Median in<br>Monaten <sup>a</sup><br>[95%-KI] |                                                                                                              |
| Fatigue                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 140/246<br>(56,9)                     | 6,70 [5,26; 8,34]                             | 164/246<br>(66,7)     | 3,71 [3,19; 4,27]                             | <b>0,53 [0,42; 0,67],<br/>&lt;0,0001</b>                                                                     |
| Übelkeit und<br>Erbrechen                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 123/246<br>(50,0)                     | 8,34 [7,06; 9,46]                             | 141/246<br>(57,3)     | 4,73 [3,81; 6,04]                             | <b>0,46 [0,36; 0,60],<br/>&lt;0,0001</b>                                                                     |
| Schmerz                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 136/246<br>(55,3)                     | 7,16 [5,98; 8,84]                             | 166/246<br>(67,5)     | 4,14 [3,19; 4,66]                             | <b>0,47 [0,37; 0,60],<br/>&lt;0,0001</b>                                                                     |
| Dyspnoe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 103/246<br>(41,9)                     | 8,97 [8,15; 10,94]                            | 139/246<br>(56,5)     | 5,16 [4,27; 6,24]                             | <b>0,41 [0,31; 0,54],<br/>&lt;0,0001</b>                                                                     |
| Schlaflosigkeit                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 109/246<br>(44,3)                     | 9,00 [8,34; 11,30]                            | 134/246<br>(54,5)     | 5,06 [4,07; 6,24]                             | <b>0,42 [0,32; 0,55],<br/>&lt;0,0001</b>                                                                     |
| Appetitlosigkeit                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 129/246<br>(52,4)                     | 7,42 [5,88; 9,46]                             | 148/246<br>(60,2)     | 4,40 [3,71; 4,93]                             | <b>0,51 [0,39; 0,65],<br/>&lt;0,0001</b>                                                                     |
| Verstopfung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 113/246<br>(45,9)                     | 8,57 [6,96; 9,95]                             | 133/246<br>(54,1)     | 5,19 [4,40; 6,04]                             | <b>0,49 [0,37; 0,63],<br/>&lt;0,0001</b>                                                                     |
| Diarrhö                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 108/246<br>(43,9)                     | 9,36 [8,25; 11,24]                            | 136/246<br>(55,3)     | 4,93 [4,34; 5,88]                             | <b>0,42 [0,32; 0,55],<br/>&lt;0,0001</b>                                                                     |
| Finanzielle<br>Schwierigkeiten                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 107/246<br>(43,5)                     | 8,97 [7,82; 11,27]                            | 130/246<br>(52,8)     | 5,75 [4,73; 6,47]                             | <b>0,49 [0,37; 0,64],<br/>&lt;0,0001</b>                                                                     |
| <p>Die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung ist definiert als das Intervall zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und der ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im Vergleich zu Baseline ohne eine spätere Verbesserung über diesen Schwellenwert hinaus.</p> <p>a: Kaplan-Meier-Schätzung</p> <p>b: HR und 95%-KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert aus Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert bezüglich Region, Zeit von der Diagnose der ersten Metastase zur Randomisierung, RAS-Status</p> <p>Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Datenschnitt: 19.07.2022</p> |                                       |                                               |                       |                                               |                                                                                                              |

Bezüglich der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30 zeigten sich überall statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab, wodurch die Ergebnisse der Analyse zur Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis) bestätigt werden.

Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-18 bis Abbildung 4-26 zu sehen. In allen Kaplan-Meier-Kurven zeigt sich eine deutliche Separierung, welche über die gesamte Beobachtungsdauer anhält und daher auf die Robustheit der Ergebnisse hindeutet.

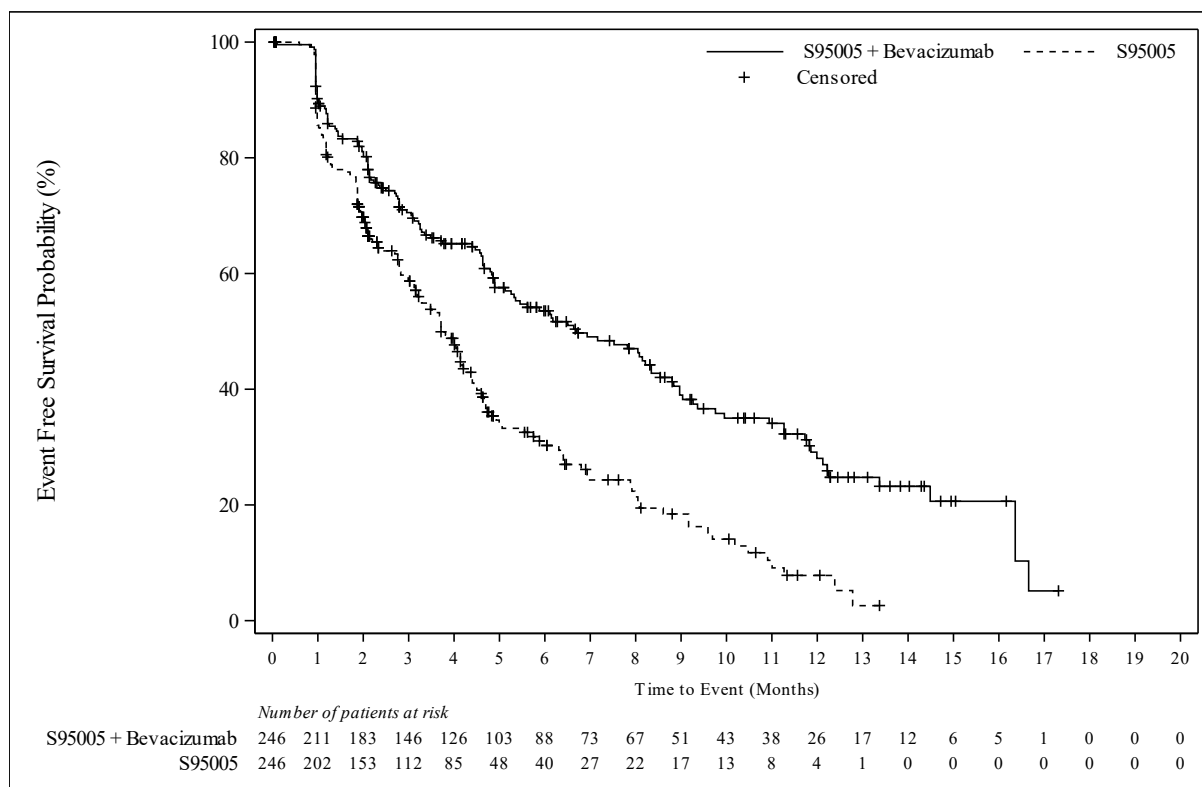


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt 19.07.2022)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

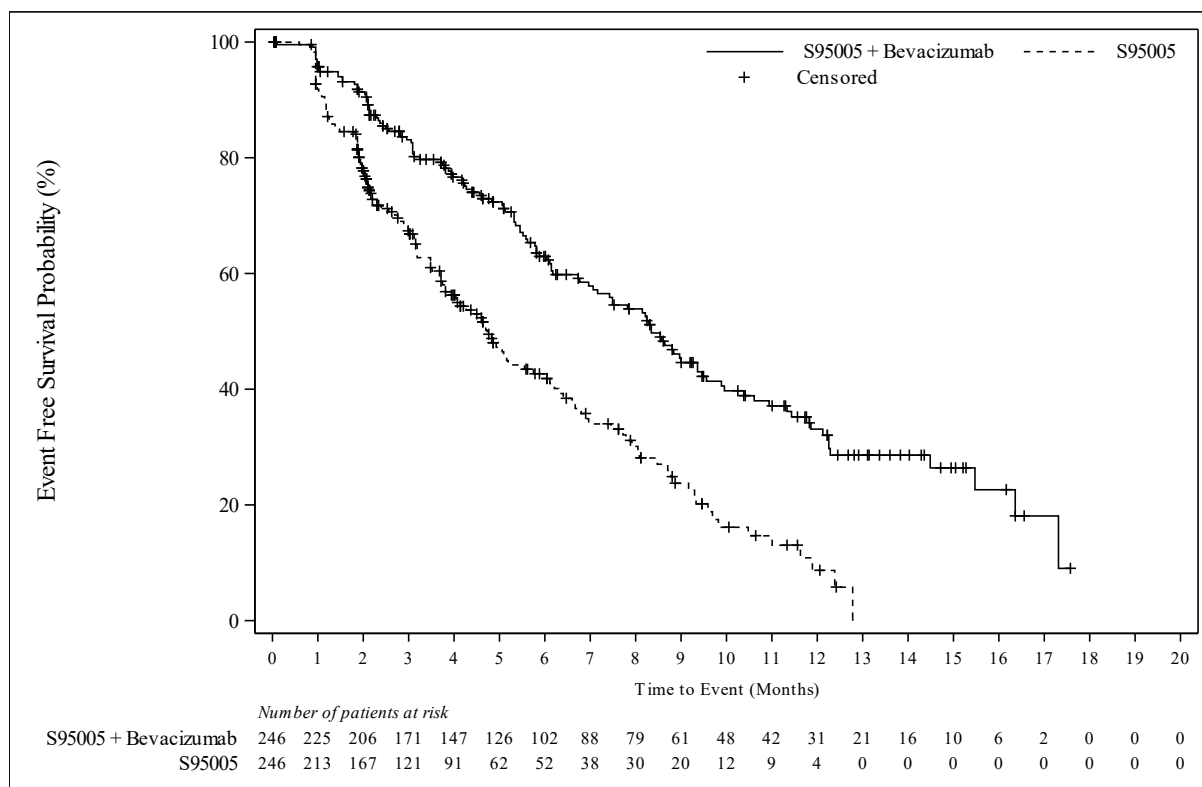


Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt 19.07.2022)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

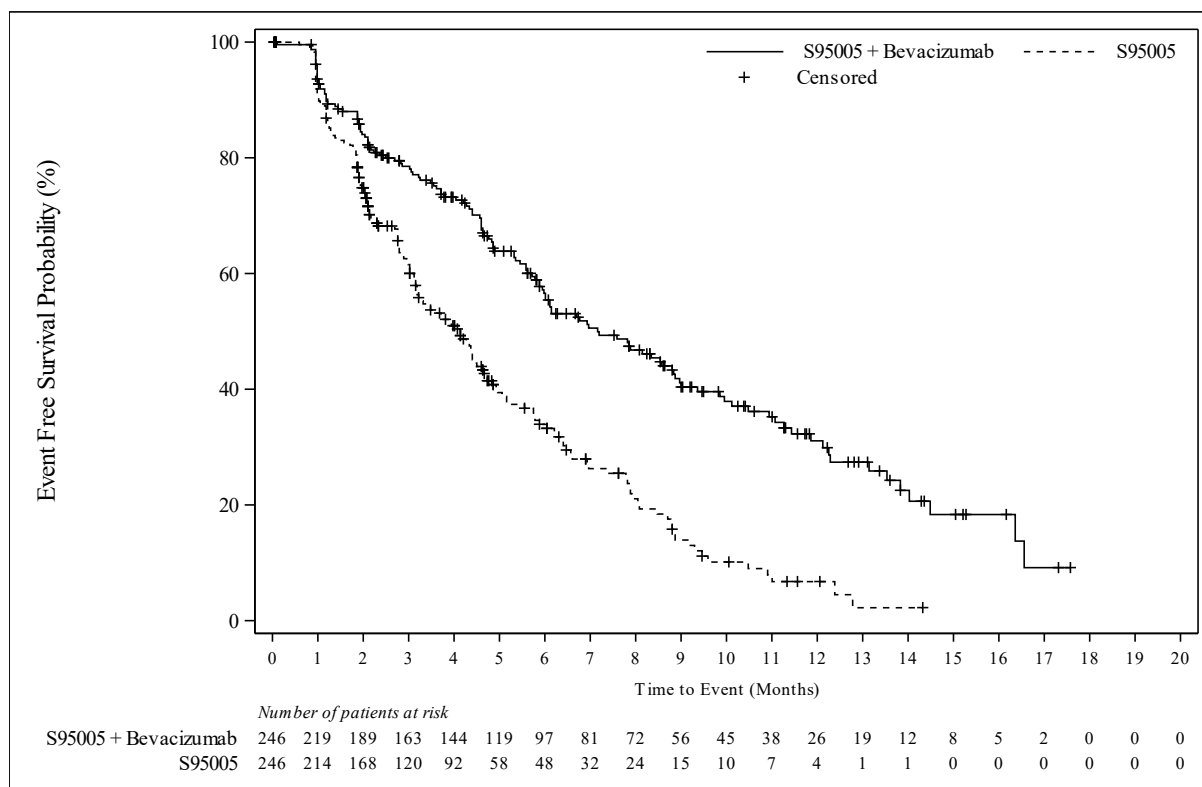


Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt 19.07.2022)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

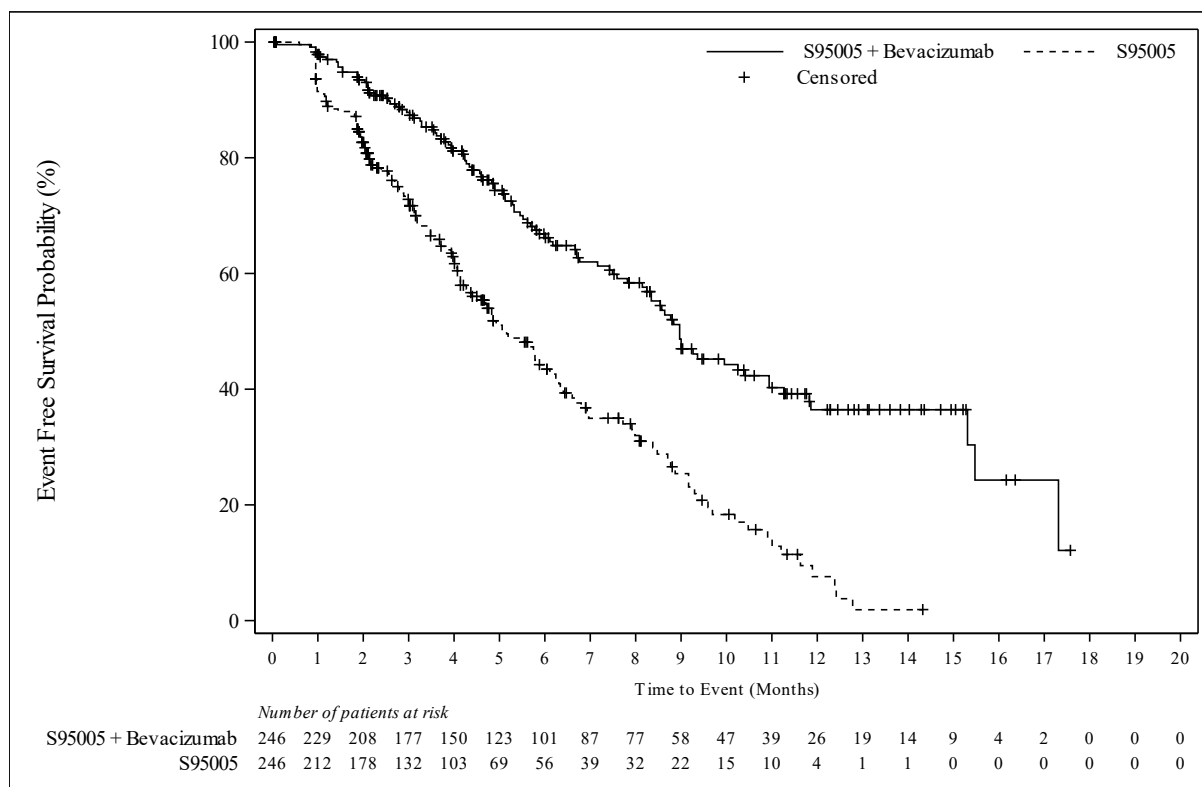


Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt 19.07.2022)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

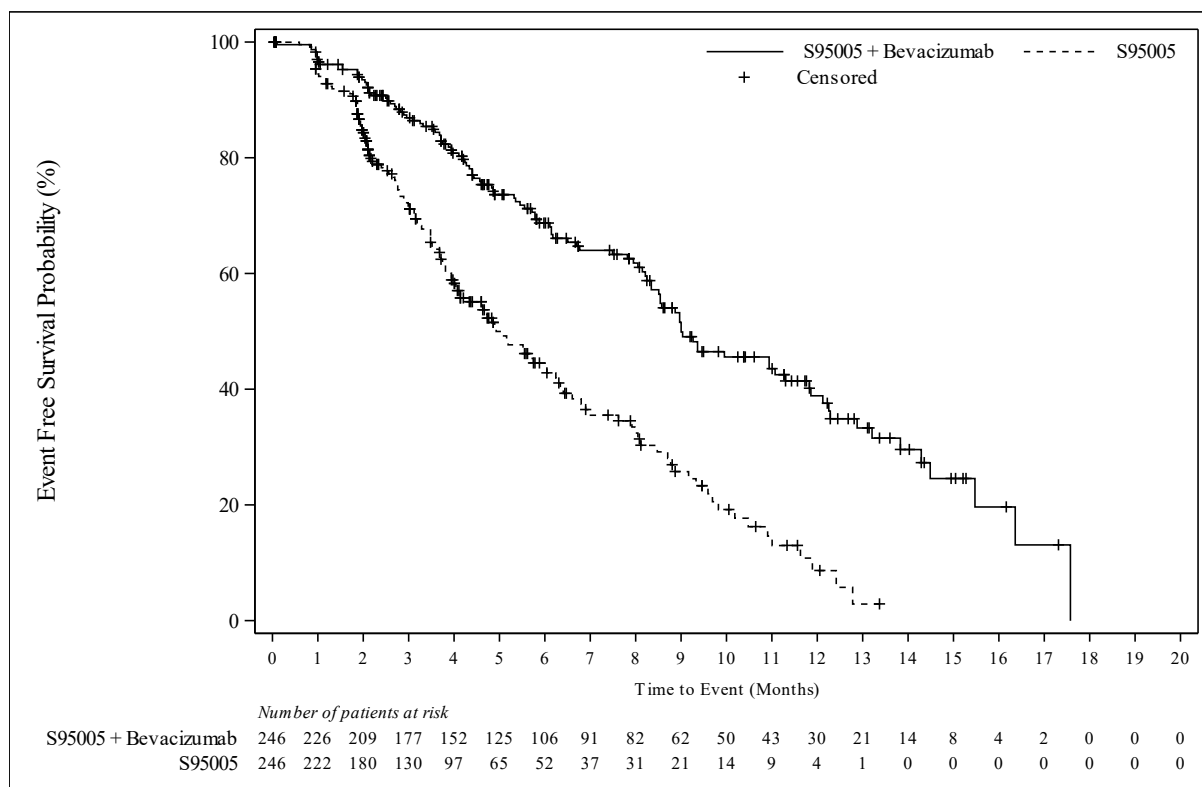


Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt 19.07.2022)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

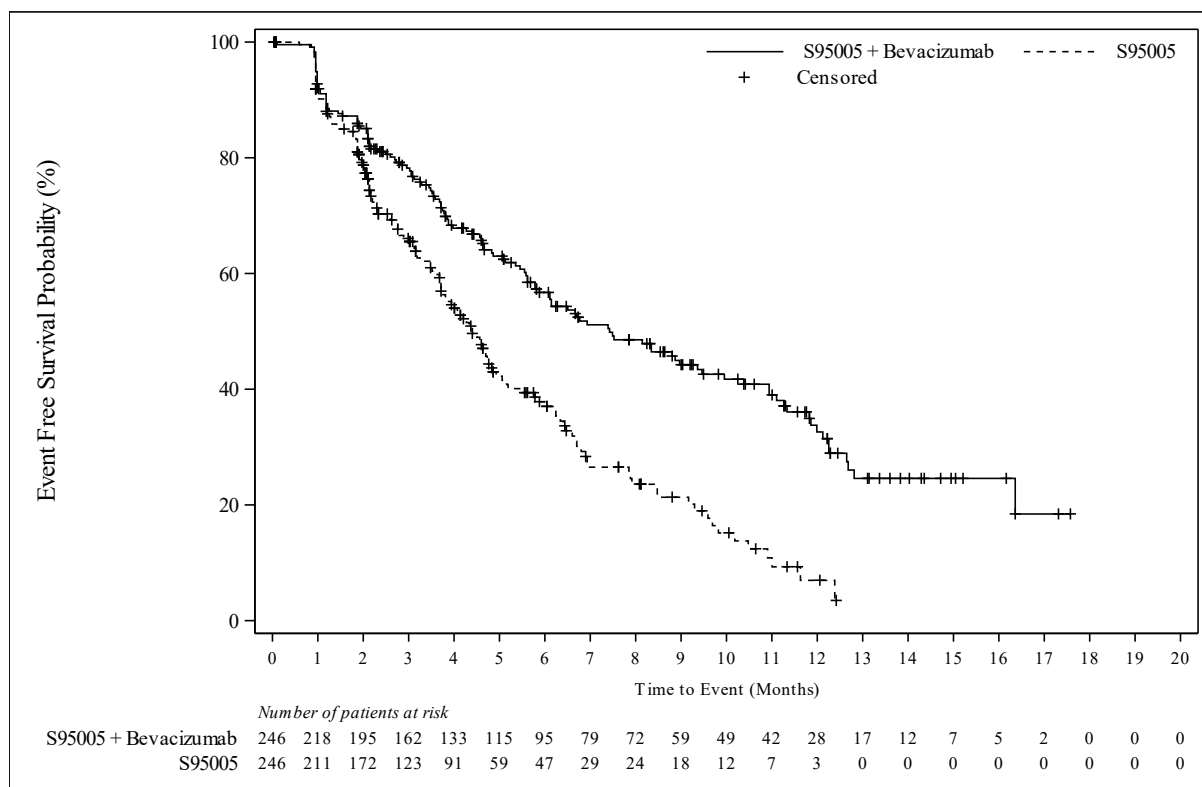


Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Appetitlosigkeit des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt 19.07.2022)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



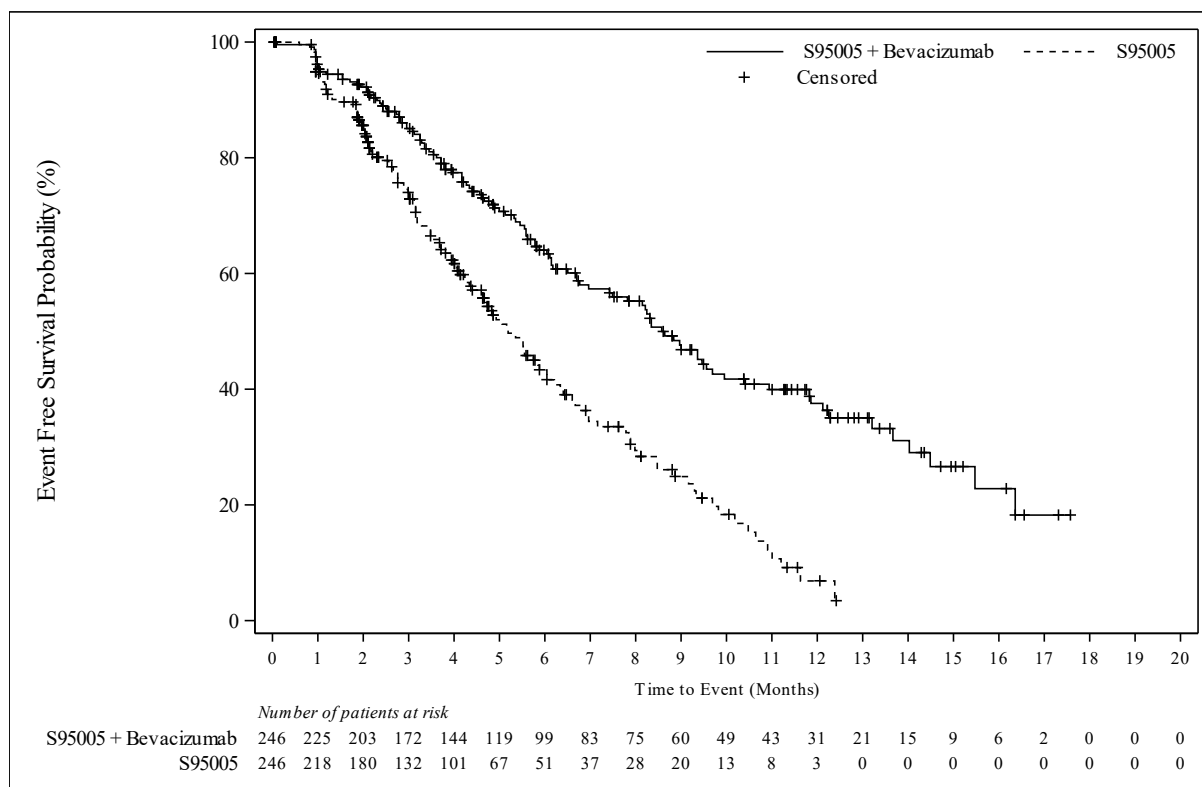


Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Verstopfung des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt 19.07.2022)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

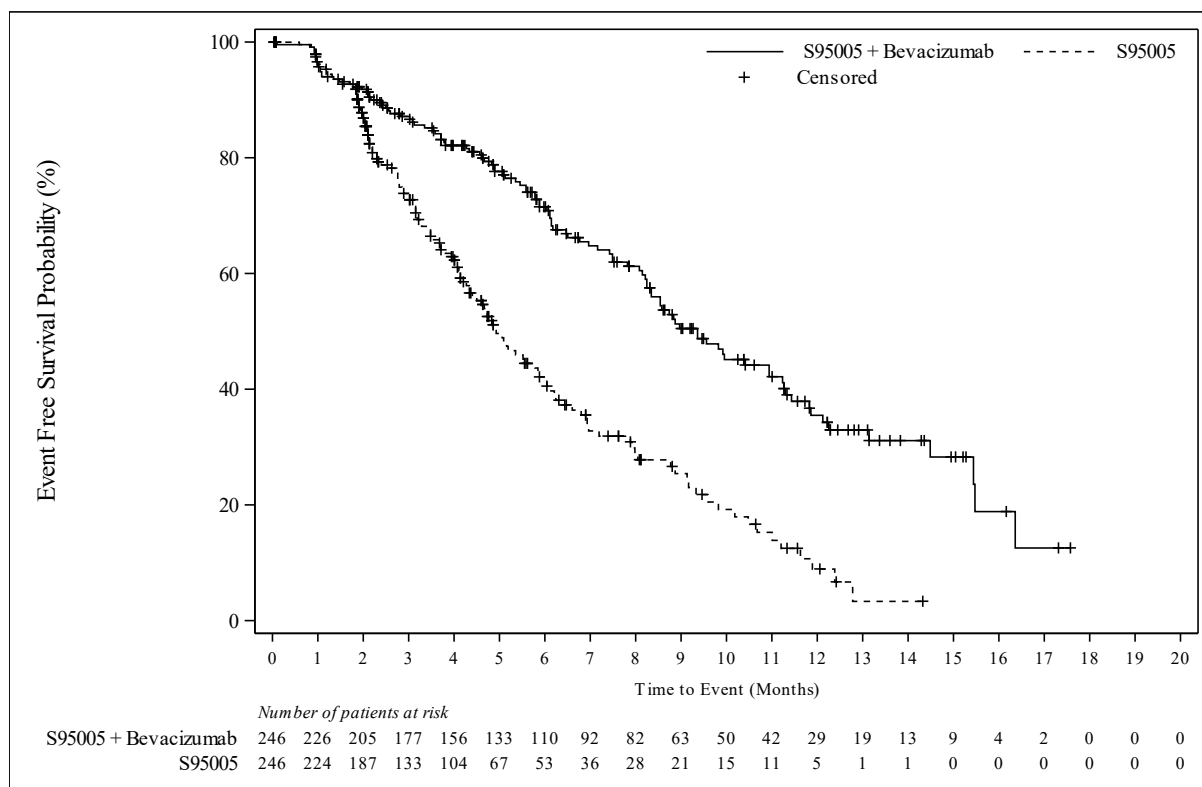


Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Diarrhö des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt 19.07.2022)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

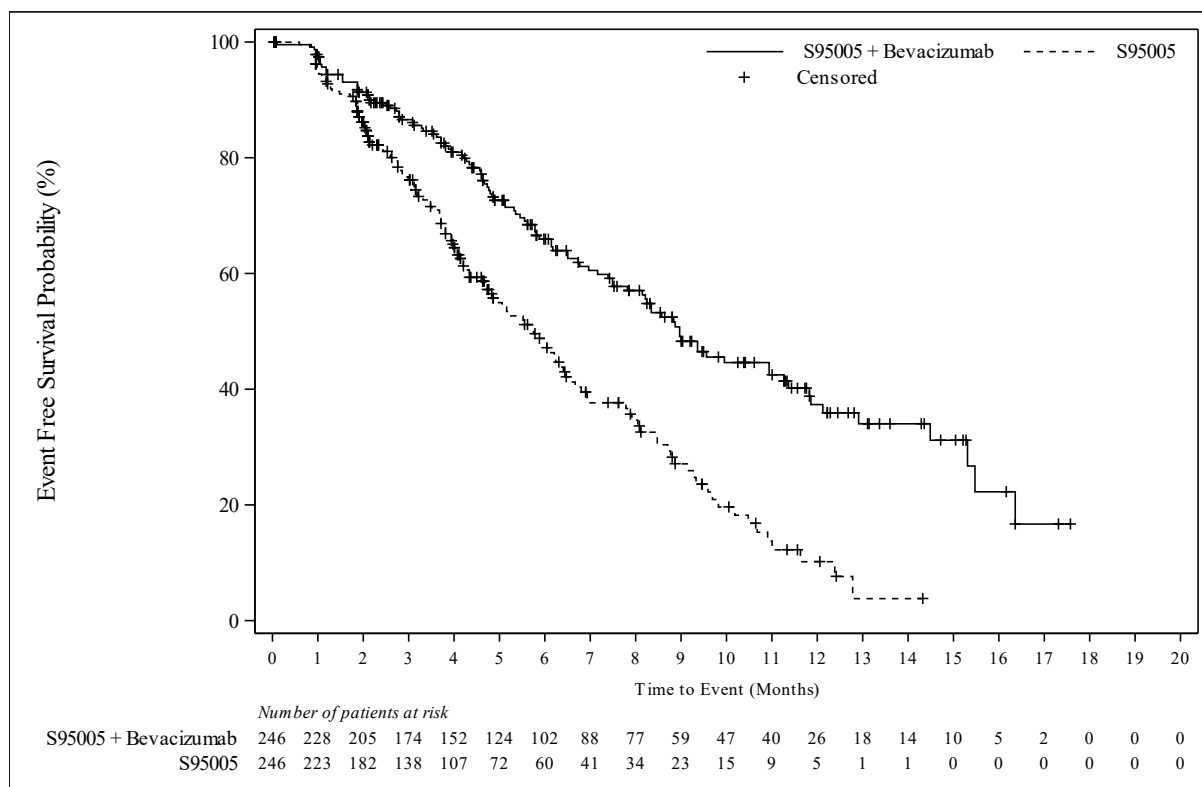


Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Finanzielle Schwierigkeiten des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt 19.07.2022)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

In Abbildung 4-27 bis Abbildung 4-35 sind die grafischen Darstellungen der mittleren Veränderung der Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30 gezeigt.

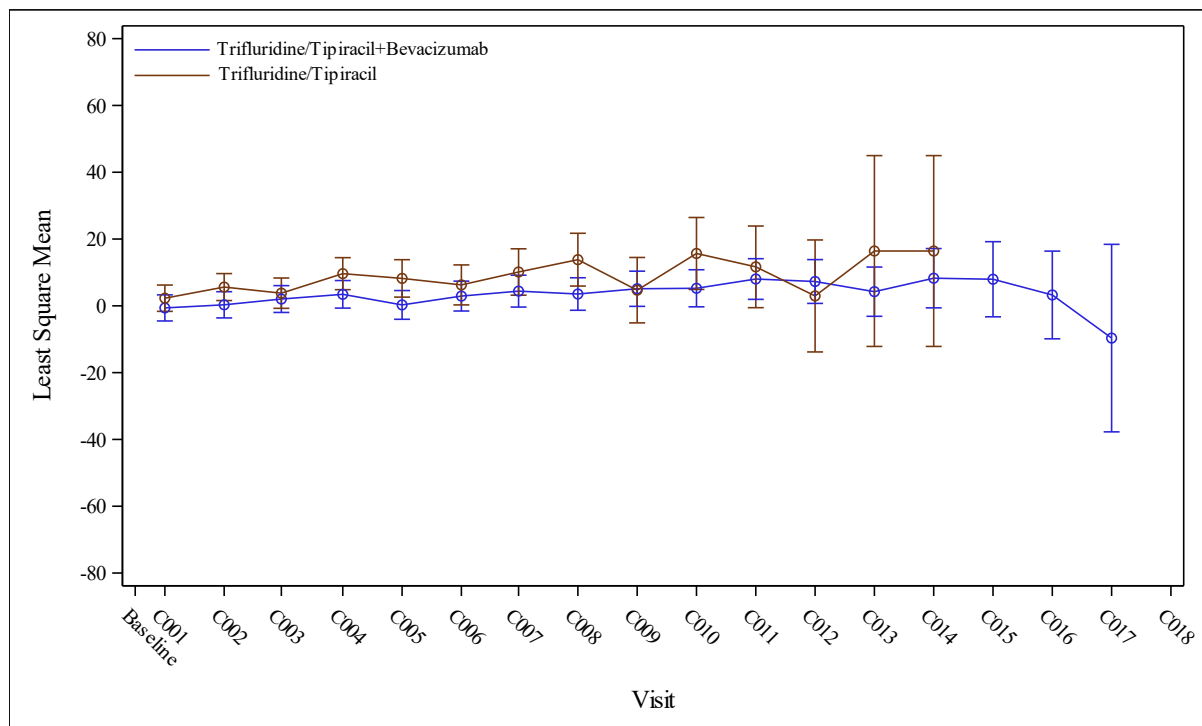


Abbildung 4-27: Mittlere Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert der Symptomskala Fatigue des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt 19.07.2022)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

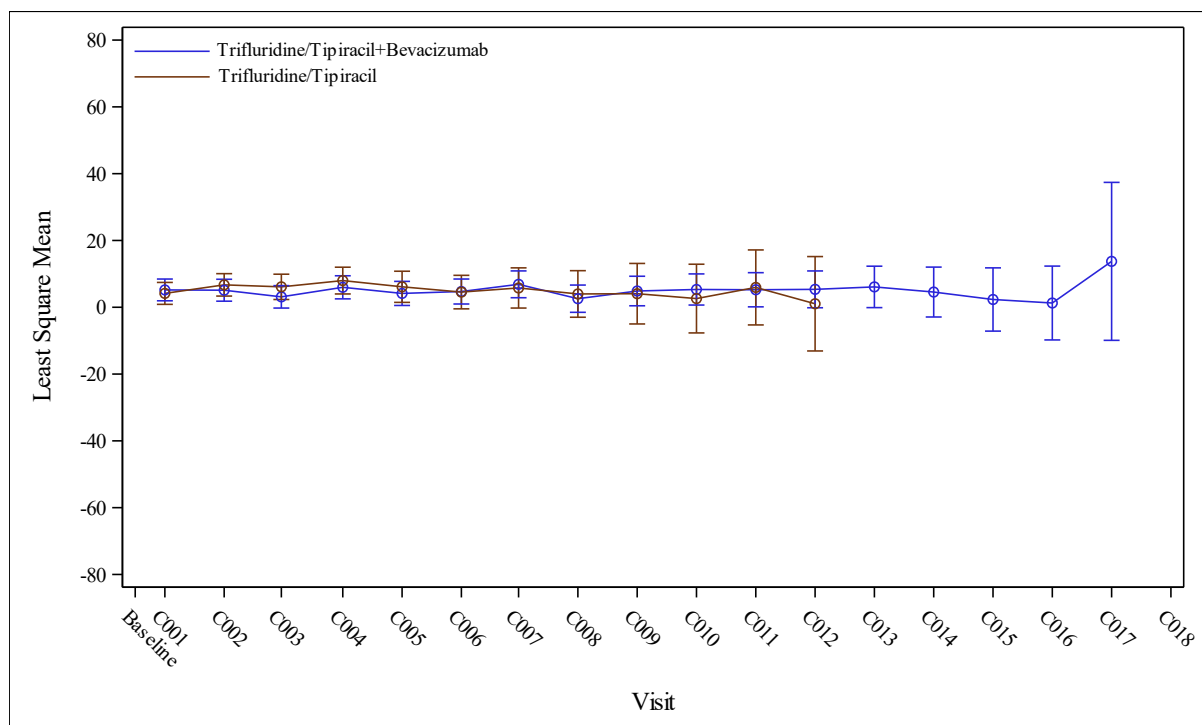


Abbildung 4-28: Mittlere Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt 19.07.2022)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

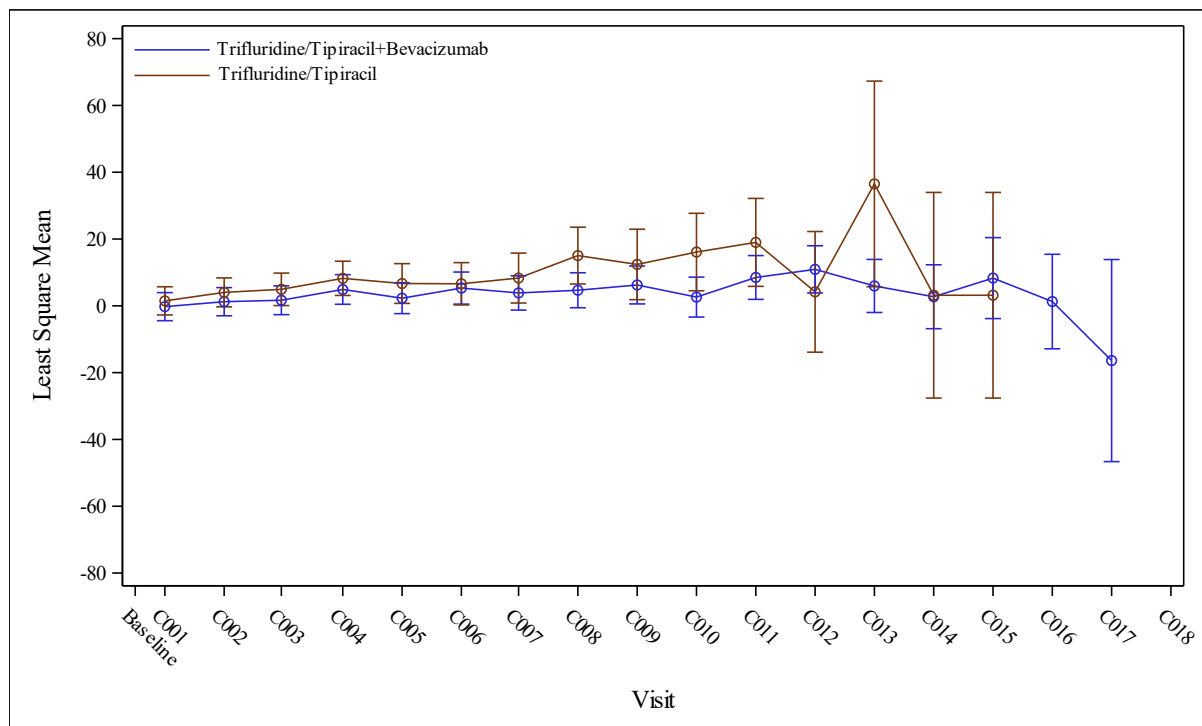


Abbildung 4-29: Mittlere Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert der Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt 19.07.2022)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

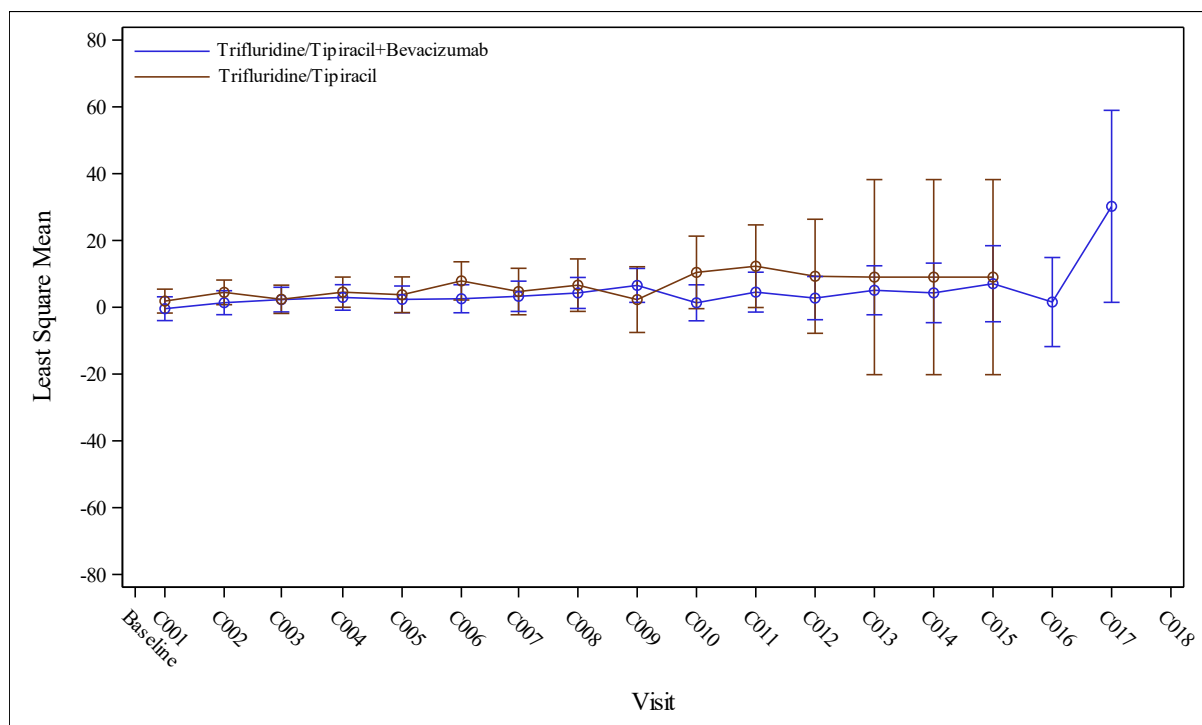


Abbildung 4-30: Mittlere Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert des Symptoms Dyspnoe des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt 19.07.2022)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

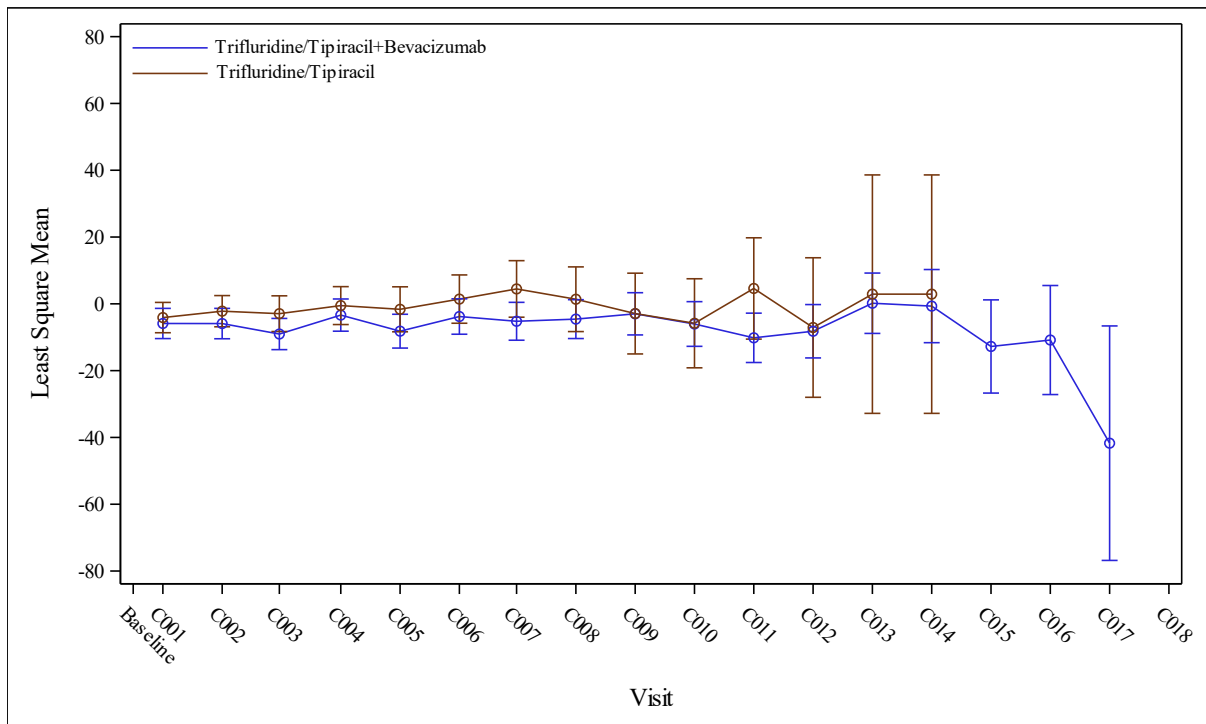


Abbildung 4-31: Mittlere Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert des Symptoms Schlaflosigkeit des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt 19.07.2022)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

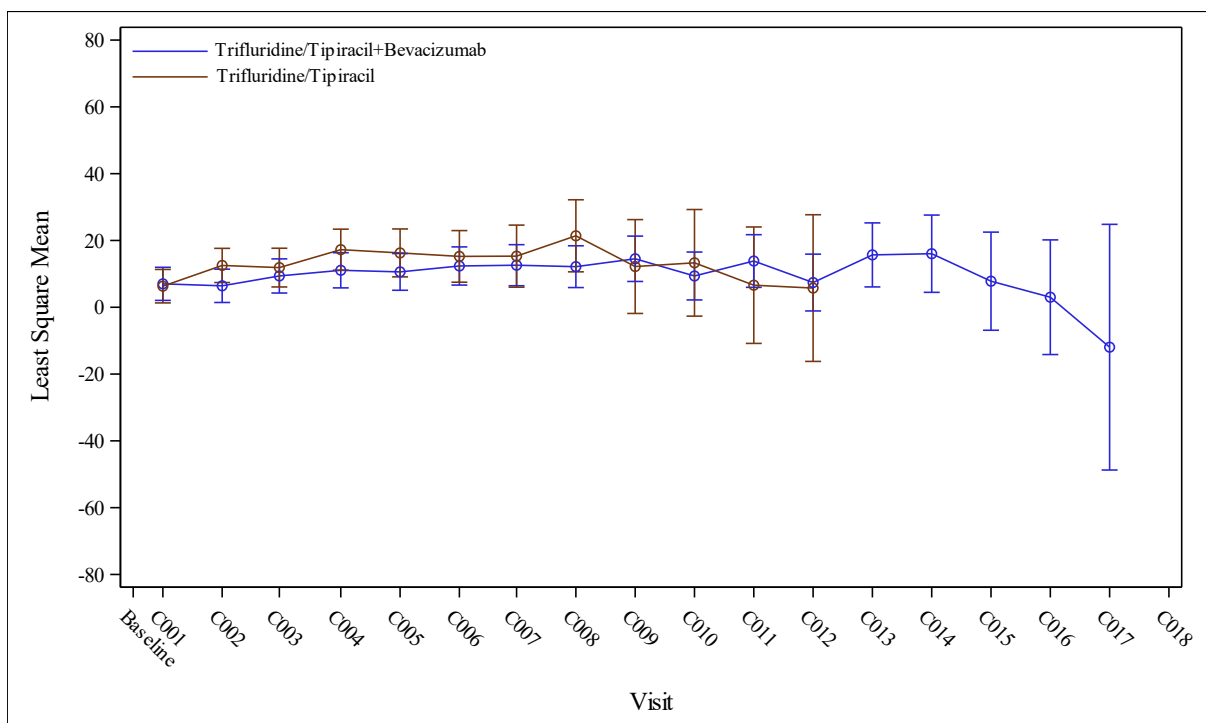


Abbildung 4-32: Mittlere Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert des Symptoms Appetitlosigkeit des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt 19.07.2022)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

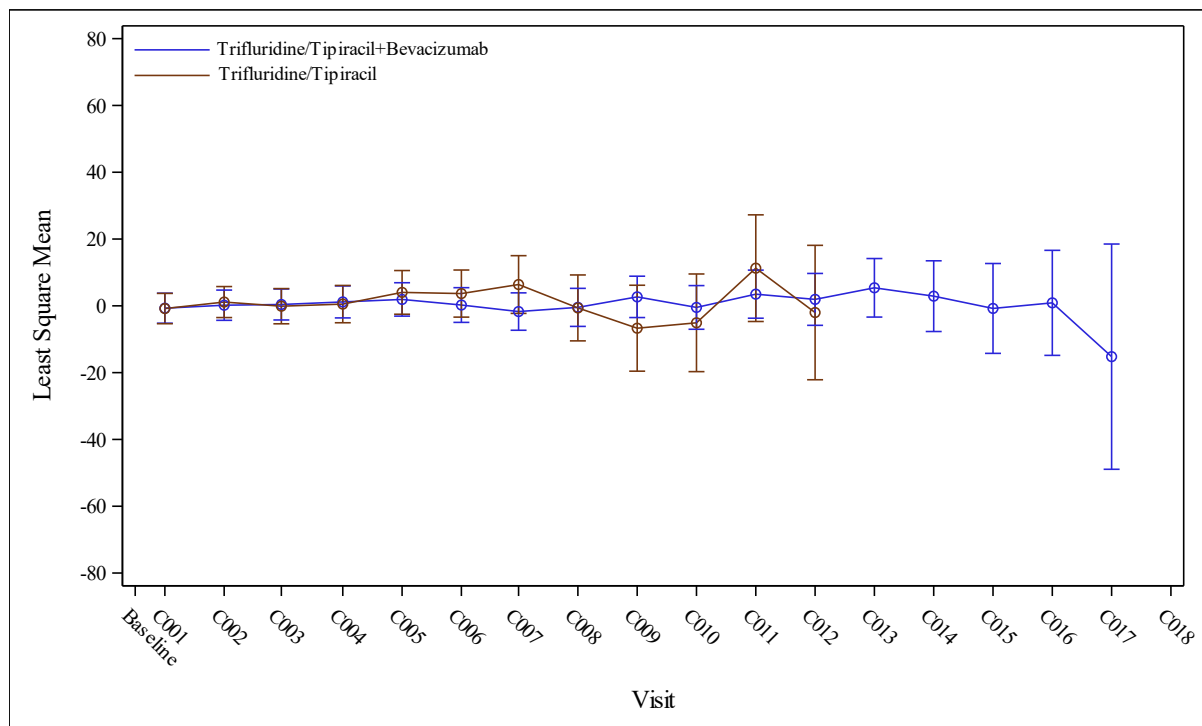


Abbildung 4-33: Mittlere Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert des Symptoms Verstopfung des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt 19.07.2022)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

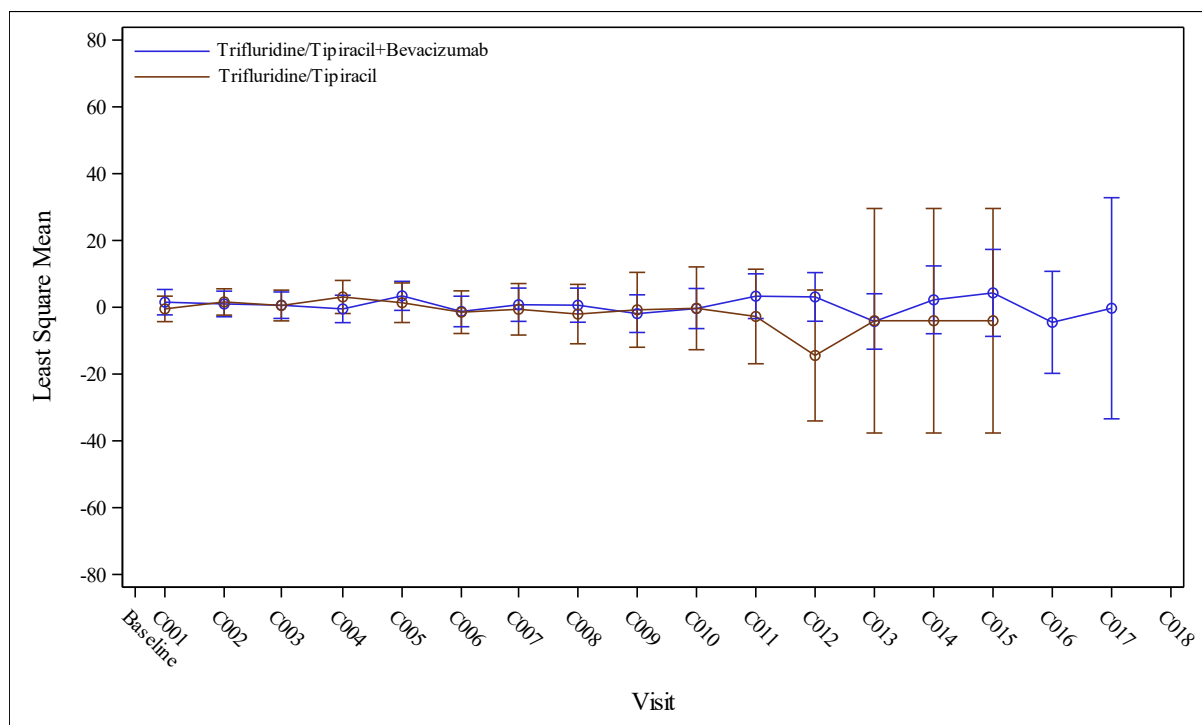


Abbildung 4-34: Mittlere Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert des Symptoms Diarrhö des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt 19.07.2022)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

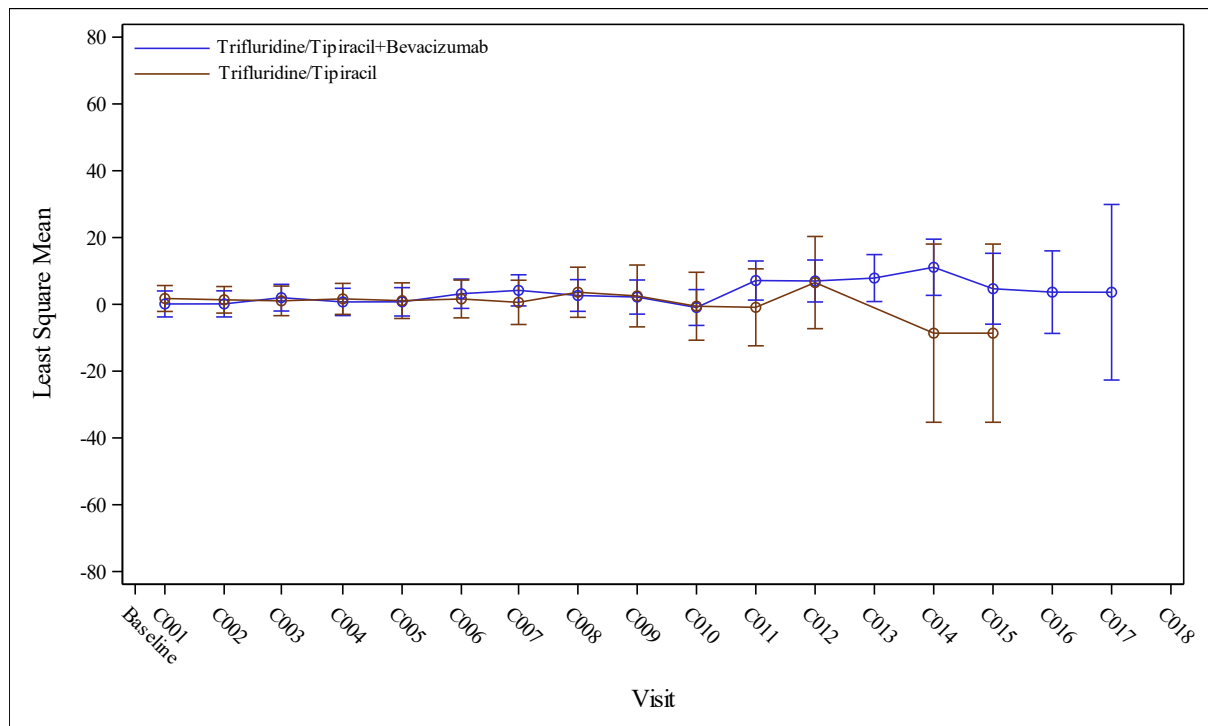


Abbildung 4-35: Mittlere Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert des Symptoms Finanzielle Schwierigkeiten des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt 19.07.2022)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Da im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung nur eine einzige Studie betrachtet wird, werden keine Meta-Analysen präsentiert. Eine allgemeine Erörterung zur Übertragbarkeit der Studiengabegebenheiten auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 enthalten.



#### 4.3.1.3.1.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 – RCT

Tabelle 4-36: Operationalisierung von EORTC QLQ-C30

| Studie                                                 | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SUNLIGHT                                               | <b>EORTC QLQ-C30 – Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen</b><br>Die Beschreibung des Fragebogens und die Methodik der Analysen finden sich in Abschnitt 4.3.1.3.1.5.<br>Die folgenden Funktionsskalen werden im Abschnitt gesundheitsbezogene Lebensqualität dargestellt: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Körperliche Funktion</li> <li>• Rollenfunktion</li> <li>• Emotionale Funktion</li> <li>• Kognitive Funktion</li> <li>• Soziale Funktion</li> </ul> Außerdem wird in diesem Abschnitt der globale Gesundheitsstatus dargestellt. |
| Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EORTC QLQ-C30 in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie<br>SUNLIGHT<br>Endpunkt                         | Verzerrungspotenzial<br>auf Studienebene | Verblindung<br>Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung<br>des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängig<br>e Berichterstattung | Keine sonstigen<br>Aspekte | Verzerrungspotenzial<br>Endpunkt |
|--------------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------|----------------------------------|
| EORTC QLQ-C30                                          | niedrig                                  | nein                           | ja                                     | ja                                        | ja                         | hoch                             |
| Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                                          |                                |                                        |                                           |                            |                                  |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der EORTC QLQ-C30 war ein sekundärer Endpunkt in der Studie SUNLIGHT. Die Behandlungen wurden mittels Zeit bis zur ersten Verschlechterung, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung und einer stetigen Analyse, basierend auf der ITT-Population verglichen. Die beiden Analysen für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um mindestens 10 Punkte werden hier dargestellt, da die Erhebung der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung in der

Studie SUNLIGHT präspezifiziert war. Zur Ableitung des Zusatznutzens wird als primäre Analyse das Modell ohne Tod als konkurrierendes Ereignis herangezogen, da die Analysen mit Tod als konkurrierendem Ereignis deutlich durch die sehr guten Ergebnisse des Gesamtüberlebens beeinflusst werden. Die weiteren Analysen sind in Anhang 4-G zu finden. Der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 wird aufgrund der unverblindeten Erhebung der Daten als hoch bewertet.

Tabelle 4-38 liefert einen Überblick zu den entsprechenden Rücklaufquoten des Fragebogens pro Visite.

Tabelle 4-38: Rücklaufquoten für den Globalen Gesundheitsstatus und die Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 (FAS)

| Studie<br>SUNLIGHT<br>Mess-<br>instrument<br>Zeitpunkt | Trifluridin/Tipiracil<br>+Bevacizumab |                                                        | Trifluridin/Tipiracil     |                                                        |
|--------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------|
|                                                        | Patienten<br>unter Risiko             | Erhaltene Anzahl<br>Fragebögen<br>(Rücklaufquote in %) | Patienten<br>unter Risiko | Erhaltene Anzahl<br>Fragebögen<br>(Rücklaufquote in %) |
| <b>EORTC QLQ-C30</b>                                   |                                       |                                                        |                           |                                                        |
| Globaler Gesundheitsstatus                             |                                       |                                                        |                           |                                                        |
| Baseline                                               | 246                                   | 239 (97,2)                                             | 246                       | 241 (98,0)                                             |
| Zyklus 1                                               | 246                                   | 211 (85,8)                                             | 246                       | 210 (85,4)                                             |
| Zyklus 2                                               | 231                                   | 203 (87,9)                                             | 221                       | 186 (84,2)                                             |
| Zyklus 3                                               | 181                                   | 171 (94,5)                                             | 110                       | 101 (91,8)                                             |
| Zyklus 4                                               | 162                                   | 148 (91,4)                                             | 91                        | 82 (90,1)                                              |
| Zyklus 5                                               | 130                                   | 119 (91,5)                                             | 53                        | 48 (90,6)                                              |
| Zyklus 6                                               | 113                                   | 100 (88,5)                                             | 44                        | 39 (88,6)                                              |
| Zyklus 7                                               | 87                                    | 75 (86,2)                                              | 24                        | 24 (100)                                               |
| Zyklus 8                                               | 77                                    | 70 (90,9)                                              | 20                        | 17 (85,0)                                              |
| Zyklus 9                                               | 59                                    | 53 (89,8)                                              | 10                        | 10 (100)                                               |
| Zyklus 10                                              | 52                                    | 45 (86,5)                                              | 8                         | 8 (100)                                                |
| Zyklus 11                                              | 39                                    | 34 (87,2)                                              | 6                         | 6 (100)                                                |
| Zyklus 12                                              | 35                                    | 28 (80,0)                                              | 4                         | 4 (100)                                                |
| Zyklus 13                                              | 24                                    | 20 (83,3)                                              | 2                         | 1 (50,0)                                               |
| Zyklus 14                                              | 19                                    | 13 (68,4)                                              | 1                         | 1 (100)                                                |
| Zyklus 15                                              | 9                                     | 7 (77,8)                                               | 1                         | 1 (100)                                                |
| Zyklus 16                                              | 6                                     | 5 (83,3)                                               | 0                         | 0                                                      |
| Zyklus 17                                              | 4                                     | 1 (25,0)                                               | 0                         | 0                                                      |

| Studie<br>SUNLIGHT<br>Mess-<br>instrument<br>Zeitpunkt | Trifluridin/Tipiracil<br>+Bevacizumab |                                                        | Trifluridin/Tipiracil     |                                                        |
|--------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------|
|                                                        | Patienten<br>unter Risiko             | Erhaltene Anzahl<br>Fragebögen<br>(Rücklaufquote in %) | Patienten<br>unter Risiko | Erhaltene Anzahl<br>Fragebögen<br>(Rücklaufquote in %) |
| <b>EORTC QLQ-C30</b>                                   |                                       |                                                        |                           |                                                        |
| Finaler Fragebogen                                     | 214                                   | 133 (62,1)                                             | 242                       | 165 (68,2)                                             |
| Körperliche Funktion                                   |                                       |                                                        |                           |                                                        |
| Baseline                                               | 246                                   | 239 (97,2)                                             | 246                       | 241 (98,0)                                             |
| Zyklus 1                                               | 246                                   | 211 (85,8)                                             | 246                       | 211 (85,8)                                             |
| Zyklus 2                                               | 231                                   | 202 (87,4)                                             | 221                       | 186 (84,2)                                             |
| Zyklus 3                                               | 181                                   | 171 (94,5)                                             | 110                       | 101 (91,8)                                             |
| Zyklus 4                                               | 162                                   | 148 (91,4)                                             | 91                        | 82 (90,1)                                              |
| Zyklus 5                                               | 130                                   | 119 (91,5)                                             | 53                        | 47 (88,7)                                              |
| Zyklus 6                                               | 113                                   | 100 (88,5)                                             | 39                        | 39 (88,6)                                              |
| Zyklus 7                                               | 87                                    | 75 (86,2)                                              | 24                        | 24 (100)                                               |
| Zyklus 8                                               | 77                                    | 70 (90,9)                                              | 20                        | 17 (85,0)                                              |
| Zyklus 9                                               | 59                                    | 53 (89,8)                                              | 10                        | 10 (100)                                               |
| Zyklus 10                                              | 52                                    | 45(86,5)                                               | 8                         | 7 (87,5)                                               |
| Zyklus 11                                              | 39                                    | 34 (87,2)                                              | 6                         | 6 (100)                                                |
| Zyklus 12                                              | 35                                    | 28 (80,0)                                              | 4                         | 4 (100)                                                |
| Zyklus 13                                              | 24                                    | 20 (83,3)                                              | 2                         | 1 (50,0)                                               |
| Zyklus 14                                              | 19                                    | 13 (68,4)                                              | 1                         | 1 (100)                                                |
| Zyklus 15                                              | 9                                     | 7 (77,8)                                               | 1                         | 1 (100)                                                |
| Zyklus 16                                              | 6                                     | 5 (83,3)                                               | 0                         | 0                                                      |
| Zyklus 17                                              | 4                                     | 1 (25,0)                                               | 0                         | 0                                                      |
| Finaler Fragebogen                                     | 214                                   | 132 (61,7)                                             | 242                       | 165 (68,2)                                             |
| Rollenfunktion                                         |                                       |                                                        |                           |                                                        |
| Baseline                                               | 246                                   | 239 (97,2)                                             | 246                       | 239 (97,2)                                             |
| Zyklus 1                                               | 246                                   | 211 (85,8)                                             | 246                       | 210 (85,4)                                             |
| Zyklus 2                                               | 231                                   | 203 (87,9)                                             | 221                       | 185 (83,7)                                             |
| Zyklus 3                                               | 181                                   | 171 (94,5)                                             | 110                       | 102 (92,7)                                             |
| Zyklus 4                                               | 162                                   | 148 (91,4)                                             | 91                        | 81 (89,0)                                              |
| Zyklus 5                                               | 130                                   | 119 (91,5)                                             | 53                        | 48 (90,6)                                              |
| Zyklus 6                                               | 113                                   | 100 (88,5)                                             | 44                        | 39 (88,6)                                              |
| Zyklus 7                                               | 87                                    | 75 (86,2)                                              | 24                        | 23 (95,8)                                              |

| Studie<br>SUNLIGHT<br><br>Mess-<br>instrument<br><br>Zeitpunkt | Trifluridin/Tipiracil<br>+Bevacizumab |                                                        | Trifluridin/Tipiracil     |                                                        |
|----------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------|
|                                                                | Patienten<br>unter Risiko             | Erhaltene Anzahl<br>Fragebögen<br>(Rücklaufquote in %) | Patienten<br>unter Risiko | Erhaltene Anzahl<br>Fragebögen<br>(Rücklaufquote in %) |
| <b>EORTC QLQ-C30</b>                                           |                                       |                                                        |                           |                                                        |
| Zyklus 8                                                       | 77                                    | 70 (90,9)                                              | 20                        | 17 (85,0)                                              |
| Zyklus 9                                                       | 59                                    | 53 (89,8)                                              | 10                        | 10 (100)                                               |
| Zyklus 10                                                      | 52                                    | 45 (86,5)                                              | 8                         | 8 (100)                                                |
| Zyklus 11                                                      | 39                                    | 34 (87,2)                                              | 6                         | 6 (100)                                                |
| Zyklus 12                                                      | 35                                    | 28 (80,0)                                              | 4                         | 3 (75,0)                                               |
| Zyklus 13                                                      | 24                                    | 20 (83,3)                                              | 2                         | 1 (50,0)                                               |
| Zyklus 14                                                      | 19                                    | 13 (68,4)                                              | 1                         | 1 (100)                                                |
| Zyklus 15                                                      | 9                                     | 7 (77,8)                                               | 1                         | 1 (100)                                                |
| Zyklus 16                                                      | 6                                     | 5 (83,3)                                               | 0                         | 0                                                      |
| Zyklus 17                                                      | 4                                     | 1 (25,0)                                               | 0                         | 0                                                      |
| Finaler<br>Fragebogen                                          | 214                                   | 133 (62,1)                                             | 242                       | 164 (67,8)                                             |
| <b>Emotionale Funktion</b>                                     |                                       |                                                        |                           |                                                        |
| Baseline                                                       | 246                                   | 239 (97,2)                                             | 246                       | 241 (98,0)                                             |
| Zyklus 1                                                       | 246                                   | 211 (85,8)                                             | 246                       | 211 (85,8)                                             |
| Zyklus 2                                                       | 231                                   | 203 (87,9)                                             | 221                       | 186 (84,2)                                             |
| Zyklus 3                                                       | 181                                   | 171 (94,5)                                             | 110                       | 102 (92,7)                                             |
| Zyklus 4                                                       | 162                                   | 148 (91,4)                                             | 91                        | 82 (90,1)                                              |
| Zyklus 5                                                       | 130                                   | 119 (91,5)                                             | 53                        | 48 (90,6)                                              |
| Zyklus 6                                                       | 113                                   | 100 (88,5)                                             | 44                        | 39 (88,6)                                              |
| Zyklus 7                                                       | 87                                    | 75 (86,2)                                              | 24                        | 24 (100)                                               |
| Zyklus 8                                                       | 77                                    | 70 (90,9)                                              | 20                        | 17 (85,0)                                              |
| Zyklus 9                                                       | 59                                    | 53 (89,8)                                              | 10                        | 10 (100)                                               |
| Zyklus 10                                                      | 52                                    | 45 (86,5)                                              | 8                         | 8 (100)                                                |
| Zyklus 11                                                      | 39                                    | 34 (87,2)                                              | 6                         | 6 (100)                                                |
| Zyklus 12                                                      | 35                                    | 28 (80,0)                                              | 4                         | 4 (100)                                                |
| Zyklus 13                                                      | 24                                    | 20 (83,3)                                              | 2                         | 1 (50,0)                                               |
| Zyklus 14                                                      | 19                                    | 13 (68,4)                                              | 1                         | 1 (100)                                                |
| Zyklus 15                                                      | 9                                     | 7 (77,8)                                               | 1                         | 1 (100)                                                |
| Zyklus 16                                                      | 6                                     | 5 (83,3)                                               | 0                         | 0                                                      |
| Zyklus 17                                                      | 4                                     | 1 (25,0)                                               | 0                         | 0                                                      |

| Studie<br>SUNLIGHT<br>Mess-<br>instrument<br>Zeitpunkt | Trifluridin/Tipiracil<br>+Bevacizumab |                                                        | Trifluridin/Tipiracil     |                                                        |
|--------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------|
|                                                        | Patienten<br>unter Risiko             | Erhaltene Anzahl<br>Fragebögen<br>(Rücklaufquote in %) | Patienten<br>unter Risiko | Erhaltene Anzahl<br>Fragebögen<br>(Rücklaufquote in %) |
| <b>EORTC QLQ-C30</b>                                   |                                       |                                                        |                           |                                                        |
| Finaler Fragebogen                                     | 214                                   | 133 (62,1)                                             | 242                       | 165 (68,2)                                             |
| Kognitive Funktion                                     |                                       |                                                        |                           |                                                        |
| Baseline                                               | 246                                   | 239 (97,2)                                             | 246                       | 241 (98,0)                                             |
| Zyklus 1                                               | 246                                   | 211 (85,8)                                             | 246                       | 211 (85,8)                                             |
| Zyklus 2                                               | 231                                   | 202 (87,4)                                             | 221                       | 186 (84,2)                                             |
| Zyklus 3                                               | 181                                   | 171 (94,5)                                             | 110                       | 102 (92,7)                                             |
| Zyklus 4                                               | 162                                   | 148 (91,4)                                             | 91                        | 82 (90,1)                                              |
| Zyklus 5                                               | 130                                   | 119 (91,5)                                             | 53                        | 48 (90,6)                                              |
| Zyklus 6                                               | 113                                   | 100 (88,5)                                             | 44                        | 39 (88,6)                                              |
| Zyklus 7                                               | 87                                    | 75 (86,2)                                              | 24                        | 24 (100)                                               |
| Zyklus 8                                               | 77                                    | 70 (90,9)                                              | 20                        | 17 (85,0)                                              |
| Zyklus 9                                               | 59                                    | 53 (89,8)                                              | 10                        | 10 (100)                                               |
| Zyklus 10                                              | 52                                    | 45 (86,5)                                              | 8                         | 8 (100)                                                |
| Zyklus 11                                              | 39                                    | 34 (87,2)                                              | 6                         | 6 (100)                                                |
| Zyklus 12                                              | 35                                    | 28 (80,0)                                              | 4                         | 4 (100)                                                |
| Zyklus 13                                              | 24                                    | 20 (83,3)                                              | 2                         | 1 (50,0)                                               |
| Zyklus 14                                              | 19                                    | 13 (68,4)                                              | 1                         | 1 (100)                                                |
| Zyklus 15                                              | 9                                     | 7 (77,8)                                               | 1                         | 1 (100)                                                |
| Zyklus 16                                              | 6                                     | 5 (83,3)                                               | 0                         | 0                                                      |
| Zyklus 17                                              | 4                                     | 1 (25,0)                                               | 0                         | 0                                                      |
| Finaler Fragebogen                                     | 214                                   | 132 (61,7)                                             | 242                       | 165 (68,2)                                             |
| Soziale Funktion                                       |                                       |                                                        |                           |                                                        |
| Baseline                                               | 246                                   | 237 (96,3)                                             | 246                       | 241 (98,0)                                             |
| Zyklus 1                                               | 246                                   | 211 (85,8)                                             | 246                       | 210 (85,4)                                             |
| Zyklus 2                                               | 231                                   | 202 (87,4)                                             | 221                       | 185 (83,7)                                             |
| Zyklus 3                                               | 181                                   | 170 (93,9)                                             | 110                       | 101 (91,8)                                             |
| Zyklus 4                                               | 162                                   | 148 (91,4)                                             | 91                        | 82 (90,1)                                              |
| Zyklus 5                                               | 130                                   | 119 (91,5)                                             | 53                        | 48 (90,6)                                              |
| Zyklus 6                                               | 113                                   | 100 (88,5)                                             | 44                        | 39 (88,6)                                              |
| Zyklus 7                                               | 87                                    | 75 (86,2)                                              | 24                        | 24 (100)                                               |

| Studie<br>SUNLIGHT<br><br>Mess-<br>instrument<br><br>Zeitpunkt                     | Trifluridin/Tipiracil<br>+Bevacizumab |                                                        | Trifluridin/Tipiracil     |                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------|
|                                                                                    | Patienten<br>unter Risiko             | Erhaltene Anzahl<br>Fragebögen<br>(Rücklaufquote in %) | Patienten<br>unter Risiko | Erhaltene Anzahl<br>Fragebögen<br>(Rücklaufquote in %) |
| <b>EORTC QLQ-C30</b>                                                               |                                       |                                                        |                           |                                                        |
| Zyklus 8                                                                           | 77                                    | 70 (90,9)                                              | 20                        | 17 (85,0)                                              |
| Zyklus 9                                                                           | 59                                    | 53 (89,8)                                              | 10                        | 10 (100)                                               |
| Zyklus 10                                                                          | 52                                    | 45 (86,5)                                              | 8                         | 8 (100)                                                |
| Zyklus 11                                                                          | 39                                    | 34 (87,2)                                              | 6                         | 6 (100)                                                |
| Zyklus 12                                                                          | 35                                    | 28 (80,0)                                              | 4                         | 4 (100)                                                |
| Zyklus 13                                                                          | 24                                    | 20 (83,3)                                              | 2                         | 0 (0)                                                  |
| Zyklus 14                                                                          | 19                                    | 13 (68,4)                                              | 1                         | 1 (100)                                                |
| Zyklus 15                                                                          | 9                                     | 7 (77,8)                                               | 1                         | 1 (100)                                                |
| Zyklus 16                                                                          | 6                                     | 5 (83,3)                                               | 0                         | 0                                                      |
| Zyklus 17                                                                          | 4                                     | 1 (25,0)                                               | 0                         | 0                                                      |
| Finaler<br>Fragebogen                                                              | 214                                   | 133 (62,1)                                             | 242                       | 165 (68,2)                                             |
| Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br>Datenschnitt: 19.07.2022 |                                       |                                                        |                           |                                                        |

Die Rücklaufquote des EORTC QLQ-C30, bezogen auf die Anzahl der erwarteten Patienten pro Erhebungszeitpunkt, lag während der Behandlungsphase in beiden Studienarmen überwiegend bei über 70% (Ausnahme Zyklus 13, 14, 16, 17 sowie finaler Fragebogen). Aufgrund der geringen Patientenzahlen ab Zyklus 9 (insbesondere im Trifluridin/Tipiracil-Arm) wirken sich bereits wenige, nicht ausgefüllte Fragebögen stark auf die Rücklaufquoten aus.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis) um mindestens 10 Punkte der Funktionsskalen und des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

| Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Trifluridin/Tipiracil+<br>Bevacizumab |                                               | Trifluridin/Tipiracil |                                               | Trifluridin/Tipiracil+<br>Bevacizumab versus<br>Trifluridin/Tipiracil<br>HR [95%-KI],<br>p-Wert <sup>b</sup> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | n/N (%)                               | Median in<br>Monaten <sup>a</sup><br>[95%-KI] | n/N (%)               | Median in<br>Monaten <sup>a</sup><br>[95%-KI] |                                                                                                              |
| Globaler<br>Gesundheits-<br>status                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 78/246<br>(31,7)                      | 12,81 [11,33;<br>15,51]                       | 89/246<br>(36,2)      | 7,72 [5,81; 9,69]                             | <b>0,56 [0,40; 0,77],<br/>0,0004</b>                                                                         |
| Körperliche<br>Funktion                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 74/246<br>(30,1)                      | 13,21 [11,07;<br>17,58]                       | 95/246<br>(38,6)      | 7,88 [5,29; 9,69]                             | <b>0,47 [0,34; 0,65],<br/>&lt;0,0001</b>                                                                     |
| Rollenfunktion                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | 87/246<br>(35,4)                      | 12,25 [8,31;<br>15,44]                        | 94/246<br>(38,2)      | 7,85 [5,65; 9,17]                             | <b>0,61 [0,45; 0,84],<br/>0,0019</b>                                                                         |
| Emotionale<br>Funktion                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 52/246<br>(21,1)                      | NE [13,53; NE]                                | 53/246<br>(21,5)      | NE [10,64; NE]                                | <b>0,67 [0,45; 1,00],<br/>0,0479</b>                                                                         |
| Kognitive<br>Funktion                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 57/246<br>(23,2)                      | NE [12,25; NE]                                | 58/246<br>(23,6)      | NE [9,46; NE]                                 | <b>0,65 [0,45; 0,96],<br/>0,0290</b>                                                                         |
| Soziale<br>Funktion                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | 71/246<br>(28,9)                      | NE [11,30; NE]                                | 71/246<br>(28,9)      | NE [7,95; NE]                                 | <b>0,67 [0,48; 0,95],<br/>0,0249</b>                                                                         |
| <p>Die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis) ist definiert als das Intervall zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und der ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im Vergleich zu Baseline ohne eine spätere Verbesserung über diesen Schwellenwert hinaus.</p> <p>a: Kaplan-Meier-Schätzung</p> <p>b: HR und 95%-KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert aus Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert bezüglich Region, Zeit von der Diagnose der ersten Metastase zur Randomisierung, RAS-Status</p> <p>Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Datenschnitt: 19.07.2022</p> |                                       |                                               |                       |                                               |                                                                                                              |

Bezüglich der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis) um mindestens 10 Punkte zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab in allen erhobenen Funktionsskalen und im globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30. Die mediane Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis) des globalen Gesundheitsstatus lag bei 12,81 Monaten im Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab-Arm und bei 7,72 Monaten im Trifluridin/Tipiracil-Arm (HR [95%-KI]: 0,56 [0,40; 0,77], p=0,0004).

Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-36 bis Abbildung 4-41 zu sehen. Bei den statistisch signifikanten Kaplan-Meier-Kurven zeigt sich eine deutliche

Separierung, welche über die gesamte Beobachtungsdauer anhält und daher auf die Robustheit der Ergebnisse hindeutet.

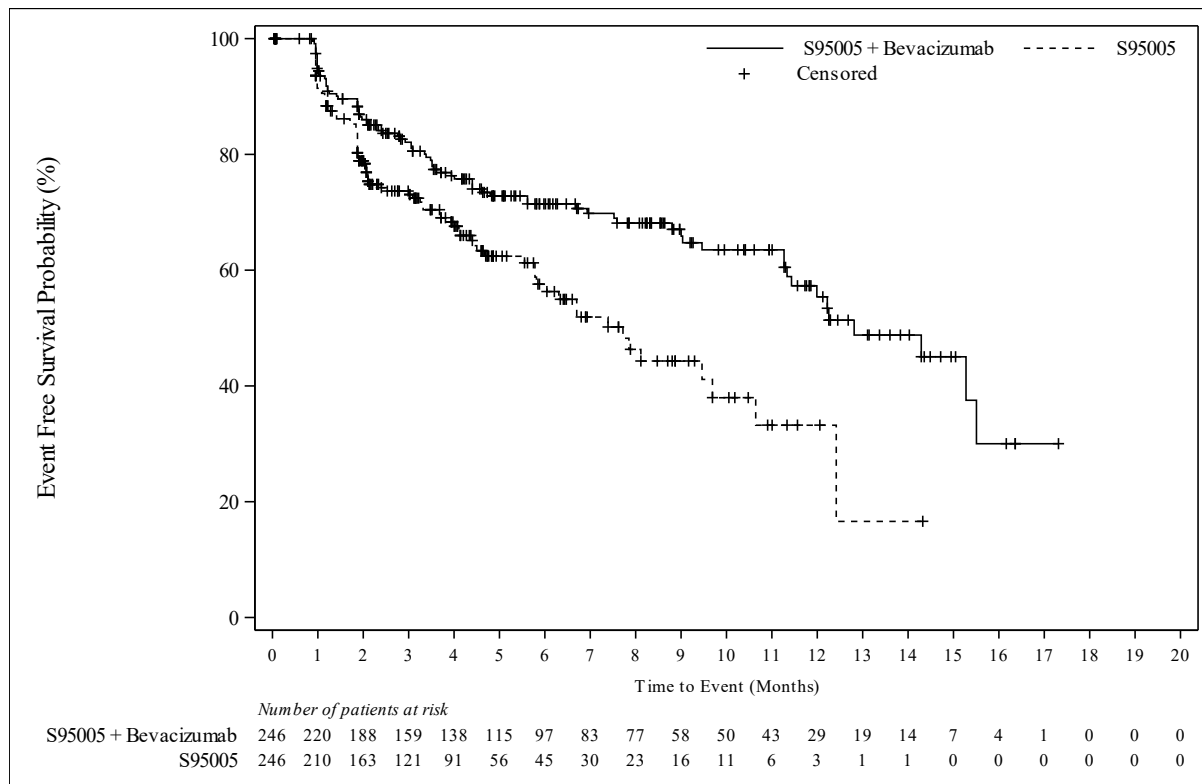


Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis) um mindestens 10 Punkte des Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt 19.07.2022)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



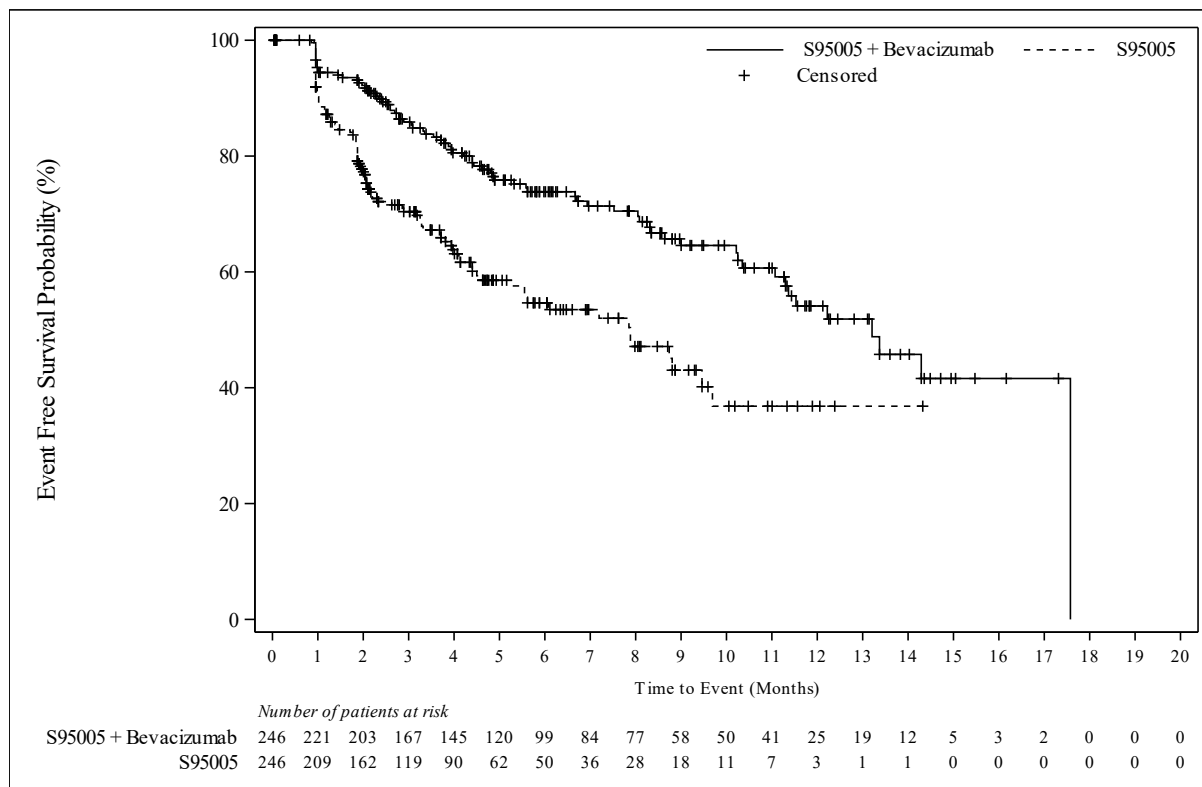


Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis) um mindestens 10 Punkte der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt 19.07.2022)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

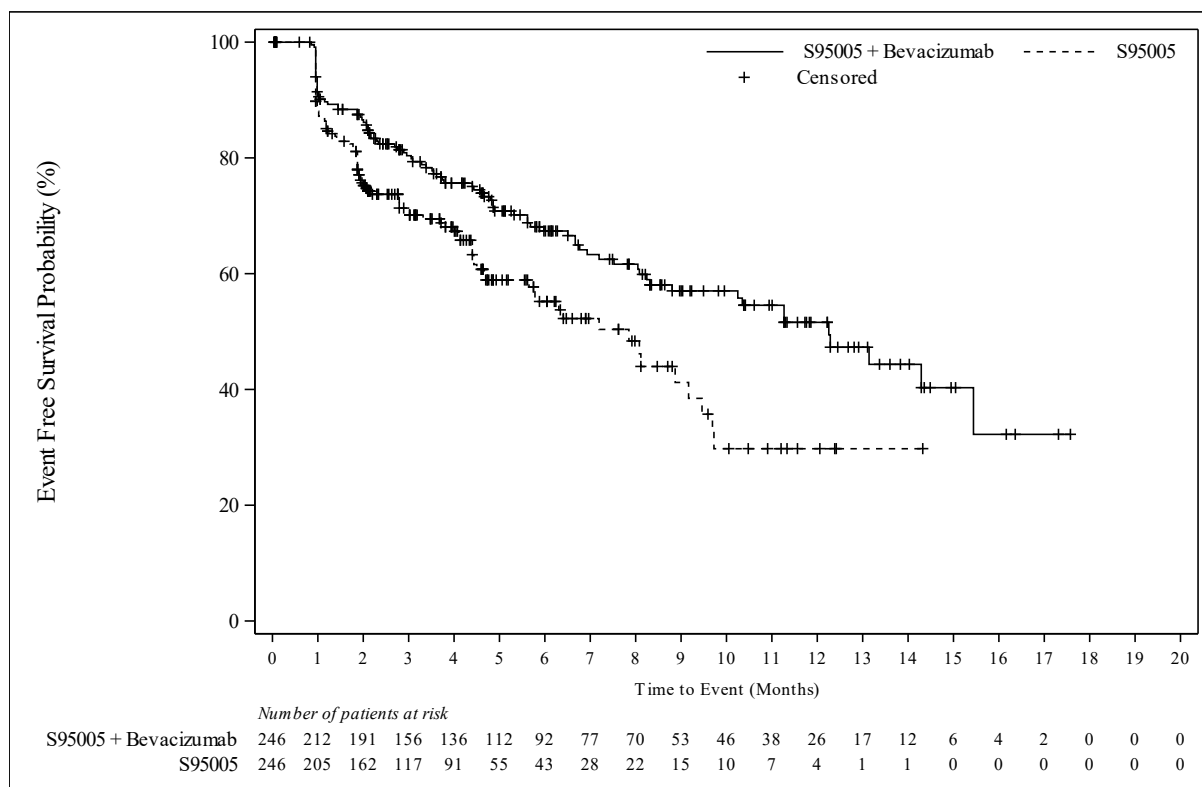


Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis) um mindestens 10 Punkte der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt 19.07.2022)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

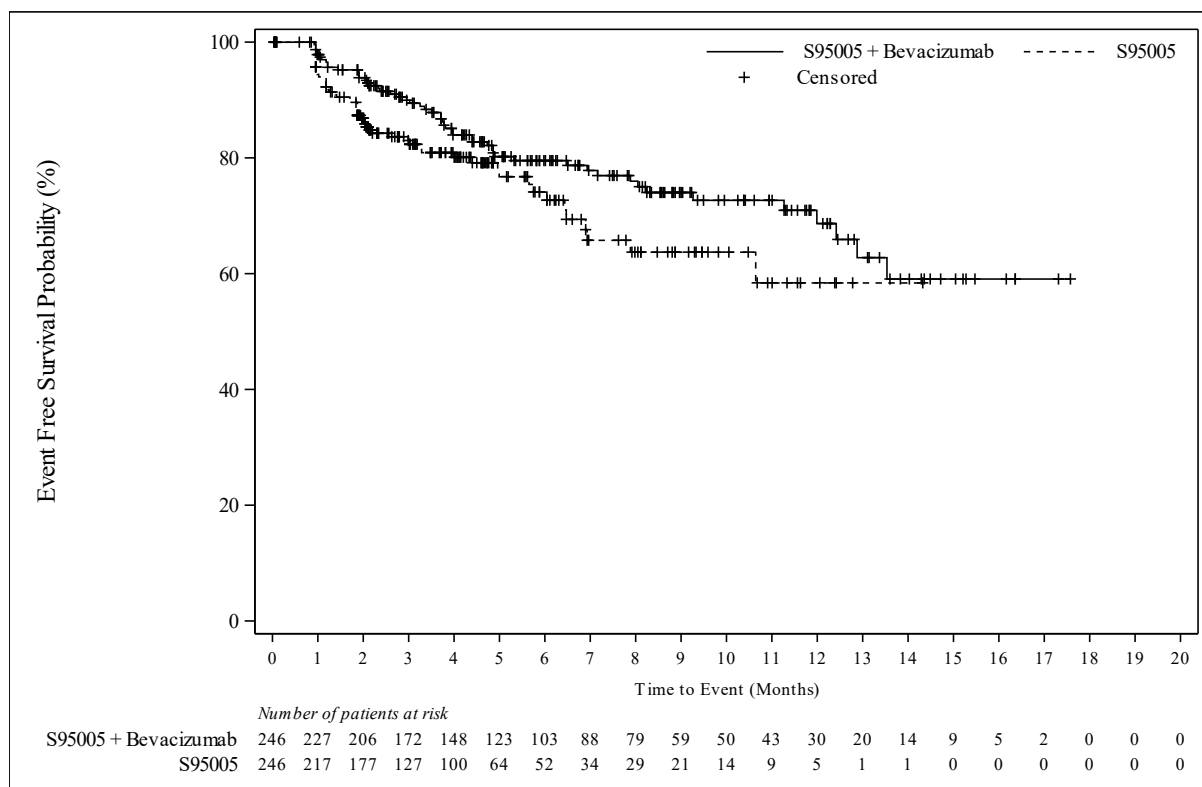


Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis) um mindestens 10 Punkte der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt 19.07.2022)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

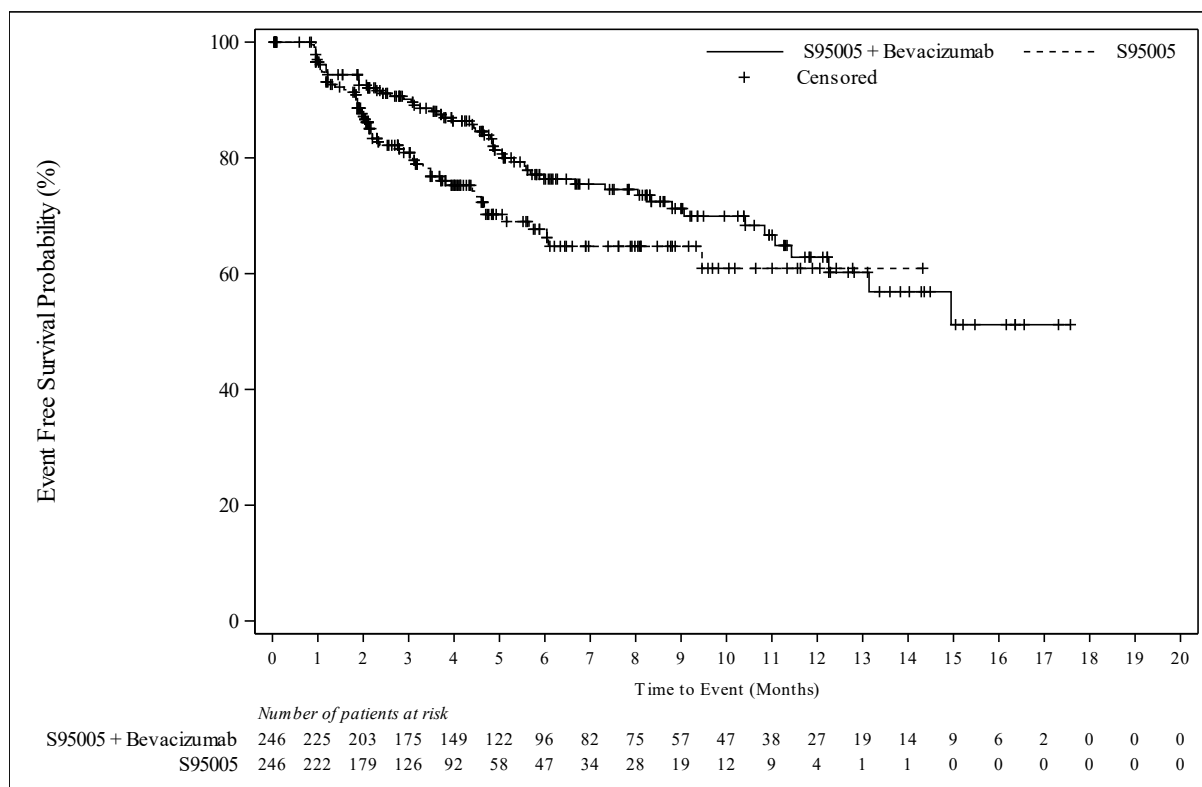


Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis) um mindestens 10 Punkte der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt 19.07.2022)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

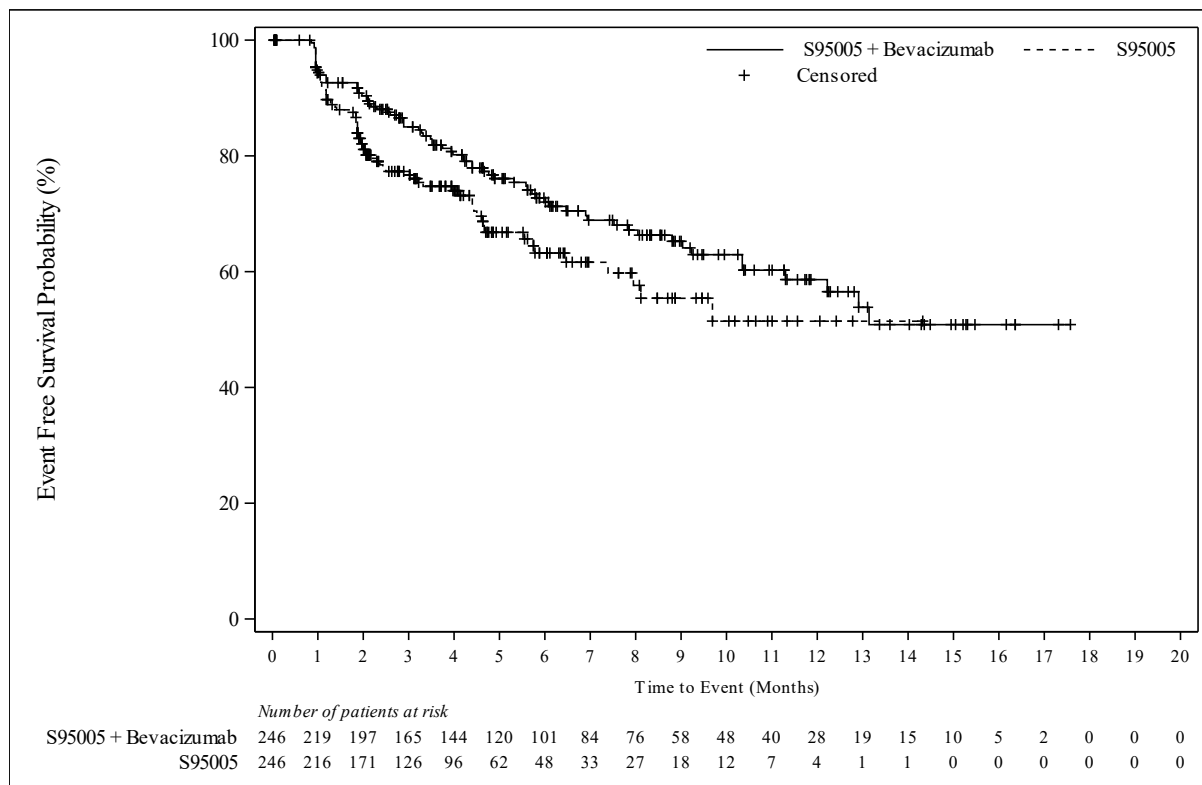


Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis) um mindestens 10 Punkte der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt 19.07.2022)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Funktionsskalen und des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

| Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Trifluridin/Tipiracil+<br>Bevacizumab |                                               | Trifluridin/Tipiracil |                                               | Trifluridin/Tipiracil+<br>Bevacizumab versus<br>Trifluridin/Tipiracil<br>HR [95%-KI],<br>p-Wert <sup>b</sup> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | n/N (%)                               | Median in<br>Monaten <sup>a</sup><br>[95%-KI] | n/N (%)               | Median in<br>Monaten <sup>a</sup><br>[95%-KI] |                                                                                                              |
| Globaler Gesundheitsstatus                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 131/246<br>(53,3)                     | 8,34 [6,70; 9,46]                             | 150/246<br>(61,0)     | 4,27 [3,81; 4,93]                             | <b>0,47 [0,37; 0,61],<br/>&lt;0,0001</b>                                                                     |
| Körperliche Funktion                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 123/246<br>(50,0)                     | 8,34 [7,16; 10,25]                            | 156/246<br>(63,4)     | 4,14 [3,68; 5,06]                             | <b>0,42 [0,32; 0,54],<br/>&lt;0,0001</b>                                                                     |
| Rollenfunktion                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 133/246<br>(54,1)                     | 6,93 [5,88; 8,34]                             | 156/246<br>(63,4)     | 4,27 [3,71; 4,70]                             | <b>0,50 [0,39; 0,64],<br/>&lt;0,0001</b>                                                                     |
| Emotionale Funktion                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 111/246<br>(45,1)                     | 8,87 [7,88; 11,27]                            | 133/246<br>(54,1)     | 5,55 [4,40; 6,24]                             | <b>0,45 [0,35; 0,60],<br/>&lt;0,0001</b>                                                                     |
| Kognitive Funktion                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 117/246<br>(47,6)                     | 8,34 [6,96; 10,41]                            | 138/246<br>(56,1)     | 4,63 [3,81; 5,16]                             | <b>0,46 [0,36; 0,60],<br/>&lt;0,0001</b>                                                                     |
| Soziale Funktion                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | 122/246<br>(49,6)                     | 8,34 [6,90; 9,36]                             | 141/246<br>(57,3)     | 4,63 [4,04; 5,55]                             | <b>0,49 [0,38; 0,63],<br/>&lt;0,0001</b>                                                                     |
| <p>Die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung ist definiert als das Intervall zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und der ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im Vergleich zu Baseline ohne eine spätere Verbesserung über diesen Schwellenwert hinaus.</p> <p>a: Kaplan-Meier-Schätzung</p> <p>b: HR und 95%-KI aus Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert aus Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert bezüglich Region, Zeit von der Diagnose der ersten Metastase zur Randomisierung, RAS-Status</p> <p>Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Datenschnitt: 19.07.2022</p> |                                       |                                               |                       |                                               |                                                                                                              |

Bezüglich der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Funktionsskalen und des globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 zeigten sich ebenfalls überall statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab, wodurch die Ergebnisse der Analyse zur Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis) bestätigt werden.

Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven sind in Abbildung 4-42 bis Abbildung 4-47 zu sehen. In allen Kaplan-Meier-Kurven zeigt sich eine deutliche Separierung, welche über die gesamte Beobachtungsdauer anhält und daher auf die Robustheit der Ergebnisse hindeutet.

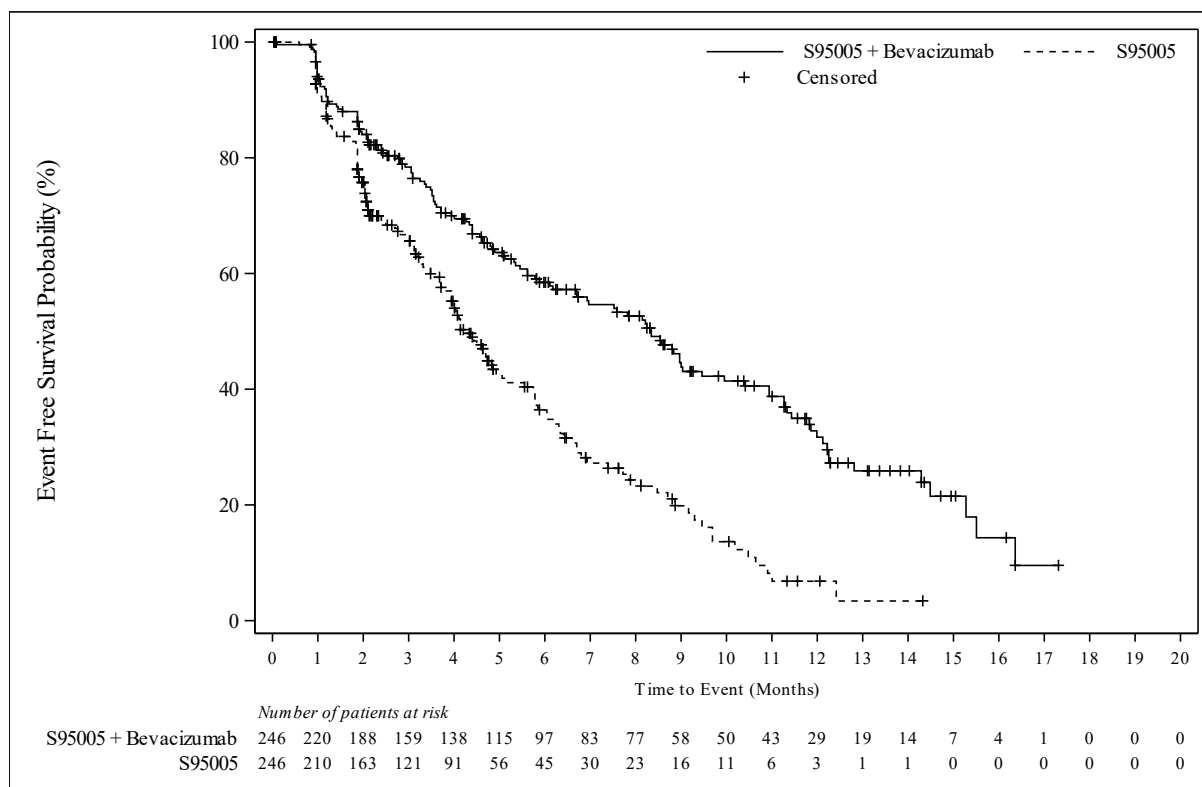


Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um mindestens 10 Punkte des Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt 19.07.2022)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

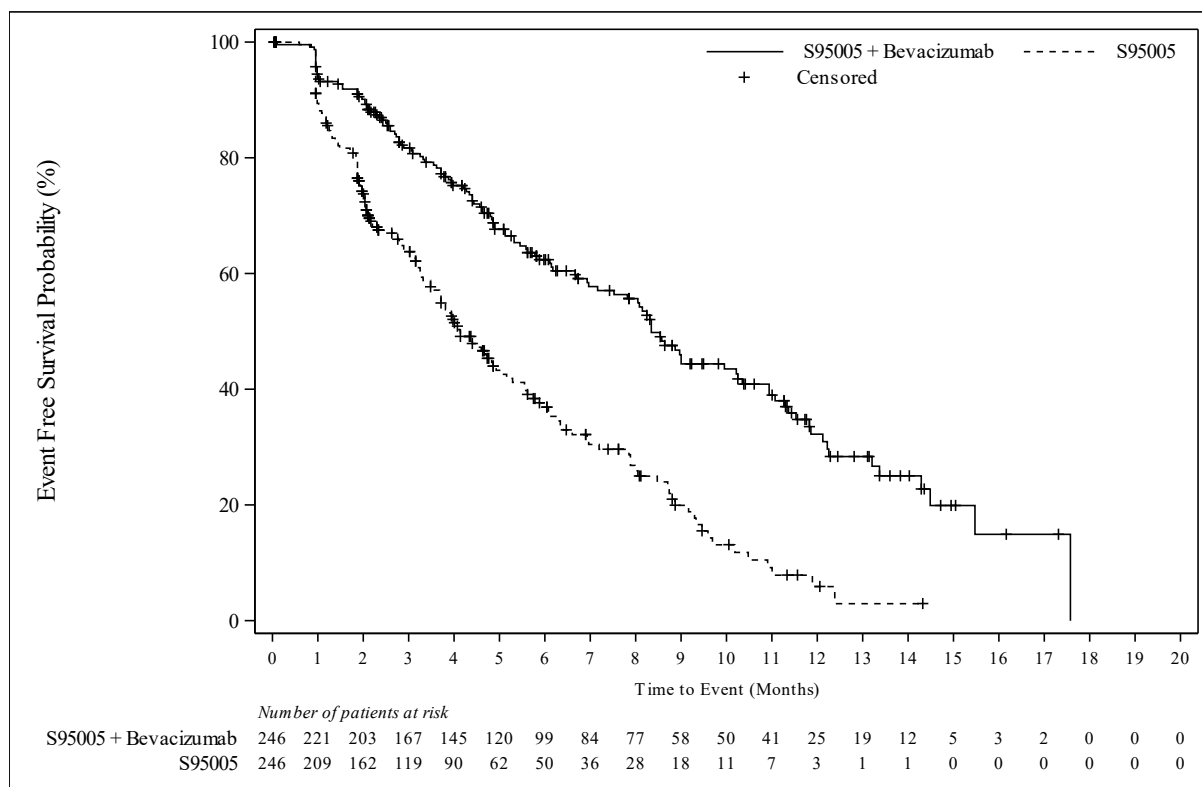


Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt 19.07.2022)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



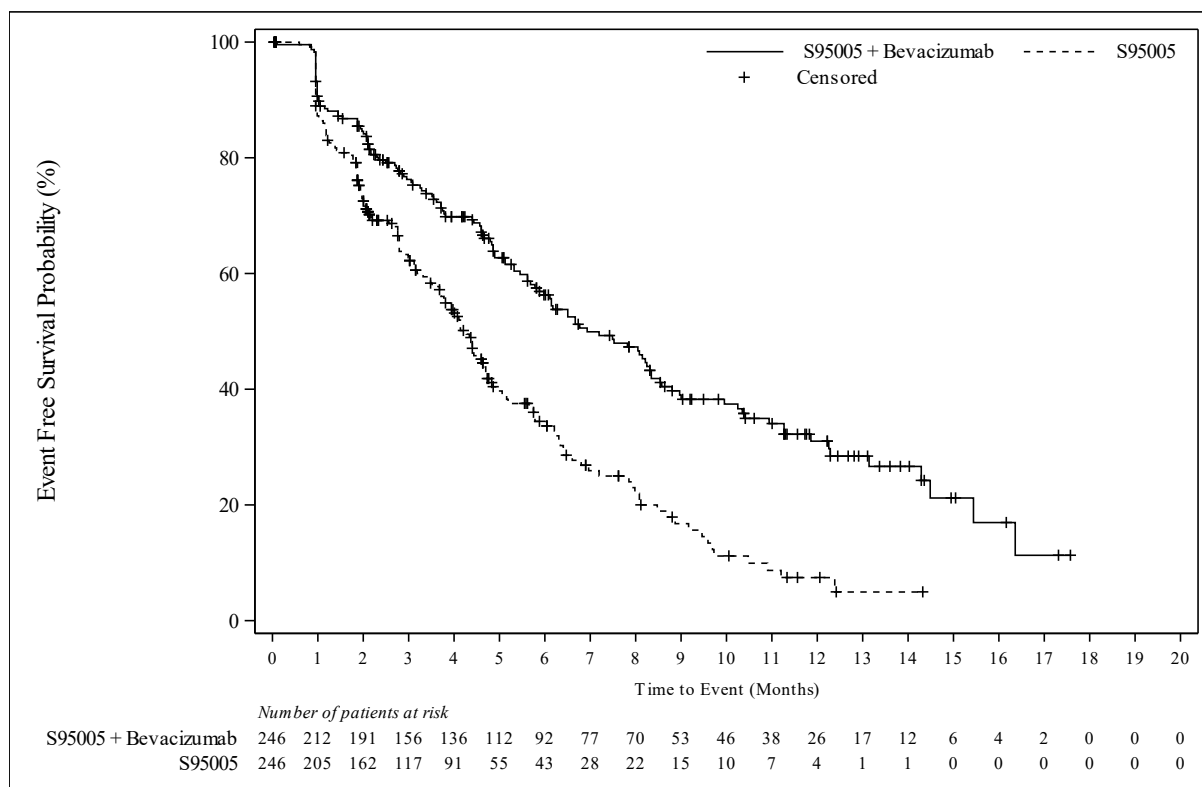


Abbildung 4-44: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt 19.07.2022)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

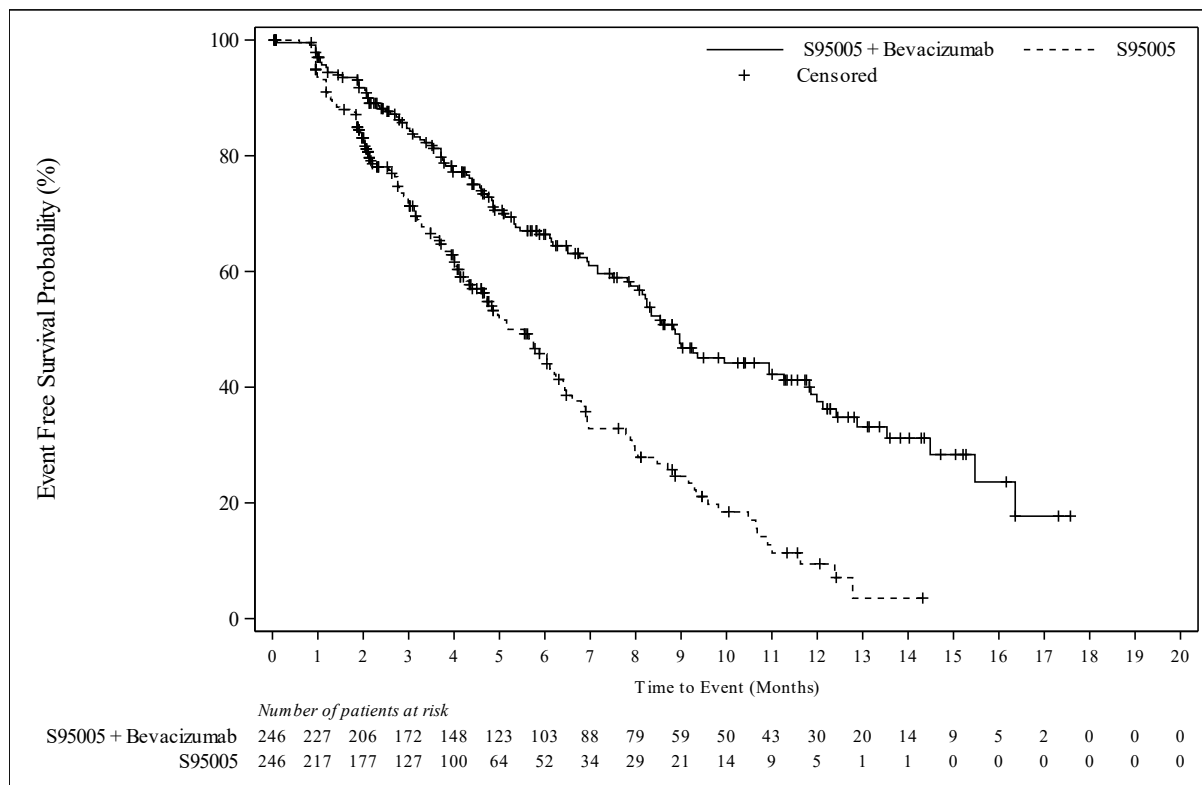


Abbildung 4-45: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt 19.07.2022)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

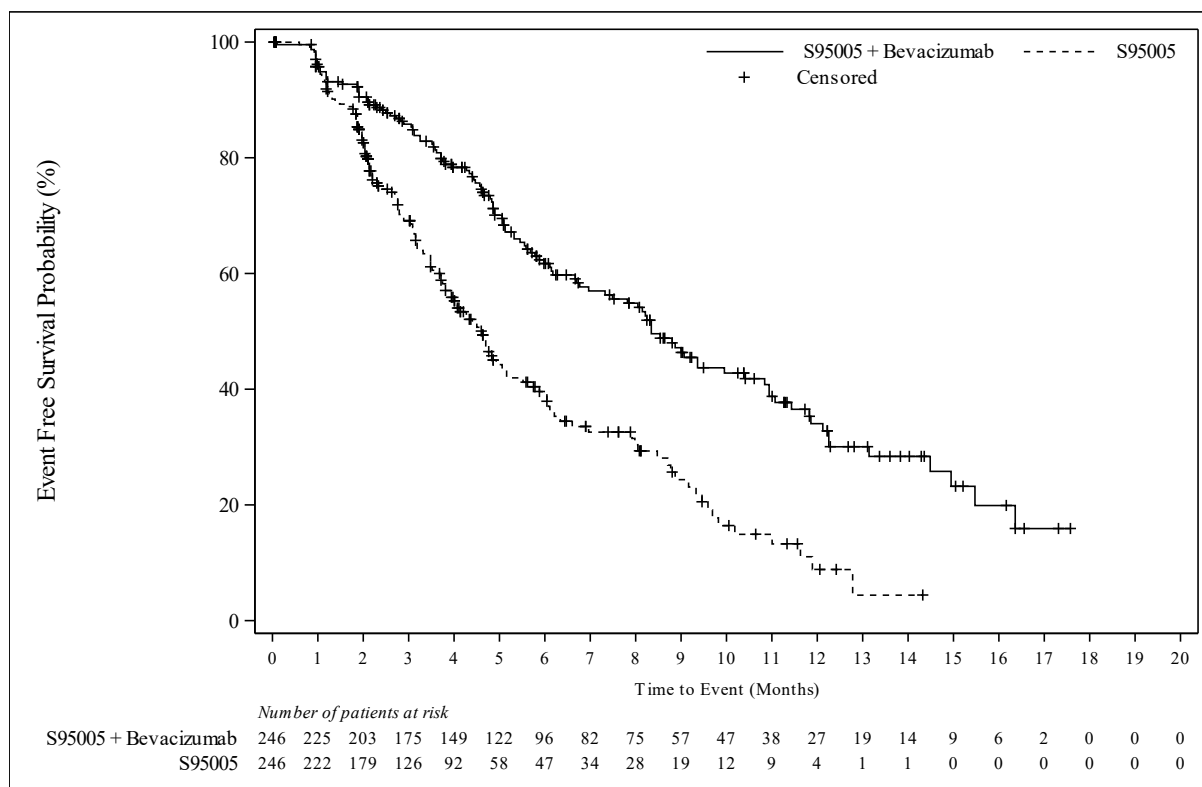


Abbildung 4-46: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt 19.07.2022)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

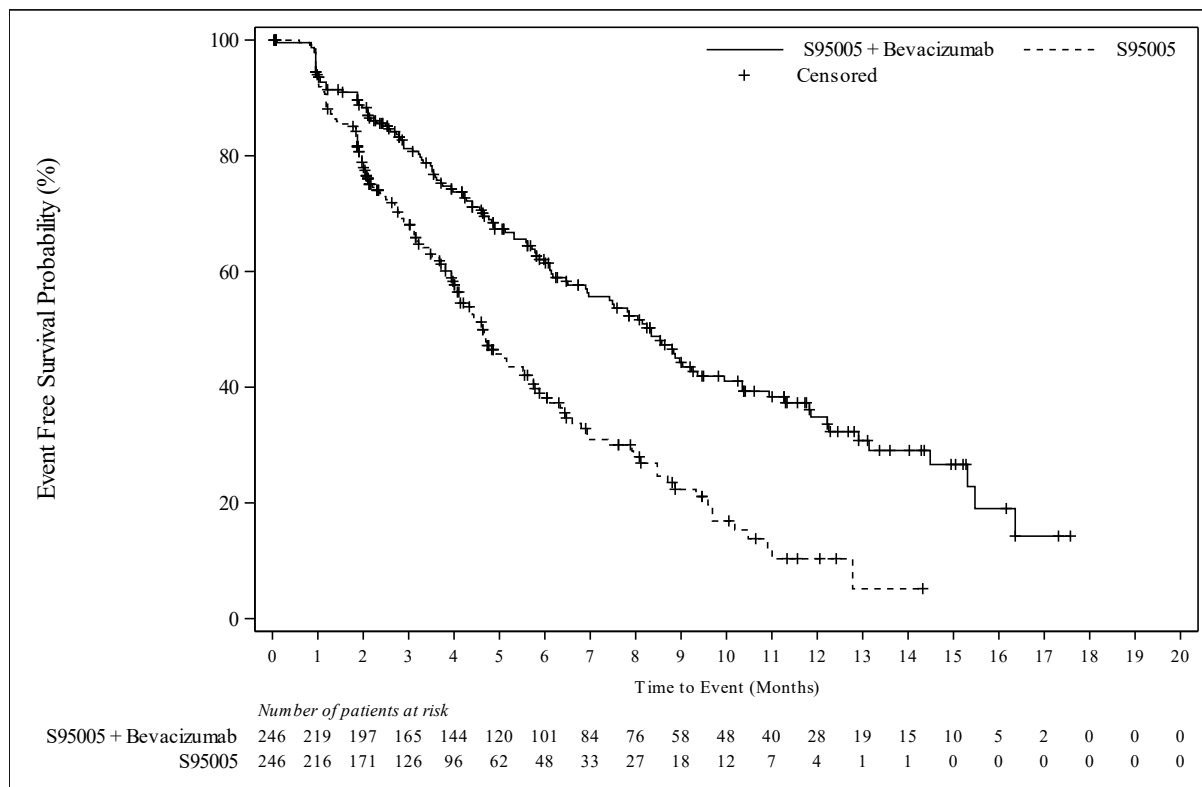


Abbildung 4-47: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt 19.07.2022)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

In Abbildung 4-48 bis Abbildung 4-53 sind die grafischen Darstellungen der mittleren Veränderung des globalen Gesundheitsstatus und der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 gezeigt.

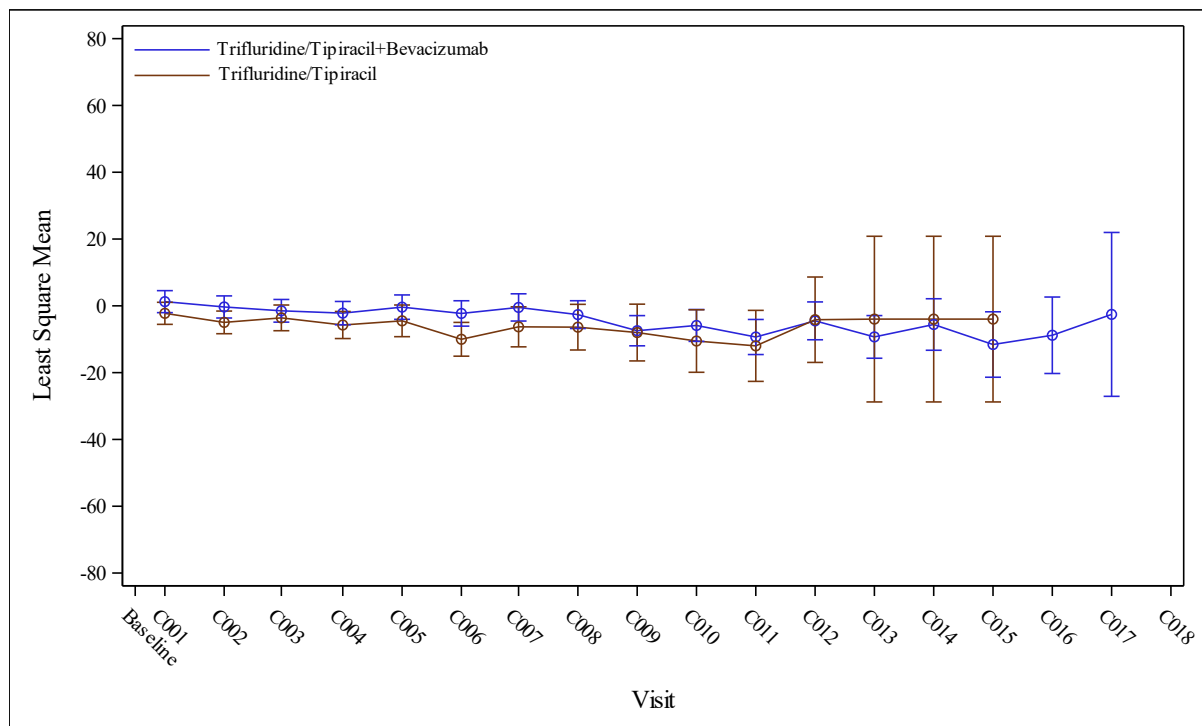


Abbildung 4-48: Mittlere Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert des Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt 19.07.2022)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

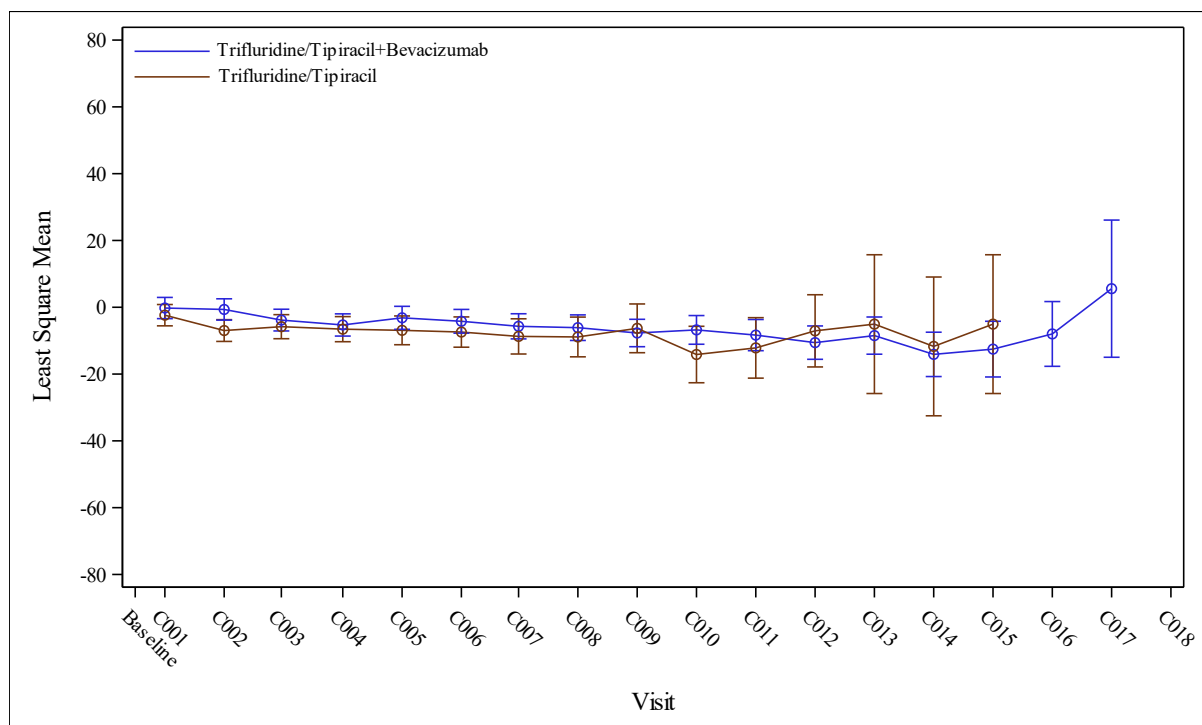


Abbildung 4-49: Mittlere Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert der Funktionsskala Körperliche Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt 19.07.2022)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

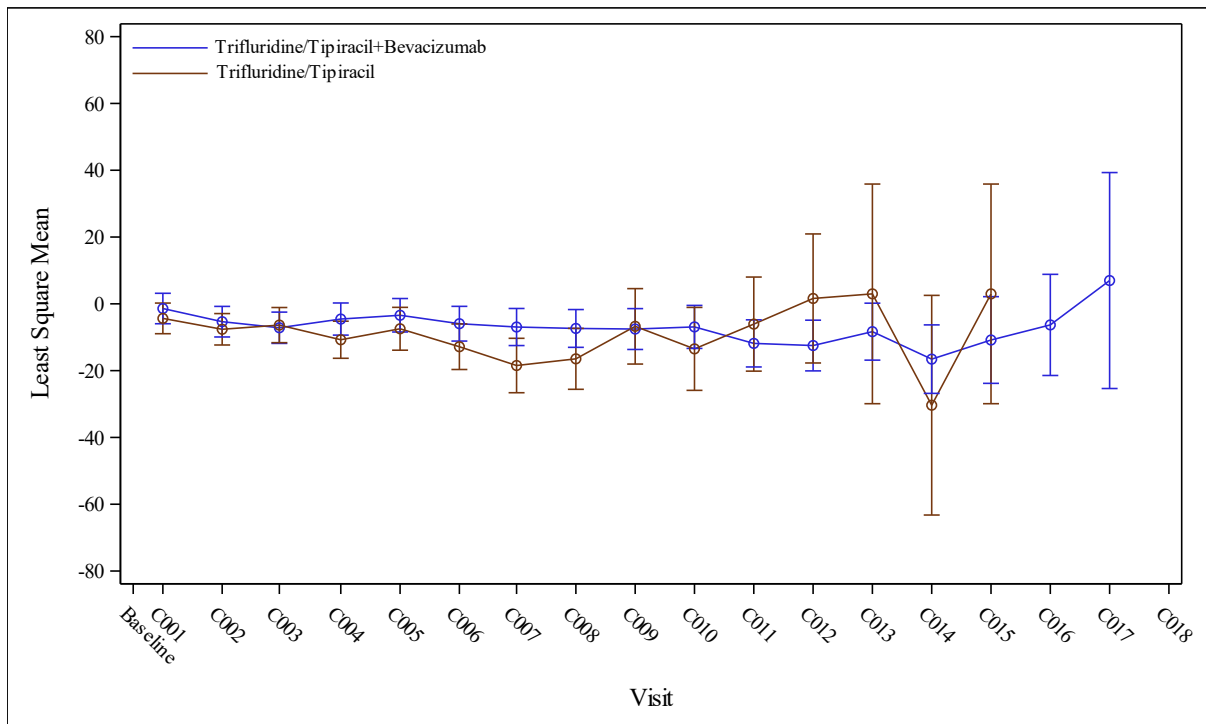


Abbildung 4-50: Mittlere Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert der Funktionsskala Rollenfunktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt 19.07.2022)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

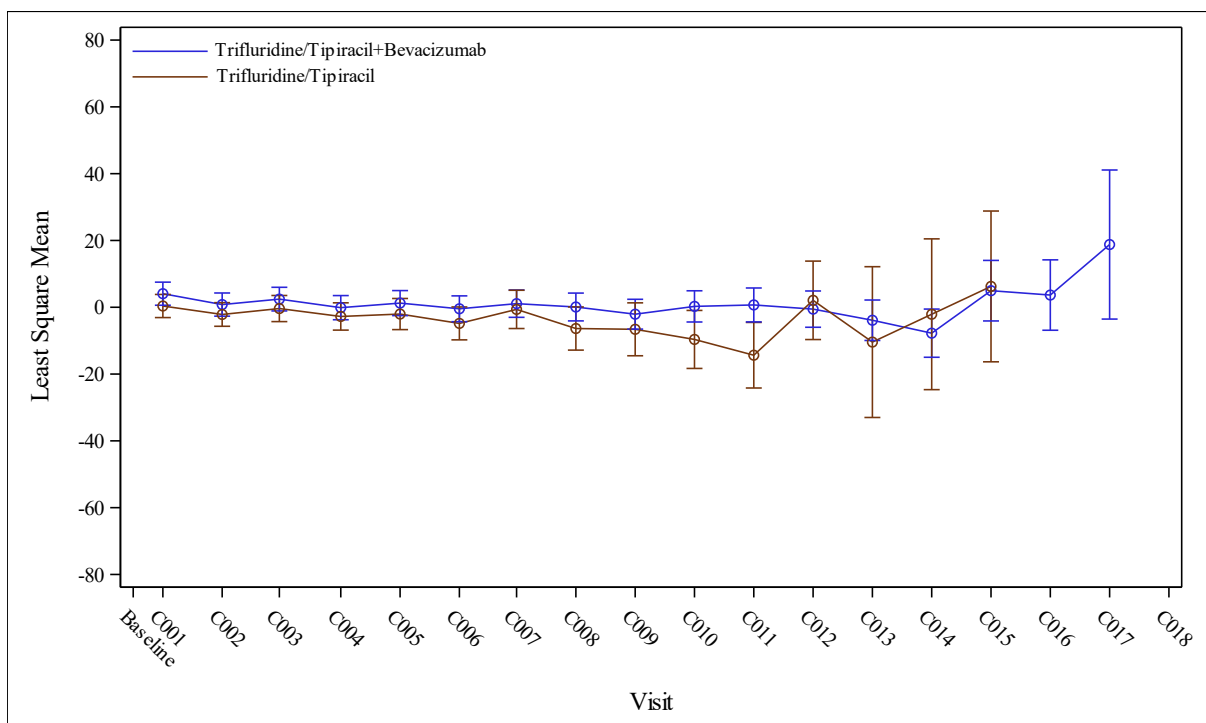


Abbildung 4-51: Mittlere Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert der Funktionsskala Emotionale Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt 19.07.2022)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

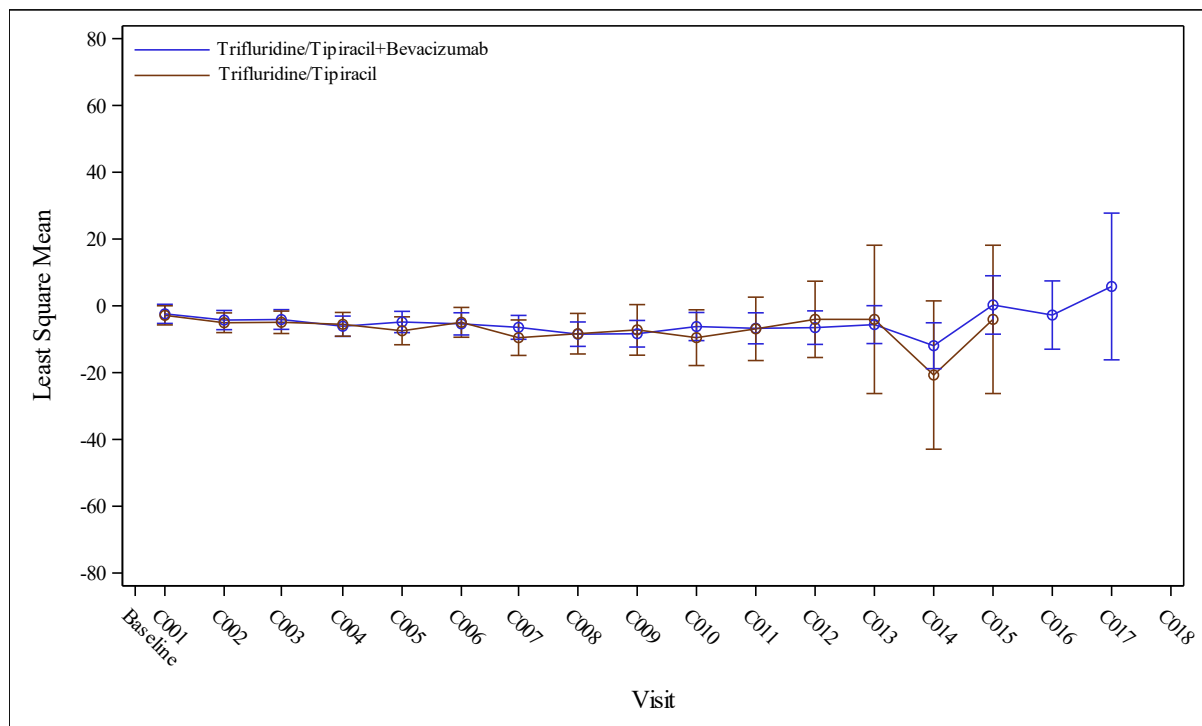


Abbildung 4-52: Mittlere Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt 19.07.2022)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

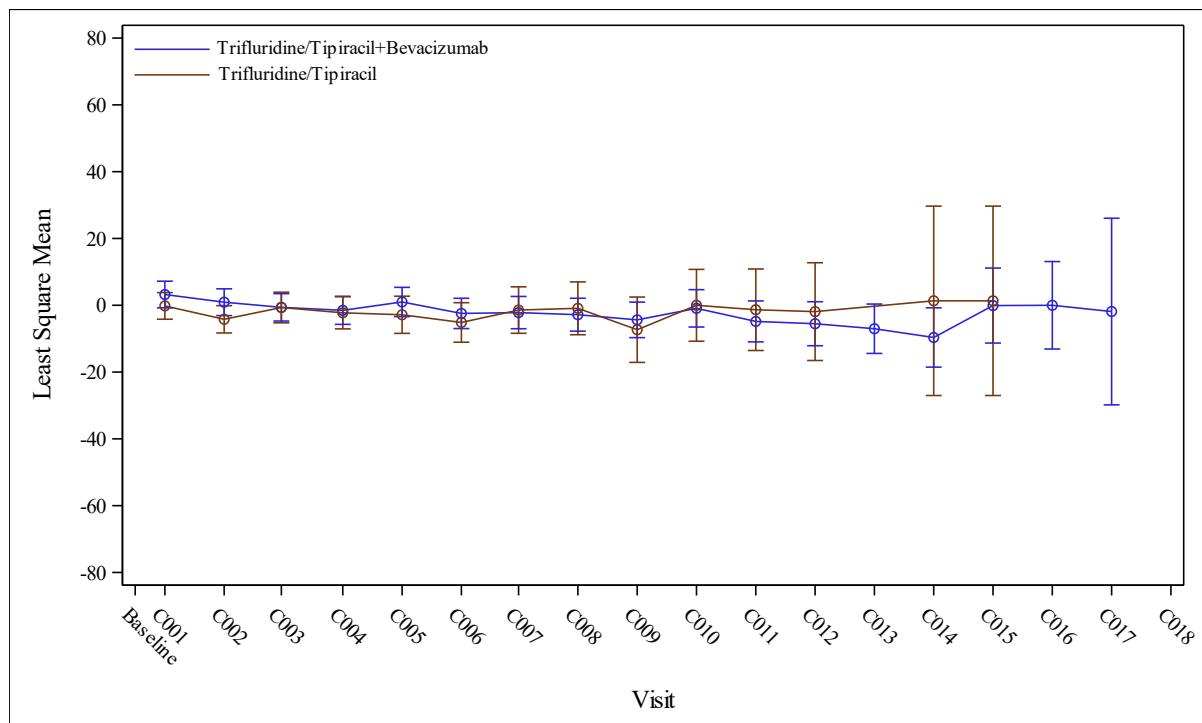


Abbildung 4-53: Mittlere Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert der Funktionsskala Soziale Funktion des EORTC QLQ-C30 (FAS, Datenschnitt 19.07.2022)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Da im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung nur eine einzige Studie betrachtet wird, werden keine Meta-Analysen präsentiert. Eine allgemeine Erörterung zur Übertragbarkeit der Studiengabeheiten auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 enthalten.



**4.3.1.3.1.7 Nebenwirkungen: Unerwünschte Ereignisse – RCT**

Tabelle 4-41: Operationalisierung von unerwünschte Ereignisse

| Studie                                                 | Operationalisierung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SUNLIGHT                                               | <p>Unerwünschte Ereignisse wurden anhand MedDRA (Version 25.0 oder höher) kodiert und in SOC und PT kategorisiert. In die Analyse wurden unerwünschte Ereignisse eingeschlossen, die während der Behandlungsphase (ab dem Tag der ersten Behandlung) und bis 30 Tage nach der letzten Dosis auftraten.</p> <p>Unerwünschte Ereignisse, die nach Einschätzung des Prüfarztes im Zusammenhang mit der Progression der Grunderkrankung standen, wurden in den Auswertungen der Gesamtraten nicht berücksichtigt.</p> <p>Aufgrund der unterschiedlichen Behandlungsdauern in den Studienarmen werden im Rahmen der Nutzenbewertung die Zeiten bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses beider Behandlungsarme verglichen. Dafür wurden post hoc Ereigniszeitanalysen (Zeit von der ersten Behandlung bis zum ersten dokumentierten Ereignis) anhand eines Cox-Proportional-Hazards-Modells (Effektschätzer: Hazard Ratio inkl. 95%-Konfidenzintervall) und eines unstratifizierten Log-Rank-Tests (p-Wert) durchgeführt. Kaplan-Meier-Kurven wurden für jede Ereigniszeitanalyse dargestellt (für UE nach SOC und PT in Anhang 4-G).</p> <p>Es wurden folgende Endpunkte der Gesamtraten betrachtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse (jeglichen Schweregrades)</li> <li>• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</li> <li>• Schwere unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad <math>\geq 3</math></li> <li>• Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten</li> </ul> <p>Unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad 1-2 werden in Anhang 4-G dargestellt. In der Studie SUNLIGHT waren keine unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse definiert.</p> <p>Darüber hinaus wurden statistisch signifikante, häufige unerwünschte Ereignisse auf Basis der SOC und PT dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unerwünschte Ereignisse bei <math>\geq 10\%</math> der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm</li> <li>• Schwere unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei <math>\geq 5\%</math> der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse (jeglichen Schweregrades), schwere unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei mindestens 10% Patienten oder 10 Patienten und <math>\geq 1\%</math> der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm</li> <li>• Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, wurden deskriptiv dargestellt.</li> </ul> <p>Eine vollständige Liste der häufigen unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT wird in Anhang 4-G dargestellt.</p> <p><u>Methodik:</u></p> <p>Zu allen Endpunkten wurde das HR inkl. 95%-Konfidenzintervall mit einem unstratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modell geschätzt. Für den Gruppenvergleich wurde ein Log-Rank-Test verwendet.</p> <p>Alle Auswertungen erfolgten auf Basis des SAS.</p> <p>Der für die vorliegende Nutzenbewertung maßgebliche Datenschnitt ist der 19.07.2022.</p> |
| Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

*Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für unerwünschte Ereignisse in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Studie<br>SUNLIGHT<br>Endpunkt                         | Verzerrungspotenzial<br>auf Studienebene | Verblindung<br>Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung<br>des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige<br>Berichterstattung | Keine sonstigen<br>Aspekte | Verzerrungspotenzial<br>Endpunkt |
|--------------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------|----------------------------------|
| Unerwünschte<br>Ereignisse                             | niedrig                                  | nein                           | ja                                     | ja                                       | ja                         | niedrig                          |
| Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                                          |                                |                                        |                                          |                            |                                  |

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Unerwünschte Ereignisse wurden anhand des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) (Version 25.0) kodiert und in SOC und PT kategorisiert. Es wurden die Anteile an Patienten mit mindestens einem Ereignis je Behandlungsgruppe erhoben.

Die Beobachtungsdauern waren in beiden Studien in der Interventionsgruppe länger als in der Vergleichsgruppe (Median: 8,7 Monate vs. 6,3 Monate). Daher ist auch die Wahrscheinlichkeit, ein unerwünschtes Ereignis zu beobachten, im Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab-Arm erhöht. Aus diesem Grund wurden im Rahmen des Dossiers Ereigniszeitanalysen (Zeit von der ersten Behandlung bis zum ersten dokumentierten Ereignis) post hoc analysiert.

Die Studie SUNLIGHT wurde unverblindet durchgeführt. Da unerwünschte Ereignisse objektiv beurteilt werden, wird nicht von einer Beeinflussbarkeit des Ergebnisses durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit ausgegangen. Für die Analyse wurde das SAS herangezogen, welches alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation (Interventions- oder Vergleichsgruppe) enthält. Das SAS besteht in der Studie SUNLIGHT aus 246 Patienten im Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab-Arm und 246 Patienten im Trifluridin/Tipiracil-Arm und ist damit identisch zur Population der randomisierten Patienten. Analysen auf Basis des SAS entsprechen in beiden Studien somit einer adäquaten Durchführung nach dem ITT-Prinzip. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse wird demnach als niedrig bewertet.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Insgesamt zeigte sich über alle Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse und unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT hinweg eine gute Verträglichkeit für die Therapie mit Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab. Bei den Gesamtraten zeigte sich bei den SUE und den schweren UE ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten von Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab. Hinsichtlich der SOC und PT waren für die Therapie mit Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab sowohl Vor- als auch Nachteile zu beobachten, wobei auch hier die Vorteile zugunsten der Kombinationstherapie überwiegen.

#### 4.3.1.3.1.7.1 Unerwünschte Ereignisse – RCT

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS)

| Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                  | Trifluridin/Tipiracil<br>+Bevacizumab |                                               | Trifluridin/Tipiracil |                                               | Trifluridin/Tipiracil+<br>Bevacizumab versus<br>Trifluridin/Tipiracil<br>HR [95%-KI],<br>p-Wert <sup>b</sup> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                           | n/N<br>(%)                            | Median in<br>Monaten <sup>a</sup><br>[95%-KI] | n/N<br>(%)            | Median in<br>Monaten <sup>a</sup><br>[95%-KI] |                                                                                                              |
| UE                                                                                                                                                                                                                                        | 241/246<br>(98,0)                     | 0,46 [0,33; 0,49]                             | 241/246<br>(98,0)     | 0,46 [0,39; 0,49]                             | 0,93 [0,77; 1,12],<br>0,4555                                                                                 |
| SUE                                                                                                                                                                                                                                       | 61/246<br>(24,8)                      | NE [12,91; NE]                                | 77/246<br>(31,3)      | 8,74 [5,75; NE]                               | <b>0,51 [0,36; 0,72],<br/>0,0001</b>                                                                         |
| Schwere UE mit<br>CTCAE-Grad $\geq 3$                                                                                                                                                                                                     | 154/246<br>(62,6)                     | 3,02 [2,56; 4,14]                             | 156/246<br>(63,4)     | 2,10 [1,91; 2,79]                             | <b>0,74 [0,59; 0,93],<br/>0,0096</b>                                                                         |
| UE, die zum<br>Therapieabbruch<br>führten                                                                                                                                                                                                 | 36/246<br>(14,6)                      | NE [NE; NE]                                   | 31/246<br>(12,6)      | NE [11,70; NE]                                | 0,75 [0,46; 1,24],<br>0,2678                                                                                 |
| a: Kaplan-Meier-Schätzung<br>b: HR und 95%-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert aus unstratifiziertem Log-Rank-Test<br><br>Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br>Datenschnitt: 19.07.2022 |                                       |                                               |                       |                                               |                                                                                                              |

Der Anteil an Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis war in beiden Behandlungsarmen der Studie SUNLIGHT identisch mit einer Inzidenz von jeweils 98,0%. Die Ereigniszeitanalyse zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab und Trifluridin/Tipiracil (HR [95%-KI]: 0,93 [0,77; 1,12], p=0,4555).

Hinsichtlich schwerwiegender unerwünschter Ereignisse zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab gegenüber Trifluridin/Tipiracil (HR [95%-KI]: 0,51 [0,36; 0,72], p=0,0001).

Eine Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab zeigte außerdem gegenüber Trifluridin/Tipiracil einen statistisch signifikanten Vorteil bei den schweren UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  (HR [95%-KI]: 0,74 [0,59; 0,93],  $p=0,0096$ ).

Für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, zeigte sich zwischen den Behandlungsarmen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95%-KI]: 0,75 [0,46; 1,24],  $p=0,2678$ ).

Die Kaplan-Meier-Kurven zu den Gesamtraten der oben aufgeführten unerwünschten Ereignisse sind in Abbildung 4-54 bis Abbildung 4-57 dargestellt.

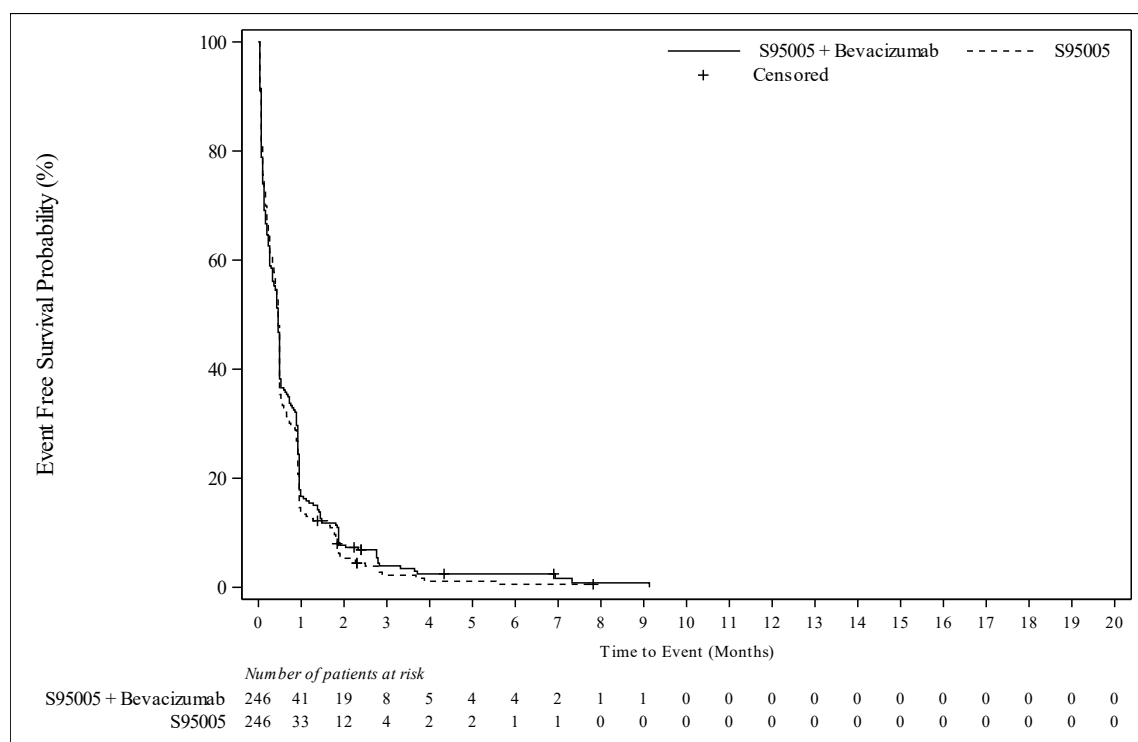


Abbildung 4-54: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten unerwünschten Ereignis (SAS, Datenschnitt 19.07.2022)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

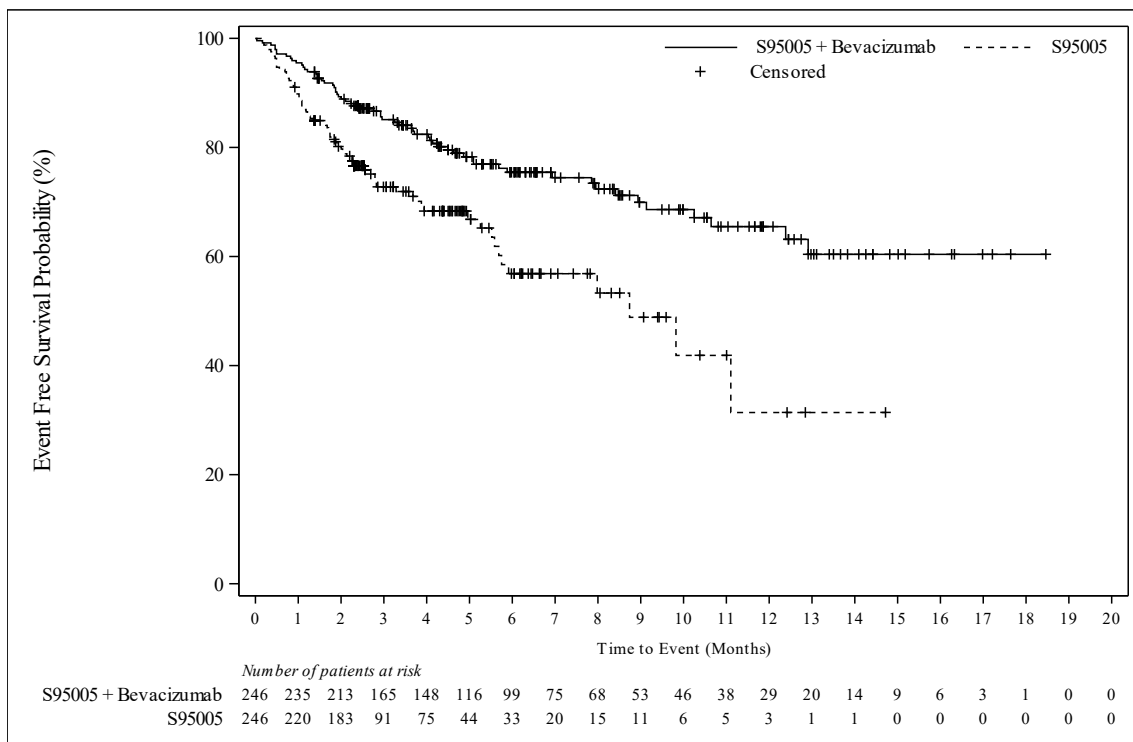


Abbildung 4-55: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten schwerwiegenden unerwünschten Ereignis (SAS, Datenschnitt 19.07.2022)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

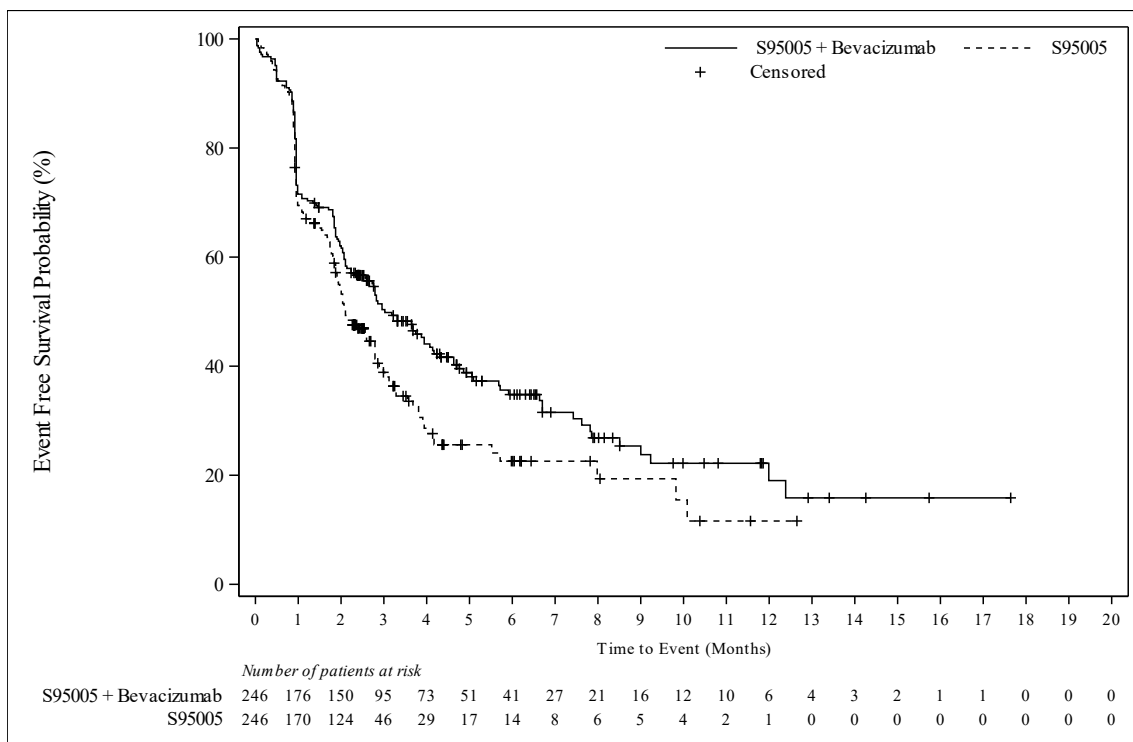


Abbildung 4-56: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  (SAS, Datenschnitt 19.07.2022)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

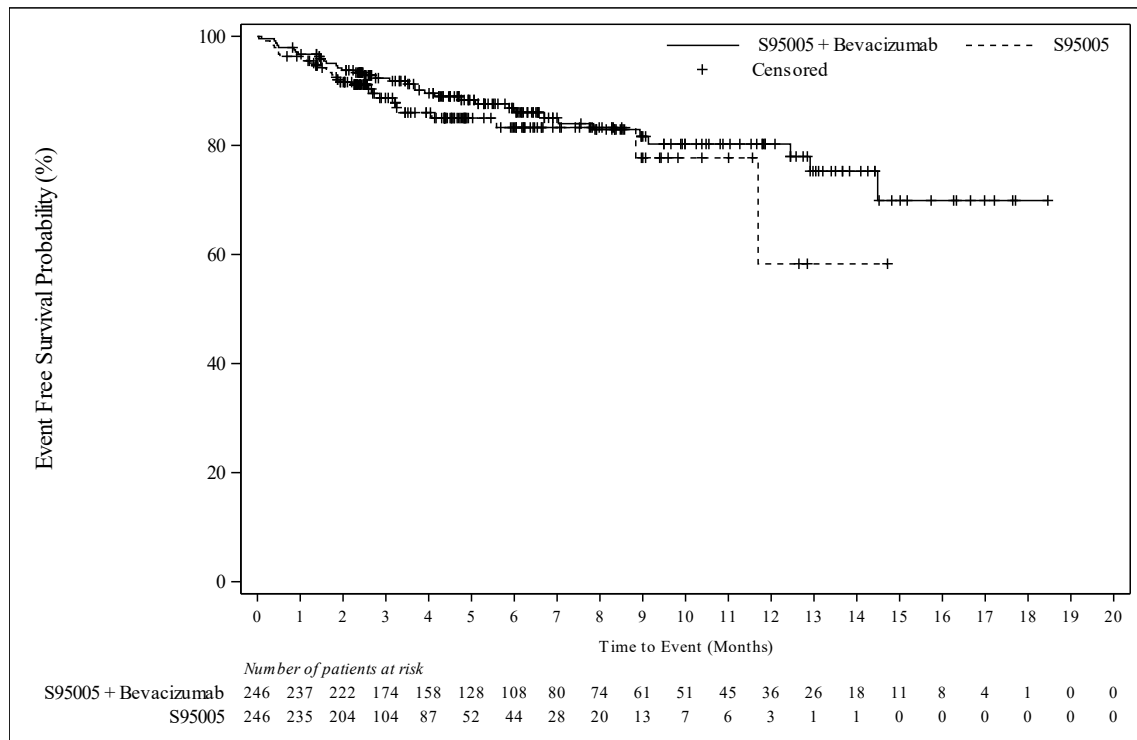


Abbildung 4-57: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zu einem unerwünschten Ereignis, das zum Therapieabbruch führte (SAS, Datenschnitt 19.07.2022)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Da im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung nur eine einzige Studie betrachtet wird, werden keine Meta-Analysen präsentiert. Eine allgemeine Erörterung zur Übertragbarkeit der Studiengabeheiten auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 enthalten.

**4.3.1.3.1.7.2 Häufigste unerwünschte Ereignisse – RCT**

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 10% oder die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1% der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS)

| Endpunkt                                                                                       | Trifluridin/Tipiracil<br>Bevacizumab |                                             | Trifluridin/Tipiracil |                                             | Behandlungseffekt<br>(Trifluridin/<br>Tipiracil<br>+Bevacizumab<br>versus<br>Trifluridin/Tipiracil |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                | n/N<br>(%)                           | Median<br>(Monate) <sup>a</sup><br>[95%-KI] | n/N<br>(%)            | Median<br>(Monate) <sup>a</sup><br>[95%-KI] | HR [95%-KI],<br>p-Wert <sup>b</sup>                                                                |
| <b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>                                            |                                      |                                             |                       |                                             |                                                                                                    |
| Anämie (PT)                                                                                    | 71/246<br>(28,9)                     | NE<br>[12,22; NE]                           | 78/246<br>(31,7)      | NE<br>[5,32; NE]                            | <b>0,67 [0,48; 0,93],<br/>0,0162</b>                                                               |
| Lymphopenie (PT)                                                                               | 3/246<br>(1,2)                       | NE<br>[NE; NE]                              | 10/246<br>(4,1)       | NE<br>[NE; NE]                              | <b>0,29 [0,08; 1,06],<br/>0,0463</b>                                                               |
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                                                 |                                      |                                             |                       |                                             |                                                                                                    |
| Stomatitis (PT)                                                                                | 27/246<br>(11,0)                     | NE<br>[NE; NE]                              | 9/246<br>(3,7)        | NE<br>[NE; NE]                              | <b>2,49 [1,16; 5,34],<br/>0,0155</b>                                                               |
| <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>                            |                                      |                                             |                       |                                             |                                                                                                    |
| Ödem peripher (PT)                                                                             | 4/246<br>(1,6)                       | NE<br>[NE; NE]                              | 11/246<br>(4,5)       | NE<br>[NE; NE]                              | <b>0,25 [0,08; 0,81],<br/>0,0130</b>                                                               |
| <b>Untersuchungen</b>                                                                          |                                      |                                             |                       |                                             |                                                                                                    |
| Thrombozytenzahl<br>vermindert (PT)                                                            | 22/246<br>(8,9)                      | NE<br>[NE; NE]                              | 5/246<br>(2,0)        | NE<br>[NE; NE]                              | <b>3,11 [1,16; 8,35],<br/>0,0181</b>                                                               |
| <b>Gefäßerkrankungen</b>                                                                       |                                      |                                             |                       |                                             |                                                                                                    |
| Gesamt                                                                                         | 29/246<br>(11,8)                     | NE<br>[NE; NE]                              | 8/246<br>(3,3)        | NE<br>[NE; NE]                              | <b>2,90 [1,31; 6,42],<br/>0,0061</b>                                                               |
| Hypertonie (PT)                                                                                | 25/246<br>(10,2)                     | NE<br>[NE; NE]                              | 5/246<br>(2,0)        | NE<br>[NE; NE]                              | <b>4,09 [1,55; 10,81],<br/>0,0021</b>                                                              |
| <b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>                                                    |                                      |                                             |                       |                                             |                                                                                                    |
| Proteinurie (PT)                                                                               | 15/246<br>(6,1)                      | NE<br>[NE; NE]                              | 3/246<br>(1,2)        | NE<br>[NE; NE]                              | <b>3,54 [1,00; 12,49],<br/>0,0372</b>                                                              |
| <b>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b> |                                      |                                             |                       |                                             |                                                                                                    |
| Gesamt                                                                                         | 16/246<br>(6,5)                      | NE<br>[NE; NE]                              | 22/246<br>(8,9)       | NE<br>[11,93; NE]                           | <b>0,44 [0,23; 0,87],<br/>0,0160</b>                                                               |
| Progression einer<br>bösartigen Neubildung<br>(PT)                                             | 6/246<br>(2,4)                       | NE<br>[NE; NE]                              | 11/246<br>(4,5)       | NE<br>[9,82; NE]                            | <b>0,37 [0,13; 1,02],<br/>0,0465</b>                                                               |

| Endpunkt                                                                                                                                                                                                                | Trifluridin/Tipiracil<br>Bevacizumab |                                             | Trifluridin/Tipiracil |                                             | Behandlungseffekt<br>(Trifluridin/<br>Tipiracil<br>+Bevacizumab<br>versus<br>Trifluridin/Tipiracil |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                         | n/N<br>(%)                           | Median<br>(Monate) <sup>a</sup><br>[95%-KI] | n/N<br>(%)            | Median<br>(Monate) <sup>a</sup><br>[95%-KI] | HR [95%-KI],<br>p-Wert <sup>b</sup>                                                                |
| a: Kaplan-Meier-Schätzung<br>b: HR und 95%-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert aus Log-Rank-Test<br><br>Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br>Datenschnitt: 19.07.2022 |                                      |                                             |                       |                                             |                                                                                                    |

### ***Häufige unerwünschte Ereignisse (bei $\geq 10\%$ der Patienten oder mindestens 10 Patienten in mindestens einem Behandlungsarm)***

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich des PT Anämie der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems zum Vorteil von Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab (HR [95%-KI]: 0,67 [0,48; 0,93], p=0,0162). Auch bei der Lymphopenie zeigte der Log-Rank-Test einen statistisch signifikanten Vorteil, der sich im KI aber nicht widerspiegelt. Ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab liegt im PT Stomatitis der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts vor (HR [95%-KI]: 2,49 [1,16; 5,34], p=0,0155). Ein statistisch signifikanter Vorteil von Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab zeigt sich im PT Ödem peripher der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (HR [95%-KI]: 0,25 [0,08; 0,81], p=0,0130).

Es lässt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab hinsichtlich dem PT Thrombozytenzahl vermindert der SOC Untersuchungen beobachten (HR [95%-KI]: 3,11 [1,16; 8,35], p=0,0181).

Des Weiteren zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied hinsichtlich der SOC Gefäßerkrankungen zuungunsten der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab (HR [95%-KI]: 2,90 [1,31; 6,42], p=0,0061), der auch im untergeordneten PT Hypertonie vorliegt (HR [95%-KI]: 4,09 [1,55; 10,81], p=0,0021). Hinsichtlich dem PT Proteinurie der SOC Erkrankungen der Nieren und Harnwege liegt ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab vor (HR [95%-KI]: 3,54 [1,00; 12,49], p=0,0372).

Bezüglich der SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) lässt sich ein Vorteil von der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab gegenüber Trifluridin/Tipiracil beobachten (HR [95%-KI]: 0,44 [0,23; 0,87], p=0,0160), der auch im untergeordneten PT Progression einer bösartigen Neubildung vorliegt (HR [95%-KI]: 0,37 [0,13; 1,02], p=0,0465).



Tabelle 4-45: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 5% oder die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1% der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS)

| Endpunkt                                                                                                                                                                                                                | Trifluridin/Tipiracil<br>Bevacizumab |                                             | Trifluridin/Tipiracil |                                             | Behandlungseffekt<br>(Trifluridin/<br>Tipiracil<br>+Bevacizumab<br>versus<br>Trifluridin/Tipiracil |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                         | n/N<br>(%)                           | Median<br>(Monate) <sup>a</sup><br>[95%-KI] | n/N<br>(%)            | Median<br>(Monate) <sup>a</sup><br>[95%-KI] | HR [95%-KI],<br>p-Wert <sup>b</sup>                                                                |
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>                                                                                                                                                                          |                                      |                                             |                       |                                             |                                                                                                    |
| Gesamt                                                                                                                                                                                                                  | 18/246<br>(7,3)                      | NE<br>[NE; NE]                              | 20/246<br>(8,1)       | NE<br>[NE; NE]                              | <b>0,48 [0,24; 0,93],<br/>0,0277</b>                                                               |
| <b>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>                                                                                                                          |                                      |                                             |                       |                                             |                                                                                                    |
| Gesamt                                                                                                                                                                                                                  | 10/246<br>(4,1)                      | NE<br>[NE; NE]                              | 18/246<br>(7,3)       | NE<br>[9,82; NE]                            | <b>0,36 [0,16; 0,81],<br/>0,0101</b>                                                               |
| Progression einer<br>bösartigen<br>Neubildung (PT)                                                                                                                                                                      | 6/246<br>(2,4)                       | NE<br>[NE; NE]                              | 11/246<br>(4,5)       | NE<br>[9,82; NE]                            | <b>0,37 [0,13; 1,02],<br/>0,0465</b>                                                               |
| <b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>                                                                                                                                                                     |                                      |                                             |                       |                                             |                                                                                                    |
| Gesamt                                                                                                                                                                                                                  | 5/246<br>(2,0)                       | NE<br>[NE; NE]                              | 15/246<br>(6,1)       | NE<br>[NE; NE]                              | <b>0,25 [0,09; 0,69],<br/>0,0041</b>                                                               |
| <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>                                                                                                                                                     |                                      |                                             |                       |                                             |                                                                                                    |
| Gesamt                                                                                                                                                                                                                  | 2/246<br>(0,8)                       | NE<br>[NE; NE]                              | 10/246<br>(4,1)       | NE<br>[NE; NE]                              | <b>0,11 [0,02; 0,57],<br/>0,0023</b>                                                               |
| a: Kaplan-Meier-Schätzung<br>b: HR und 95%-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert aus Log-Rank-Test<br><br>Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br>Datenschnitt: 19.07.2022 |                                      |                                             |                       |                                             |                                                                                                    |

### ***Häufige schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (bei ≥5% der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm)***

Bezüglich der SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab (HR [95%-KI] 0,48 [0,24; 0,93], p=0,0277). Ebenso liegen statistisch signifikante Unterschiede zugunsten der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab in der SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (HR [95%-KI]: 0,36 [0,16; 0,81], p=0,0101) und dem zugeordneten PT Progression einer bösartigen Neubildung (HR [95%-KI]: 0,37

[0,13; 1,02],  $p=0,0465$ ) vor. Ein statistisch signifikanter Vorteil bezüglich der häufigen schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab konnte ebenfalls in der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (HR [95%-KI]: 0,25 [0,09; 0,69],  $p=0,0041$ ) und der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (HR [95%-KI]: 0,11 [0,02; 0,57],  $p=0,0023$ ) beobachtet werden.

Tabelle 4-46: Ergebnisse für Zeit bis zum Auftreten eines schweren unerwünschten Ereignisses mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  nach SOC und PT (Ereignisse, die bei mindestens 5% oder die bei mindestens 10 Patienten und mindestens 1% der Patienten in einem der Behandlungsarme aufgetreten sind) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS)

| Endpunkt                                                                                         | Trifluridin/Tipiracil<br>Bevacizumab |                                             | Trifluridin/Tipiracil |                                             | Behandlungseffekt<br>(Trifluridin/<br>Tipiracil<br>+Bevacizumab<br>versus<br>Trifluridin/Tipiracil |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                  | n/N<br>(%)                           | Median<br>(Monate) <sup>a</sup><br>[95%-KI] | n/N<br>(%)            | Median<br>(Monate) <sup>a</sup><br>[95%-KI] | HR [95%-KI],<br>p-Wert <sup>b</sup>                                                                |
| <b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>                                              |                                      |                                             |                       |                                             |                                                                                                    |
| Anämie (PT)                                                                                      | 2/246<br>(0,8)                       | NE<br>[NE; NE]                              | 12/246<br>(4,9)       | NE<br>[NE; NE]                              | <b>0,10 [0,02; 0,49],<br/>0,0007</b>                                                               |
| <b>Gefäßerkrankungen</b>                                                                         |                                      |                                             |                       |                                             |                                                                                                    |
| Gesamt                                                                                           | 15/246<br>(6,1)                      | NE<br>[NE; NE]                              | 4/246<br>(1,6)        | NE<br>[NE; NE]                              | <b>2,91 [0,96; 8,88],<br/>0,0493</b>                                                               |
| Hypertonie (PT)                                                                                  | 13/246<br>(5,3)                      | NE<br>[NE; NE]                              | 3/246<br>(1,2)        | NE<br>[NE; NE]                              | <b>3,59 [1,01; 12,74],<br/>0,0348</b>                                                              |
| <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>                              |                                      |                                             |                       |                                             |                                                                                                    |
| Gesamt                                                                                           | 9/246<br>(3,7)                       | NE<br>[NE; NE]                              | 20/246<br>(8,1)       | NE<br>[10,09; NE]                           | <b>0,30 [0,13; 0,69],<br/>0,0028</b>                                                               |
| <b>Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>   |                                      |                                             |                       |                                             |                                                                                                    |
| Gesamt                                                                                           | 9/246<br>(3,7)                       | NE<br>[NE; NE]                              | 16/246<br>(6,5)       | NE<br>[9,82; NE]                            | <b>0,37 [0,16; 0,86],<br/>0,0164</b>                                                               |
| a: Kaplan-Meier-Schätzung                                                                        |                                      |                                             |                       |                                             |                                                                                                    |
| b: HR und 95%-KI aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert aus Log-Rank-Test |                                      |                                             |                       |                                             |                                                                                                    |
| Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.                                           |                                      |                                             |                       |                                             |                                                                                                    |
| Datenschnitt: 19.07.2022                                                                         |                                      |                                             |                       |                                             |                                                                                                    |

***Häufige schwere unerwünschte Ereignisse mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  (bei  $\geq 5\%$  der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm)***

Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen hinsichtlich des PT Anämie der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems zum Vorteil von Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab (HR [95%-KI]: 0,10 [0,02; 0,49],  $p=0,0007$ ).

Des Weiteren zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied im Log-Rank-Test hinsichtlich der SOC Gefäßerkrankungen zuungunsten der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab (HR [95%-KI]: 2,91 [0,96; 8,88],  $p=0,0493$ ), der auch im untergeordneten PT Hypertonie vorliegt (HR [95%-KI]: 3,59 [1,01; 12,74],  $p=0,0348$ ). In beiden Fällen zeigt sich allerdings in den Konfidenzintervallen kein statistisch signifikanter Unterschied.

Statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab liegen in der SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (HR [95%-KI]: 0,30 [0,13; 0,69],  $p=0,0028$ ) und der SOC Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (HR [95%-KI]: 0,37 [0,16; 0,86],  $p=0,0164$ ) vor.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Da im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung nur eine einzige Studie betrachtet wird, werden keine Meta-Analysen präsentiert. Eine allgemeine Erörterung zur Übertragbarkeit der Studiengegebenheiten auf den deutschen Versorgungskontext ist in Abschnitt 4.3.1.2.1 enthalten.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmotifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. post hoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

*Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder post hoc durchgeführt wurden.*

*Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4-47: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

|                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <b>Geschlecht</b> | <b>Alter</b> | <b>Region</b> | <b>ECOG PS</b> | <b>Zeit seit Diagnose erster Metastase</b> | <b>RAS-Status</b> | <b>Lokalisation des Primärtumors</b> | <b>Operative Resektion</b> | <b>Anzahl von Metastasen betroffener Organe</b> | <b>Ratio Neutrophile zu Lymphozyten</b> | <b>Anzahl vorheriger Therapien</b> | <b>BRAF</b> | <b>MSI Status</b> | <b>Vorbehandlung mit Bevacizumab</b> | <b>Kreatinin-Clearance</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|--------------|---------------|----------------|--------------------------------------------|-------------------|--------------------------------------|----------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------|-------------|-------------------|--------------------------------------|----------------------------|
| OS                                                                                                                                                                                                                                                                                         | ●                 | ●            | ●             | ●              | ●                                          | ●                 | ●                                    | ●                          | ●                                               | ●                                       | ●                                  | ●           | ●                 | ●                                    | ●                          |
| OS (mFAS)                                                                                                                                                                                                                                                                                  | ○                 | ○            | ○             | ○              | ○                                          | ○                 | ○                                    | ○                          | ○                                               | ○                                       | <sup>a</sup>                       | ○           | ○                 | ○                                    | ○                          |
| PFS                                                                                                                                                                                                                                                                                        | ●                 | ●            | ●             | ●              | ●                                          | ●                 | ●                                    | ●                          | ●                                               | ●                                       | ●                                  | ●           | ●                 | ●                                    | ●                          |
| Tumoran-sprechen                                                                                                                                                                                                                                                                           | ○                 | ○            | ○             | n.d.           | n.d.                                       | n.d.              | n.d.                                 | n.d.                       | n.d.                                            | n.d.                                    | ○                                  | n.d.        | n.d.              | n.d.                                 | n.d.                       |
| Gesundheits-zustand                                                                                                                                                                                                                                                                        | ○                 | ○            | ○             | n.d.           | n.d.                                       | n.d.              | n.d.                                 | n.d.                       | n.d.                                            | n.d.                                    | ○                                  | n.d.        | n.d.              | n.d.                                 | n.d.                       |
| Krank-heitssymp-tomatik                                                                                                                                                                                                                                                                    | ○                 | ○            | ○             | n.d.           | n.d.                                       | n.d.              | n.d.                                 | n.d.                       | n.d.                                            | n.d.                                    | ○                                  | n.d.        | n.d.              | n.d.                                 | n.d.                       |
| Gesund-heits-bezogene Lebens-qualität                                                                                                                                                                                                                                                      | ○                 | ○            | ○             | n.d.           | n.d.                                       | n.d.              | n.d.                                 | n.d.                       | n.d.                                            | n.d.                                    | ○                                  | n.d.        | n.d.              | n.d.                                 | n.d.                       |
| UE                                                                                                                                                                                                                                                                                         | ●                 | ●            | ●             | ●              | n.d.                                       | n.d.              | n.d.                                 | n.d.                       | n.d.                                            | n.d.                                    | ○                                  | n.d.        | n.d.              | n.d.                                 | ●                          |
| ● A priori geplante Subgruppenanalyse<br>○ Post hoc durchgeführte Subgruppenanalysen<br>n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt<br>a: Analyse basiert ausschließlich auf Patienten mit exakt zwei Vorbehandlungen (mFAS).<br><br>Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                   |              |               |                |                                            |                   |                                      |                            |                                                 |                                         |                                    |             |                   |                                      |                            |

Eine Übersicht über die p-Werte für alle Interaktionstests ist in Tabelle 4-48 zu finden. Bei identifizierten potenziellen Effektmodifikationen (p-Wert des Interaktionstests <0,05) erfolgte eine separate Darstellung der Ergebnisse nach Subgruppen. Subgruppenanalysen ohne statistisch signifikanten Interaktionstest (p-Wert ≥0,05) sind in Anhang 4-G enthalten. Da nur eine RCT vorliegt, wurde keine Meta-Analyse durchgeführt.

Es werden die im Studienbericht präsentierten Subgruppenauswertungen für die Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben und unerwünschte Ereignisse berichtet. Zusätzlich wurden die vom G-BA geforderten Subgruppen Alter, Geschlecht und geografische Region für alle Endpunkte betrachtet. Des Weiteren wird die Subgruppe Anzahl an medikamentösen Vorbehandlungen für metastasierende Erkrankung für alle Endpunkte dargestellt (Begründung siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Wie oben bereits erwähnt, war die in Abschnitt 4.2.5.5 geforderte Subgruppe nach Krankheitsschwere bzw. -stadium nicht nötig, da die betrachteten Patienten bereits im fortgeschrittenen Stadium ihrer Krebserkrankung behandelt werden und somit nur diese Subgruppe betrachtet wird. Ebenso werden Zentrums- und Ländereffekte nicht präsentiert, da in den einzelnen Ländern zum Teil sehr geringe Patientenzahlen beobachtet wurden.

Zusätzlich war noch die Subgruppe „Nachfolgende Behandlung mit Regorafenib“ präspezifiziert. Auf die Darstellung wird jedoch verzichtet, da Regorafenib in Deutschland vom Markt genommen wurde (DGHO, 2016) und diese Subgruppe für Deutschland damit nicht relevant ist.

*Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-48 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Interaktionsterme.*

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-48: p-Werte der Interaktionstests für die Endpunkte

|                                                                                                                                                       | Geschlecht    | Altersgruppe 1 (<≥ 65 Jahre) | Altersgruppe 2 (<≥ 70 Jahre) | Region | ECOG-PS (Baseline) | Zeit seit Diagnose erster Metastase | RAS-Status    | Lokalisation des Primärtumors | Operative Resektion | Anzahl der von Metastasen betroffener Organe | Ratio Neutrophile zu Lymphozyten | Anzahl vorheriger Therapien | BRAF   | MSI Status | Vorbehandlung Bevacizumab | Kreatinin-Clearance |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|------------------------------|------------------------------|--------|--------------------|-------------------------------------|---------------|-------------------------------|---------------------|----------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|--------|------------|---------------------------|---------------------|
| <b>Mortalität</b>                                                                                                                                     |               |                              |                              |        |                    |                                     |               |                               |                     |                                              |                                  |                             |        |            |                           |                     |
| OS                                                                                                                                                    | 0,9502        | 0,6436                       | 0,4068                       | 0,8397 | 0,1559             | 0,1245                              | 0,8499        | 0,6514                        | 0,4340              | 0,7958                                       | 0,4708                           | 0,2910                      | 0,9503 | 0,4091     | <b>0,0270</b>             | 0,4451              |
| OS (mFAS)                                                                                                                                             | 0,5478        | 0,9055                       | 0,2638                       | 0,6989 | 0,1010             | 0,1867                              | 0,8941        | 0,9966                        | 0,2247              | 0,9417                                       | 0,5349                           | - <sup>a</sup>              | 0,7407 | 0,1881     | 0,0602                    | 0,3019              |
| <b>Mortalität/Morbidität</b>                                                                                                                          |               |                              |                              |        |                    |                                     |               |                               |                     |                                              |                                  |                             |        |            |                           |                     |
| PFS                                                                                                                                                   | 0,8778        | 0,5343                       | 0,3103                       | 0,3401 | 0,3189             | <b>0,0267</b>                       | <b>0,0341</b> | 0,9813                        | 0,6805              | 0,1625                                       | 0,2933                           | 0,4805                      | 0,9923 | 0,4061     | 0,0713                    | 0,4000              |
| <b>Morbidität</b>                                                                                                                                     |               |                              |                              |        |                    |                                     |               |                               |                     |                                              |                                  |                             |        |            |                           |                     |
| Tumoransprechen: ORR (OR)                                                                                                                             | 0,631         | 0,5201                       | 0,9517                       | 0,2771 | -                  | -                                   | -             | -                             | -                   | -                                            | -                                | 0,9750                      | -      | -          | -                         | -                   |
| Tumoransprechen:DCR (OR)                                                                                                                              | 0,5061        | 0,8076                       | 0,6274                       | 0,8238 | -                  | -                                   | -             | -                             | -                   | -                                            | -                                | 0,3319                      | -      | -          | -                         | -                   |
| <b>Gesundheitszustand: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis) der EQ-5D VAS</b>             |               |                              |                              |        |                    |                                     |               |                               |                     |                                              |                                  |                             |        |            |                           |                     |
| EQ-5D VAS                                                                                                                                             | <b>0,0097</b> | 0,7055                       | 0,5489                       | 0,6436 | -                  | -                                   | -             | -                             | -                   | -                                            | -                                | 0,6893                      | -      | -          | -                         | -                   |
| <b>Gesundheitszustand: Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung der EQ-5D VAS</b>                                                     |               |                              |                              |        |                    |                                     |               |                               |                     |                                              |                                  |                             |        |            |                           |                     |
| EQ-5D VAS                                                                                                                                             | 0,2418        | 0,8255                       | 0,4715                       | 0,9762 | -                  | -                                   | -             | -                             | -                   | -                                            | -                                | 0,8367                      | -      | -          | -                         | -                   |
| <b>Krankheitssymptomatik: Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis) des EORTC QLQ-C30</b> |               |                              |                              |        |                    |                                     |               |                               |                     |                                              |                                  |                             |        |            |                           |                     |
| Fatigue                                                                                                                                               | 0,4963        | 0,7426                       | 0,7978                       | 0,5130 | -                  | -                                   | -             | -                             | -                   | -                                            | -                                | 0,9929                      | -      | -          | -                         | -                   |
| Übelkeit und Erbrechen                                                                                                                                | <b>0,0005</b> | 0,1766                       | 0,2708                       | 0,4311 | -                  | -                                   | -             | -                             | -                   | -                                            | -                                | 0,5657                      | -      | -          | -                         | -                   |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

|                                                                                                               | Geschlecht    | Altersgruppe 1 (<= 65 Jahre) | Altersgruppe 2 (<= 70 Jahre) | Region        | ECOG-PS (Baseline) | Zeit seit Diagnose erster Metastase | RAS-Status | Lokalisation des Primärtumors | Operative Resektion | Anzahl der von Metastasen betroffener Organe | Ratio Neutrophile zu Lymphozyten | Anzahl vorheriger Therapien | BRAF | MSI Status | Vorbehandlung Bevacizumab | Kreatinin-Clearance |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|------------------------------|------------------------------|---------------|--------------------|-------------------------------------|------------|-------------------------------|---------------------|----------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|------|------------|---------------------------|---------------------|
| Schmerz                                                                                                       | <b>0,0316</b> | 0,5273                       | 0,0591                       | 0,3223        | -                  | -                                   | -          | -                             | -                   | -                                            | -                                | 0,2336                      | -    | -          | -                         | -                   |
| Dyspnoe                                                                                                       | 0,1286        | 0,1376                       | 0,5038                       | 0,9888        | -                  | -                                   | -          | -                             | -                   | -                                            | -                                | 0,2087                      | -    | -          | -                         | -                   |
| Schlaflosigkeit                                                                                               | 0,8867        | 0,3322                       | 0,6518                       | 0,9911        | -                  | -                                   | -          | -                             | -                   | -                                            | -                                | 0,5456                      | -    | -          | -                         | -                   |
| Appetitlosigkeit                                                                                              | 0,1960        | 0,7756                       | 0,2936                       | 0,8787        | -                  | -                                   | -          | -                             | -                   | -                                            | -                                | 0,8920                      | -    | -          | -                         | -                   |
| Verstopfung                                                                                                   | <b>0,0218</b> | 0,4956                       | 0,8741                       | 0,6708        | -                  | -                                   | -          | -                             | -                   | -                                            | -                                | 0,1765                      | -    | -          | -                         | -                   |
| Diarrhö                                                                                                       | 0,0866        | 0,1826                       | 0,2722                       | 0,2312        | -                  | -                                   | -          | -                             | -                   | -                                            | -                                | 0,7226                      | -    | -          | -                         | -                   |
| Finanzielle Schwierigkeiten                                                                                   | 0,3770        | 0,9512                       | 0,3279                       | 0,2860        | -                  | -                                   | -          | -                             | -                   | -                                            | -                                | 0,6644                      | -    | -          | -                         | -                   |
| <b>Krankheitssymptomatik: Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30</b> |               |                              |                              |               |                    |                                     |            |                               |                     |                                              |                                  |                             |      |            |                           |                     |
| Fatigue                                                                                                       | 0,9655        | 0,7198                       | 0,4538                       | 0,9924        | -                  | -                                   | -          | -                             | -                   | -                                            | -                                | 0,8359                      | -    | -          | -                         | -                   |
| Übelkeit und Erbrechen                                                                                        | 0,0888        | 0,2625                       | 0,8061                       | 0,2104        | -                  | -                                   | -          | -                             | -                   | -                                            | -                                | 0,8408                      | -    | -          | -                         | -                   |
| Schmerz                                                                                                       | 0,2728        | 0,8264                       | 0,2251                       | 0,1946        | -                  | -                                   | -          | -                             | -                   | -                                            | -                                | 0,3375                      | -    | -          | -                         | -                   |
| Dyspnoe                                                                                                       | 0,2620        | 0,0912                       | 0,9859                       | 0,1179        | -                  | -                                   | -          | -                             | -                   | -                                            | -                                | 0,7203                      | -    | -          | -                         | -                   |
| Schlaflosigkeit                                                                                               | 0,7965        | 0,9886                       | 0,7049                       | 0,3960        | -                  | -                                   | -          | -                             | -                   | -                                            | -                                | 0,7614                      | -    | -          | -                         | -                   |
| Appetitlosigkeit                                                                                              | 0,5633        | 0,5695                       | 0,3202                       | 0,7166        | -                  | -                                   | -          | -                             | -                   | -                                            | -                                | 0,9074                      | -    | -          | -                         | -                   |
| Verstopfung                                                                                                   | 0,3158        | 0,4386                       | 0,9707                       | 0,2807        | -                  | -                                   | -          | -                             | -                   | -                                            | -                                | 0,4218                      | -    | -          | -                         | -                   |
| Diarrhö                                                                                                       | 0,5349        | 0,3256                       | 0,9234                       | <b>0,0343</b> | -                  | -                                   | -          | -                             | -                   | -                                            | -                                | 0,8866                      | -    | -          | -                         | -                   |



Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

|                                                                                                                                                                    | Geschlecht | Altersgruppe 1 (<= 65 Jahre) | Altersgruppe 2 (<= 70 Jahre) | Region        | ECOG-PS (Baseline) | Zeit seit Diagnose erster Metastase | RAS-Status | Lokalisation des Primärtumors | Operative Resektion | Anzahl der von Metastasen betroffener Organe | Ratio Neutrophile zu Lymphozyten | Anzahl vorheriger Therapien | BRAF | MSI Status | Vorbehandlung Bevacizumab | Kreatinin-Clearance |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------------------------|------------------------------|---------------|--------------------|-------------------------------------|------------|-------------------------------|---------------------|----------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|------|------------|---------------------------|---------------------|
| Finanzielle Schwierigkeiten                                                                                                                                        | 0,8535     | 0,7783                       | 0,9314                       | 0,2571        | -                  | -                                   | -          | -                             | -                   | -                                            | -                                | 0,6339                      | -    | -          | -                         | -                   |
| <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>                                                                                                                          |            |                              |                              |               |                    |                                     |            |                               |                     |                                              |                                  |                             |      |            |                           |                     |
| <i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis) des EORTC QLQ-C30</i> |            |                              |                              |               |                    |                                     |            |                               |                     |                                              |                                  |                             |      |            |                           |                     |
| Globaler Gesundheitsstatus                                                                                                                                         | 0,3048     | 0,2630                       | 0,6257                       | 0,2874        | -                  | -                                   | -          | -                             | -                   | -                                            | -                                | <b>0,0214</b>               | -    | -          | -                         | -                   |
| Körperliche Funktion                                                                                                                                               | 0,9715     | 0,9363                       | 0,6685                       | 0,7691        | -                  | -                                   | -          | -                             | -                   | -                                            | -                                | 0,3538                      | -    | -          | -                         | -                   |
| Rollenfunktion                                                                                                                                                     | 0,1307     | 0,8544                       | 0,9976                       | 0,6560        | -                  | -                                   | -          | -                             | -                   | -                                            | -                                | 0,8515                      | -    | -          | -                         | -                   |
| Emotionale Funktion                                                                                                                                                | 0,9300     | 0,7757                       | 0,1259                       | 0,7847        | -                  | -                                   | -          | -                             | -                   | -                                            | -                                | 0,4402                      | -    | -          | -                         | -                   |
| Kognitive Funktion                                                                                                                                                 | 0,2248     | 0,8205                       | 0,6128                       | 0,1831        | -                  | -                                   | -          | -                             | -                   | -                                            | -                                | 0,4433                      | -    | -          | -                         | -                   |
| Soziale Funktion                                                                                                                                                   | 0,9905     | 0,2963                       | 0,444                        | 0,2080        | -                  | -                                   | -          | -                             | -                   | -                                            | -                                | 0,2621                      | -    | -          | -                         | -                   |
| <i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung des EORTC QLQ-C30</i>                                         |            |                              |                              |               |                    |                                     |            |                               |                     |                                              |                                  |                             |      |            |                           |                     |
| Globaler Gesundheitsstatus                                                                                                                                         | 0,8554     | 0,3040                       | 0,3991                       | 0,9917        | -                  | -                                   | -          | -                             | -                   | -                                            | -                                | 0,1155                      | -    | -          | -                         | -                   |
| Körperliche Funktion                                                                                                                                               | 0,5914     | 0,7101                       | 0,5929                       | 0,3139        | -                  | -                                   | -          | -                             | -                   | -                                            | -                                | 0,4875                      | -    | -          | -                         | -                   |
| Rollenfunktion                                                                                                                                                     | 0,7452     | 0,8177                       | 0,7404                       | 0,3253        | -                  | -                                   | -          | -                             | -                   | -                                            | -                                | 0,9285                      | -    | -          | -                         | -                   |
| Emotionale Funktion                                                                                                                                                | 0,3661     | 0,7976                       | 0,1955                       | 0,3719        | -                  | -                                   | -          | -                             | -                   | -                                            | -                                | 0,5536                      | -    | -          | -                         | -                   |
| Kognitive Funktion                                                                                                                                                 | 0,6850     | 0,8521                       | 0,6405                       | <b>0,0375</b> | -                  | -                                   | -          | -                             | -                   | -                                            | -                                | 0,4912                      | -    | -          | -                         | -                   |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

|                                                          | Geschlecht | Altersgruppe 1 (<= 65 Jahre) | Altersgruppe 2 (<= 70 Jahre) | Region | ECOG-PS (Baseline) | Zeit seit Diagnose erster Metastase | RAS-Status | Lokalisation des Primärtumors | Operative Resektion | Anzahl der von Metastasen betroffener Organe | Ratio Neutrophile zu Lymphozyten | Anzahl vorheriger Therapien | BRAF | MSI Status | Vorbehandlung Bevacizumab | Kreatinin-Clearance |
|----------------------------------------------------------|------------|------------------------------|------------------------------|--------|--------------------|-------------------------------------|------------|-------------------------------|---------------------|----------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|------|------------|---------------------------|---------------------|
| Soziale Funktion                                         | 0,8758     | 0,3811                       | 0,6494                       | 0,1391 | -                  | -                                   | -          | -                             | -                   | -                                            | -                                | 0,4316                      | -    | -          | -                         | -                   |
| <b>Nebenwirkungen</b>                                    |            |                              |                              |        |                    |                                     |            |                               |                     |                                              |                                  |                             |      |            |                           |                     |
| <i>Unerwünschte Ereignisse</i>                           |            |                              |                              |        |                    |                                     |            |                               |                     |                                              |                                  |                             |      |            |                           |                     |
| UE                                                       | 0,4936     | 0,6850                       | 0,2709                       | 0,2004 | 0,6620             | -                                   | -          | -                             | -                   | -                                            | -                                | 0,6794                      | -    | -          | -                         | 0,9333              |
| SUE                                                      | 0,4035     | 0,1641                       | 0,3262                       | 0,4877 | 0,8983             | -                                   | -          | -                             | -                   | -                                            | -                                | 0,8390                      | -    | -          | -                         | 0,1482              |
| Schwere UE mit CTCAE-Grad ≥3                             | 0,3415     | 0,6357                       | 0,9398                       | 0,8913 | <b>0,0253</b>      | -                                   | -          | -                             | -                   | -                                            | -                                | 0,5041                      | -    | -          | -                         | 0,1494              |
| UE, die zum Therapieabbruch führten                      | 0,4283     | 0,4004                       | 0,2614                       | 0,6701 | 0,0950             | -                                   | -          | -                             | -                   | -                                            | -                                | 0,9136                      | -    | -          | -                         | 0,6069              |
| <i>Häufigste unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT</i> |            |                              |                              |        |                    |                                     |            |                               |                     |                                              |                                  |                             |      |            |                           |                     |
| Anämie (PT)                                              | 0,3933     | 0,6121                       | 0,3428                       | 0,6577 | 0,7211             | -                                   | -          | -                             | -                   | -                                            | -                                | 0,5590                      | -    | -          | -                         | 0,7651              |
| Lymphopenie (PT)                                         | 0,9929     | 0,7453                       | 0,2368                       | 0,9942 | 0,7252             | -                                   | -          | -                             | -                   | -                                            | -                                | 0,9899                      | -    | -          | -                         | 0,9911              |
| Stomatitis (PT)                                          | 0,8458     | 0,9727                       | 0,9692                       | 0,8520 | 0,5161             | -                                   | -          | -                             | -                   | -                                            | -                                | 0,9860                      | -    | -          | -                         | 0,6209              |
| Ödem peripher (PT)                                       | 0,3906     | 0,1755                       | 0,9928                       | 1,0000 | 0,1475             | -                                   | -          | -                             | -                   | -                                            | -                                | 0,9996                      | -    | -          | -                         | 0,9911              |
| Thrombozyten-zahl vermindert (PT)                        | 0,3786     | 0,9874                       | 0,1514                       | 0,5826 | 0,4295             | -                                   | -          | -                             | -                   | -                                            | -                                | 0,9863                      | -    | -          | -                         | 0,3958              |
| Gefäßerkran-kungen (SOC)                                 | 0,8596     | 0,5606                       | 0,8093                       | 0,1074 | 0,4016             | -                                   | -          | -                             | -                   | -                                            | -                                | 0,9859                      | -    | -          | -                         | 0,7633              |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

|                                                                                               | Geschlecht | Altersgruppe 1 (<= 65 Jahre) | Altersgruppe 2 (<= 70 Jahre) | Region | ECOG-PS (Baseline) | Zeit seit Diagnose erster Metastase | RAS-Status | Lokalisation des Primärtumors | Operative Resektion | Anzahl der von Metastasen betroffener Organe | Ratio Neutrophile zu Lymphozyten | Anzahl vorheriger Therapien | BRAF | MSI Status | Vorbehandlung Bevacizumab | Kreatinin-Clearance |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------------------------|------------------------------|--------|--------------------|-------------------------------------|------------|-------------------------------|---------------------|----------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|------|------------|---------------------------|---------------------|
| Hypertonie (PT)                                                                               | 0,4783     | 0,3757                       | 0,3895                       | 0,0909 | 0,0929             | -                                   | -          | -                             | -                   | -                                            | -                                | 0,9882                      | -    | -          | -                         | 0,9889              |
| Proteinurie (PT)                                                                              | 0,4403     | 0,4156                       | 0,6136                       | 0,9938 | 0,3798             | -                                   | -          | -                             | -                   | -                                            | -                                | 0,9908                      | -    | -          | -                         | 0,9919              |
| Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC) | 0,5038     | 0,1755                       | 0,2070                       | 0,8200 | 0,5261             | -                                   | -          | -                             | -                   | -                                            | -                                | 0,2062                      | -    | -          | -                         | 0,7092              |
| Progression einer bösartigen Neubildung (PT)                                                  | 0,5214     | 0,1398                       | 0,9908                       | 0,6904 | 0,2959             | -                                   | -          | -                             | -                   | -                                            | -                                | 0,9898                      | -    | -          | -                         | 0,9160              |
| <b>Häufigste schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT</b>                       |            |                              |                              |        |                    |                                     |            |                               |                     |                                              |                                  |                             |      |            |                           |                     |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)                                                 | 0,4854     | 0,1257                       | 0,0826                       | 0,9328 | 0,5978             | -                                   | -          | -                             | -                   | -                                            | -                                | 0,9858                      | -    | -          | -                         | 0,9116              |
| Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC) | 0,7716     | 0,2355                       | 0,2891                       | 0,8080 | 0,3059             | -                                   | -          | -                             | -                   | -                                            | -                                | 0,9869                      | -    | -          | -                         | 0,5478              |
| Progression einer bösartigen Neubildung (PT)                                                  | 0,5214     | 0,1398                       | 0,9908                       | 0,6904 | 0,2959             | -                                   | -          | -                             | -                   | -                                            | -                                | 0,9898                      | -    | -          | -                         | 0,9160              |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

|                                                                                               | Geschlecht | Altersgruppe 1 (<65 Jahre) | Altersgruppe 2 (<70 Jahre) | Region | ECOG-PS (Baseline) | Zeit seit Diagnose erster Metastase | RAS-Status | Lokalisation des Primärtumors | Operative Resektion | Anzahl der von Metastasen betroffener Organe | Ratio Neutrophile zu Lymphozyten | Anzahl vorheriger Therapien | BRAF | MSI Status | Vorbehandlung Bevacizumab | Kreatinin-Clearance |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------------------|----------------------------|--------|--------------------|-------------------------------------|------------|-------------------------------|---------------------|----------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|------|------------|---------------------------|---------------------|
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC)                                            | 0,2883     | 0,7876                     | 0,8763                     | 0,5497 | 0,6689             | -                                   | -          | -                             | -                   | -                                            | -                                | 0,9916                      | -    | -          | -                         | 0,5948              |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)                            | 0,9937     | 0,6739                     | 0,3629                     | 0,7697 | 0,9904             | -                                   | -          | -                             | -                   | -                                            | -                                | 0,9995                      | -    | -          | -                         | 0,1890              |
| <b>Häufigste schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥3) nach SOC und PT</b>              |            |                            |                            |        |                    |                                     |            |                               |                     |                                              |                                  |                             |      |            |                           |                     |
| Anämie (PT)                                                                                   | 0,9930     | 0,9610                     | 0,9906                     | 0,9936 | 0,9900             | -                                   | -          | -                             | -                   | -                                            | -                                | 0,9927                      | -    | -          | -                         | 0,9929              |
| Gefäßerkran-kungen (SOC)                                                                      | 0,6060     | 0,9511                     | 0,9299                     | 0,7265 | 0,8295             | -                                   | -          | -                             | -                   | -                                            | -                                | 0,9903                      | -    | -          | -                         | 0,9909              |
| Hypertonie (PT)                                                                               | 0,3171     | 0,7428                     | 0,4456                     | 0,5720 | 0,7677             | -                                   | -          | -                             | -                   | -                                            | -                                | 0,9996                      | -    | -          | -                         | 0,9917              |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)                            | 0,0682     | 0,3524                     | 0,9098                     | 0,6669 | 0,2355             | -                                   | -          | -                             | -                   | -                                            | -                                | 0,9995                      | -    | -          | -                         | 0,1341              |
| Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) (SOC) | 0,7197     | 0,1261                     | 0,3718                     | 0,7724 | 0,3094             | -                                   | -          | -                             | -                   | -                                            | -                                | 0,9878                      | -    | -          | -                         | 0,9011              |

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

|                                                                                                                                                  | <b>Geschlecht</b> | <b>Altersgruppe 1 (&lt;≥ 65 Jahre)</b> | <b>Altersgruppe 2 (&lt;≥ 70 Jahre)</b> | <b>Region</b> | <b>ECOG-PS (Baseline)</b> | <b>Zeit seit Diagnose erster Metastase</b> | <b>RAS-Status</b> | <b>Lokalisation des Primärtumors</b> | <b>Operative Resektion</b> | <b>Anzahl der von Metastasen betroffener Organe</b> | <b>Ratio Neutrophile zu Lymphozyten</b> | <b>Anzahl vorheriger Therapien</b> | <b>BRAF</b> | <b>MSI Status</b> | <b>Vorbehandlung Bevacizumab</b> | <b>Kreatinin-Clearance</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------------------------------|----------------------------------------|---------------|---------------------------|--------------------------------------------|-------------------|--------------------------------------|----------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------|-------------|-------------------|----------------------------------|----------------------------|
| a: Analyse basiert ausschließlich auf Patienten mit exakt zwei Vorbehandlungen (mFAS).<br>Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                   |                                        |                                        |               |                           |                                            |                   |                                      |                            |                                                     |                                         |                                    |             |                   |                                  |                            |

*Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.*

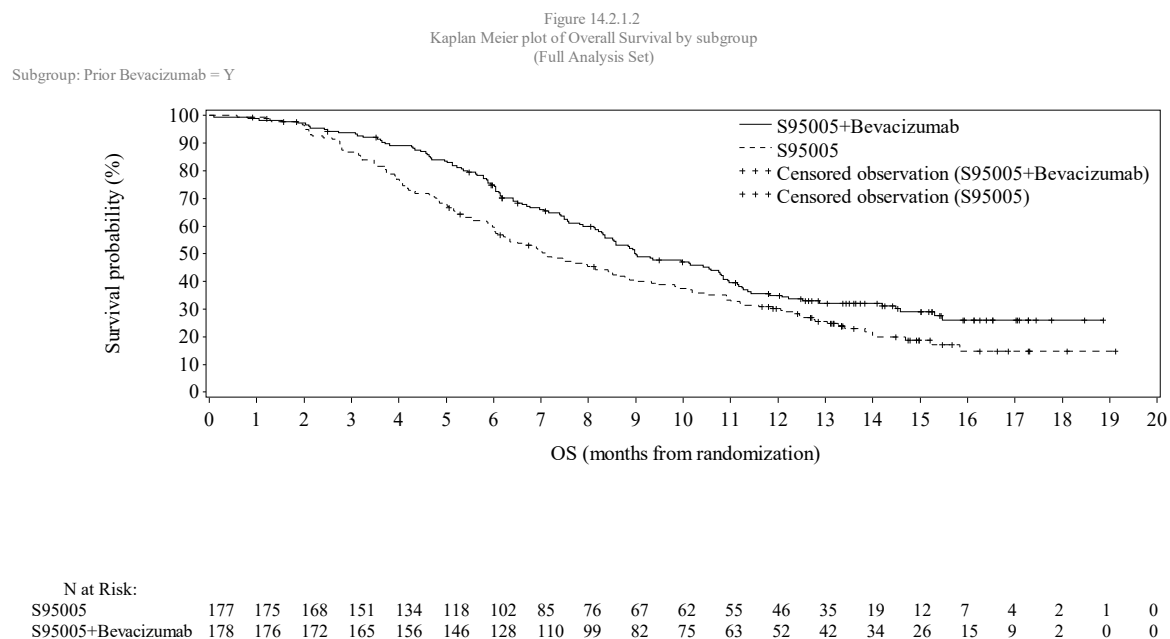
*Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.*

#### 4.3.1.3.2.1 Mortalität: Gesamtüberleben

Tabelle 4-49: Subgruppenergebnisse für Gesamtüberleben (FAS)

| Subgruppenfaktor<br>Ausprägung                                                                                                                                                                                                                   | Trifluridin/Tipiracil<br>+Bevacizumab |                                               | Trifluridin/Tipiracil |                                               | Trifluridin/Tipiracil<br>+Bevacizumab versus<br>Trifluridin/Tipiracil<br>HR [95%-KI],<br>p-Wert <sup>b</sup> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                  | n/N (%)                               | Median in<br>Monaten <sup>a</sup><br>[95%-KI] | n/N (%)               | Median in<br>Monaten <sup>a</sup><br>[95%-KI] |                                                                                                              |
| Vorbehandlung mit Bevacizumab, p-Wert=0,0270                                                                                                                                                                                                     |                                       |                                               |                       |                                               |                                                                                                              |
| Ja                                                                                                                                                                                                                                               | 118/178<br>(66,3)                     | 9,0 [8,31; 10,81]                             | 135/177<br>(76,3)     | 7,13 [6,04; 8,51]                             | 0,72 [0,56; 0,92],<br>0,0095                                                                                 |
| Nein                                                                                                                                                                                                                                             | 30/68<br>(44,1)                       | 15,14 [12,12; NE]                             | 48/69<br>(69,6)       | 8,05 [6,34; 9,69]                             | 0,40 [0,25; 0,63],<br><0,0001                                                                                |
| a: Kaplan-Meier-Schätzung<br>b: HR und 95%-KI aus unstratifiziertem Cox-Regression-Modell; p-Wert aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell<br><br>Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br>Datenschnitt: 19.07.2022 |                                       |                                               |                       |                                               |                                                                                                              |

Im Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich eine potenzielle Effektmodifikation für die Vorbehandlung mit Bevacizumab. In beiden Subgruppen (vorhandene Vorbehandlung mit Bevacizumab, keine Vorbehandlung mit Bevacizumab) liegt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab vor. Da beide Effekte in die gleiche Richtung zeigen ist die Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

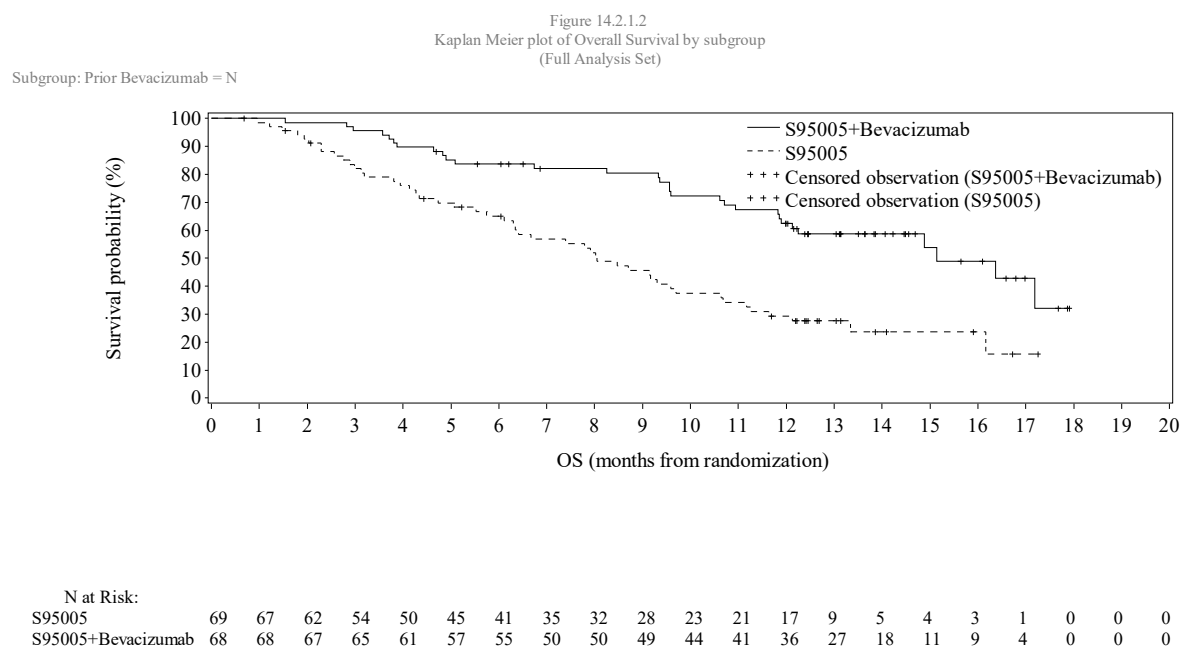


Source : ADTTE  
Program: FORM2-01\_EFFICACY\_GRAPH.sas

Date cut-off: 19-Jul-2022  
Date: 04MAY2023

#### Abbildung 4-58: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben für die Subgruppe Vorbehandlung Bevacizumab (=ja) (FAS, Datenschnitt 19.07.2022)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Source : ADTTE  
Program: FORM2-01\_EFFICACY\_GRAPH.sas

Date cut-off: 19-Jul-2022  
Date: 04MAY2023

#### Abbildung 4-59: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben für die Subgruppe Vorbehandlung Bevacizumab (=nein) (FAS, Datenschnitt 19.07.2022)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

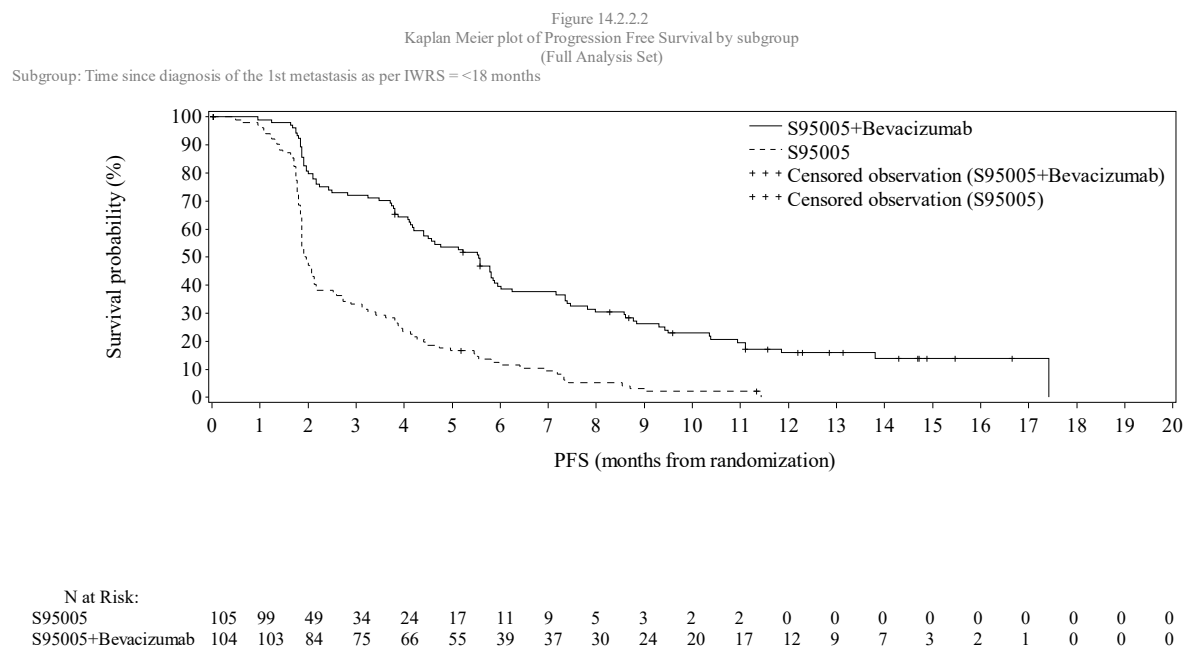
**4.3.1.3.2.2 Mortalität/Morbidität: Progressionsfreies Überleben**

Tabelle 4-50: Subgruppenergebnisse für progressionsfreies Überleben (FAS)

| Subgruppenfaktor<br>Ausprägung                                                                                                                                                                                                                   | Trifluridin/Tipiracil<br>+Bevacizumab |                                               | Trifluridin/Tipiracil |                                               | Trifluridin/Tipiracil<br>+Bevacizumab<br>versus<br>Trifluridin/Tipiracil<br>HR [95%-KI],<br>p-Wert <sup>b</sup> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                  | n/N (%)                               | Median in<br>Monaten <sup>a</sup><br>[95%-KI] | n/N (%)               | Median in<br>Monaten <sup>a</sup><br>[95%-KI] |                                                                                                                 |
| Zeit seit der Diagnose erster Metastasen, p-Wert=0,0267                                                                                                                                                                                          |                                       |                                               |                       |                                               |                                                                                                                 |
| <18 Monate                                                                                                                                                                                                                                       | 86/104<br>(82,7)                      | 5,55 [4,40; 5,95]                             | 100/105<br>(95,2)     | 1,95 [187; 2,14]                              | 0,36 [0,26; 0,49],<br><0,0001                                                                                   |
| ≥18 Monate                                                                                                                                                                                                                                       | 120/142<br>(84,5)                     | 5,52 [4,27; 6,24]                             | 136/141<br>(96,5)     | 3,65 [2,46; 3,81]                             | 0,51 [0,39; 0,65],<br><0,0001                                                                                   |
| RAS-Status, p-Wert=0,0341                                                                                                                                                                                                                        |                                       |                                               |                       |                                               |                                                                                                                 |
| Mutiert                                                                                                                                                                                                                                          | 147/171<br>(86,0)                     | 5,12 [4,20; 5,78]                             | 162/170<br>(95,3)     | 2,50 [2,07; 3,61]                             | 0,51 [0,41; 0,64],<br><0,0001                                                                                   |
| Wildtyp                                                                                                                                                                                                                                          | 59/75<br>(78,7)                       | 6,01 [4,83; 7,88]                             | 74/76<br>(97,4)       | 2,33 [2,04; 3,12]                             | 0,29 [0,20; 0,42],<br><0,0001                                                                                   |
| a: Kaplan-Meier-Schätzung<br>b: HR und 95%-KI aus unstratifiziertem Cox-Regression-Modell; p-Wert aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell<br><br>Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br>Datenschnitt: 19.07.2022 |                                       |                                               |                       |                                               |                                                                                                                 |

Für den Endpunkt progressionsfreies Überleben liegen potenzielle Effektmodifikationen bezüglich der Merkmale Zeit seit der Diagnose erster Metastasen, sowie RAS-Status vor. In allen Subgruppen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab. Da beide Effekte in die gleiche Richtung zeigen ist die Effektmodifikation nicht fazitrelevant.



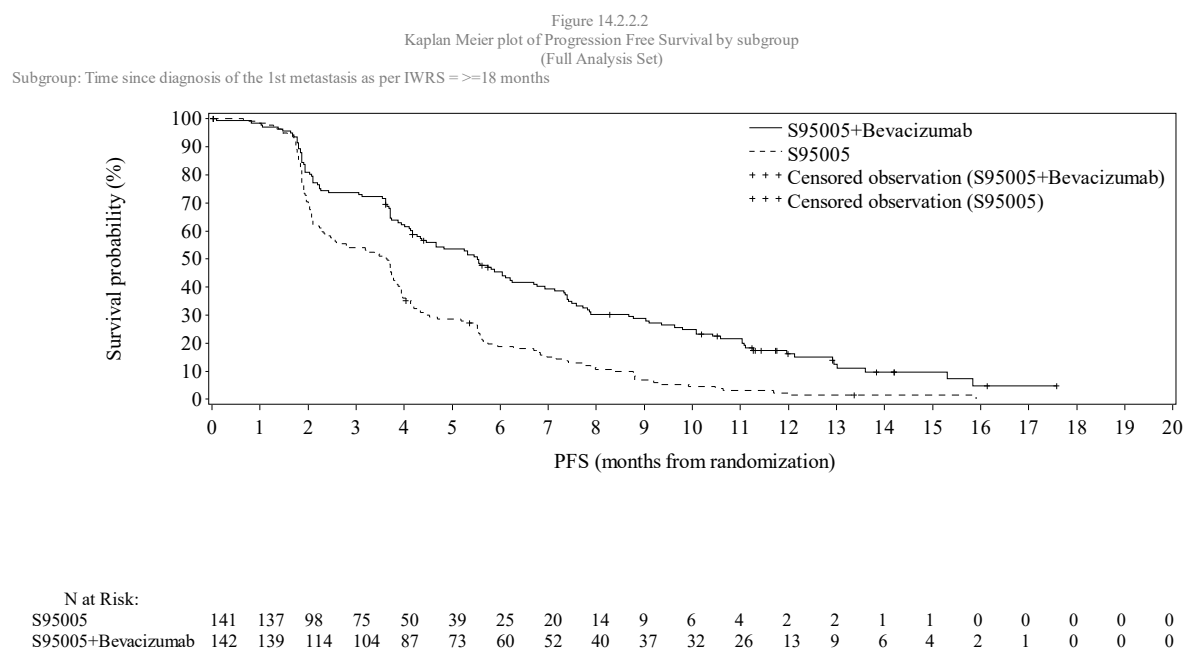


Source : ADTTE  
Program: FORM2-01\_EFFICACY\_GRAPH.sas

Date cut-off: 19-Jul-2022  
Date: 04MAY2023

Abbildung 4-60: Kaplan-Meier-Plot für progressionsfreies Überleben für die Subgruppe Zeit seit der Diagnose erster Metastasen (<18 Monate) (FAS, Datenschnitt 19.07.2022)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

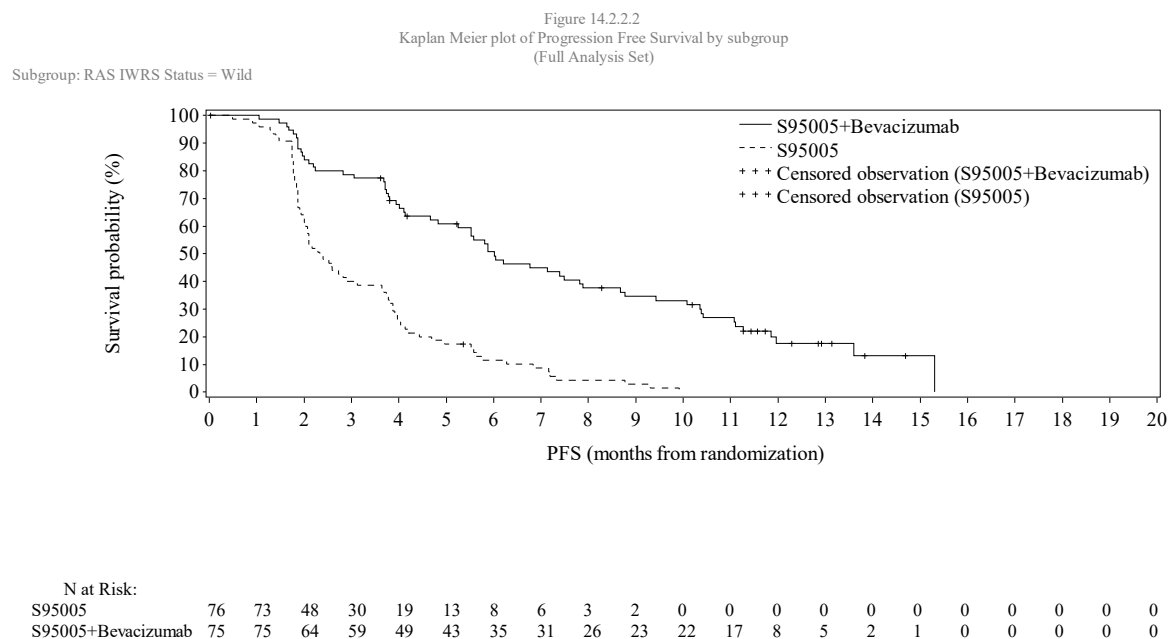


Source : ADTTE  
Program: FORM2-01\_EFFICACY\_GRAPH.sas

Date cut-off: 19-Jul-2022  
Date: 04MAY2023

Abbildung 4-61: Kaplan-Meier-Plot für progressionsfreies Überleben für die Subgruppe Zeit seit der Diagnose erster Metastasen (≥18 Monate) (FAS, Datenschnitt 19.07.2022)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

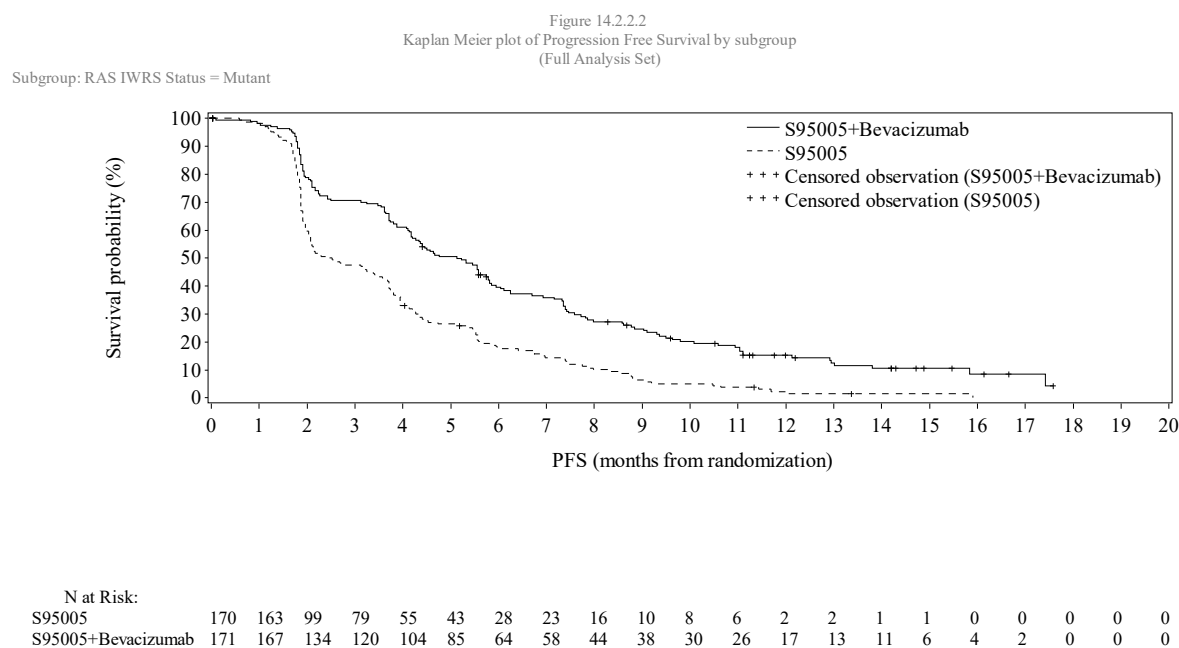


Source : ADTTE  
Program: FORM2-01\_EFFICACY\_GRAPH.sas

Date cut-off: 19-Jul-2022  
Date: 04MAY2023

#### Abbildung 4-62: Kaplan-Meier-Plot für progressionsfreies Überleben für die Subgruppe RAS-Status (=Wildtyp) (FAS, Datenschnitt 19.07.2022)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Source : ADTTE  
Program: FORM2-01\_EFFICACY\_GRAPH.sas

Date cut-off: 19-Jul-2022  
Date: 04MAY2023

#### Abbildung 4-63: Kaplan-Meier-Plot für progressionsfreies Überleben für die Subgruppe RAS-Status (=Mutiert) (FAS, Datenschnitt 19.07.2022)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

**4.3.1.3.2.3 Morbidität: Tumoransprechen**

Für die Endpunkte ORR und DCR des Tumoransprechens zeigten sich keine statistisch signifikanten Effektmodifikationen.

**4.3.1.3.2.4 Morbidität: Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)**

Tabelle 4-51: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zur ersten Verschlechterung (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis) der EQ-5D VAS aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

| Endpunkt<br>Subgruppenfaktor<br>Ausprägung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Trifluridin/Tipiracil<br>+Bevacizumab |                                               | Trifluridin/Tipiracil |                                               | Trifluridin/Tipiracil<br>+Bevacizumab<br><br>versus<br>Trifluridin/Tipiracil<br>HR [95%-KI],<br>p-Wert <sup>b</sup> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | n/N (%)                               | Median in<br>Monaten <sup>a</sup><br>[95%-KI] | n/N (%)               | Median in<br>Monaten <sup>a</sup><br>[95%-KI] |                                                                                                                     |
| Geschlecht, p-Wert=0,0097                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                       |                                               |                       |                                               |                                                                                                                     |
| Männlich                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 32/122<br>(26,2)                      | NE [10,18;<br>NE]                             | 50/134<br>(37,3)      | 6,93 [4,40; NE]                               | <b>0,47 [0,30; 0,73],<br/>0,0008</b>                                                                                |
| Weiblich                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 53/124<br>(42,7)                      | 7,16 [4,40;<br>NE]                            | 37/112<br>(33,0)      | 7,88 [4,70; NE]                               | 1,04 [0,67; 1,59],<br>0,8731                                                                                        |
| Die Zeit bis zur ersten Verschlechterung (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis) ist definiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem Zeitpunkt der erstmaligen Verschlechterung um mindestens 15% der Skalenbreite (15 Punkte) im Vergleich zu Baseline.<br>a: Kaplan-Meier-Schätzung<br>b: HR und 95%-KI aus unstratifiziertem Cox-Regression-Modell; p-Wert aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell<br><br>Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br>Datenschnitt: 19.07.2022 |                                       |                                               |                       |                                               |                                                                                                                     |

Für die EQ-5D VAS liegt eine potenzielle Effektmodifikation bezüglich des Geschlechts bei der Zeit bis zur ersten Verschlechterung (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis) vor. Für männliche Patienten zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab (HR [95%-KI]: 0,47 [0,30; 0,73], p=0,0008). Für weibliche Patienten lässt sich kein statistisch signifikanter Unterschied beobachten. Da beide Effekte in die gleiche Richtung zeigen ist die Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

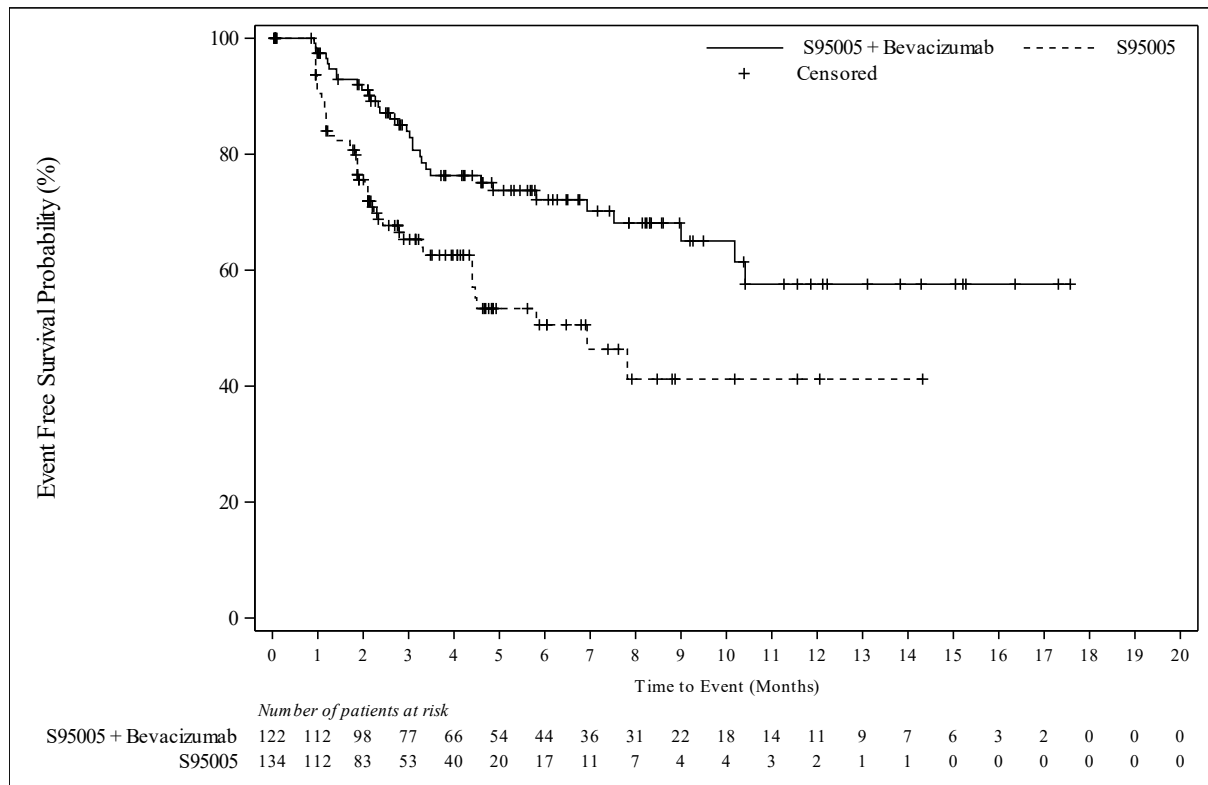


Abbildung 4-64: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur ersten klinisch relevanten Verschlechterung (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis) um mindestens 15 Punkte der EQ-5D VAS der Subgruppe Geschlecht (=Männlich) (FAS, Datenschnitt: 19.07.2022)  
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

#### 4.3.1.3.2.5 Morbidität: Krankheitssymptomatik (Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30) – RCT

Tabelle 4-52: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (ohne Tod als konkurrierendes Ergebnis) der Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

| Endpunkt<br>Subgruppenfaktor<br>Ausprägung | Trifluridin/Tipiracil<br>+Bevacizumab |                                               | Trifluridin/Tipiracil |                                               | Trifluridin/Tipiracil<br>+Bevacizumab<br><br>versus<br>Trifluridin/Tipiracil<br>HR [95%-KI],<br>p-Wert <sup>b</sup> |
|--------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                            | n/N (%)                               | Median in<br>Monaten <sup>a</sup><br>[95%-KI] | n/N (%)               | Median in<br>Monaten <sup>a</sup><br>[95%-KI] |                                                                                                                     |
| Übelkeit und Erbrechen                     |                                       |                                               |                       |                                               |                                                                                                                     |
| Geschlecht, p-Wert=0,0005                  |                                       |                                               |                       |                                               |                                                                                                                     |
| Männlich                                   | 19/122<br>(15,6)                      | 17,31 [17,31;<br>NE]                          | 40/134<br>(29,9)      | NE [7,46; NE]                                 | <b>0,32 [0,18; 0,57],<br/>&lt;0,0001</b>                                                                            |
| Weiblich                                   | 44/124<br>(35,5)                      | 11,43 [8,64;<br>NE]                           | 25/112<br>(22,3)      | NE [NE; NE]                                   | 1,14 [0,69; 1,88],<br>0,6164                                                                                        |

| Endpunkt<br>Subgruppenfaktor<br>Ausprägung                                                                                                                                                                                                                                                                        | Trifluridin/Tipiracil<br>+Bevacizumab |                                               | Trifluridin/Tipiracil |                                               | Trifluridin/Tipiracil<br>+Bevacizumab<br><br>versus<br>Trifluridin/Tipiracil<br>HR [95%-KI],<br>p-Wert <sup>b</sup> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | n/N (%)                               | Median in<br>Monaten <sup>a</sup><br>[95%-KI] | n/N (%)               | Median in<br>Monaten <sup>a</sup><br>[95%-KI] |                                                                                                                     |
| Schmerz                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                       |                                               |                       |                                               |                                                                                                                     |
| Geschlecht, p-Wert=0,0316                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                       |                                               |                       |                                               |                                                                                                                     |
| Männlich                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 34/122<br>(27,9)                      | NE [8,80; NE]                                 | 55/134<br>(41,0)      | 7,39 [4,40; 9,46]                             | 0,45 [0,29; 0,69],<br>0,0002                                                                                        |
| Weiblich                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 53/124<br>(42,7)                      | 11,07 [7,85;<br>13,14]                        | 42/112<br>(37,5)      | 6,57 [5,16; NE]                               | 0,74 [0,48; 1,14]<br>0,1695                                                                                         |
| Verstopfung                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                       |                                               |                       |                                               |                                                                                                                     |
| Geschlecht, p-Wert=0,0218                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                       |                                               |                       |                                               |                                                                                                                     |
| Männlich                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 32/122<br>(13,1)                      | NE [13,67;<br>NE]                             | 28/134<br>(20,9)      | NE [7,85; NE]                                 | 0,43 [0,23; 0,81],<br>0,0072                                                                                        |
| Weiblich                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 32/124<br>(25,8)                      | NE [13,21;<br>NE]                             | 19/112<br>(17,0)      | NE [10,64; NE]                                | 1,12 [0,63; 2,01],<br>0,6919                                                                                        |
| Die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis) ist definiert als das Intervall zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und der ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im Vergleich zu Baseline ohne eine spätere Verbesserung über diesen Schwellenwert hinaus. |                                       |                                               |                       |                                               |                                                                                                                     |
| a: Kaplan-Meier-Schätzung                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                       |                                               |                       |                                               |                                                                                                                     |
| b: HR und 95%-KI aus unstratifiziertem Cox-Regression-Modell; p-Wert aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell                                                                                                                                                                                         |                                       |                                               |                       |                                               |                                                                                                                     |
| Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.                                                                                                                                                                                                                                                            |                                       |                                               |                       |                                               |                                                                                                                     |
| Datenschnitt: 19.07.2022                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                       |                                               |                       |                                               |                                                                                                                     |

In der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 liegt eine potenzielle Effektmodifikation bezüglich des Geschlechts bei der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis) vor. Für männliche Patienten zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab (HR [95%-KI]: 0,32 [0,18; 0,57],  $p < 0,0001$ ). Für weibliche Patienten lässt sich kein statistisch signifikanter Unterschied beobachten. Da beide Effekte in die gleiche Richtung zeigen ist die Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

In der Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30 liegt eine potenzielle Effektmodifikation bezüglich des Geschlechts bei der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis) vor. Für männliche Patienten zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab (HR [95%-KI]: 0,45 [0,29; 0,69],  $p = 0,0002$ ). Für weibliche Patienten lässt sich kein statistisch signifikanter Unterschied beobachten. Da beide Effekte in die gleiche Richtung zeigen ist die Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

In der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 liegt eine potenzielle Effektmodifikation bezüglich des Geschlechts bei der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis) vor. Für männliche Patienten zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab (HR [95%-KI]: 0,43 [0,23; 0,81],  $p=0,0072$ ). Für weibliche Patienten lässt sich kein statistisch signifikanter Unterschied beobachten. Da beide Effekte in die gleiche Richtung zeigen ist die Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

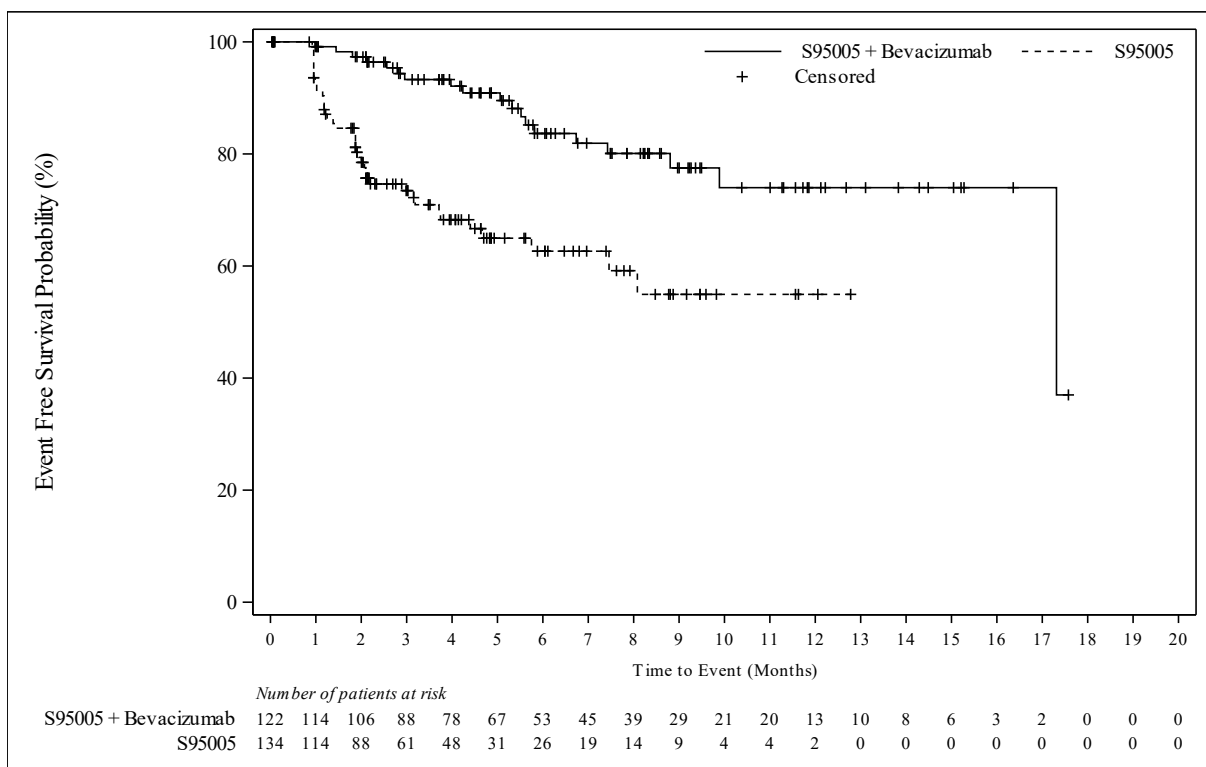


Abbildung 4-65: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung (ohne Tod als konkurrierendes Ergebnis) um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Übelkeit und Erbrechen des EORTC QLQ-C30 der Subgruppe Geschlecht (=Männlich) (FAS, Datenschnitt 19.07.2022)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

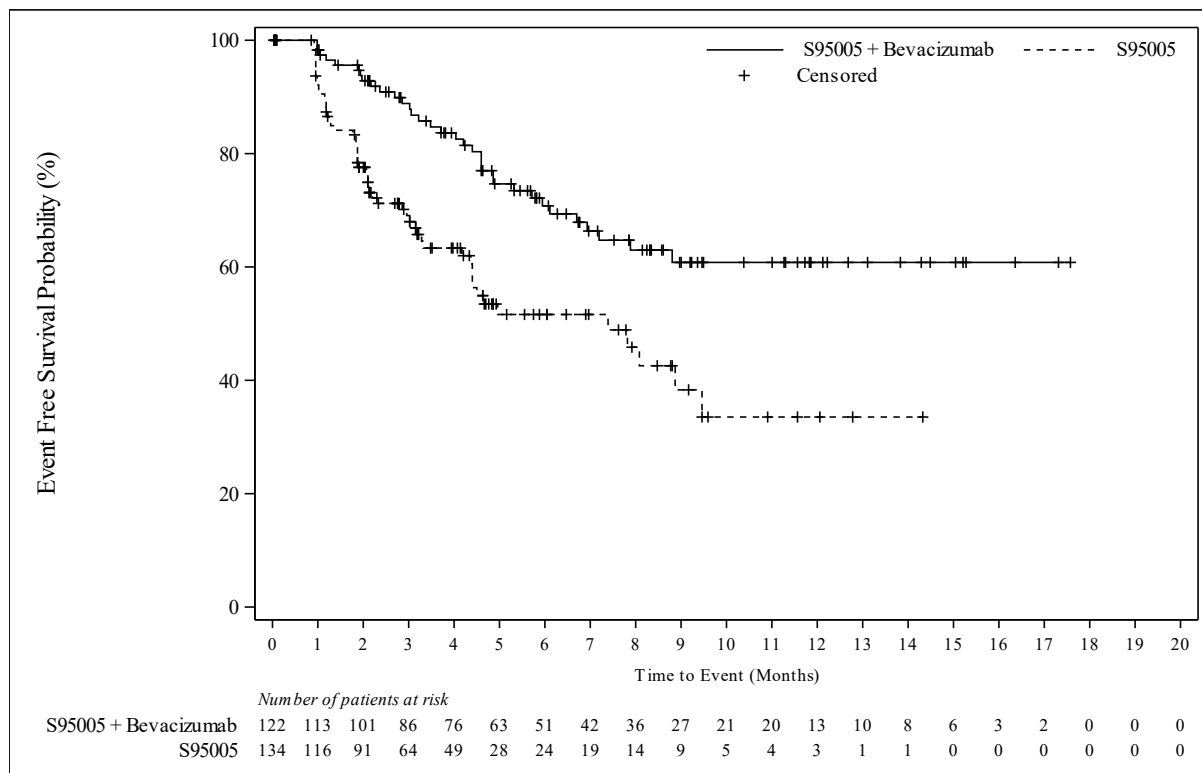


Abbildung 4-66 Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung (ohne Tod als konkurrierendes Ergebnis) um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Schmerz des EORTC QLQ-C30 der Subgruppe Geschlecht (=Männlich) (FAS, Datenschnitt 19.07.2022)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

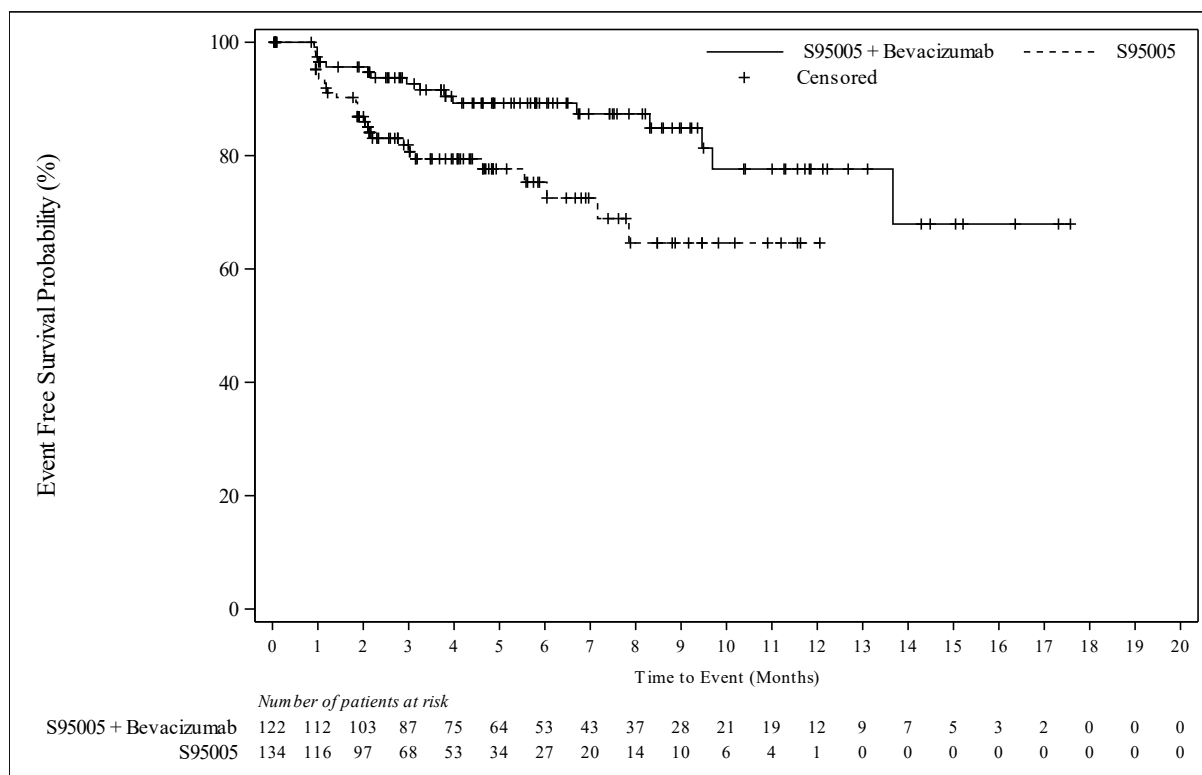


Abbildung 4-67 Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung (ohne Tod als konkurrierendes Ergebnis) um mindestens 10 Punkte der Symptomskala Verstopfung des EORTC QLQ-C30 der Subgruppe Geschlecht (=Männlich) (FAS, Datenschnitt 19.07.2022)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



Tabelle 4-53: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

| Endpunkt<br>Subgruppenfaktor<br>Ausprägung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Trifluridin/Tipiracil<br>+Bevacizumab |                                               | Trifluridin/Tipiracil |                                               | Trifluridin/Tipiracil<br>+Bevacizumab<br><br>versus<br>Trifluridin/Tipiracil<br>HR [95%-KI],<br>p-Wert <sup>b</sup> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | n/N (%)                               | Median in<br>Monaten <sup>a</sup><br>[95%-KI] | n/N (%)               | Median in<br>Monaten <sup>a</sup><br>[95%-KI] |                                                                                                                     |
| Diarrhö                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                       |                                               |                       |                                               |                                                                                                                     |
| Region, p-Wert=0,0343                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                       |                                               |                       |                                               |                                                                                                                     |
| Nordamerika                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 1/8<br>(12,5)                         | NE<br>[2,56; NE]                              | 5/8<br>(62,5)         | 3,09<br>[1,91; 4,66]                          | <b>0,11 [0,01; 0,93],<br/>0,0149</b>                                                                                |
| EU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 63/158<br>(39,9)                      | 8,97<br>[8,08; 11,30]                         | 87/157<br>(55,4)      | 4,70<br>[4,11; 5,19]                          | <b>0,36 [0,25; 0,51],<br/>&lt;0,0001</b>                                                                            |
| Rest der Welt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 44/80<br>(55,0)                       | 9,36<br>[7,42; 11,43]                         | 44/81<br>(54,3)       | 6,24<br>[4,89; 9,33]                          | <b>0,59 [0,39; 0,91],<br/>0,0147</b>                                                                                |
| Die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung ist definiert als das Intervall zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und dem Zeitpunkt der dauerhaften Verschlechterung oder Tod, je nachdem, was früher eintritt um mindestens 10 Punkte im Vergleich zu Baseline ohne eine spätere Verbesserung über diesen Schwellenwert hinaus.<br>a: Kaplan-Meier-Schätzung<br>b: HR und 95%-KI aus unstratifiziertem Cox-Regression-Modell; p-Wert aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell |                                       |                                               |                       |                                               |                                                                                                                     |
| Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br>Datenschnitt: 19.07.2022                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                       |                                               |                       |                                               |                                                                                                                     |

Für das Einzelsymptom Diarrhö des EORTC QLQ-C30 liegt eine potenzielle Effektmodifikation bezüglich der Region bei der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung vor. In allen drei Regionen (Nordamerika, EU, Rest der Welt) zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab. Da alle Effekte in die gleiche Richtung zeigen ist die Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

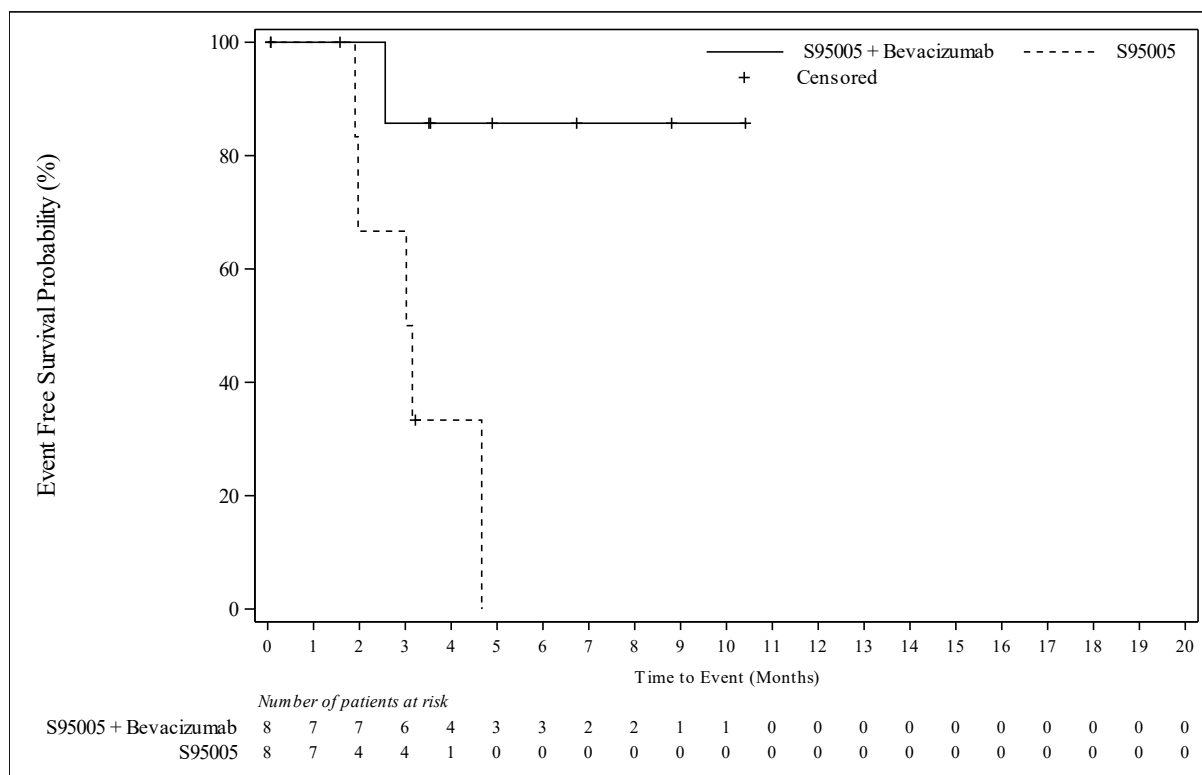


Abbildung 4-68: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Diarrhö des EORTC QLQ-C30 der Subgruppe Region (=Nordamerika) (FAS, Datenschnitt: 19.07.2022)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

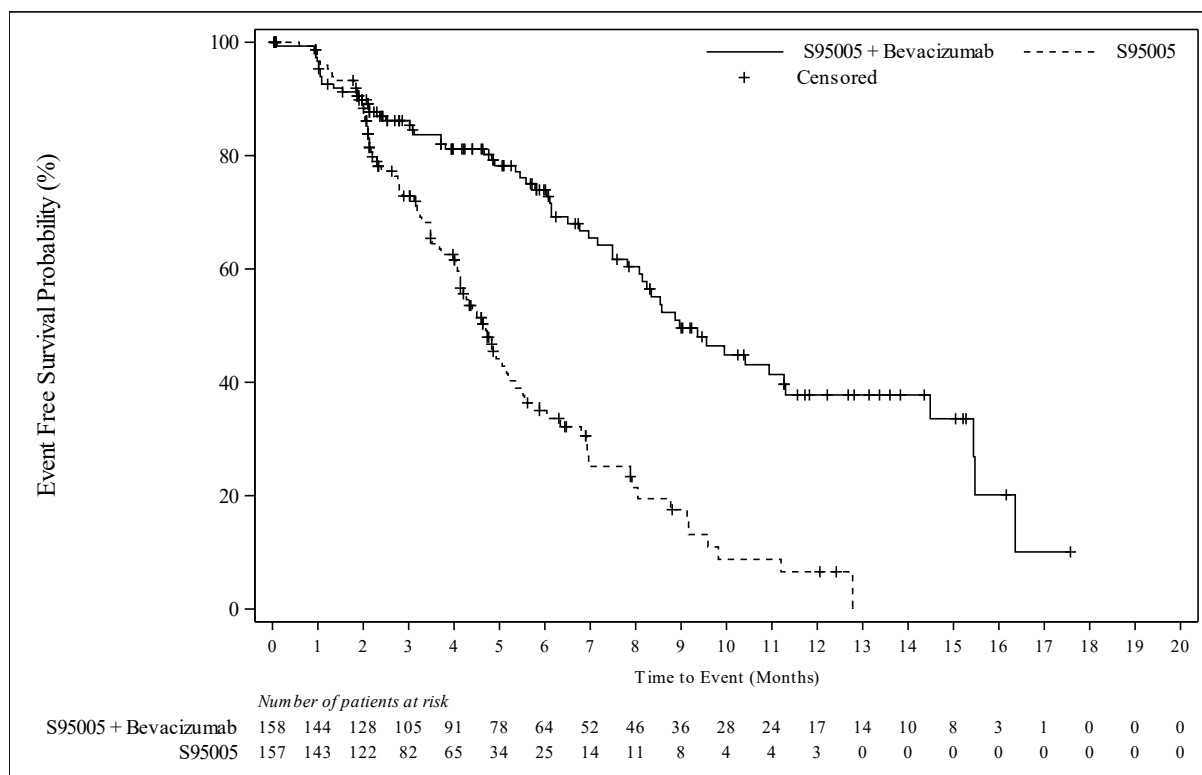


Abbildung 4-69: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Diarrhö des EORTC QLQ-C30 der Subgruppe Region (=EU) (FAS, Datenschnitt: 19.07.2022)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

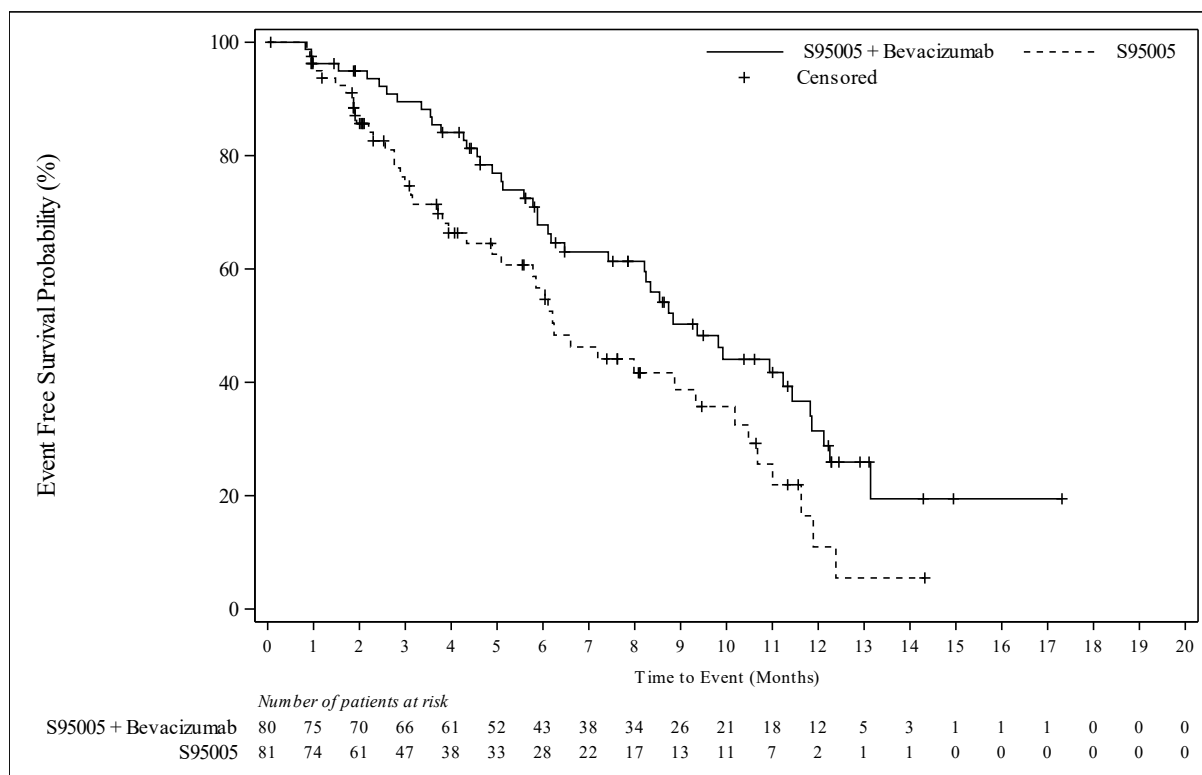


Abbildung 4-70: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte des Symptoms Diarrhö des EORTC QLQ-C30 der Subgruppe Region (=Rest der Welt) (FAS, Datenschnitt: 19.07.2022)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

#### 4.3.1.3.2.6 Gesundheitsbezogenen Lebensqualität: Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30

Tabelle 4-54: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (ohne Tod als konkurrierendes Ergebnis) der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

| Endpunkt<br>Subgruppenfaktor<br>Ausprägung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Trifluridin/Tipiracil<br>+Bevacizumab |                                               | Trifluridin/Tipiracil |                                               | Trifluridin/Tipiracil<br>+Bevacizumab versus<br>Trifluridin/Tipiracil<br>HR [95%-KI],<br>p-Wert <sup>b</sup> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | n/N (%)                               | Median in<br>Monaten <sup>a</sup><br>[95%-KI] | n/N (%)               | Median in<br>Monaten <sup>a</sup><br>[95%-KI] |                                                                                                              |
| Globaler Gesundheits-status                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                       |                                               |                       |                                               |                                                                                                              |
| Anzahl vorheriger Therapien, p-Wert=0,0214                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                       |                                               |                       |                                               |                                                                                                              |
| 1                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 6/11<br>(54,4)                        | 4,40 [0,95;<br>11,33]                         | 2/15<br>(13,3)        | NE [2,07; NE]                                 | 3,91 [0,78; 19,77],<br>0,0764                                                                                |
| ≥2                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 72/235<br>(30,6)                      | 14,29 [11,43;<br>NE]                          | 87/231<br>(37,7)      | 7,39 [5,78; 9,69]                             | <b>0,52 [0,37; 0,72],<br/>&lt;0,0001</b>                                                                     |
| Die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis) ist definiert als das Intervall zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und der ersten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte im Vergleich zu Baseline ohne eine spätere Verbesserung über diesen Schwellenwert hinaus.<br>a: Kaplan-Meier-Schätzung<br>b: HR und 95%-KI aus unstratifiziertem Cox-Regression-Modell; p-Wert aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell |                                       |                                               |                       |                                               |                                                                                                              |
| Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br>Datenschnitt: 19.07.2022                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                       |                                               |                       |                                               |                                                                                                              |

Für die Skala Globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 liegt eine potenzielle Effektmodifikation bezüglich der Anzahl vorheriger Therapien bei der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis) vor. Bei 2 oder mehr vorherigen Therapien zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab. Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte bei Patienten mit einer vorherigen Therapie nicht beobachtet werden. Da alle Effekte in die gleiche Richtung zeigen ist die Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

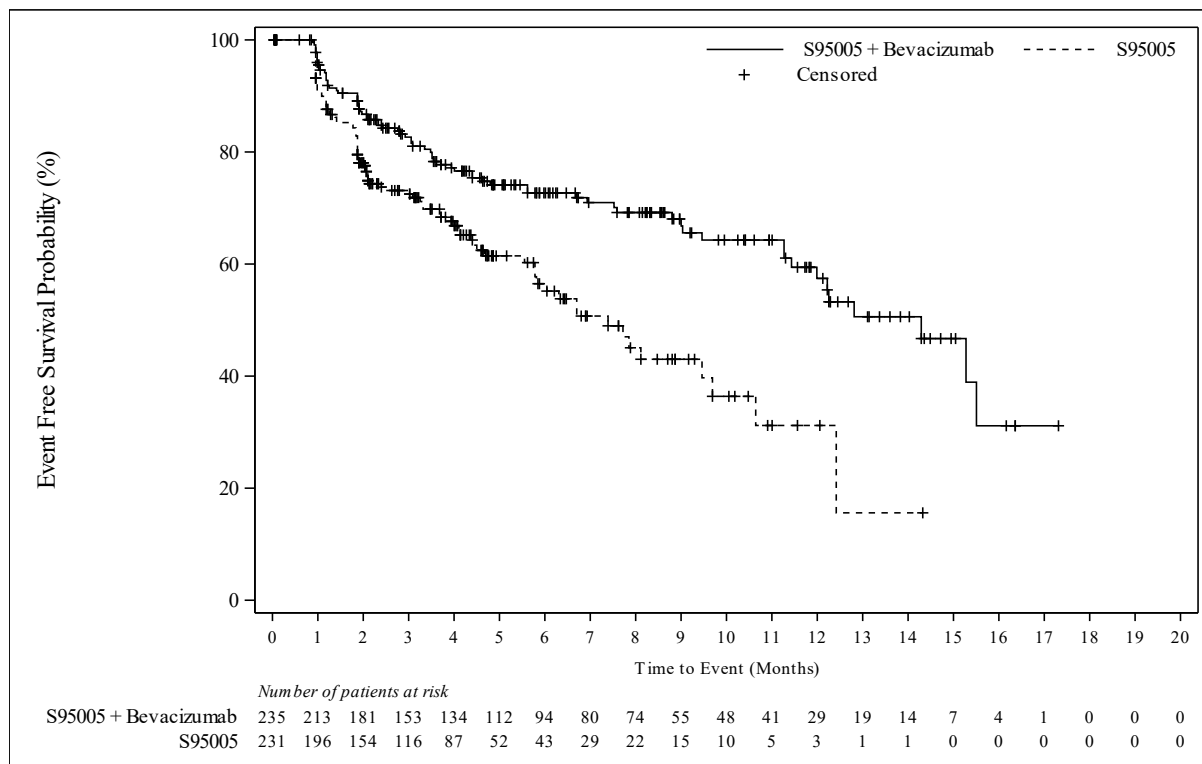


Abbildung 4-71: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung (ohne Tod als konkurrierendes Ergebnis) um mindestens 10 Punkte des Globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 der Subgruppe Anzahl vorheriger Therapien ( $\geq 2$ ) (FAS, Datenschnitt: 19.07.2022)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Tabelle 4-55: Subgruppenergebnisse für Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (FAS)

| Endpunkt<br>Subgruppenfaktor<br>Ausprägung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Trifluridin/Tipiracil<br>+Bevacizumab |                                               | Trifluridin/Tipiracil |                                               | Trifluridin/Tipiracil<br>+Bevacizumab versus<br>Trifluridin/Tipiracil<br>HR [95%-KI],<br>p-Wert <sup>b</sup> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | n/N (%)                               | Median in<br>Monaten <sup>a</sup><br>[95%-KI] | n/N (%)               | Median in<br>Monaten <sup>a</sup><br>[95%-KI] |                                                                                                              |
| Kognitive Funktion                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                       |                                               |                       |                                               |                                                                                                              |
| Region, p-Wert=0,0375                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                       |                                               |                       |                                               |                                                                                                              |
| Nordamerika                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 3/8<br>(37,5)                         | NE<br>[0,99; NE]                              | 5/8<br>(62,5)         | 3,15<br>[1,02; 4,66]                          | 0,37 [0,08; 1,67],<br>0,1840                                                                                 |
| EU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 64/158<br>(40,5)                      | 8,87<br>[6,96; 13,14]                         | 88/157<br>(56,1)      | 4,40<br>[3,52; 4,93]                          | <b>0,39 [0,28; 0,54],<br/>&lt;0,0001</b>                                                                     |
| Rest der Welt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | 50/80<br>(62,5)                       | 8,25<br>[5,88; 10,94]                         | 45/81<br>(55,6)       | 6,11<br>[3,81; 8,87]                          | <b>0,64 [0,42; 0,97],<br/>0,0356</b>                                                                         |
| Die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung ist definiert als das Intervall zwischen dem Zeitpunkt der Randomisierung und dem Zeitpunkt der dauerhaften Verschlechterung oder Tod, je nachdem, was früher eintritt um mindestens 10 Punkte im Vergleich zu Baseline ohne eine spätere Verbesserung über diesen Schwellenwert hinaus.<br>a: Kaplan-Meier-Schätzung<br>b: HR und 95%-KI aus unstratifiziertem Cox-Regression-Modell; p-Wert aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell |                                       |                                               |                       |                                               |                                                                                                              |
| Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br>Datenschnitt: 19.07.2022                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                       |                                               |                       |                                               |                                                                                                              |

Für die Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 liegt eine potenzielle Effektmodifikation bezüglich der Region bei der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung vor. In der EU und dem Rest der Welt (ohne Nordamerika und EU) zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zugunsten der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab. Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte bei Patienten in Nordamerika nicht beobachtet werden. Da alle Effekte in die gleiche Richtung zeigen ist die Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

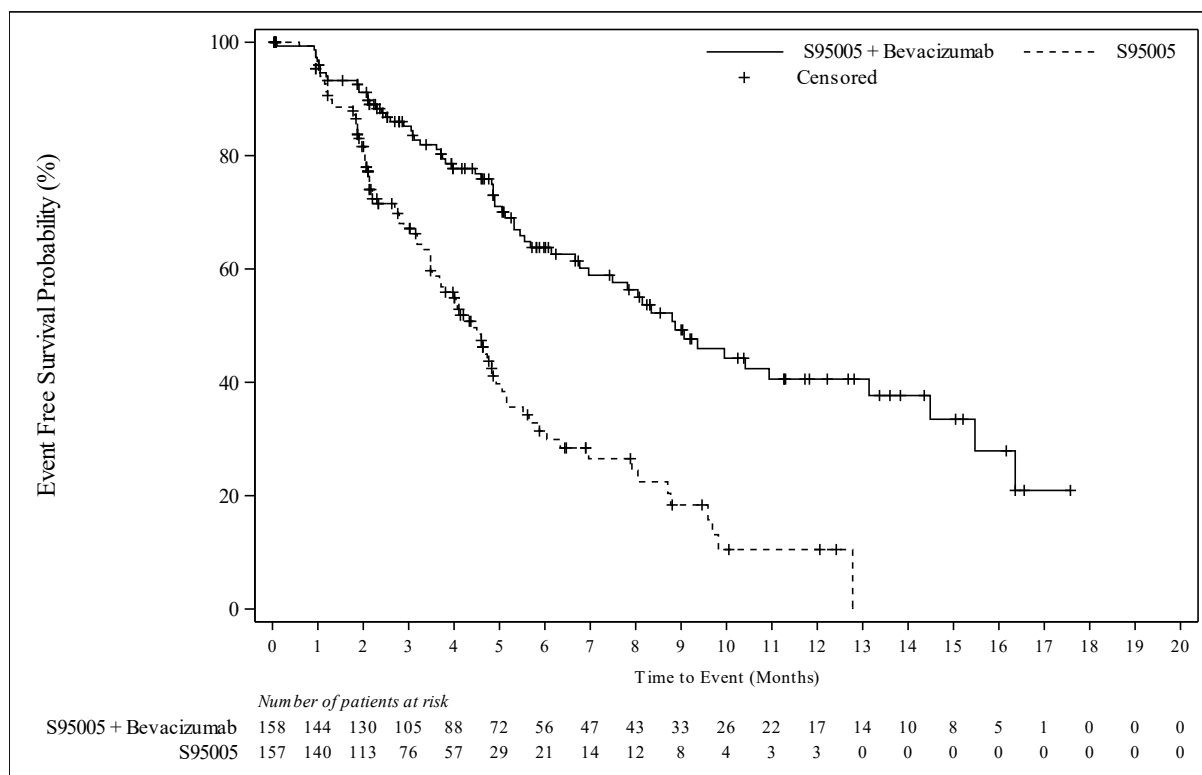


Abbildung 4-72: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 der Subgruppe Region (=EU) (FAS, Datenschnitt: 19.07.2022)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.



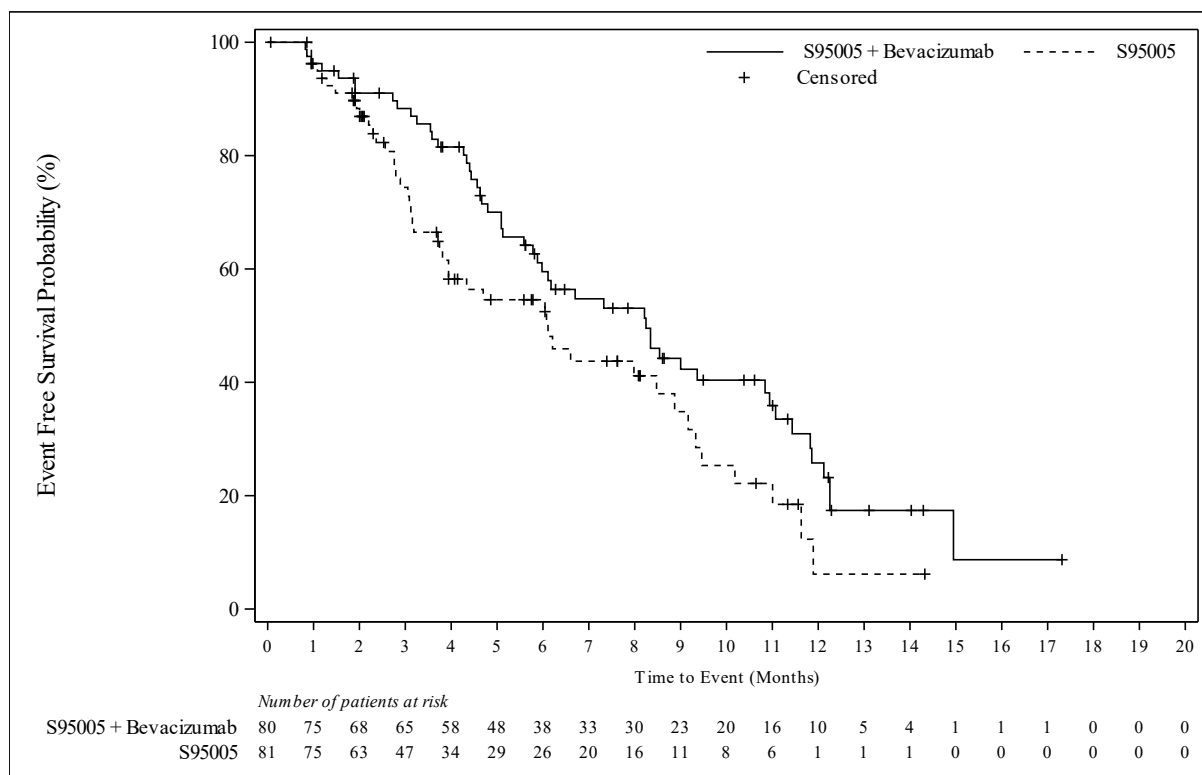


Abbildung 4-73: Kaplan-Meier-Plot für Zeit bis zur dauerhaften klinisch relevanten Verschlechterung um mindestens 10 Punkte der Funktionsskala Kognitive Funktion des EORTC QLQ-C30 der Subgruppe Region (=Rest der Welt) (FAS, Datenschnitt: 19.07.2022)  
Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

**4.3.1.3.2.7 Nebenwirkungen: Unerwünschte Ereignisse – Subgruppen**

Tabelle 4-56: Subgruppenergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (SAS)

| Endpunkt<br>Subgruppenfaktor<br>Ausprägung                                                                                                             | Trifluridin/Tipiracil<br>+Bevacizumab |                                               | Trifluridin/Tipiracil |                                               | Trifluridin/Tipiracil<br>+Bevacizumab versus<br>Trifluridin/Tipiracil<br>HR [95%-KI],<br>p-Wert <sup>b</sup> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                        | n/N (%)                               | Median in<br>Monaten <sup>a</sup><br>[95%-KI] | n/N (%)               | Median in<br>Monaten <sup>a</sup><br>[95%-KI] |                                                                                                              |
| Schwere UE mit CTCAE ≥ 3                                                                                                                               |                                       |                                               |                       |                                               |                                                                                                              |
| ECOG-PS (Baseline), p-Wert=0,0253                                                                                                                      |                                       |                                               |                       |                                               |                                                                                                              |
| 0                                                                                                                                                      | 79/119<br>(66,4)                      | 2,79<br>[1,91; 4,63]                          | 60/106<br>(56,6)      | 2,79<br>[2,04; 3,91]                          | 0,99 [0,70; 1,40],<br>0,9356                                                                                 |
| ≥ 1                                                                                                                                                    | 75/127<br>(59,1)                      | 3,65<br>[2,37; 4,76]                          | 96/140<br>(68,6)      | 1,91<br>[1,71; 2,56]                          | <b>0,58 [0,42; 0,79],<br/>0,0005</b>                                                                         |
| a: Kaplan-Meier-Schätzung<br>b: HR und 95%-KI aus unstratifiziertem Cox-Regression-Modell; p-Wert aus unstratifiziertem Cox-Proportional-Hazard-Modell |                                       |                                               |                       |                                               |                                                                                                              |
| Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.<br>Datenschnitt: 19.07.2022                                                                     |                                       |                                               |                       |                                               |                                                                                                              |

Bei den schweren unerwünschten Ereignissen mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  zeigte sich eine potenzielle Effektmodifikation bezüglich des ECOG-PS zu Baseline. Bei Patienten mit ECOG-PS  $\geq 1$  liegt ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zugunsten der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab vor, der bei Patienten mit ECOG-PS 0 nicht zu beobachten war. Da beide Effekte in die gleiche Richtung zeigen ist die Effektmodifikation nicht fazitrelevant.

Bei den weiteren Endpunkten der unerwünschten Ereignisse lagen keine statistisch signifikanten Interaktionsterme vor.

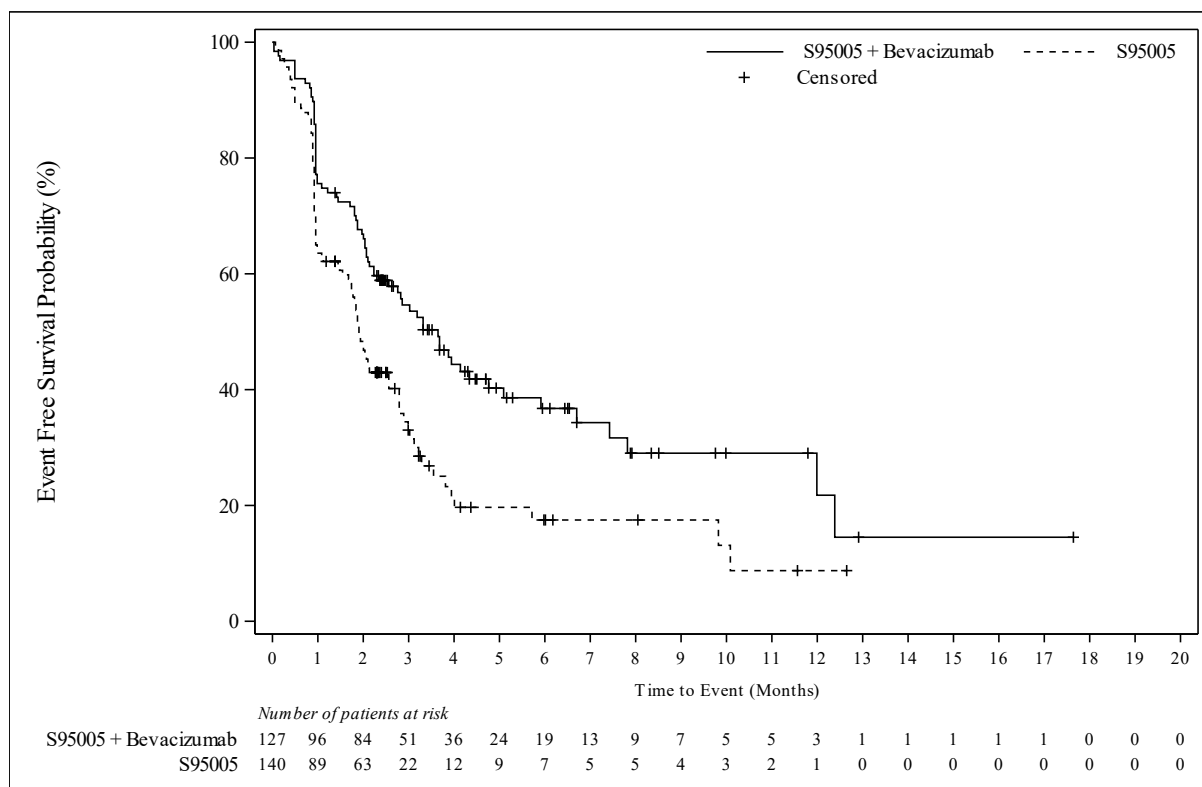


Abbildung 4-74: Kaplan-Meier-Plot für schwere UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  für die Subgruppe ECOG-PS (Baseline) (ECOG-PS  $\geq 1$ ) (SAS, Datenschnitt 19.07.2022)

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

#### 4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

##### **SUNLIGHT**

An open-label, randomised, phase III study comparing trifluridine/tipiracil in combination with bevacizumab to trifluridine/tipiracil monotherapy in patients with refractory metastatic colorectal cancer (SUNLIGHT study)

- Studienbericht (Institut de Recherches Internationales Servier (I.R.I.S.) & Taiho Oncology Inc. (TOI), 2022)
- Studienregistereinträge (EU-Clinical Trials Register (EU-CTR), 2020; WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP), 2020; WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP), 2021; ClinicalTrials.gov, 2023; WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP), 2023)
- Publikationen (Tabernero et al., 2021; Prager et al., 2023)

## 4.3.2 Weitere Unterlagen

### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

#### 4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-57: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

| Studie     | <Mortalität> | <Gesundheits-<br>bezogene<br>Lebensqualität> | <Endpunkt> | <Endpunkt> | <Endpunkt> |
|------------|--------------|----------------------------------------------|------------|------------|------------|
| <Studie 1> | nein         | ja                                           | ja         | ja         | nein       |
|            |              |                                              |            |            |            |
|            |              |                                              |            |            |            |

##### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-58: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

| Anzahl Studien | Studie     | Intervention | <Vergleichs-<br>therapie 1> | <Vergleichs-<br>therapie 2> | <Vergleichs-<br>therapie 3> |
|----------------|------------|--------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| 1              | <Studie 1> | •            |                             | •                           | •                           |
| 2              | <Studie 2> | •            |                             | •                           |                             |
|                | <Studie 3> | •            |                             | •                           |                             |
| 1              | <Studie 4> |              | •                           | •                           | •                           |
| etc.           | etc.       | etc.         | etc.                        |                             |                             |

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-59: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

| Studie     | Operationalisierung |
|------------|---------------------|
| <Studie 1> |                     |
|            |                     |

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-60: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT für indirekte Vergleiche

| Studie     | Verzerrungspotenzial auf Studienebene | Verblindung Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte | Verzerrungspotenzial Endpunkt |
|------------|---------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------|-------------------------------|
| <Studie 1> | <hoch / niedrig>                      | <ja / nein / unklar>        | <ja / nein / unklar>                | <ja / nein / unklar>                  | <ja / nein>             | <hoch / niedrig>              |
|            |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |
|            |                                       |                             |                                     |                                       |                         |                               |

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-61: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

| Studie     | Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1) |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <Studie 1> |                                                                                                        |
|            |                                                                                                        |
|            |                                                                                                        |

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:*

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

*Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.



**4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Nicht zutreffend.

**4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend.

**4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien**

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

**4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie*

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

*Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.*

*Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

*Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.*

Tabelle 4-62: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

| Studie     | Zeitliche Parallelität der Gruppen | Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren | Verblindung          |                      | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Keine sonstigen Aspekte |
|------------|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------|---------------------------------------|-------------------------|
|            |                                    |                                                                                                  | Patient              | Behandelnde Personen |                                       |                         |
| <Studie 1> | <ja / nein / unklar>               | <ja / nein / unklar>                                                                             | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar> | <ja / nein / unklar>                  | <ja / nein>             |
|            |                                    |                                                                                                  |                      |                      |                                       |                         |

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-63: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

| Studie     | <Mortalität> | <Gesundheits-<br>bezogene<br>Lebensqualität> | <Endpunkt> | <Endpunkt> | <Endpunkt> |
|------------|--------------|----------------------------------------------|------------|------------|------------|
| <Studie 1> | nein         | ja                                           | ja         | ja         | nein       |
|            |              |                                              |            |            |            |
|            |              |                                              |            |            |            |

##### 4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-64: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

| Studie     | Operationalisierung |
|------------|---------------------|
| <Studie 1> |                     |
|            |                     |

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-65: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

| Studie     | Verblindung<br>Endpunkterheber | Adäquate Umsetzung<br>des ITT-Prinzips | Ergebnisunabhängige<br>Berichterstattung | Keine sonstigen<br>Aspekte |
|------------|--------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------|
| <Studie 1> | <ja / nein / unklar>           | <ja / nein / unklar>                   | <ja / nein / unklar>                     | <ja / nein>                |
|            |                                |                                        |                                          |                            |
|            |                                |                                        |                                          |                            |

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.*

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

**4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen**

*Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.*

*Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

**Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend.

**4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen**

*Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-66: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

| Studie     | <Mortalität> | <Gesundheits-<br>bezogene<br>Lebensqualität> | <Endpunkt> | <Endpunkt> | <Endpunkt> |
|------------|--------------|----------------------------------------------|------------|------------|------------|
| <Studie 1> | nein         | ja                                           | ja         | ja         | nein       |
|            |              |                                              |            |            |            |
|            |              |                                              |            |            |            |

**4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-67: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

| Studie     | Operationalisierung |
|------------|---------------------|
| <Studie 1> |                     |
|            |                     |

*Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind,*

*gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.*

Nicht zutreffend.

*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### **4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.*

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen**

*Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).*

Nicht zutreffend.

#### 4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

##### 4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

*Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

In einer bibliografischen Literaturrecherche und einer systematischen Suche in Studienregistern zu Trifluridin/Tipiracil wurde eine für die Nutzenbewertung relevante Studie identifiziert: die internationale Phase-III-Studie SUNLIGHT.

Die Studie SUNLIGHT ist eine randomisierte, kontrollierte, multizentrische, internationale, offene Studie, deren Methodik internationalen Standards evidenzbasierter Medizin entspricht. Nach Verfahrensordnung des G-BA (2. Kapitel, 3. Abschnitt, § 11 Klassifizierung und Bewertung von Unterlagen) handelt es sich somit bei dieser Studie um einen Nachweis des Evidenzlevels Ib. Die Studie beinhaltet einen direkten Vergleich von Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab mit der zVT Trifluridin/Tipiracil. Aufgrund des offenen Studiendesigns waren weder Patienten noch behandelnde Personen verblindet, was jedoch keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial auf Studienebene hat. Ein möglicher Einfluss auf das Verzerrungspotenzial wurde auf Endpunktebene für die patientenberichteten Fragebögen berücksichtigt. Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren wurden nicht identifiziert. Das Verzerrungspotenzial wird daher auf Studienebene als niedrig eingeschätzt. Auf Endpunktebene wird das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Tumoransprechen (ORR, DCR) und unerwünschte Ereignisse als niedrig bewertet. Für die Endpunkte Gesundheitszustand (EQ-5D VAS), Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30: Symptomskalen und Einzelsymptome) sowie gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30: Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus) wird das Verzerrungspotenzial aufgrund des offenen Studiendesigns als hoch bewertet. Alle im vorliegenden Dossier dargestellten Endpunkte sind in ihren Operationalisierungen valide und patientenrelevant (siehe Abschnitt 4.2.5.2).

Alle Wirksamkeitsendpunkte wurden basierend auf dem FAS gemäß ITT-Prinzip ausgewertet. Das FAS umfasst alle randomisierten Patienten, unabhängig davon, welche Behandlung die Patienten tatsächlich erhielten. Die Analyse der unerwünschten Ereignisse basiert auf dem SAS. Das SAS umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhielten. In der Studie SUNLIGHT waren das FAS und das SAS identisch.

Im Hinblick auf die Evidenzstufe, Studienqualität und Validität der Endpunkte besitzen die erbrachten Nachweise zum Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab im direkten Vergleich zu Trifluridin/Tipiracil anhand der präsentierten Studie SUNLIGHT somit grundsätzlich eine hohe Validität und Aussagekraft. Für Endpunkte mit niedrigem Verzerrungspotenzial und im Falle statistisch signifikanter und klinisch relevanter Ergebnisse lässt dies die Ableitung von Hinweisen zu, im Falle von Endpunkten mit hohem



Verzerrungspotenzial werden Anhaltspunkte abgeleitet (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2022).

#### **4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß**

*Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.*

*Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.*

*Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):*

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

*Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.*

Das KRK ist in Deutschland die zweithäufigste Krebsform bei Frauen und die dritthäufigste Krebsform bei Männern. Jährlich versterben in Deutschland ca. 25.000 Patienten an den Folgen des Darmkrebses (Robert Koch-Institut (RKI), 2021). Viele Karzinome werden erst in einem relativ späten Stadium diagnostiziert, ca. 20% sogar erst im weit fortgeschrittenen Stadium IV, in dem sich bereits Fernmetastasen gebildet haben (Robert Koch-Institut (RKI), 2021). Die Mehrheit der Patienten im metastasierten Krankheitsstadium kommt für eine potenziell kurative Resektion nicht in Frage, so dass hier die Therapie eine palliative Zielsetzung verfolgt (DGHO, 2022a; DGHO, 2022b).

In der palliativen Behandlungssituation sind neben zielgerichteten Therapien verschiedene Kombinations-Chemotherapie-Regime verfügbar. Mit diesen werden im Behandlungsalltag eher jüngere Patienten behandelt: Bei den Patienten, die eine Drittlinientherapie beginnen, liegt das mediane Alter gemäß den Ergebnissen einer Analyse von Krankenkassendaten durch die WIG2 GmbH im deutschen Versorgungsalltag bei etwa 67 Jahren (WIG2 GmbH, 2020), während das mediane Erkrankungsalter bei über 70 Jahren liegt (Robert Koch-Institut (RKI), 2021). Die Studie SUNLIGHT, in der die Patienten etwa ein durchschnittliches Alter von 62-64 Jahren aufwiesen, repräsentiert damit den deutschen Versorgungsalltag adäquat (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1). Wie auch in anderen onkologischen Indikationen üblich, werden bereits in früheren Therapielinien eingesetzte antineoplastische Substanzen nach einem Progress als weitere Therapie versuchsweise eingesetzt. Wie aber auch von der deutschen S3-Leitlinie bestätigt, beruhen diese Re-„challenges“ nicht auf klinischer Evidenz (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019a). Als einzige bei Patienten, die bereits mit zwei verfügbaren Therapien behandelt wurden, zugelassene und wirksame Therapie steht seit 2016 Trifluridin/Tipiracil zur Verfügung.

Trifluridin ist der antineoplastische Wirkstoff des Kombinationspräparats und wird bei der Zellteilung anstelle des Nukleosids Thymidin in die DNA eingebaut. Der Wirkmechanismus von Trifluridin/Tipiracil unterscheidet sich damit von konventionellen Uracil-basierten Fluoropyrimidinen. Dies erklärt die Wirksamkeit von Trifluridin/Tipiracil bei Patienten, bei denen beispielsweise 5-Fluorouracil nicht mehr wirksam ist. Tipiracil hemmt den Abbau von Trifluridin und erhält damit die therapeutisch wirksame Konzentration von Trifluridin aufrecht.

Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) ist seit dem 25.04.2016 zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mKRK, die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen (Servier Deutschland GmbH, 2023). Trifluridin/Tipiracil wird von den aktuellen deutschen Leitlinien für Patienten empfohlen, welche alle verfügbaren Therapien durchlaufen haben, oder für diese nicht geeignet waren, und zählt mittlerweile in der Indikation mKRK zum Therapiestandard (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019a; DGHO, 2022a; DGHO, 2022b). Trifluridin/Tipiracil konnte im Rahmen der frühen Nutzenbewertung für diese Patienten ohne evidenzbasierte Therapieoptionen eine zuvor nicht erreichte Überlebenszeitverlängerung zeigen. Im Behandlungsalltag ist Trifluridin/Tipiracil als Standardtherapie etabliert.

Seit dem 03.09.2019 ist Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) auch zugelassen als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, die bereits mit mindestens zwei systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt worden sind (Servier Deutschland GmbH, 2023).

Im Anwendungsgebiet des vorliegenden Dossiers wird Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) als Kombinationstherapie mit Bevacizumab angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mKRK, die zuvor bereits zwei Krebstherapien erhalten haben. Aufgrund der

Tatsache, dass sich die Monotherapie mit Trifluridin/Tipiracil als Standardtherapie bei diesen Patienten etabliert hat, vergab der G-BA Trifluridin/Tipiracil als zVT (Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023a).

### **Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab gegenüber Trifluridin/Tipiracil**

Zur Quantifizierung des Zusatznutzens von Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab gegenüber der zVT Trifluridin/Tipiracil wird die direkt vergleichende Studie SUNLIGHT herangezogen. Die Studie SUNLIGHT ist eine randomisierte, kontrollierte, offene, internationale Phase-III-Studie, welche die Wirksamkeit, Sicherheit und gesundheitsbezogene Lebensqualität von Trifluridin/Tipiracil in Kombination mit Bevacizumab gegenüber der Monotherapie mit Trifluridin/Tipiracil bei refraktären Patienten mit mKRK untersucht. Die Studie SUNLIGHT ist die erste Phase-III RCT, die bei mKRK-Patienten durchgeführt wurde, die zuvor größtenteils bereits zwei Krebstherapien erhalten haben, und sich gegen einen aktiven Komparator vergleicht.

Die Zielpopulation des vorliegenden Anwendungsgebietes entsprechend Fachinformation umfasst erwachsene Patienten mit mKRK, die zuvor bereits zwei Krebstherapien erhalten haben. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und/oder Anti-EGFR-Substanzen (Servier Deutschland GmbH, 2023). In die Studie SUNLIGHT konnten aufgrund der Einschlusskriterien auch Patienten mit nur einer Vortherapie eingeschlossen werden; zusätzlich waren auch Patienten mit mehr als zwei Vortherapien in die Studie eingeschlossen worden. Rund 89% der eingeschlossenen Patienten erfüllen allerdings die Kriterien der Zulassungspopulation. Da somit über 80% der eingeschlossenen Patienten die vorliegende Fragestellung abbilden, wird die Gesamtpopulation (FAS) der Studie SUNLIGHT für die Bewertung herangezogen (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Im Folgenden werden die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen von Trifluridin/Tipiracil in Kombination mit Bevacizumab basierend auf der Studie SUNLIGHT auf Endpunktebene zusammengefasst und die sich ergebenden Schlussfolgerungen für das Ausmaß des Zusatznutzens gegenüber der zVT Trifluridin/Tipiracil gemäß AM-NutzenV erläutert. Der Zusatznutzen wird entsprechend der IQWiG-Methodik quantifiziert (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2022). Eine tabellarische Übersicht der Ergebnisse zur Gesamtpopulation und die Ableitung des Zusatznutzens entsprechend dem Vorgehen in den Allgemeinen Methoden des IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2022) befinden sich in Tabelle 4-68.

Tabelle 4-68: Ausmaß des Zusatznutzens von Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab gegenüber Trifluridin/Tipiracil auf Endpunktebene (ITT-Population)

| Endpunkt                                                                                                                                                   | Patienten mit Ereignis<br>n/N (%)         |                                         | Effektschätzer:<br>Trifluridin/Tipiracil<br>+Bevacizumab<br>versus<br>Trifluridin/Tipiracil<br>[95%-KI]<br>p-Wert | Wahrscheinlichkeit<br>und Ausmaß des<br>Zusatznutzens           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                            | Median in Monaten [95%-KI] <sup>a</sup>   |                                         |                                                                                                                   |                                                                 |
|                                                                                                                                                            | Trifluridin/Tipiracil<br>+Bevacizumab     | Trifluridin/Tipiracil                   |                                                                                                                   |                                                                 |
| Mortalität                                                                                                                                                 |                                           |                                         |                                                                                                                   |                                                                 |
| OS                                                                                                                                                         | 148/246 (60,2)<br>10,78<br>[9,36; 11,83]  | 183/246 (74,4)<br>7,46<br>[6,34; 8,57]  | HR:<br>0,61 [0,49; 0,77],<br><0,0001                                                                              | Hinweis auf einen<br><b>erheblichen</b><br>Zusatznutzen         |
| OS (mFAS <sup>c</sup> )                                                                                                                                    | 131/222 (59,01)<br>10,84<br>[9,56; 12,12] | 161/215 (74,88)<br>7,49<br>[6,34; 8,77] | HR:<br>0,61 [0,48; 0,77],<br><0,0001                                                                              |                                                                 |
| Mortalität/Morbidität                                                                                                                                      |                                           |                                         |                                                                                                                   |                                                                 |
| PFS (Prüfarzt)                                                                                                                                             | 206/246 (83,7)<br>5,55<br>[4,50; 5,88]    | 236/246 (95,9)<br>2,40<br>[2,07; 3,22]  | HR:<br>0,44 [0,36; 0,54],<br><0,0001                                                                              | Hinweis auf einen<br><b>erheblichen</b><br>Zusatznutzen         |
| Morbidität                                                                                                                                                 |                                           |                                         |                                                                                                                   |                                                                 |
| Tumoransprechen:<br>ORR                                                                                                                                    | 15/246 (6,1)                              | 3/246 (1,2)                             | RR:<br>5,00<br>[1,47; 17,05]                                                                                      | Hinweis auf einen<br><b>erheblichen</b><br>Zusatznutzen         |
| Tumoransprechen:<br>DCR                                                                                                                                    | 171/246 (69,5)                            | 103/246 (41,9)                          | RR:<br>1,66<br>[1,40; 1,97]                                                                                       |                                                                 |
| Gesundheitszustand (EQ-5D VAS); Zeit bis zur ersten Verschlechterung <sup>b</sup> um mindestens 15 Punkte                                                  |                                           |                                         |                                                                                                                   |                                                                 |
| EQ-5D VAS<br>(ohne Tod als<br>konkurrierendes<br>Ereignis)                                                                                                 | 85/246 (34,6)<br>NE<br>[8,08; NE]         | 87/246 (35,4)<br>7,82<br>[4,50; NE]     | HR:<br>0,70 [0,51; 0,95],<br>0,0227                                                                               | Kein Zusatznutzen                                               |
| EQ-5D VAS                                                                                                                                                  | 133/246 (54,1)<br>6,11<br>[4,86; 8,15]    | 154/246 (62,6)<br>3,91<br>[3,19; 4,40]  | HR:<br>0,51 [0,40; 0,65],<br><0,0001                                                                              | Anhaltspunkt für<br>einen <b>beträchtlichen</b><br>Zusatznutzen |
| Krankheitssymptomatik (Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30); Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung <sup>b</sup> um mindestens 10 Punkte |                                           |                                         |                                                                                                                   |                                                                 |
| Fatigue (ohne Tod<br>als<br>konkurrierendes<br>Ereignis)                                                                                                   | 97/246 (39,4)<br>11,27<br>[8,08; 16,36]   | 110/246 (44,7)<br>4,70<br>[4,20; 7,88]  | HR:<br>0,61 [0,46; 0,81],<br>0,0006                                                                               | Anhaltspunkt für<br>einen <b>geringen</b><br>Zusatznutzen       |
| Fatigue                                                                                                                                                    | 140/246 (56,9)<br>6,70<br>[5,26; 8,34]    | 164/246 (66,7)<br>3,71<br>[3,19; 4,27]  | HR:<br>0,53 [0,42; 0,67],<br><0,0001                                                                              | Anhaltspunkt für<br>einen <b>beträchtlichen</b><br>Zusatznutzen |

| Endpunkt                                                       | Patienten mit Ereignis<br>n/N (%)        |                                        | Effektschätzer:<br>Trifluridin/Tipiracil<br>+Bevacizumab<br>versus<br>Trifluridin/Tipiracil<br>[95%-KI]<br>p-Wert | Wahrscheinlichkeit<br>und Ausmaß des<br>Zusatznutzens     |
|----------------------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
|                                                                | Trifluridin/Tipiracil<br>+Bevacizumab    | Trifluridin/Tipiracil                  |                                                                                                                   |                                                           |
| Übelkeit und Erbrechen (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis) | 63/246 (25,6)<br>17,31<br>[12,25; NE]    | 65/246 (26,4)<br>NE<br>[8,08; NE]      | HR:<br>0,61 [0,42; 0,88],<br>0,0081                                                                               | Anhaltspunkt für einen <b>geringen</b> Zusatznutzen       |
| Übelkeit und Erbrechen                                         | 123/246 (50,0)<br>8,34<br>[7,06; 9,46]   | 141/246 (57,3)<br>4,73<br>[3,81; 6,04] | HR:<br>0,46 [0,36; 0,60],<br><0,0001                                                                              | Anhaltspunkt für einen <b>beträchtlichen</b> Zusatznutzen |
| Schmerz (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis)                | 87/246 (35,4)<br>12,29<br>[9,86; 14,03]  | 97/246 (39,4)<br>6,57<br>[4,66; 8,80]  | HR:<br>0,59 [0,43; 0,80],<br>0,0006                                                                               | Anhaltspunkt für einen <b>geringen</b> Zusatznutzen       |
| Schmerz                                                        | 136/246 (55,3)<br>7,16<br>[5,98; 8,84]   | 166/246 (67,5)<br>4,14<br>[3,19; 4,66] | HR:<br>0,47 [0,37; 0,60],<br><0,0001                                                                              | Anhaltspunkt für einen <b>beträchtlichen</b> Zusatznutzen |
| Dyspnoe (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis)                | 41/246 (16,7)<br>17,31<br>[17,31; NE]    | 60/246 (24,4)<br>12,42<br>[9,17; NE]   | HR:<br>0,42 [0,28; 0,64],<br><0,0001                                                                              | Anhaltspunkt für einen <b>beträchtlichen</b> Zusatznutzen |
| Dyspnoe                                                        | 103/246 (41,9)<br>8,97<br>[8,15; 10,94]  | 139/246 (56,5)<br>5,16<br>[4,27; 6,24] | HR:<br>0,41 [0,31; 0,54],<br><0,0001                                                                              | Anhaltspunkt für einen <b>beträchtlichen</b> Zusatznutzen |
| Schlaflosigkeit (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis)        | 46/246 (18,7)<br>17,58<br>[13,21; 17,58] | 55/246 (22,4)<br>12,42<br>[12,42; NE]  | HR:<br>0,51 [0,34; 0,78],<br>0,0016                                                                               | Anhaltspunkt für einen <b>beträchtlichen</b> Zusatznutzen |
| Schlaflosigkeit                                                | 109/246 (44,3)<br>9,00<br>[8,34; 11,30]  | 134/246 (54,5)<br>5,06<br>[4,07; 6,24] | HR:<br>0,42 [0,32; 0,55],<br><0,0001                                                                              | Anhaltspunkt für einen <b>beträchtlichen</b> Zusatznutzen |
| Appetitlosigkeit (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis)       | 83/246 (33,7)<br>12,65<br>[11,10; NE]    | 77/246 (31,3)<br>NE<br>[6,47; NE]      | HR:<br>0,76 [0,55; 1,05],<br>0,0911                                                                               | Kein Zusatznutzen                                         |
| Appetitlosigkeit                                               | 129/246 (52,4)<br>7,42<br>[5,88; 9,46]   | 148/246 (60,2)<br>4,40<br>[3,71; 4,93] | HR:<br>0,51 [0,39; 0,65],<br><0,0001                                                                              | Anhaltspunkt für einen <b>beträchtlichen</b> Zusatznutzen |
| Verstopfung (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis)            | 48/246 (19,5)<br>NE<br>[14,03; NE]       | 47/246 (19,1)<br>NE<br>[10,64; NE]     | HR:<br>0,75 [0,50; 1,14],<br>0,1811                                                                               | Kein Zusatznutzen                                         |

| Endpunkt                                                                                                                                                                                        | Patienten mit Ereignis<br>n/N (%)        |                                        | Effektschätzer:<br>Trifluridin/Tipiracil<br>+Bevacizumab<br>versus<br>Trifluridin/Tipiracil<br>[95%-KI]<br>p-Wert | Wahrscheinlichkeit<br>und Ausmaß des<br>Zusatznutzens           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                 | Trifluridin/Tipiracil<br>+Bevacizumab    | Trifluridin/Tipiracil                  |                                                                                                                   |                                                                 |
| Verstopfung                                                                                                                                                                                     | 113/246 (45,9)<br>8,57<br>[6,96; 9,95]   | 133/246 (54,1)<br>5,19<br>[4,40; 6,04] | HR:<br>0,49 [0,37; 0,63],<br><0,0001                                                                              | Anhaltspunkt für<br>einen <b>beträchtlichen</b><br>Zusatznutzen |
| Diarrhö (ohne Tod als<br>konkurrierendes<br>Ereignis)                                                                                                                                           | 43/246 (17,5)<br>NE<br>[15,44; NE]       | 45/246 (18,3)<br>NE<br>[9,17; NE]      | HR:<br>0,66 [0,42; 1,01],<br>0,0559                                                                               | Kein Zusatznutzen                                               |
| Diarrhö                                                                                                                                                                                         | 108/246 (43,9)<br>9,36<br>[8,25; 11,24]  | 136/246 (55,3)<br>4,93<br>[4,34; 5,88] | HR:<br>0,42 [0,32; 0,55],<br><0,0001                                                                              | Anhaltspunkt für<br>einen <b>beträchtlichen</b><br>Zusatznutzen |
| Finanzielle<br>Schwierigkeiten<br>(ohne Tod als<br>konkurrierendes<br>Ereignis)                                                                                                                 | 41/246 (16,7)<br>NE<br>[NE; NE]          | 34/246 (13,8)<br>NE<br>[NE; NE]        | HR:<br>0,96 [0,60; 1,53],<br>0,8495                                                                               | Kein Zusatznutzen                                               |
| Finanzielle<br>Schwierigkeiten                                                                                                                                                                  | 107/246 (43,5)<br>8,97<br>[7,82; 11,27]  | 130/246 (52,8)<br>5,75<br>[4,73; 6,47] | HR:<br>0,49 [0,37; 0,64],<br><0,0001                                                                              | Anhaltspunkt für<br>einen <b>beträchtlichen</b><br>Zusatznutzen |
| <b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>                                                                                                                                                       |                                          |                                        |                                                                                                                   |                                                                 |
| <i>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Funktionsskalen und globaler Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30);<br/>Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung<sup>b</sup> um mindestens 10 Punkte</i> |                                          |                                        |                                                                                                                   |                                                                 |
| Globaler<br>Gesundheitsstatus<br>(ohne Tod als<br>konkurrierendes<br>Ereignis)                                                                                                                  | 78/246 (31,7)<br>12,81<br>[11,33; 15,51] | 89/246 (36,2)<br>7,72<br>[5,81; 9,69]  | HR:<br>0,56 [0,40; 0,77],<br>0,0004                                                                               | Anhaltspunkt für<br>einen <b>beträchtlichen</b><br>Zusatznutzen |
| Globaler<br>Gesundheitsstatus                                                                                                                                                                   | 131/246 (53,3)<br>8,34<br>[6,70; 9,46]   | 150/246 (61,0)<br>4,27<br>[3,81; 4,93] | HR:<br>0,47 [0,37; 0,61],<br><0,0001                                                                              | Anhaltspunkt für<br>einen <b>erheblichen</b><br>Zusatznutzen    |
| Körperliche<br>Funktion (ohne<br>Tod als<br>konkurrierendes<br>Ereignis)                                                                                                                        | 74/246 (30,1)<br>13,21<br>[11,07; 17,58] | 95/246 (38,6)<br>7,88<br>[5,29; 9,69]  | HR:<br>0,47 [0,34; 0,65],<br><0,0001                                                                              | Anhaltspunkt für<br>einen <b>erheblichen</b><br>Zusatznutzen    |
| Körperliche<br>Funktion                                                                                                                                                                         | 123/246 (50,0)<br>8,34<br>[7,16; 10,25]  | 156/246 (63,4)<br>4,14<br>[3,68; 5,06] | HR:<br>0,42 [0,32; 0,54],<br><0,0001                                                                              | Anhaltspunkt für<br>einen <b>erheblichen</b><br>Zusatznutzen    |
| Rollenfunktion<br>(ohne Tod als<br>konkurrierendes<br>Ereignis)                                                                                                                                 | 87/246 (35,4)<br>12,25<br>[8,31; 15,44]  | 94/246 (38,2)<br>7,85<br>[5,65; 9,17]  | HR:<br>0,61 [0,45; 0,84],<br>0,0019                                                                               | Anhaltspunkt für<br>einen <b>beträchtlichen</b><br>Zusatznutzen |

| Endpunkt                                                                | Patienten mit Ereignis<br>n/N (%)       |                                        | Effektschätzer:<br>Trifluridin/Tipiracil<br>+Bevacizumab<br>versus<br>Trifluridin/Tipiracil<br>[95%-KI]<br>p-Wert | Wahrscheinlichkeit<br>und Ausmaß des<br>Zusatznutzens        |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
|                                                                         | Trifluridin/Tipiracil<br>+Bevacizumab   | Trifluridin/Tipiracil                  |                                                                                                                   |                                                              |
| Rollenfunktion                                                          | 133/246 (54,1)<br>6,93<br>[5,88; 8,34]  | 156/246 (63,4)<br>4,27<br>[3,71; 4,70] | HR:<br>0,50 [0,39; 0,64],<br><0,0001                                                                              | Anhaltspunkt für<br>einen <b>erheblichen</b><br>Zusatznutzen |
| Emotionale<br>Funktion (ohne<br>Tod als<br>konkurrierendes<br>Ereignis) | 52/246 (21,1)<br>NE<br>[13,53; NE]      | 53/246 (21,5)<br>NE<br>[10,64; NE]     | HR:<br>0,67 [0,45; 1,00],<br>0,0479                                                                               | Kein Zusatznutzen                                            |
| Emotionale<br>Funktion                                                  | 111/246 (45,1)<br>8,87<br>[7,88; 11,27] | 133/246 (54,1)<br>5,55<br>[4,40; 6,24] | HR:<br>0,45 [0,35; 0,60],<br><0,0001                                                                              | Anhaltspunkt für<br>einen <b>erheblichen</b><br>Zusatznutzen |
| Kognitive<br>Funktion (ohne<br>Tod als<br>konkurrierendes<br>Ereignis)  | 57/246 (23,2)<br>NE<br>[12,25; NE]      | 58/246 (23,6)<br>NE<br>[9,46; NE]      | HR:<br>0,65 [0,45; 0,96],<br>0,0290                                                                               | Anhaltspunkt für<br>einen <b>geringen</b><br>Zusatznutzen    |
| Kognitive<br>Funktion                                                   | 117/246 (47,6)<br>8,34<br>[6,96; 10,41] | 138/246 (56,1)<br>4,63<br>[3,81; 5,16] | HR:<br>0,46 [0,36; 0,60],<br><0,0001                                                                              | Anhaltspunkt für<br>einen <b>erheblichen</b><br>Zusatznutzen |
| Soziale Funktion<br>(ohne Tod als<br>konkurrierendes<br>Ereignis)       | 71/246 (28,9)<br>NE<br>[11,30; NE]      | 71/246 (28,9)<br>NE<br>[7,95; NE]      | HR:<br>0,67 [0,48; 0,95],<br>0,0249                                                                               | Anhaltspunkt für<br>einen <b>geringen</b><br>Zusatznutzen    |
| Soziale Funktion                                                        | 122/246 (49,6)<br>8,34<br>[6,90; 9,36]  | 141/246 (57,3)<br>4,63<br>[4,04; 5,55] | HR:<br>0,49 [0,38; 0,63],<br><0,0001                                                                              | Anhaltspunkt für<br>einen <b>erheblichen</b><br>Zusatznutzen |
| <b>Nebenwirkungen</b>                                                   |                                         |                                        |                                                                                                                   |                                                              |
| <b>Gesamtraten UE</b>                                                   |                                         |                                        |                                                                                                                   |                                                              |
| UE                                                                      | 241/246 (98,0)<br>0,46<br>[0,33; 0,49]  | 241/246 (98,0)<br>0,46<br>[0,39; 0,49] | HR:<br>0,93 [0,77; 1,12],<br>0,4555                                                                               | Kein Zusatznutzen                                            |
| SUE                                                                     | 61/246 (24,8)<br>NE<br>[12,91; NE]      | 77/246 (31,3)<br>8,74<br>[5,75; NE]    | HR:<br>0,51 [0,36; 0,72],<br>0,0001                                                                               | Hinweis auf einen<br><b>erheblichen</b><br>Zusatznutzen      |
| Schwere UE<br>(CTCAE-Grad<br>≥3)                                        | 154/246 (62,6)<br>3,02<br>[2,56; 4,14]  | 156/246 (63,4)<br>2,10<br>[1,91; 2,79] | HR:<br>0,74 [0,59; 0,93],<br>0,0096                                                                               | Hinweis auf einen<br><b>geringen</b><br>Zusatznutzen         |
| UE, die zum<br>Therapieabbruch<br>führten                               | 36/246 (14,6)<br>NE<br>[NE; NE]         | 31/246 (12,6)<br>NE<br>[11,70; NE]     | HR:<br>0,75 [0,46; 1,24],<br>0,2678                                                                               | Kein Zusatznutzen                                            |

| Endpunkt                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Patienten mit Ereignis<br>n/N (%)                    |                       | Effektschätzer:<br>Trifluridin/Tipiracil<br>+Bevacizumab<br>versus<br>Trifluridin/Tipiracil<br>[95%-KI]<br>p-Wert | Wahrscheinlichkeit<br>und Ausmaß des<br>Zusatznutzens |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Median in Monaten [95%-KI] <sup>a</sup>              |                       |                                                                                                                   |                                                       |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Trifluridin/Tipiracil<br>+Bevacizumab                | Trifluridin/Tipiracil |                                                                                                                   |                                                       |
| <i><b>UE nach SOC<br/>und PT</b></i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Hinweis auf einen <b>beträchtlichen</b> Zusatznutzen |                       |                                                                                                                   |                                                       |
| <p>a: Der Median in Monaten wird nur für Ereigniszeitanalysen berichtet.</p> <p>b: Zur Ableitung des Zusatznutzens wird als primäre Analyse das Modell ohne Tod als konkurrierendes Ereignis herangezogen, da die Analysen mit Tod als konkurrierendem Ereignis deutlich durch die sehr guten Ergebnisse des Gesamtüberlebens beeinflusst werden.</p> <p>c: In den Analysen der mFAS-Population wurde die Teilpopulation der Studie SUNLIGHT entsprechend der durch die Zulassung definierten Patientenpopulation ausgewertet und folgende Patienten ausgeschlossen: Patienten, die lediglich eine oder mehr als 2 Vortherapien hatten UND Patienten, die weitere relevante Ein- oder Ausschlusskriterien nicht erfüllten (siehe Abschnitt 4.2.5.4).</p> <p>Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> |                                                      |                       |                                                                                                                   |                                                       |

## Mortalität

### Gesamtüberleben

Das Gesamtüberleben war primärer Endpunkt der Studie SUNLIGHT. Das Gesamtüberleben, operationalisiert als Zeit zwischen Randomisierung und Tod aus jeglicher Ursache, stellt aufgrund der eindeutigen Definition und objektiven Messbarkeit einen validen Endpunkt dar. Das Gesamtüberleben wird für den Nachweis des klinischen Nutzens einer Therapie als Goldstandard angesehen (Pazdur, 2008; Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2011) und daher auch von Zulassungsbehörden als primärer Endpunkt in onkologischen Studien empfohlen (European Medicines Agency (EMA), 2019). Die Verlängerung des Gesamtüberlebens ist von entscheidender Bedeutung für Patienten mit vorbehandeltem mKRK und gehört zu den herausragenden Therapiezielen (AQUA GmbH, 2011; Bayerische Krebsgesellschaft, 2019; DGHO, 2022a; DGHO, 2022b). Somit ist der Endpunkt Gesamtüberleben unumstritten patientenrelevant.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergab sich ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil zugunsten von Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab gegenüber Trifluridin/Tipiracil (HR [95%-KI]: 0,61 [0,49; 0,77],  $p < 0,0001$ ). Das Risiko zu versterben war für die Patienten im Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab-Arm um 39% niedriger als im Trifluridin/Tipiracil-Arm.

Unter der Kombinationstherapie Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab wurde das mediane Gesamtüberleben auf insgesamt 10,78 Monate verlängert. Im Vergleichsarm Trifluridin/Tipiracil-Monotherapie betrug das mediane Gesamtüberleben 7,46 Monate. Im Vergleich bedeutet dies eine erhebliche, klinisch relevante Verlängerung der medianen Überlebenszeit durch die Kombinationstherapie um 3,32 Monate, was einem Zugewinn von 45% entspricht. Bei mehrfach vorbehandelten Patienten mit mKRK stellt dies eine mit bisherigen Therapien nicht erreichte, erhebliche Verbesserung dar (Bekaii-Saab et al., 2019).



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

Dieser Vorteil im Gesamtüberleben für Trifluridin/Tipiracil in Kombination mit Bevacizumab wurde über alle präspezifizierten Subgruppen hinweg beobachtet. Entsprechend profitieren alle Patienten gleichermaßen von der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab.

Bei der Mehrzahl der Patienten mit mKRK liegt eine palliative Therapiesituation vor, deren primäres Ziel die Kontrolle der Tumorerkrankung, d. h. die Linderung oder Vermeidung von Symptomen und die Verlängerung der Überlebenszeit ist (DGHO, 2022a; DGHO, 2022b). In den letzten Jahrzehnten hat sich die Gesamtprognose von Patienten mit mKRK verbessert (Ciardiello et al., 2022). Insbesondere in den frühen Therapielinien konnten die Behandlungsoptionen durch neue Therapien, teils in Kombination mit zielgerichteten Therapien, verbessert werden. Durch das Hinzukommen neuer Behandlungsoptionen konnte das mediane Gesamtüberleben je nach Patientengruppe unabhängig von der Behandlungslinie über die Jahre immer wieder um wenige Monate verlängert werden (Mody & Bekaii-Saab, 2017).

Für Patienten mit vorbehandeltem mKRK stehen laut DGHO Leitlinie seit 2016 Trifluridin/Tipiracil und Regorafenib als zugelassene Behandlungsoptionen zur Verfügung (DGHO, 2022a; DGHO, 2022b). Seit der Marktrücknahme von Regorafenib im Jahr 2016 ist Trifluridin/Tipiracil in Deutschland als Standardtherapie in dieser Behandlungssituation zu betrachten (DGHO, 2016; DGHO, 2022a; DGHO, 2022b). Die Behandlungsoptionen für Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet sind seit Jahren weitgehend unverändert und es besteht ein großer therapeutischer Bedarf an verbesserten Therapieoptionen, welche den therapeutischen Bedarf über die wenigen bestehenden Therapiemöglichkeiten hinaus decken (siehe auch Modul 3 A). Durch die Kombination von Trifluridin/Tipiracil mit dem Wirkstoff Bevacizumab eröffnet sich eine neue therapeutische Option für die Betroffenen. In Anbetracht des fortgeschrittenen Erkrankungsstadiums stellt die gezeigte Verlängerung der medianen Überlebensdauer durch Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar.

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

## Mortalität/Morbidität

### *Progressionsfreies Überleben*

Das progressionsfreie Überleben war ein sekundärer Endpunkt der Studie SUNLIGHT. Das progressionsfreie Überleben war in der Studie SUNLIGHT als Zeit zwischen Randomisierung und der radiologisch bestätigten Progression der Erkrankung oder dem Tod aus jeglicher Ursache operationalisiert. Die Progression des Tumors hat in der Regel eine Verkürzung des Gesamtüberlebens, eine Verschlechterung des Befindens und eine Beeinträchtigung der Lebensqualität zur Folge. Die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens trägt darüber hinaus zu einer Verringerung der ständigen Angst vor einem Fortschreiten der Erkrankung und der damit verbundenen emotionalen Belastung bei. Untersuchungen zeigen diesen direkten Zusammenhang des progressionsfreien Überlebens mit dem Gesamtüberleben und der Lebensqualität sowohl beim mKHK als auch in anderen onkologischen Indikationen (Buyse et al., 2007; Siena et al., 2007; Thong et al., 2009; Sidhu et al., 2013). Auch die EMA betont den hohen Stellenwert des progressionsfreien Überlebens und empfiehlt dieses alternativ zum Gesamtüberleben als primären Endpunkt in onkologischen Studien (European Medicines Agency (EMA), 2012; European Medicines Agency (EMA), 2019).

Für das progressionsfreie Überleben war der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen statistisch signifikant zugunsten von Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab (HR [95%-KI]: 0,44 [0,36; 0,54],  $p < 0,0001$ ) gegenüber Trifluridin/Tipiracil. Dies entspricht einer Risikoreduktion für das Fortschreiten der Erkrankung oder Tod um 56% unter Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab. Die Zeit bis zu klinischer Progression oder Tod lag im Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab-Arm im Median bei 5,55 Monaten und im Trifluridin/Tipiracil-Arm bei 2,40 Monaten. Die progressionsfreie Zeit wurde somit durch die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab im Vergleich zu Trifluridin/Tipiracil im Median um 3,15 Monate verlängert und damit mehr als verdoppelt.

Der Vorteil für das progressionsfreie Überleben unter der Therapie mit Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab zeigte sich über alle präspezifizierten Subgruppen hinweg. Entsprechend profitieren alle Patienten gleichermaßen von der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab.

Für Patienten stellt vor allem die Angst vor einer Krankheitsprogression einen wichtigen und patientenrelevanten Faktor dar, der mit einer starken psychologischen Belastung verbunden ist. Bei der vorliegenden Patientenpopulation handelt es sich um stark vorbehandelte Patienten, die bereits mehrmals einen Progress erlebt haben und für die nur noch wenige Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung stehen. Das Hinauszögern eines Progresses ist daher von hoher Relevanz für diese Patienten. Durch die Therapie mit Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab wird das progressionsfreie Überleben statistisch signifikant und klinisch relevant verbessert. Das Risiko für einen Progress oder Tod wird durch Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab um mehr als die Hälfte reduziert und die Zeit bis zum Progress oder Tod deutlich hinausgezögert. Die Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben stellen eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen dar und bekräftigen auch den

erheblichen Vorteil, der sich im Endpunkt Gesamtüberleben für die Therapie mit Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab ergibt.

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

## Morbidität

### *Tumoransprechen (DCR und ORR)*

Zur Bewertung des Tumoransprechens werden die Krankheitskontrollrate und die Gesamtansprechrage herangezogen. Für die Mehrzahl der Patienten mit mKRK im Stadium IV hat die Therapie einen palliativen Anspruch und primär eine Linderung der Symptome und die Verlängerung der Überlebenszeit zum Ziel. Das Anwendungsgebiet von Trifluridin/Tipiracil in Kombination mit Bevacizumab umfasst Patienten, bei denen bereits zwei vorangegangene systemische Therapien versagt haben, weshalb vor allem in dieser Therapiesituation eine Stabilisierung der Erkrankung von hoher Relevanz für die Patienten ist. Durch eine Verbesserung des Tumoransprechens und damit einhergehender Stabilisierung der Tumorgroße ist so auch eine Verbesserung der Symptomatik möglich. Für die DCR und ORR ist ein direkter Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben gezeigt worden (Buyse et al., 2000; Tang et al., 2007), ebenso wie ein Zusammenhang mit der Lebensqualität (Victorson et al., 2006).

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

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

Der Vorteil für Trifluridin/Tipiracil in Kombination mit Bevacizumab im Tumoransprechen wurde über alle gezeigten Subgruppen hinweg beobachtet. Entsprechend profitieren alle Patienten gleichermaßen von der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab.

In fortgeschrittenen Stadien des KRK können die Patienten durch Krankheitssymptome zunehmend beeinträchtigt werden (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019b; DGHO, 2022b). Eine Abnahme der Tumormasse geht mit einer Linderung der Symptome einher (Taieb et al., 2019), was von den Patienten unmittelbar wahrgenommen werden kann. Eine bestehende Symptomatik kann sich durch das Ansprechen auf die Therapie bessern oder stabilisieren und eine Verschlechterung der Symptomatik hinausgezögert werden. Es wird postuliert, dass sich der positive Einfluss auf die Symptomlast auch in einer Verbesserung der

gesundheitsbezogenen Lebensqualität widerspiegelt (Victorson et al., 2006). Die diesbezüglich in der Studie SUNLIGHT erzielten Ergebnisse (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.6 und nachfolgend) bestätigen diese Annahme eindeutig. Daher hat das Ansprechen auch einen positiven psychologischen Effekt auf die mit einer onkologischen Therapie behandelten Patienten. Die Ergebnisse für das Tumoransprechen zeigen für die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer langfristigen Freiheit von schwerwiegenden Symptomen gegenüber der zVT.

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

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

In fortgeschrittenen Stadien des KRK können die Patienten durch Krankheitssymptome wie veränderte Stuhlgewohnheiten (z. B. Durchfall, Verstopfung, häufiger Stuhldrang), anhaltende krampfartige Bauchschmerzen, Müdigkeit und Leistungsabfall sowie Gewichtsverlust in ihrer Lebensqualität zunehmend beeinträchtigt werden (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019b; DGHO, 2022b). Weitere Symptome können bedingt durch Metastasen auftreten. Dies sind beispielsweise Ikterus und Leberinsuffizienz bei fortgeschrittenen Lebermetastasen, Husten und Dyspnoe bei Lungenmetastasen; seltener treten Knochenschmerzen bei Skelettmetastasen oder neurologische Symptome bei Hirnmetastasen auf (DGHO, 2022b).

Diese Krankheitssymptome werden von Patienten direkt wahrgenommen und belasten sie auf physischer und psychischer Ebene (Röhl et al., 2020). Symptome bedeuten eine Verschlechterung des Gesundheitszustands, der Alltagsfunktionen und der damit einhergehenden Lebensqualität. Die Reduktion von tumorassoziierten Symptomen stellt ein wichtiges Ziel der Behandlung von Patienten mit mKRK dar (Leitlinienprogramm Onkologie, 2019a), um die Beschwerden und Belastungen im täglichen Leben der Patienten zu lindern. Die patientenberichtete Morbidität wurde in der Studie SUNLIGHT mittels der EQ-5D VAS und des Fragebogens EORTC QLQ-C30 (Symptomskalen und Einzelsymptome) erhoben.

#### ***Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)***

Die EQ-5D VAS, als Bestandteil des EQ-5D-5L-Fragebogens, ist ein Instrument zur Selbsteinschätzung des gegenwärtigen Gesundheitszustands eines Patienten. IQWiG und G-BA haben die VAS des EQ-5D-5L in einer Reihe von Nutzenbewertungsverfahren zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Der mittels EQ-5D VAS erhobene Gesundheitszustand stellt eine bewertungsrelevante und patientenrelevante Zielgröße der patientenberichteten Morbidität dar.

Die Rücklaufquote der EQ-5D VAS lag während der Behandlungsphase in beiden Studienarmen überwiegend bei mehr als 70%. Für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis) (HR [95%-KI]: 0,70 [0,51; 0,95];  $p < 0,0227$ ) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen zugunsten des

Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab-Arms. Die obere Grenze des Konfidenzintervalls erlaubt jedoch gemäß den vom IQWiG vorgeschlagenen Schwellenwerten für nicht schwerwiegende Symptome keine Ableitung eines Zusatznutzens. Hinsichtlich des Gesundheitszustands kann weder ein Vorteil noch ein Nachteil für Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab gegenüber der zVT gezeigt werden.

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

#### *Krankheitssymptomatik (Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30)*

Der EORTC QLQ-C30 ist ein patientenberichtetes validiertes Instrument zur Erfassung der Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit Krebs, die aktuell eine onkologische Therapie erhalten (Aaronson et al., 1993). Für die Krankheitssymptomatik werden die in der Studie SUNLIGHT erhobenen Symptomskalen und Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30 betrachtet. Die Reduktion von bzw. das Verzögern der Verschlechterung von tumorassoziierten Symptomen stellt eines der Haupttherapieziele bei der palliativen Behandlung von Patienten mit mKRK dar. Krankheitssymptome werden vom Patienten direkt wahrgenommen und sind zweifelsfrei als patientenrelevant zu erachten.

Die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 lagen während der Behandlungsphase in beiden Studienarmen überwiegend bei mehr als 70%. Bezüglich der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis) um mindestens 10 Punkte zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab in allen Symptomskalen (Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen) sowie in den Einzelsymptomen Dyspnoe und Schlaflosigkeit. Für die weiteren Einzelsymptome zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Die Reduktion von bzw. das Verzögern der Verschlechterung von tumorassoziierten Symptomen stellt eines der Haupttherapieziele bei der palliativen Behandlung von Patienten mit mKRK dar. Durch die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab zeigte sich insgesamt ein signifikanter Vorteil bezüglich der Krankheitssymptomatik, der eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer Verringerung nicht schwerwiegender Symptome darstellt.

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

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

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität stellt grundsätzlich einen patientenrelevanten Endpunkt dar (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2022; Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2023c). Die Lebensqualität kann nur durch den Patienten selbst in Bezug auf seine persönliche Situation eingeschätzt werden. Die

Lebensqualität in der Studie SUNLIGHT wurde anhand des patientenberichteten Fragebogens EORTC QLQ-C30 (Globaler Gesundheitsstatus und Funktionsskalen) erhoben.

Die Rücklaufquoten des EORTC QLQ-C30 lagen während der Behandlungsphase in beiden Studienarmen überwiegend bei mehr als 70%. Bezüglich der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung (ohne Tod als konkurrierendes Ereignis) um mindestens 10 Punkte zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab in allen erhobenen Funktionsskalen und im globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30. Die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab verbessert somit die gesundheitsbezogene Lebensqualität im Vergleich zur Monotherapie mit Trifluridin/Tipiracil signifikant.

Der Erhalt der Lebensqualität stellt eines der Haupttherapieziele bei der palliativen Behandlung von Patienten mit mKRK dar. Durch die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab zeigte sich insgesamt ein deutlicher Vorteil in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapierelevanten Nutzens im Sinne einer für die Patienten spürbaren Linderung der Erkrankung darstellt.

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

### Nebenwirkungen

Trifluridin/Tipiracil als Monotherapie hat bereits 2016 die Zulassung für das mKRK erhalten. In der dazugehörigen Nutzenbewertung (Vorgangsnummer 2016-08-15-D-252) wurde die Studie RECOURSE eingeschlossen und ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen zugesprochen. Zu den im zugehörigen Dossier am häufigsten berichteten UE zählten vor allem die für eine wirksame antineoplastische Therapie zu erwartenden hämatologischen Ereignisse (Servier Deutschland GmbH, 2016). Gegenüber der Erstzulassung kamen im Zulassungsverfahren für das Magenkarzinom keine unerwarteten, nicht aus den Studien zum Kolonkarzinom ersichtlichen Nebenwirkungen hinzu (Servier Deutschland GmbH, 2019). Im vorliegenden Dossier werden nun die Daten für die Kombination von Trifluridin/Tipiracil mit Bevacizumab vorgelegt.

Unerwünschte Nebenwirkungen einer Therapie können die Patienten physisch und psychisch belasten und somit zu einer Verschlechterung der Lebensqualität führen. Die Auswahl der Therapiestrategie erfolgt im palliativen Setting des mKRK mitunter anhand der Toxizität der Präparate, da neben der Verlängerung des Gesamtüberlebens und tumorbedingte Symptome auch das Allgemeinbefinden und die Fähigkeit zur Bewältigung von Alltagsaktivitäten im Vordergrund stehen (AQUA GmbH, 2011; Bayerische Krebsgesellschaft, 2019; DGHO, 2022a; DGHO, 2022b). In der Studie SUNLIGHT wurden die Anteile an Patienten mit mindestens einem Ereignis je Behandlungsgruppe erhoben. Aufgrund unterschiedlich langer Beobachtungsdauern in Interventions- und Vergleichsgruppe wurde für die Nutzenbewertung der Endpunkt Zeit (ab Verabreichung der ersten Studienmedikation) bis zum Auftreten eines

unerwünschten Ereignisses post hoc analysiert. Der Beobachtungszeitraum endete 30 Tage nach der letzten Verabreichung.

Wie bereits das IQWiG in seiner Nutzenbewertung von Trifluridin/Tipiracil in der Indikation Magenkarzinom darlegt, lassen sich aufgrund des Wirkmechanismus von Trifluridin/Tipiracil insbesondere gastrointestinale Ereignisse nicht eindeutig den Nebenwirkungen der Therapie oder der Symptomatik der Grunderkrankung bzw. einem Progress zuordnen (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), 2020). Die Betrachtung des Zusatznutzens oder geringeren Nutzens der Therapie beruht daher auf Auswertungen, bei denen auch Ereignisse eingeschlossen sind, die auf die Grunderkrankung zurückzuführen sein könnten. In der vorliegenden Indikation kann jedoch kaum differenziert werden, ob unerwünschte Ereignisse auf die Grunderkrankung oder auf die Therapie zurückzuführen sind. Die Endpunkte zu den unerwünschten Ereignissen gelten daher – analog zum Vorgehen des IQWiG – als Mischung aus Progression/Symptomatik und Nebenwirkungen.

### ***Zeit bis zum ersten UE***

Die Analyse für den Endpunkt Zeit bis zum ersten UE zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab und Trifluridin/Tipiracil (HR [95%-KI]: 0,93 [0,77; 1,12],  $p=0,4555$ ). Die Inzidenz an UE gesamt war mit 98% in beiden Behandlungsarmen identisch. Zu berücksichtigen ist, dass durch die Erfassung jeglicher UE in diesem Endpunkt sowohl patientenrelevante als auch nicht patientenrelevante UE enthalten sind. Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten UE ergibt sich für Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab kein Hinweis auf einen Zusatznutzen.

### ***Zeit bis zum ersten SUE***

Der Endpunkt Zeit bis zum ersten SUE zeigte einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil zugunsten der Therapie mit Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab im Vergleich zu Trifluridin/Tipiracil (HR [95%-KI]: 0,51 [0,36; 0,72],  $p=0,0001$ ). Auch die Gesamtrate bis zum ersten SUE war unter Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab mit 24,8% zu 31,3% im Vergleichsarm gesenkt. Dies stellt eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer weitgehenden Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen dar. Zusammenfassend ergibt sich daraus für die Gesamtpopulation im Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab-Arm ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber der Vergleichstherapie.

### ***Zeit bis zum ersten schweren UE vom CTCAE-Grad $\geq 3$***

Auch für den Endpunkt Zeit bis zum ersten schweren UE vom CTCAE-Grad  $\geq 3$  wurde ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten der Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab-Therapie festgestellt (HR [95%-KI]: 0,74 [0,59; 0,93],  $p=0,0096$ ). Dies stellt eine bisher nicht erreichte moderate und nicht nur geringfügige Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer relevanten Vermeidung von Nebenwirkungen dar. Für diesen Endpunkt liegt somit ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen vor.

***Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund eines UE***

Für unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, zeigte sich zwischen den Behandlungsarmen kein statistisch signifikanter Unterschied (HR [95%-KI]: 0,75 [0,46; 1,24],  $p=0,2678$ ) und daher auch kein Hinweis für einen Zusatznutzen der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab.

***Zeit bis zum Auftreten von unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT***

Hinsichtlich der Zeit bis zum Auftreten von unerwünschten Ereignissen nach SOC und PT zeigten sich in allen Kategorien sowohl Vorteile als auch Nachteile für die Therapie mit Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab, wobei jedoch die Vorteile überwiegen (Details siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.7.2). Unten sind die SOC und PT mit statistisch signifikantem und klinisch relevantem Vor- oder Nachteil zusammenfassend aufgeführt.

***Vorteile:***

- Lymphopenie
- Anämie
- Ödem peripher
- Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)
- Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Gesamt)
- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

***Nachteile:***

- Stomatitis
- Thrombozyten
- Hypertonie

In der überwiegenden Zahl der Fälle konnte also eine relevante Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen bzw. eine bedeutsame Vermeidung anderer Nebenwirkungen erzielt werden. Für unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT liegt somit insgesamt ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.

***Gesamtbetrachtung unerwünschte Ereignisse***

Insgesamt ist die beobachtete Verträglichkeit der Kombination von Trifluridin/Tipiracil mit Bevacizumab konsistent zum erwarteten Profil. Es traten keine Nebenwirkungen auf, welche nicht bereits durch den vorherigen Einsatz der jeweiligen Einzelsubstanzen bekannt waren. Trifluridin/Tipiracil weist insgesamt ein mittlerweile gut untersuchtes, vorhersehbares sowie kontrollierbares Sicherheitsprofil auf. Auftretende UE können in der Praxis meist durch Dosisanpassungen, Therapiepausen oder durch Begleitmedikation behandelt werden.



Für die Kombinationstherapie ergaben sich Vorteile hinsichtlich der SUE sowie der schweren UE mit CTCAE-Grad  $\geq 3$  gegenüber der zVT; bei der Gesamtrate der UE und den Therapieabbrüchen aufgrund eines UE zeigte sich kein Unterschied zwischen Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab und der zVT. Zum UE-Management wurden für beide Präparate Dosisverzögerungen und im Falle von Trifluridin/Tipiracil auch Dosisreduktionen genutzt, was wiederum auf das insgesamt gute Verträglichkeitsprofil hindeutet. Hinsichtlich der SOC und PT waren für die Therapie mit Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab sowohl Vor- als auch Nachteile zu beobachten, wobei auch hier die Vorteile zugunsten der Kombinationstherapie überwogen.

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

### Fazit

Mit der Studie SUNLIGHT liegen Ergebnisse zur Wirksamkeit und Sicherheit von Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab vor, die im Hinblick auf die Studienqualität und Validität der Endpunkte überwiegend eine hohe Validität und Aussagekraft besitzen.

Die Studie SUNLIGHT ist die erste Phase-III RCT, die bei mKRK-Patienten durchgeführt wurde, die zuvor größtenteils bereits zwei Krebstherapien erhalten haben, und sich gegen einen aktiven Komparator vergleicht.

In der Studie SUNLIGHT führte die Kombination Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab zu einer erheblichen Verlängerung der medianen Überlebensdauer um 3,32 Monate und damit zu einer nachhaltigen und gegenüber der zVT bisher nicht erreichten großen Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Auch hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens konnte mit Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab eine große Verbesserung gegenüber der zVT erzielt werden, indem die Zeit bis zum Progress oder Tod um mehr als das Doppelte verlängert wurde. Weiterhin werden diese positiven Ergebnisse durch die Vorteile beim Tumoransprechen, insbesondere der Krankheitskontrollrate, unterstützt. Trotz des fortgeschrittenen Tumorstadiums konnte bei zwei Drittel der Patienten durch die Therapie mit Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab eine Kontrolle der Erkrankung erreicht werden. Zusätzlich zeigten sich in der Studie SUNLIGHT bei der patientenberichteten Morbidität statistisch signifikante Vorteile für die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab gegenüber der zVT, die für alle Symptomskalen und einige der Einzelsymptome des EORTC QLQ-C30 bestanden und insgesamt einen Zusatznutzen zeigen. Die in der Gesamtschau erheblichen Vorteile bei der Wirksamkeit sind insbesondere vor dem Hintergrund der palliativen Behandlungssituation zu sehen, in der eine Heilung nicht mehr möglich ist.

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

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

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

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

#### 4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

*Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-69: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

| Bezeichnung der Patientengruppen                                                                                                                        | Ausmaß des Zusatznutzens |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| Erwachsene Patienten mit mKRR, die zuvor bereits zwei Krebstherapien <sup>a</sup> erhalten haben.                                                       | Mindestens beträchtlich  |
| a: Die vorherigen Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und/oder Anti-EGFR-Substanzen. |                          |
| Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.                                                                                                  |                          |

#### 4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

##### 4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

*Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.*

Nicht zutreffend.

##### 4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

*Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.*

Nicht zutreffend.

##### 4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

*Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.*

Nicht zutreffend.

##### 4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden

patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>19</sup>, Molenberghs 2010<sup>20</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>21</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>22</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

*Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.*

Nicht zutreffend.

---

<sup>19</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>20</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

<sup>21</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

<sup>22</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

#### 4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument 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. Aaronson, N. K., Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A., Duez, N. J., et al 1993. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*, 85(5), 365-76.
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](http://www.sqg.de/sqg/downloads/Entwicklung/Abschlussberichte/KRK/Abschlussbericht_Kolorektales_Karzinom.pdf) [Zugriff am: 21.06.2023]
3. Bayer AG. 2023. Fachinformation Stivarga®, Stand März 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](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. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). 2016. Härtefallprogramme/Compassionate Use.
7. Bundesministerium für Justiz. 2019. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) (vom 28. Dezember 2010, zuletzt geändert am 9. August 2019). Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html> [Zugriff am: 21.06.2023]
8. Buyse, M., Thirion, P., Carlson, R. W., Burzykowski, T., Molenberghs, G. & Piedbois, P. 2000. Relation between tumour response to first-line chemotherapy and survival in advanced colorectal cancer: a meta-analysis. Meta-Analysis Group in Cancer. *Lancet*, 356(9227), 373-8.
9. Buyse, M., Burzykowski, T., Carroll, K., Michiels, S., Sargent, D. J., Miller, L. L., et al 2007. Progression-free survival is a surrogate for survival in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol*, 25(33), 5218-24.
10. 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.
11. 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]
12. 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.

13. ClinicalTrials.gov. 2023. NCT04737187 - Titel: Phase III Study of Trifluridine/Tipiracil in Combination With Bevacizumab vs Trifluridine/Tipiracil Single Agent in Patients With Refractory Metastatic Colorectal Cancer (SUNLIGHT). Verfügbar unter: <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04737187> [Zugriff am: 27.06.2023]
14. Cocks, K., King, M. T., Velikova, G., Martyn St-James, M., Fayers, P. M. & Brown, J. M. 2011. Evidence-based guidelines for determination of sample size and interpretation of the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30. *J Clin Oncol*, 29(1), 89-96.
15. 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]
16. 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]
17. 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]
18. Eisenhauer, E. A., Therasse, P., Bogaerts, J., Schwartz, L. H., Sargent, D., Ford, R., et al 2009. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*, 45(2), 228-47.
19. EU-Clinical Trials Register (EU-CTR). 2020. 2020-001976-14 - Titel: An open-label, randomised, phase III study comparing trifluridine/tipiracil in combination with bevacizumab to trifluridine/tipiracil monotherapy in patients with refractory metastatic colorectal cancer. Verfügbar unter: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-001976-14> [Zugriff am: 27.06.2023]
20. European Medicines Agency (EMA). 1994. ICH Topic E 7 - Studies in Support of Special Populations: Geriatrics. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002875.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002875.pdf) [Zugriff am: 21.06.2023]
21. European Medicines Agency (EMA). 2012. Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline. Verfügbar unter: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2013/01/WC500137129.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/01/WC500137129.pdf) [Zugriff am: 21.06.2023]
22. European Medicines Agency (EMA). 2019. Guideline on the clinical evaluation of anticancer medicinal products (Rev. 6). Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf) [Zugriff am: 21.06.2023]
23. 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]
24. Fayers, P., Aaronson, N. K., Bjordal, K., Curran, D. & Groenvold, M. 2001. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition). Verfügbar unter: <https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/SCmanual.pdf> [Zugriff am: 18.07.2023]
  25. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2015. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO. Wirkstoff: Ramucirumab. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-785/2015-05-04\\_Nutzenbewertung\\_G-BA\\_Ramucirumab\\_ausgetauscht-am-2015-05-18.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-785/2015-05-04_Nutzenbewertung_G-BA_Ramucirumab_ausgetauscht-am-2015-05-18.pdf) [Zugriff am: 26.06.2023]
  26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2016a. 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](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]
  27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2016b. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Regorafenib. Vom 17. März 2016. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3667/2016-03-17\\_AM-RL-XII\\_Regorafenib\\_2015-10-01-D-189\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3667/2016-03-17_AM-RL-XII_Regorafenib_2015-10-01-D-189_TrG.pdf) [Zugriff am: 21.06.2023]
  28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2020. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Encorafenib (neues Anwendungsgebiet: metastasiertes Kolorektalkarzinom mit BRAF-V600E-Mutation nach systemischer Vortherapie, in Kombination mit Cetuximab). Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7149/2020-12-17\\_AM-RL-XII\\_Encorafenib\\_D-551\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7149/2020-12-17_AM-RL-XII_Encorafenib_D-551_TrG.pdf) [Zugriff am: 26.06.2023]
  29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2023a. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2022-B-348 - Trifluridin/Tipiracil zur Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms.
  30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2023b. 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](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]
  31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 2023c. Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (Stand: 07.04.2023). Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3114/VerfO\\_2022-12-15\\_iK\\_2023-04-07.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3114/VerfO_2022-12-15_iK_2023-04-07.pdf) [Zugriff am: 19.07.2023]



32. Groenvold, M., Klee, M. C., Sprangers, M. A. & Aaronson, N. K. 1997. Validation of the EORTC QLQ-C30 quality of life questionnaire through combined qualitative and quantitative assessment of patient-observer agreement. *J Clin Epidemiol*, 50(4), 441-50.
33. Herschbach, P., Keller, M., Knight, L., Brandl, T., Huber, B., Henrich, G., et al 2004. Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire. *Br J Cancer*, 91(3), 504-11.
34. Hjermstad, M. J., Fossa, S. D., Bjordal, K. & Kaasa, S. 1995. Test/retest study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Core Quality-of-Life Questionnaire. *J Clin Oncol*, 13(5), 1249-54.
35. Hofheinz, R., Petersen, V., Kindler, M., Schulze, M., Seraphin, J., Hoeffkes, H. G., et al 2014. Bevacizumab in first-line treatment of elderly patients with metastatic colorectal cancer: German community-based observational cohort study results. *BMC Cancer*, 14, 761.
36. Institut de Recherches Internationales Servier (I.R.I.S.) & Taiho Oncology Inc. (TOI). 2022. Studienbericht - SUNLIGHT.
37. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2011. IQWiG-Berichte – Nr. 80. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie. Verfügbar unter: [https://www.iqwig.de/download/A10-05\\_Rapid\\_Report\\_Version\\_1-1\\_Surrogatendpunkte\\_in\\_der\\_Onkologie.pdf](https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf) [Zugriff am: 21.06.2023]
38. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2020. IQWiG-Berichte – Nr. 864. Trifluridin/Tipiracil (Magenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3385/2019-10-15\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_V1-1\\_Trifluridin-Tipiracil-D-493.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3385/2019-10-15_Nutzenbewertung-IQWiG_V1-1_Trifluridin-Tipiracil-D-493.pdf) [Zugriff am: 21.06.2023]
39. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2022. Allgemeine Methoden - Version 6.1 vom 24.01.2022. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf> [Zugriff am: 19.07.2023]
40. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). 2023. IQWiG-Berichte – Nr. 1510. Olaparib (Ovarialkarzinom; Erstlinie Erhaltung in Kombination mit Bevacizumab) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung). Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6223/2022-11-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Olaparib\\_D-885.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6223/2022-11-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Olaparib_D-885.pdf) [Zugriff am: 21.06.2023]
41. Kasper, S., Kisro, J., Fuchs, M., Müller, C., Schulz-Abelius, A., Karthaus, M., et al 2018. Safety profile of trifluridine/tipiracil monotherapy in clinical practice: results of the German compassionate-use program for patients with metastatic colorectal cancer. *BMC Cancer*, 18(1), 1124.
42. Leitlinienprogramm Onkologie. 2019a. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1. Stand: Januar 2019. Verfügbar unter: [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/021-007OL1\\_S3\\_Kolorektales-Karzinom-KRK\\_2019-01.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-007OL1_S3_Kolorektales-Karzinom-KRK_2019-01.pdf) [Zugriff am: 19.06.2023]
43. Leitlinienprogramm Onkologie. 2019b. Patientenleitlinie - Darmkrebs im metastasierten Stadium (Stand: Juni 2019). Verfügbar unter: [https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user\\_upload/Downloads/Patientenleitlinien/Patientenleitlinie\\_Darmkrebs-im-metastasierten-Stadium-1950010.pdf](https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Patientenleitlinien/Patientenleitlinie_Darmkrebs-im-metastasierten-Stadium-1950010.pdf) [Zugriff am: 21.06.2023]

44. 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.
45. Osoba, D., Rodrigues, G., Myles, J., Zee, B. & Pater, J. 1998. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol*, 16(1), 139-44.
46. Pazdur, R. 2008. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *Oncologist*, 13 Suppl 2, 19-21.
47. Prager, G. W., Taieb, J., Fakih, M., Ciardiello, F., Van Cutsem, E., Elez, E., et al 2023. Trifluridine–Tipiracil and Bevacizumab in Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med*, 388(18), 1657-67.
48. 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](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]
49. Röhl, K., Guren, M. G., Astrup, G. L., Smastuen, M. C. & Rustoen, T. 2020. High symptom burden is associated with impaired quality of life in colorectal cancer patients during chemotherapy: A prospective longitudinal study. *Eur J Oncol Nurs*, 44, 101679.
50. Servier Deutschland GmbH. 2016. Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 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 4 A. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1668/2016-08-10\\_Modul4A\\_Trifluridin-Tipiracil.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1668/2016-08-10_Modul4A_Trifluridin-Tipiracil.pdf) [Zugriff am: 21.06.2023]
51. Servier Deutschland GmbH. 2019. Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Monotherapie mit Trifluridin/Tipiracil zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, die bereits mit mindestens zwei systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt worden sind. Modul 4 A. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3384/2019-10-02\\_Modul4A\\_Trifluridin-Tipiracil.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3384/2019-10-02_Modul4A_Trifluridin-Tipiracil.pdf) [Zugriff am: 21.06.2023]
52. 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 4 A. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3629/2020-03-30\\_Modul4A\\_Trifluridin-Tipiracil.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3629/2020-03-30_Modul4A_Trifluridin-Tipiracil.pdf) [Zugriff am: 21.06.2023]
53. Servier Deutschland GmbH. 2023. Fachinformation Lonsurf®, Stand Juli 2023.
54. Sidhu, R., Rong, A. & Dahlberg, S. 2013. Evaluation of Progression-Free Survival as a Surrogate Endpoint for Survival in Chemotherapy and Targeted Agent Metastatic Colorectal Cancer Trials. *Clin Cancer Res*, 19(5), 969-76.

55. Siena, S., Peeters, M., Van Cutsem, E., Humblet, Y., Conte, P., Bajetta, E., et al 2007. Association of progression-free survival with patient-reported outcomes and survival: results from a randomised phase 3 trial of panitumumab. *Br J Cancer*, 97(11), 1469-74.
56. Statistisches Bundesamt (Destatis). 2016. Ältere Menschen in Deutschland und der EU. Verfügbar unter: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Publikationen/Downloads-Bevoelkerungsstand/broschuere-aeltere-menschen-0010020169004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Publikationen/Downloads-Bevoelkerungsstand/broschuere-aeltere-menschen-0010020169004.pdf?__blob=publicationFile) [Zugriff am: 21.06.2023]
57. Tabernero, J., Taieb, J., Prager, G. W., Ciardiello, F., Fakih, M., Leger, C., et al 2021. Trifluridine/tipiracil plus bevacizumab for third-line management of metastatic colorectal cancer: SUNLIGHT study design. *Future Oncol*, 17(16), 1977-85.
58. Taieb, J., Geissler, M., Rivera, F., Karthaus, M., Wilson, R., Loupakakis, F., et al 2019. Relationship Between Tumor Response and Tumor-Related Symptoms in RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: Retrospective Analyses From 3 Panitumumab Trials. *Clin Colorectal Cancer*, 18(4), 245-56.
59. Tang, P. A., Bentzen, S. M., Chen, E. X. & Siu, L. L. 2007. Surrogate end points for median overall survival in metastatic colorectal cancer: literature-based analysis from 39 randomized controlled trials of first-line chemotherapy. *J Clin Oncol*, 25(29), 4562-8.
60. Thong, M. S., Mols, F., Coebergh, J. W., Roukema, J. A. & van de Poll-Franse, L. V. 2009. The impact of disease progression on perceived health status and quality of life of long-term cancer survivors. *J Cancer Surviv*, 3(3), 164-73.
61. Victorson, D., Soni, M. & Cella, D. 2006. Metaanalysis of the correlation between radiographic tumor response and patient-reported outcomes. *Cancer*, 106(3), 494-504.
62. WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP). 2020. EUCTR2020-001976-14-HU - Titel: A study of trifluridine/tipiracil and bevacizumab in patients with resistant colorectal cancer that has spread (metastatic) Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2020-001976-14-HU> [Zugriff am: 27.06.2023]
63. WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP). 2021. EUCTR2020-001976-14-FR - Titel: A study of trifluridine/tipiracil and bevacizumab in patients with resistant colorectal cancer that has spread (metastatic). Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/?TrialID=EUCTR2020-001976-14-FR> [Zugriff am: 27.06.2023]
64. WHO International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP). 2023. NCT04737187 - Titel: Phase III Study of Trifluridine/Tipiracil in Combination With Bevacizumab vs Trifluridine/Tipiracil Single Agent in Patients With Refractory Metastatic Colorectal Cancer SUNLIGHT. Verfügbar unter: <https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT04737187> [Zugriff am: 27.06.2023]
65. WIG2 GmbH. 2020. Outputs – Metastasiertes kolorektales Karzinom in Deutschland: Eine retrospektive Analyse auf Basis von Routinedaten der Gesetzlichen Krankenversicherung.
66. Wong, S. S., Wilczynski, N. L. & Haynes, R. B. 2006. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc*, 94(4), 451-5.

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

|                        |                                                                                                                                                            |                 |
|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>   | EMBASE                                                                                                                                                     |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid                                                                                                                                                       |                 |
| <b>Datum der Suche</b> | 07.11.2016                                                                                                                                                 |                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | 1974 to 2016 November 04                                                                                                                                   |                 |
| <b>Suchfilter</b>      | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>23</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity |                 |
| <b>#</b>               | <b>Suchbegriffe</b>                                                                                                                                        | <b>Ergebnis</b> |
| 1                      | Diabetes Mellitus/                                                                                                                                         | 552986          |
| 2                      | Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/                                                                                                                   | 195234          |
| 3                      | (diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.                                                                                                                          | 714228          |
| 4                      | or/1-3                                                                                                                                                     | 847068          |
| 5                      | linagliptin*.mp.                                                                                                                                           | 1562            |
| 6                      | (random* or double-blind*).tw.                                                                                                                             | 1193849         |
| 7                      | placebo*.mp.                                                                                                                                               | 388057          |
| 8                      | or/6-7                                                                                                                                                     | 1382838         |
| 9                      | and/4,5,8                                                                                                                                                  | 633             |

<sup>23</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

**Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

| <b>Datenbankname</b>   | Embase Classic+Embase 1947 to 2023 June 23 [emczd];                                                                                |          |
|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid                                                                                                                               |          |
| <b>Datum der Suche</b> | 26.06.2023                                                                                                                         |          |
| <b>Zeitsegment</b>     | 1947 to 2023 June 23                                                                                                               |          |
| <b>Suchfilter</b>      | Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity |          |
| #                      | Suchbegriffe                                                                                                                       | Ergebnis |
| 1                      | colorectal neoplasms.mp. or exp colorectal tumor/                                                                                  | 470641   |
| 2                      | (colo* or rect* or bowel or large intestin*).mp.                                                                                   | 2361106  |
| 3                      | (cancer* or carcinom* or tumo?r* or neoplas*).mp.                                                                                  | 6832300  |
| 4                      | 2 and 3                                                                                                                            | 897072   |
| 5                      | (CRC or mCRC).mp.                                                                                                                  | 85784    |
| 6                      | 1 or 4 or 5                                                                                                                        | 913314   |
| 7                      | exp trifluridine/                                                                                                                  | 2043     |
| 8                      | (trifluridin* or FTD or trifluor?thymidin* or TFT).mp.                                                                             | 14375    |
| 9                      | (tipiracil* or TPI).mp.                                                                                                            | 4917     |
| 10                     | (TAS-102 or Lonsurf).mp.                                                                                                           | 871      |
| 11                     | 7 or 8 or 9 or 10                                                                                                                  | 17779    |
| 12                     | exp bevacizumab/                                                                                                                   | 73460    |
| 13                     | (bevacizumab or ABP-215 or Altuzan or Avastin or HSDB 8080).mp.                                                                    | 75864    |
| 14                     | (RG435 or RG-435 or R435 or R-435 or rhuMab-VEGF).mp.                                                                              | 90       |
| 15                     | 216974-75-3.rn.                                                                                                                    | 64631    |
| 16                     | 12 or 13 or 14 or 15                                                                                                               | 75934    |
| 17                     | 6 and 11 and 16                                                                                                                    | 572      |
| 18                     | random*.tw. or placebo*.mp. or double-blind*.tw.                                                                                   | 2284633  |
| 19                     | 17 and 18                                                                                                                          | 152      |

| <b>Datenbankname</b>   | Ovid MEDLINE(R) and Epub Ahead of Print, In-Process, In-Data-Review & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions 1946 to June 22, 2023 [ppezv]; |          |
|------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid                                                                                                                                                 |          |
| <b>Datum der Suche</b> | 26.06.2023                                                                                                                                           |          |
| <b>Zeitsegment</b>     | 1946 to June 22, 2023                                                                                                                                |          |
| <b>Suchfilter</b>      | Modifizierter Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity     |          |
| #                      | Suchbegriffe                                                                                                                                         | Ergebnis |
| 1                      | exp Colorectal Neoplasms/                                                                                                                            | 236879   |
| 2                      | (colo* or rect* or bowel or large intestine*).mp.                                                                                                    | 1571387  |
| 3                      | (cancer* or carcinom* or tumor* or neoplas*).mp.                                                                                                     | 4754053  |
| 4                      | 2 and 3                                                                                                                                              | 507476   |
| 5                      | (CRC or mCRC).mp.                                                                                                                                    | 50065    |
| 6                      | 1 or 4 or 5                                                                                                                                          | 518026   |
| 7                      | exp Trifluridine/                                                                                                                                    | 714      |
| 8                      | (trifluridin* or FTD or trifluor?thymidin* or TFT).mp.                                                                                               | 7459     |
| 9                      | (tipiracil* or TPI).mp.                                                                                                                              | 2767     |
| 10                     | (TAS-102 or Lonsurf).mp.                                                                                                                             | 303      |
| 11                     | 7 or 8 or 9 or 10                                                                                                                                    | 9800     |
| 12                     | exp Bevacizumab/                                                                                                                                     | 14190    |
| 13                     | (bevacizumab or ABP-215 or Altuzan or Avastin or HSDB 8080).mp.                                                                                      | 22837    |
| 14                     | (RG435 or RG-435 or R435 or R-435 or rhuMab-VEGF).mp.                                                                                                | 112      |
| 15                     | 12 or 13 or 14                                                                                                                                       | 22940    |
| 16                     | 6 and 11 and 15                                                                                                                                      | 91       |
| 17                     | randomi?ed controlled trial.pt. or randomi?ed.mp. or placebo.mp.                                                                                     | 1132187  |
| 18                     | 16 and 17                                                                                                                                            | 19       |

|                        |                                                                                  |                 |
|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| <b>Datenbankname</b>   | EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials May 2023 [cctz]     |                 |
| <b>Suchoberfläche</b>  | Ovid                                                                             |                 |
| <b>Datum der Suche</b> | 26.06.2023                                                                       |                 |
| <b>Zeitsegment</b>     | May 2023                                                                         |                 |
| <b>Suchfilter</b>      | Keiner                                                                           |                 |
| <b>#</b>               | <b>Suchbegriffe</b>                                                              | <b>Ergebnis</b> |
| 1                      | exp Colorectal Neoplasms/                                                        | 10991           |
| 2                      | (colo* or rect* or bowel or large intestine*).mp.                                | 101747          |
| 3                      | (cancer* or carcinom* or tumo?r* or neoplas*).mp.                                | 253209          |
| 4                      | 2 and 3                                                                          | 36526           |
| 5                      | (CRC or mCRC).mp.                                                                | 5386            |
| 6                      | 1 or 4 or 5                                                                      | 37264           |
| 7                      | exp Trifluridine/                                                                | 111             |
| 8                      | (trifluridin* or FTD or trifluor?thymidin* or TFT).mp.                           | 586             |
| 9                      | (tipiracil* or TPI).mp.                                                          | 397             |
| 10                     | (TAS-102 or Lonsurf).mp.                                                         | 202             |
| 11                     | 7 or 8 or 9 or 10                                                                | 783             |
| 12                     | exp Bevacizumab/                                                                 | 2607            |
| 13                     | (bevacizumab or ABP-215 or Altuzan or Avastin or HSDB 8080).mp.                  | 7422            |
| 14                     | (RO4876646 or RO-4876646 or RG435 or RG-435 or R435 or R-435 or rhuMab-VEGF).mp. | 114             |
| 15                     | 12 or 13 or 14                                                                   | 7425            |
| 16                     | 6 and 11 and 15                                                                  | 95              |

**Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken**

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

|                                                      |                                                                                 |
|------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister/<br/>Studienergebnisdatenbank</b> | International Clinical Trials Registry Platform Search Portal                   |
| <b>Internetadresse</b>                               | <a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a> |
| <b>Datum der Suche</b>                               | 07.11.2016                                                                      |
| <b>Eingabeoberfläche</b>                             | Standard Search                                                                 |
| <b>Suchstrategie</b>                                 | linagliptin OR BI 1356                                                          |
| <b>Treffer</b>                                       | 169                                                                             |

**Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

|                                                      |                                                                                                                             |                                                                                                      |
|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister/<br/>Studienergebnisdatenbank</b> | ClinicalTrials.gov                                                                                                          |                                                                                                      |
| <b>Internetadresse</b>                               | <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced">https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced</a> |                                                                                                      |
| <b>Datum der Suche</b>                               | 26.06.2023                                                                                                                  |                                                                                                      |
| <b>Eingabeoberfläche</b>                             | Advanced Search                                                                                                             |                                                                                                      |
| <b>Suchstrategie</b>                                 | Condition or disease:                                                                                                       | colorectal neoplasms OR colorectal tumor OR colorectal carcinoma OR colorectal cancer OR CRC OR mCRC |
|                                                      | Intervention/treatment:                                                                                                     | (TAS-102 OR trifluridine OR TPI OR FTD) AND (avastin OR rhuMab-VEGF)                                 |
|                                                      | Other terms                                                                                                                 |                                                                                                      |
| <b>Treffer</b>                                       | <b>21</b>                                                                                                                   |                                                                                                      |



|                                                      |                                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister/<br/>Studienergebnisdatenbank</b> | EU Clinical Trials Register                                                                                                                                                                                    |
| <b>Internetadresse</b>                               | <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>                                                                                  |
| <b>Datum der Suche</b>                               | 26.06.2023                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Suchstrategie</b>                                 | ((colorectal neoplasms) OR (colorectal carcinoma) OR (colorectal cancer) OR (colorectal tumor) OR CRC) AND (TAS-102 OR TAS102 OR (TAS 102) OR trifluridine OR TPI) AND (bevacizumab OR avastin OR 216974-75-3) |
| <b>Treffer</b>                                       | <b>15</b>                                                                                                                                                                                                      |

|                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienregister/<br/>Studienergebnisdatenbank</b> | WHO International Clinical Trial Registry Platform                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Internetadresse</b>                               | <a href="https://trialsearch.who.int/">https://trialsearch.who.int/</a>                                                                                                                                                                                         |
| <b>Datum der Suche</b>                               | 26.06.2023                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Eingabeoberfläche</b>                             | Standard Search                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Suchstrategie</b>                                 | (colorectal neoplasms OR colorectal carcinoma OR colorectal cancer OR colorectal tumor OR colorectal tumour OR CRC OR mCRC) AND (TAS-102 OR TAS102 OR trifluridine OR tipiracil OR TPI) AND (bevacizumab OR avastin OR rhuMAb-VEGF OR RO4876646 OR 216974-75-3) |
| <b>Treffer</b>                                       | <b>53</b>                                                                                                                                                                                                                                                       |

**Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)**

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

**Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

| Nr. | Quelle                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Ausschlussgrund            |
|-----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|
| 1.  | Bekaii-Saab T.S, (et al.), 2021, Proactive Transitioning to Third-Line Treatment in Metastatic Colorectal Cancer, Clinical Advances in Hematology and Oncology, 19(1 Supplement 3) (pp 5-7)                                                                                                                                                       | A7 anderer Publikationstyp |
| 2.  | Pfeiffer P, Yilmaz M, Moller S, Zitnjak D, Krogh M, Petersen L.N, Poulsen L.O, Winther S.B, Thomsen K.G, Qvortrup C, (et al.), 2020, TAS-102 with or without bevacizumab in patients with chemorefractory metastatic colorectal cancer: an investigator-initiated, open-label, randomised, phase 2 trial, The Lancet Oncology, 21(3) (pp 412-420) | A1 andere Population       |

**Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

#### Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

| Register           | Trefferzahl | Ausgeschlossene Registereinträge | Eingeschlossene Registereinträge |
|--------------------|-------------|----------------------------------|----------------------------------|
| ClinicalTrials.gov | 21          | 20 (Nr. 1–20)                    | 1                                |
| EU-CTR             | 15          | 14 (Nr. 21–34)                   | 1                                |
| ICTRP              | 53          | 50 (Nr. 35–84)                   | 3                                |
| Summe              | 89          | 84                               | 5                                |

| Nr.                       | Studien-ID  | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Ausschlussgrund              |
|---------------------------|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| <b>ClinicalTrials.gov</b> |             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                              |
| 1.                        | NCT02654639 | An Open-Label, Multi-center, Phase 2 Study of Switch Maintenance With TAS-102 Plus Bevacizumab Following Oxaliplatin or Irinotecan-Based Fluoropyrimidine-Containing Induction Chemotherapy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 26.06.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02654639">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02654639</a>                             | A5 anderer Studientyp        |
| 2.                        | NCT02743221 | An Open-label, Randomised, Non-comparative Phase 2 Study Evaluating S 95005 (TAS-102) Plus Bevacizumab and Capecitabine Plus Bevacizumab in Patients With Previously Untreated Metastatic COlorectal Cancer Who Are Non-eligible for Intensive Therapy (TASCO1 Study). ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 26.06.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02743221">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02743221</a> | A3 andere Vergleichstherapie |
| 3.                        | NCT02848443 | Phase I Dose-escalation of S 95005 (TAS-102) in Combination With Oxaliplatin in Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2016. [Zugriffsdatum: 26.06.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02848443">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT02848443</a>                                                                                                                                                          | A5 anderer Studientyp        |

| Nr. | Studien-ID  | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Ausschlussgrund              |
|-----|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| 4.  | NCT03251612 | Predictive Value of In-vitro Testing Anti-cancer Therapy Sensitivity on Tumorspheres From Patients With Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2017. [Zugriffsdatum: 26.06.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03251612">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03251612</a>                                                                                                                                                                     | A5 anderer Studientyp        |
| 5.  | NCT03761914 | A Phase 1/2 Study of Galinpepimut-S in Combination With Pembrolizumab (MK 3475) in Patients With Selected Advanced Cancers. ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 26.06.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03761914">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03761914</a>                                                                                                                                                                               | A5 anderer Studientyp        |
| 6.  | NCT03869892 | An Open-label, Randomised, Phase III Study cOmparing trifLuridine/Tipiracil (S 95005) in Combination With Bevacizumab to Capecitabine in Combination With Bevacizumab in firST-line Treatment of Patients With metastatfC Colorectal Cancer Who Are Not candidatE for Intensive Therapy (SOLSTICE Study). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 26.06.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03869892">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT03869892</a> | A3 andere Vergleichstherapie |
| 7.  | NCT04054908 | Gut Microbiome and Oral Fluoropyrimidine Study in Patients With Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2018. [Zugriffsdatum: 26.06.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04054908">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04054908</a>                                                                                                                                                                                                                        | A5 anderer Studientyp        |
| 8.  | NCT04109924 | A Phase II Study of TAS-102, Irinotecan and Bevacizumab in Pre-Treated Metastatic Colorectal Cancer (TABAsCO). ClinicalTrials.gov. 2019. [Zugriffsdatum: 26.06.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04109924">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04109924</a>                                                                                                                                                                                            | A5 anderer Studientyp        |
| 9.  | NCT04564898 | A Phase I/II Study Exploring the Safety and Activity of Trifluridine/Tipiracil in Combination With Capecitabine and Bevacizumab in Metastatic Colorectal Cancer Patients. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 26.06.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04564898">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04564898</a>                                                                                                                                 | A5 anderer Studientyp        |
| 10. | NCT04683965 | A Single Arm, Open Label, Exploratory Study of Pemetrexed and TAS-102 in Combination With Bevacizumab in Patients Who Have Progressed After Standard Second Line Therapy. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 26.06.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04683965">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04683965</a>                                                                                                                                 | A5 anderer Studientyp        |

| Nr. | Studien-ID  | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Ausschlussgrund              |
|-----|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| 11. | NCT05007132 | Prospective, Randomized, Open, Multicenter Phase II Trial to Investigate the Efficacy of Trifluridine/Tipiracil Plus Panitumumab Versus Trifluridine/Tipiracil Plus Bevacizumab as First-line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer: FIRE-8; AIO-KRK/YMO-0519. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 26.06.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05007132">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05007132</a> | A1 andere Population         |
| 12. | NCT05077839 | Trifluridine/Tipiracil Combined With Oxaliplatin and Bevacizumab Versus XELOX Plus Bevacizumab in the First-line Treatment of Advanced Colorectal Cancer (TOBACO): a Randomized, Controlled, Phase II Study. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 26.06.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05077839">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05077839</a>                                                       | A3 andere Vergleichstherapie |
| 13. | NCT05189171 | MicroOrganoSphere Drug Screen to Lead Care (MODEL) Precision Oncology Pilot Trial in Colorectal Cancer (CRC). ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 26.06.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05189171">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05189171</a>                                                                                                                                                      | A5 anderer Studientyp        |
| 14. | NCT05312398 | CAPRI 2 GOIM Study: Investigate the Efficacy and Safety of a Bio- Marker-driven Cetuximab-based Treatment Regimen Over 3 Treatment Lines in mCRC Patients With RAS/BRAF wt Tumors at Start of First Line. ClinicalTrials.gov. 2021. [Zugriffsdatum: 26.06.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05312398">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05312398</a>                                                          | A5 anderer Studientyp        |
| 15. | NCT05314101 | TAS-102 Combined With Bevacizumab and Tislelizumab Third-line or Above in the Treatment of Liver Metastasis in Colorectal Cancer : An Open-label , Phase II Clinical Trial. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 26.06.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05314101">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05314101</a>                                                                                        | A5 anderer Studientyp        |
| 16. | NCT05364489 | Efficacy, Safety and Exploratory Clinical Study of Bevacizumab Combined With Oxaliplatin and TAS-102 in First-line Treatment of Advanced Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2022. [Zugriffsdatum: 26.06.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05364489">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05364489</a>                                                                                                        | A5 anderer Studientyp        |
| 17. | NCT05806931 | Sequential Combined TAS-102 and Oxaliplatin Alternating With TAS-102 and Irinotecan (Sequential TASOXIRI) With Bevacizumab for Late-Line Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 26.06.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05806931">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05806931</a>                                                                                             | A5 anderer Studientyp        |

| Nr.           | Studien-ID     | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Ausschlussgrund              |
|---------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| 18.           | NCT05839951    | (STAR-T) Sequential TreAtment With Regorafenib and Trifluridine/Tipiracil (TAS-102, With or Without Bevacizumab) in Refractory Metastatic Colorectal Cancer: Real-world Outcomes in Community Clinical Practice in the USA. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 26.06.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05839951">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05839951</a>                                                                                                                     | A5 anderer Studientyp        |
| 19.           | NCT05854498    | Phase II Study of Liposomal Irinotecan With TAS102 and Bevacizumab for Patients With Metastatic Colorectal Cancer. ClinicalTrials.gov. 2023. [Zugriffsdatum: 26.06.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05854498">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05854498</a>                                                                                                                                                                                                                              | A5 anderer Studientyp        |
| 20.           | NCT05869097    | Efficacy and Safety of Trifluridine/Tipiracil Plus Bevacizumab Versus Trifluridine/Tipiracil Monotherapy for Refractory Metastatic Colorectal Cancer: a Retrospective Study. ClinicalTrials.gov. 2020. [Zugriffsdatum: 26.06.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05869097">https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT05869097</a>                                                                                                                                                                    | A5 anderer Studientyp        |
| <b>EU-CTR</b> |                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                              |
| 21.           | 2015-004544-18 | An open-label, randomised, non-comparative phase 2 study evaluating S 95005 (TAS-102) plus bevacizumab and capecitabine plus bevacizumab in patients with previously untreated metastatic COlorectal cancer who are non-eligible for intensive therapy. EU-CTR. 2016. [Zugriffsdatum: 26.06.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-004544-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-004544-18</a>                                                   | A3 andere Vergleichstherapie |
| 22.           | 2017-004059-22 | An open-label, randomised, phase III Study cOmparing trifLuridine/tipiracil (S 95005) in combination with bevacizumab to capecitabine in combination with bevacizumab in firST-line treatment of patients with metastatIC colorectal cancer who are not candidatE for intensive therapy (SOLSTICE study). EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 26.06.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-004059-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-004059-22</a> | A3 andere Vergleichstherapie |
| 23.           | 2019-004223-20 | Prospective, randomized, open, multicenter Phase II trial to investigate the efficacy of trifluridine/tipiracil plus panitumumab versus trifluridine/tipiracil plus bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: FIRE 8; AIO-KRK/YMO-0519. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 26.06.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004223-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-004223-20</a>                                        | A1 andere Population         |

| Nr. | Studien-ID     | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Ausschlussgrund        |
|-----|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| 24. | 2012-000095-42 | A double-blind, randomised, placebo controlled Phase III study of nintedanib plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC in patients with colorectal cancer refractory to standard therapies. EU-CTR. 2014. [Zugriffsdatum: 26.06.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-000095-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2012-000095-42</a>                                           | A2 andere Intervention |
| 25. | 2016-002001-19 | A phase II open-label study with the anti-PD-L1 Atezolizumab monoclonal antibody in combination with Bevacizumab in patients with advanced chemotherapy resistant colorectal cancer and MSI-like molecular signature. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 26.06.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-002001-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-002001-19</a>                               | A2 andere Intervention |
| 26. | 2016-003657-15 | A Two-Part, Open-Label Phase 1/2 Study to Evaluate Pharmacodynamic Effects and Safety of Olaptesed Pegol Monotherapy and Safety and Efficacy of Olaptesed Pegol / Pembrolizumab Combination Therapy in Metastatic Colorectal and Pancreatic Cancer. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 26.06.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-003657-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-003657-15</a> | A2 andere Intervention |
| 27. | 2016-005241-23 | Lonsurf - RII Lonsurf (TAS-102) with or without bevacizumab in patients with chemo-refractory metastatic colorectal cancer. A randomized phase II study. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 26.06.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-005241-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2016-005241-23</a>                                                                                            | A1 andere Population   |
| 28. | 2017-000456-26 | Predictive value of in-vitro testing anti-cancer therapy sensitivity on tumorspheres from patients with metastatic colorectal cancer. EU-CTR. 2017. [Zugriffsdatum: 26.06.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-000456-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-000456-26</a>                                                                                                               | A2 andere Intervention |
| 29. | 2017-004162-99 | RAMTAS A Phase III study of RAMucirumab in combination with TAS102 vs. TAS102 monotherapy in chemotherapy refractory metastatic colorectal cancer patients. EU-CTR. 2018. [Zugriffsdatum: 26.06.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-004162-99">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2017-004162-99</a>                                                                                         | A2 andere Intervention |
| 30. | 2019-000674-28 | A phase II trial evaluating the activity of cabozantinib in pre-treated patients with metastatic colorectal cancer (mCRC). EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 26.06.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-000674-28">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2019-000674-28</a>                                                                                                                          | A2 andere Intervention |

| Nr.          | Studien-ID             | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Ausschlussgrund              |
|--------------|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| 31.          | 2020-000158-88         | A Global, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled Phase 3 Trial to Compare the Efficacy and Safety of Fruquintinib Plus Best Supportive Care to Placebo Plus Best Supportive Care in Patients with Refractory Metastatic Colorectal Cancer (FRESCO-2). EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 26.06.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000158-88">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000158-88</a>          | A2 andere Intervention       |
| 32.          | 2020-000923-37         | A phase 1/2 study exploring the safety and activity of Trifluridine/tipiracil in combination with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer patients. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 26.06.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000923-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-000923-37</a>                                                                                            | A5 anderer Studientyp        |
| 33.          | 2020-004289-20         | A Phase 3 Randomized Study of Lenvatinib in Combination with Pembrolizumab Versus Standard of Care in Participants with Metastatic Colorectal Cancer Who Have Received and Progressed On or After or Became Intolerant to Prior Treatment. EU-CTR. 2020. [Zugriffsdatum: 26.06.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004289-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2020-004289-20</a>                          | A2 andere Intervention       |
| 34.          | 2021-001309-60         | A Phase 3 study of MK-4280A (coformulated favezelimab [MK-4280] plus pembrolizumab [MK-3475]) Versus Standard of Care in Previously Treated Metastatic PD-L1 positive Colorectal Cancer. EU-CTR. 2021. [Zugriffsdatum: 26.06.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-001309-60">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2021-001309-60</a>                                                                            | A2 andere Intervention       |
| <b>ICTRP</b> |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                              |
| 35.          | NCT02654639            | An Open-Label, Multi-center, Phase 2 Study of Switch Maintenance With TAS-102 Plus Bevacizumab Following Oxaliplatin or Irinotecan-Based Fluoropyrimidine-Containing Induction Chemotherapy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 26.06.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02654639">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02654639</a>                                                   | A5 anderer Studientyp        |
| 36.          | EUCTR2015-004544-18-GB | An open-label, randomised, non-comparative phase 2 study evaluating S 95005 (TAS-102) plus bevacizumab and capecitabine plus bevacizumab in patients with previously untreated metastatic COlorectal cancer who are non-eligible for intensive therapy - TASCO1 study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 26.06.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004544-18-GB">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-004544-18-GB</a> | A3 andere Vergleichstherapie |



| Nr. | Studien-ID             | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Ausschlussgrund              |
|-----|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| 37. | NCT02848443            | Phase I Dose-escalation of S 95005 (TAS-102) in Combination With Oxaliplatin in Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 26.06.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02848443">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02848443</a>                                                                                                                                                                                                                              | A5 anderer Studientyp        |
| 38. | EUCTR2017-004059-22-ES | An open-label, randomised, phase III Study cOmparing trifLuridine/tipiracil (S 95005) in combination with bevacizumab to capecitabine in combination with bevacizumab in firST-line treatment of patients with metastatIC colorectal cancer who are not candidatE for intensive therapy (SOLSTICE study) - SOLSTICE. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 26.06.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004059-22-ES">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004059-22-ES</a> | A3 andere Vergleichstherapie |
| 39. | EUCTR2017-004059-22-IE | An open-label, randomised, phase III Study cOmparing trifLuridine/tipiracil (S 95005) in combination with bevacizumab to capecitabine in combination with bevacizumab in firST-line treatment of patients with metastatIC colorectal cancer who are not candidatE for intensive therapy (SOLSTICE study) - SOLSTICE. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 26.06.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004059-22-IE">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-004059-22-IE</a> | A3 andere Vergleichstherapie |
| 40. | NCT04109924            | A Phase II Study of TAS-102, Irinotecan and Bevacizumab in Pre-Treated Metastatic Colorectal Cancer (TABAsCO). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 26.06.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04109924">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04109924</a>                                                                                                                                                                                                                             | A5 anderer Studientyp        |
| 41. | NCT04564898            | A Phase I/II Study Exploring the Safety and Activity of Trifluridine/Tipiracil in Combination With Capecitabine and Bevacizumab in Metastatic Colorectal Cancer Patients. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 26.06.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04564898">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04564898</a>                                                                                                                                                                  | A5 anderer Studientyp        |
| 42. | NCT04683965            | A Single Arm, Open Label, Exploratory Study of Pemetrexed and TAS-102 in Combination With Bevacizumab in Patients Who Have Progressed After Standard Second Line Therapy. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 26.06.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04683965">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04683965</a>                                                                                                                                                                  | A5 anderer Studientyp        |

| Nr. | Studien-ID             | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Ausschlussgrund              |
|-----|------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| 43. | EUCTR2019-004223-20-DE | Prospective, randomized, open, multicenter Phase II trial to investigate the efficacy of trifluridine/tipiracil plus panitumumab versus trifluridine/tipiracil plus bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: FIRE 8; AIO-KRK/YMO-0519 - FIRE-8 / AIO-KRK/YMO-0519. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 26.06.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004223-20-DE">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004223-20-DE</a> | A1 andere Population         |
| 44. | NCT05077839            | Trifluridine/Tipiracil Combined With Oxaliplatin and Bevacizumab Versus XELOX Plus Bevacizumab in the First-line Treatment of Advanced Colorectal Cancer (TOBACO): a Randomized, Controlled, Phase II Study. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 26.06.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05077839">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05077839</a>                                                                                                         | A3 andere Vergleichstherapie |
| 45. | NCT05314101            | TAS-102 Combined With Bevacizumab and Tislelizumab Third-line or Above in the Treatment of Liver Metastasis in Colorectal Cancer : An Open-label ?Phase ? Clinical Trial. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 26.06.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05314101">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05314101</a>                                                                                                                                            | A5 anderer Studientyp        |
| 46. | NCT05364489            | Efficacy, Safety and Exploratory Clinical Study of Bevacizumab Combined With Oxaliplatin and TAS-102 in First-line Treatment of Advanced Colorectal Cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 26.06.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05364489">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05364489</a>                                                                                                                                                          | A5 anderer Studientyp        |
| 47. | NCT05806931            | Sequential Combined TAS-102 and Oxaliplatin Alternating With TAS-102 and Irinotecan (Sequential TASOXIRI) With Bevacizumab for Late-Line Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 26.06.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05806931">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05806931</a>                                                                                                                                               | A5 anderer Studientyp        |
| 48. | NCT05839951            | (STAR-T) Sequential TreAtment With Regorafenib and Trifluridine/Tipiracil (TAS-102, With or Without Bevacizumab) in Refractory Metastatic Colorectal Cancer: Real-world Outcomes in Community Clinical Practice in the USA. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 26.06.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05839951">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05839951</a>                                                                                          | A5 anderer Studientyp        |

| Nr. | Studien-ID             | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Ausschlussgrund              |
|-----|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| 49. | NCT05854498            | Phase II Study of Liposomal Irinotecan With TAS102 and Bevacizumab for Patients With Metastatic Colorectal Cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 26.06.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05854498">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05854498</a>                                                                                   | A5 anderer Studientyp        |
| 50. | NCT05869097            | Efficacy and Safety of Trifluridine/Tipiracil Plus Bevacizumab Versus Trifluridine/Tipiracil Monotherapy for Refractory Metastatic Colorectal Cancer: a Retrospective Study. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 26.06.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05869097">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT05869097</a>                         | A5 anderer Studientyp        |
| 51. | EUCTR2016-005241-23-DK | Lonsurf - RII Lonsurf (TAS-102) with or without bevacizumab in patients with chemo-refractory metastatic colorectal cancer. A randomized phase II study. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 26.06.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-005241-23-DK">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-005241-23-DK</a>                       | A1 andere Population         |
| 52. | CTRI/2023/04/051850    | TAS-102 plus Bevacizumab vs Regorafenib in chemotherapy-refractory advanced colorectal cancers - a randomized non-blinded two-arm Phase III prospective clinical trial (TARt study). ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 26.06.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2023/04/051850">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2023/04/051850</a> | A3 andere Vergleichstherapie |
| 53. | ChiCTR2100052512       | A real-world study of bevacizumab combined with TAS-102 (Suyuan) and irinotecan in the second-line treatment of RAS wild-type metastatic colorectal cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 26.06.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100052512">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2100052512</a>                                | A2 andere Intervention       |
| 54. | ChiCTR2200058610       | Clinical study on the efficacy and safety of bevacizumab combined with trifluridine and tippiridine in the second-line treatment of advanced colorectal cancer. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 26.06.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200058610">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200058610</a>                            | A5 anderer Studientyp        |
| 55. | ChiCTR2200064985       | Real-world Study of Patients with Metastatic Colorectal Cancer Receiving Bevacizumab in Combination with TAS-102 in the Third or Posterior Line. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 26.06.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200064985">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ChiCTR2200064985</a>                                           | A5 anderer Studientyp        |

| Nr. | Studien-ID           | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Ausschlussgrund              |
|-----|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| 56. | DRKS00027086         | Prospective, randomized, open, multicenter Phase II trial to investigate the efficacy of trifluridine/tipiracil plus panitumumab versus trifluridine/tipiracil plus bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: FIRE-8; AIO-KRK/YMO-0519. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 26.06.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00027086">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=DRKS00027086</a>                                                                                                                         | A3 andere Vergleichstherapie |
| 57. | JPRN-JapicCTI-173618 | A randomized phase 2/3 study of fluoropyrimidine and irinotecan plus bevacizumab versus trifluridine/tipiracil plus bevacizumab as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 26.06.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173618">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-JapicCTI-173618</a>                                                                                                                                                                    | A3 andere Vergleichstherapie |
| 58. | JPRN-UMIN000012883   | Multicenter Phase 1b/2 Trial of TAS-102 with Bevacizumab in Patients with Metastatic Colorectal Cancer (mCRC) who had the progression or intolerant to standard therapies. - C-TASK FORCE. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 26.06.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012883">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000012883</a>                                                                                                                                                                                     | A5 anderer Studientyp        |
| 59. | JPRN-UMIN000019828   | A phase I study of irinotecan, bevacizumab and biweekly TAS-102 in Japanese patients with metastatic colorectal cancer refractory to fluoropyrimidine and oxaliplatin - A phase I study of irinotecan, bevacizumab and biweekly TAS-102 in Japanese patients with metastatic colorectal cancer refractory to fluoropyrimidine and oxaliplatin (MODURATE study) MODURATE study. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 26.06.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019828">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000019828</a> | A5 anderer Studientyp        |
| 60. | JPRN-UMIN000020240   | TAS-102 plus Bevacizumab combination as first-line treatment in elderly patients with metastatic colorectal cancer, phase 2 trial - TAS-102 plus Bevacizumab in elderly patients with metastatic colorectal cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 26.06.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020240">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000020240</a>                                                                                                                                                            | A5 anderer Studientyp        |
| 61. | JPRN-UMIN000021664   | TAS-102 plus Bevacizumab combination as salvage therapy in elderly patients with metastatic colorectal cancer, phase 2 trial - TAS-102 plus Bevacizumab as salvage therapy in elderly patients with metastatic colorectal cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 26.06.2023]. Verfügbar unter: <a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021664">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000021664</a>                                                                                                                                              | A5 anderer Studientyp        |

| Nr. | Studien-ID         | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Ausschlussgrund       |
|-----|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| 62. | JPRN-UMIN000022437 | TAS-102 and Bevacizumab as second line chemotherapy for colorectal cancer. Phase 2 trial - TAS-102 and Bevacizumab as second line chemotherapy for colorectal cancer. Phase 2 trial (TAS-CC2 study). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 26.06.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022437">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022437</a>                                                                                                                                                                                                 | A5 anderer Studientyp |
| 63. | JPRN-UMIN000022438 | TAS-102 and Bevacizumab as third line chemotherapy for colorectal cancer. Phase 2 trial - TAS-102 and Bevacizumab as third line chemotherapy for colorectal cancer. Phase 2 trial (TAS-CC3 study). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 26.06.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022438">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022438</a>                                                                                                                                                                                                   | A5 anderer Studientyp |
| 64. | JPRN-UMIN000022535 | A phase II study for the safety and efficacy of TAS-102 and Bevacizumab for patients with unresectable colorectal cancer considering Oxaliplatin to stop and go. - A phase II study for the safety and efficacy of TAS-102 and Bevacizumab for patients with unresectable colorectal cancer considering Oxaliplatin to stop and go. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 26.06.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022535">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022535</a>                                                                  | A5 anderer Studientyp |
| 65. | JPRN-UMIN000022705 | A phase II study of TAS-102 plus Bevacizumab therapy for advanced/recurrent colorectal cancer with difficulty on intensive chemotherapy - A phase II study of TAS-102 plus Bevacizumab therapy for advanced/recurrent colorectal cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 26.06.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022705">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022705</a>                                                                                                                                                             | A5 anderer Studientyp |
| 66. | JPRN-UMIN000025241 | A Phase 2 study of concurrent combination therapy of TFTD (TAS-102) and bevacizumab in patients of more than 70 years of age with unresectable, advanced/recurrent colorectal cancer (KSCC 1602) - A Phase 2 study of concurrent combination therapy of TFTD (TAS-102) and bevacizumab in patients of more than 70 years of age with unresectable, advanced/recurrent colorectal cancer (KSCC 1602). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 26.06.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025241">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000025241</a> | A5 anderer Studientyp |

| Nr. | Studien-ID         | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Ausschlussgrund        |
|-----|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| 67. | JPRN-UMIN000026043 | Phase 2 trial of TAS-102 plus bevacizumab in patients with advanced/recurrent colorectal cancer who had previously received on oxaliplatin, irinotecan and fluoropyrimidine - Phase 2 trial of TAS-102 with bevacizumab in patients with advanced/recurrent colorectal cancer who had previously received on standard therapies. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 26.06.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026043">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000026043</a>                  | A5 anderer Studientyp  |
| 68. | JPRN-UMIN000027210 | A phase II trial of TAS-102 in combination with cetuximab for patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer refractory to previous anti-EGFR antibodies(WJOG8916G) - A phase II trial of TAS-102 in combination with cetuximab for metastatic colorectal cancer patients(WJOG8916G). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 26.06.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027210">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027210</a>                                                   | A2 andere Intervention |
| 69. | JPRN-UMIN000027211 | A phase II trial of TAS-102 in combination with cetuximab for patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer refractory to previous anti-EGFR antibodies, accompanying research(WJOG8916GTR) - A phase II trial of TAS-102 in combination with cetuximab for metastatic colorectal cancer patients, accompanying research(WJOG8916GTR). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 26.06.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027211">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027211</a> | A2 andere Intervention |
| 70. | JPRN-UMIN000029198 | Biweekly TAS-102 with Bevacizumab combination study - BiTS study. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 26.06.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029198">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029198</a>                                                                                                                                                                                                                                                                                 | A5 anderer Studientyp  |
| 71. | JPRN-UMIN000030030 | TAS-102 and Bevacizumab as third line chemotherapy for colorectal cancer. Phase 2 trial - TAS-CC4 Study. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 26.06.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030030">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030030</a>                                                                                                                                                                                                                                          | A5 anderer Studientyp  |
| 72. | JPRN-UMIN000031317 | Phase II study of TAS-102 plus bevacizumab as maintenance therapy after induction chemotherapy with bevacizumab, oxaliplatin, and fluoropyrimidine in patients with metastatic colorectal cancer - Switch Maintenance Study. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 26.06.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000031317">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000031317</a>                                                                                                                      | A5 anderer Studientyp  |

| Nr. | Studien-ID          | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Ausschlussgrund       |
|-----|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| 73. | JPRN-UMIN000031790  | TAS-102 and Bevacizumab as salvage line chemotherapy for colorectal cancer - SOAC1701. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 26.06.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000031790">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000031790</a>                                                                                                                                                                                                                                                                       | A5 anderer Studientyp |
| 74. | JPRN-UMIN000041621  | Pooled safety and efficacy analysis of trifluridine/tipiracil plus bevacizumab in five clinical trials using individual data from patients with metastatic colorectal cancer - Pooled safety and efficacy analysis of trifluridine/tipiracil plus bevacizumab in five clinical trials using individual data from patients with metastatic colorectal cancer. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 26.06.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000041621">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000041621</a> | A5 anderer Studientyp |
| 75. | JPRN-UMIN000044136  | Retrospective study of trifluridine/tipiracil hydrochloride plus bevacizumab for vulnerable patients with previously treated metastatic colorectal cancer(WJOG14520G) - Retrospective study of trifluridine/tipiracil hydrochloride plus bevacizumab for vulnerable patients with previously treated metastatic colorectal cancer(WJOG14520G). ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 26.06.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000044136">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000044136</a>               | A5 anderer Studientyp |
| 76. | JPRN-jRCT1031220116 | Real-world Effectiveness and Safety of Trifluridine/Tipiracil plus bevacizumab in Metastatic Colorectal Cancer: A retrospective observational study using an administrative database. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 26.06.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT1031220116">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT1031220116</a>                                                                                                                                                                      | A5 anderer Studientyp |
| 77. | JPRN-jRCT1051180117 | Phase II study of TAS-102 plus bevacizumab as maintenance therapy after induction chemotherapy with bevacizumab, oxaliplatin, and fluoropyrimidine in patients with metastatic colorectal cancer - Switch Maintenance Study. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 26.06.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT1051180117">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT1051180117</a>                                                                                                                               | A5 anderer Studientyp |
| 78. | JPRN-jRCTs031180424 | TAS-102 and Bevacizumab as Salvage line chemotherapy for colorectal cancer - TAS-CC4 Study. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 26.06.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031180424">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031180424</a>                                                                                                                                                                                                                                                                | A5 anderer Studientyp |

| Nr. | Studien-ID          | Titel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Ausschlussgrund        |
|-----|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| 79. | JPRN-jRCTs031210544 | JCOG2014: Randomized phase III study of bi-weekly trifluridine/tipiracil plus bevacizumab vs trifluridine/tipiracil alone for chemorefractory metastatic colorectal cancer - ROBiTS. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 26.06.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031210544">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031210544</a>                          | A2 andere Intervention |
| 80. | JPRN-jRCTs041180028 | A Phase I study of irinotecan, bevacizumab and biweekly TAS-102 in Japanese patients with metastatic colorectal cancer refractory to fluoropyrimidine and oxaliplatin - MODURATE. ICTRP. 2022. [Zugriffsdatum: 26.06.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs041180028">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs041180028</a>                             | A2 andere Intervention |
| 81. | JPRN-jRCTs041190100 | Phase 2 trial of FOLFIRI plus ziv-aflibercept in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with oxaliplatin, fluoropyrimidines, bevacizumab, and trifluridine/tipiracil. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 26.06.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs041190100">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs041190100</a>                  | A2 andere Intervention |
| 82. | JPRN-jRCTs041220085 | Phase2 study of inpatient dose-escalation of biweekly trifluridine/tipiracil + bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies - E-BiTS study. ICTRP. 2023. [Zugriffsdatum: 26.06.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs041220085">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs041220085</a>                    | A5 anderer Studientyp  |
| 83. | JPRN-jRCTs051180184 | Biweekly TAS-102 with Bevacizumab combination study - BiTS Study. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 26.06.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs051180184">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs051180184</a>                                                                                                                                             | A5 anderer Studientyp  |
| 84. | JPRN-jRCTs071180065 | A Phase 2 study of concurrent combination therapy of TFTD (TAS-102) and bevacizumab in patients of more than 70 years of age with unresectable, advanced/recurrent colorectal cancer (KSCC 1602) - KSCC 1602. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 26.06.2023].<br>Verfügbar unter:<br><a href="https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs071180065">https://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs071180065</a> | A5 anderer Studientyp  |



**Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-70 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

*Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-70 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-70 (Anhang): Studiendesign und -methodik für die Studie SUNLIGHT

| Item <sup>a</sup>  | Charakteristikum                                                                            | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Studienziel</b> |                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>2b</b>          | Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen                                                  | <p>Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil in Kombination mit Bevacizumab mit einer Trifluridin/Tipiracil-Monotherapie bei refraktären Patienten mit mKRR, die maximal zwei vorherige Chemotherapien gegen das fortgeschrittene KRR erhalten haben und eine progrediente Erkrankung aufweisen oder bei denen eine Unverträglichkeit gegenüber der letzten Behandlung aufgezeigt haben.</p> <p>Primäres Ziel:</p> <p>Nachweis der Überlegenheit von Trifluridin/Tipiracil in Kombination mit Bevacizumab gegenüber einer Trifluridin/Tipiracil-Monotherapie in Bezug auf die Gesamtüberlebenszeit OS bei Patienten mit mKRR.</p> <p>Sekundäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Schätzung des Effektes von Trifluridin/Tipiracil in Kombination mit Bevacizumab im Vergleich zur Trifluridin/Tipiracil-Monotherapie in Bezug auf das PFS, ORR, und DCR bei Patienten mit mKRR.</li> <li>- Vergleich der Sicherheit und Verträglichkeit sowie der Auswirkungen auf die Lebensqualität von Trifluridin/Tipiracil in Kombination mit Bevacizumab im Vergleich zur Trifluridin/Tipiracil-Monotherapie bei Patienten mit mKRR.</li> </ul> |
| <b>Methoden</b>    |                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>3</b>           | Studiendesign                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>3a</b>          | Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis | <p>Randomisierte, kontrollierte, offene, internationale, zweiarmige, 1:1 randomisierte Phase-III-Vergleichsstudie (Trifluridin/Tipiracil in Kombination mit Bevacizumab vs. Trifluridin/Tipiracil-Monotherapie)</p> <p>Um eine gleichmäßige Verteilung von Faktoren, die das Ergebnis unter Umständen beeinflussen könnten zu gewährleisten, wurde nach geografischer Region (Nordamerika, Europäische Union, Rest der Welt), RAS-Status (mutiert, Wildtyp) sowie Zeit seit Diagnose der</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                                                      | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                                                                                       | ersten Metastasen ( $\geq 18$ Monate, $< 18$ Monate) stratifiziert.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>3b</b>         | Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung | <p>Änderungen im Studienprotokoll:</p> <p>Neue Ausschlusskriterien für Patienten mit unkontrolliertem Bluthochdruck, Patienten mit einer Vorgeschichte mit lebensbedrohlichen VEGF-bedingten Nebenwirkungen und Patienten mit Proteinurie.</p> <p>Zu Einschlusskriterien: Klarstellung, dass die in Frage kommenden früheren Behandlungsmethoden für fortgeschrittene KRK-Situationen waren.</p> <p>Klarstellung der Gründe für den Abbruch und die Wiederaufnahme der Behandlung im Falle einer COVID-19 Infektion.</p> <p>Lokale Änderungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- In Italien, Dänemark und Deutschland: Schwangerschaftstests vor jedem Behandlungszyklus von Patientinnen im gebärfähigen Alter.</li> <li>- In Frankreich: Alle Patienten müssen vor der Teilnahme an der Studie einen monoklonalen Anti-VEGF-Antikörper erhalten haben.</li> </ul> <p>Bei Patienten, die nach der Hauptanalyse weiter behandelt wurden, wurden die QoL-Fragebögen weder bei den Behandlungszyklen noch bei der Abbruchuntersuchung ausgefüllt.</p> |
| <b>4</b>          | Probanden / Patienten                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>4a</b>         | Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten                                                    | <p>Patienten mit mKRK, die maximal zwei vorherige Chemotherapien für fortgeschrittenes KRK erhalten haben und die eine Progression der Erkrankung oder eine Unverträglichkeit gegenüber der letzten Behandlung gezeigt haben.</p> <p>Einschlusskriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Männer und Frauen, die zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung <math>\geq 18</math> Jahre alt waren (oder das gesetzliche Mindestalter je nach den Bestimmungen des jeweiligen Landes erreicht hatten).</li> <li>2. Histologisch bestätigtes inoperables Adenokarzinom des Kolons oder Rektums (alle anderen histologischen Typen wurden ausgeschlossen).</li> <li>3. Der RAS-Status war zuvor auf der Grundlage einer lokalen Beurteilung der</li> </ol>                                                                                                                                                                                                                                                                          |

|  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  | <p>Tumorbiopsie bestimmt worden (mutiert oder Wildtyp).</p> <p>Der Wildtyp wurde definiert als KRAS (Exon 2, 3 und 4) und NRAS (Exon 2, 3 und 4) Wildtyp.</p> <p>Mutiert wurde definiert als mindestens KRAS- oder NRAS-Mutation (jedes Exon, jede Mutation).</p> <p>4. Patienten haben maximal zwei vorherige Chemotherapien für fortgeschrittenes KRK erhalten und zeigten eine progrediente Erkrankung oder eine Unverträglichkeit gegenüber der letzten Behandlung auf.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Frühere Therapieschemata zur Behandlung von fortgeschrittenem KRK beinhalten ein Fluoropyrimidin, Irinotecan, Oxaliplatin, einen monoklonalen Anti-VEGF-Antikörper und/oder einen monoklonalen Anti-EGFR-Antikörper für Patienten mit RAS-Wildtyp.</li> <li>- Patienten, die eine adjuvante/neoadjuvante Chemotherapie erhalten hatten und die während oder innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss der Therapie ein Rezidiv erlitten. Dies wurde als eine Vortherapie gewertet.</li> </ul> <p>5. Vorliegen von messbarer oder nicht messbarer Erkrankung nach RECIST, Version 1.1 definiert.</p> <p>6. Patienten, die in der Lage sind oral Arzneimittel einzunehmen.</p> <p>7. Geschätzte Lebenserwartung <math>\geq 12</math> Wochen.</p> <p>8. ECOG PS <math>\leq 1</math>:<br/>Der ECOG-Wert musste während der Screeningphase <math>\leq 1</math> bleiben ab Screening bis zur Randomisierung).</p> <p>9. Adäquate Organfunktionen, definiert durch die folgenden Laborparameter, ermittelt innerhalb von 7 Tagen vor der Randomisierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Absolute Neutrophilenzahl <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math>.</li> <li>- Hämoglobin <math>\geq 9</math> g/dl. Im Falle einer Bluttransfusion musste Bestimmung des Hämoglobinwertes mindestens zwei Wochen nach der Transfusion erfolgen.</li> <li>- Thrombozytenzahl <math>\geq 100 \times 10^9/l</math></li> <li>- Kreatinin-Clearance <math>\geq 50</math> ml/min, ermittelt nach der Cockcroft &amp; Gault-Formel.</li> </ul> |
|--|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gesamtserumbilirubin &lt;1,5-fache der Obergrenze des ULN (außer bei bestätigter Gilbert-Krankheit)</li> <li>- AST; SGOTALT; SGPT ≤2,5 x ULN (es sei denn, die Leberfunktionsanomalien sind ursächlich durch Lebermetastasen zurückzuführen, AST und ALT ≤5 x ULN).</li> <li>- Ausreichende Gerinnungsfunktion bei allen Patienten. Bei Patienten, die gerinnungshemmende Medikamente einnehmen (mit Ausnahme von Thrombozytenaggregationshemmern), mussten ausreichende therapeutische INR-Werte bestätigt werden.</li> </ul> <p>10. Gebärfähige Frauen benötigen einen negativen Serumschwangerschaftstest innerhalb von 7 Tagen vor Randomisierung.</p> <p>11. Personen im fortpflanzungsfähigen Alter mussten kontrazeptive Maßnahmen ergreifen bis mindestens 6 Monate nach der letzten Prüfpräparat-Dosis.</p> <p>12. Schriftliche Einverständniserklärung vor der ersten studienspezifischen Maßnahme.</p> <p>Ausschlusskriterien:</p> <p>Allgemeine:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mehr als zwei vorherige Chemotherapien zur Behandlung von fortgeschrittenem Kolorektalkarzinom</li> <li>2. Nach Einschätzung des Prüfarztes war es unwahrscheinlich, dass der Patient für das orale Medikamentenschema geeignet war oder die Anforderungen der Studie für geplante Auswertungen einhalten konnte.</li> <li>3. Schwangere oder stillende Frauen</li> <li>4. Teilnahme an einer anderen Interventionsstudie innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung. Die Teilnahme an einem Follow-up ohne Prüfpräparat-Verabreichung, einer nicht-interventionellen Register- oder epidemiologischen Studie war erlaubt.</li> <li>5. Patienten, die innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung eine Krebstherapie erhalten oder erhalten hatten.</li> <li>6. Bereits in dieser Studie randomisiert.</li> </ol> <p>Medizinische und therapeutische Kriterien:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>7. Die klinisch relevante nicht-hämatologische Toxizität größer oder gleich CTCAE-Grad 3, die auf vorangegangene Krebstherapien vor der Randomisierung zurückzuführen sind</li> </ol> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <p>(ausgenommen Alopezie und Hautpigmentierung).</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>8. Patienten mit symptomatischen Metastasen des zentralen Nervensystems, die neurologisch instabil waren oder gesteigerte Steroidgaben zur Kontrolle von Erkrankung des Zentralnervensystems benötigten.</li> <li>9. Patienten, die sich innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung einer größeren Operation unterziehen mussten (der chirurgische Eingriff musste vor der Verabreichung des Studienmedikaments vollständig ausgeheilt sein) oder die sich noch nicht vollständig von den Nebenwirkungen vorangegangener Eingriffe erholt hatten oder Patienten, bei denen während der Studie ein größerer chirurgischer Eingriff erforderlich werden könnte.</li> <li>10. Chronische gastrointestinale Erkrankungen des Patienten, die die ordnungsgemäße Aufnahme des Prüfpräparates erheblich beeinträchtigt könnten.</li> <li>11. Patienten mit erblich bedingten Vorerkrankungen wie Galaktose-Intoleranz, Lapp-Laktase-Mangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption</li> <li>12. Patienten mit schweren oder unkontrollierten, akuten oder chronischen Infektionen</li> <li>13. Patienten mit akuter oder in der Vergangenheit aufgetretener interstitiellen Lungenerkrankung</li> <li>14. Bekannte Hepatitis-B-Virus-Infektion, definiert als HBsAg-positiv, und/oder bekannte Hepatitis-C-Virus-Infektion, definiert als Nachweis von HCV-RNA im Serum oder Plasma durch eine empfindliche quantitative molekulare Methode.</li> <li>15. Bekannte Träger von HIV-Antikörpern</li> <li>16. Nach Einschätzung des Prüfarztes unkontrollierter Diabetes mellitus, auch wenn er behandelt wird.</li> <li>17. Nachweislich unkontrollierte arterielle Hypertonie (definiert als systolischer Blutdruck <math>\geq 150</math> mmHg und/oder diastolischer Blutdruck <math>\geq 100</math> mmHg) oder unkontrollierte oder symptomatische Herzrhythmusstörungen</li> <li>18. Tiefes arterielles thrombotisches oder thromboembolisches Ereignis, einschließlich zerebrovaskulären Ereignisses oder Myokardinfarkt</li> </ol> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <p>innerhalb der letzten 6 Monate vor der Randomisierung</p> <p>19. Schwere/instabile Angina Pectoris, symptomatische kongestive Herzinsuffizienz Klasse III oder IV gemäß NYHA.</p> <p>20. Drainage wegen Aszites, Pleuraerguss oder Perikardflüssigkeit während der letzten 4 Wochen vor der Randomisierung</p> <p>21. Andere bösartige Erkrankungen, einschließlich solcher, die radikal behandelt worden waren und deren Remissionsdauer zum Zeitpunkt der Untersuchung weniger als 5 Jahre betrug. Ausnahmen für diese Mindestremissionszeit galten für das Carcinoma in situ des Gebärmutterhalses und Basalzell-Hautkrebs, die durch eine angemessene Behandlung als geheilt gelten.</p> <p>22. Behandlung mit einer systemischen immunsuppressiven Therapie (außer Steroiden, die prophylaktisch oder in einer dauerhaften niedrigen Dosis (<math>\leq 20</math> mg/Tag Prednisonäquivalent) verabreicht wurden).</p> <p>23. Vorherige Strahlentherapie, die weniger als 4 Wochen vor der Randomisierung abgeschlossen wurde, außer wenn sie als Kurztherapie nur zur Linderung der Symptome durchgeführt wurde. Tumorläsionen, die zuvor bestrahlt wurden, sollten nicht als Zielläsionen für die Bewertung des Ansprechens ausgewählt worden sein.</p> <p>24. Jeder klinisch bedeutsame medizinische Zustand (z. B. Organdysfunktion) oder Laboranomalien, die nach Ansicht des Prüfarztes die Sicherheit des Patienten gefährden oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen könnten.</p> <p>Kriterien im Zusammenhang mit der Verabreichung von Trifluridin/Tipiracil</p> <p>25. Vorangegangene Therapie mit Trifluridin/Tipiracil</p> <p>26. Allergische Reaktionen gegen Verbindungen mit ähnlicher Zusammensetzung wie Trifluridin/Tipiracil oder einen seiner Hilfsstoffe in der Vorgeschichte.</p> <p>27. Alle in der EU-Produktinformation von Trifluridin/Tipiracil aufgeführten Kontraindikationen</p> <p>Kriterien im Zusammenhang mit der Verabreichung von Bevacizumab</p> |



| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                                                                      | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                                                                                                       | <p>28. Allergische Reaktionen oder Überempfindlichkeit gegen Bevacizumab oder seiner Bestandteile in der Vorgeschichte</p> <p>29. Allergien gegen Zellprodukte des chinesischen Hamsters oder gegen andere rekombinante humane oder humanisierte Antikörper</p> <p>30. Schwere, nicht heilende Wunden, nicht heilende Ulcus oder nicht heilende Knochenbrüche</p> <p>31. Tiefes venöses thromboembolisches Ereignis innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung</p> <p>32. Bekannte Koagulopathie, die das Blutungsrisiko erhöht, Blutungsdiathesen. Jedes andere Blutungsereignis mit CTCAE-Grad <math>\geq 3</math> innerhalb von 4 Wochen vor der Randomisierung.</p> <p>33. Jede Kontraindikation, die in der EU-Produktinformation von Bevacizumab aufgeführt ist.</p> <p>34. Lebensbedrohliche VEGF-bedingte unerwünschte Ereignisse in der Vorgeschichte.</p> <p>35. Proteinurie <math>\geq 1</math> g/24 Stunden oder 2+ mittels Teststreifen</p> |
| 4b                | Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung                                                                   | <p>Globale multizentrische Studie mit insgesamt 492 Patienten in folgenden 13 Ländern (Anzahl der Patienten):</p> <p>Spanien (115), Russland (77), Brasilien (63), Ungarn (47), Italien (39), Polen (34), Frankreich (28), Ukraine (21), Dänemark (20), USA (16), Österreich (15), Deutschland (10) und Belgien (7)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| 5                 | <p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p> | <p>Interventionsgruppe:</p> <p>Trifluridin/Tipiracil (Initiale Dosis von 35 mg/m<sup>2</sup>/Dosis BID; oral)+Bevacizumab (5 mg/kg, intravenös).</p> <p>Dosisänderungen von Trifluridin/Tipiracil aufgrund von Toxizitäten: Ein neuer Behandlungszyklus mit Trifluridin/Tipiracil konnte nur begonnen werden, wenn die Zahl der Neutrophilen <math>\geq 1,5 \times 10^9/l</math> und die Thrombozytenzahl <math>\geq 75 \times 10^9/l</math>.</p> <p>Die Trifluridin/Tipiracil-Dosierung bemisst sich nach der Körperoberfläche. Die initiale Dosis beträgt BID morgens und abends 35 mg/m<sup>2</sup>, oral eingenommen jeweils innerhalb einer Stunde nach den Mahlzeiten über zwei Wochen jeweils für fünf Tage gefolgt von zwei Tagen Pause an den Tagen</p>                                                                                                                                                                                            |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------|------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <p>1,5,8, und 12. Darauf folgt eine 14-tägige Pause.</p> <p>Zudem wird Bevacizumab intravenös bei einer Dosis von 5 mg/kg alle vier Wochen (an Tag 1 und Tag 15) verabreicht.</p> <p>Dieser Behandlungszyklus wurde alle 28 Tage (4 Wochen) wiederholt.</p> <p>Der Wirkstoff Trifluridin/Tipiracil liegt in zwei Dosierungen vor: 15 mg Filmtabletten (weiß, rund) und 20 mg Filmtabletten (hellrot, rund).</p> <p>Der Wirkstoff Bevacizumab liegt in zwei Dosierungen (4 ml bzw. 16 ml) vor, als Konzentrat für eine Infusionslösung. Bei dem Konzentrat handelt es sich um eine klare bis leicht opalisierende, farblose bis blassbraune Flüssigkeit.</p> <p>Der 28-tägige Behandlungszyklus sah in der Interventionsgruppe wie folgt aus:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tage 1 bis 5: orale Einnahme von Trifluridin/Tipiracil und intravenöse Bevacizumab-Infusion an Tag 1</li> <li>- Tage 6 bis 7: Behandlungspause</li> <li>- Tage 8 bis 12: orale Einnahme von Trifluridin/Tipiracil</li> <li>- Tage 13 bis 14: Erholung/Pause</li> <li>- Tag 15: Bevacizumab intravenöse Infusion</li> <li>- Tage 16 bis 28: Behandlungspause</li> </ul> <p>Kontrollgruppe:</p> <p>Trifluridin/Tipiracil (Initiale Dosis von 35 mg/m<sup>2</sup>/Dosis) BID</p> <p>Die initiale Dosis beträgt BID, morgens und abends 35 mg/m<sup>2</sup>, oral eingenommen jeweils innerhalb von einer Stunde nach den Mahlzeiten über zwei Wochen jeweils für fünf Tage gefolgt von zwei Tagen Pause. Darauf folgt eine 14-tägige Pause.</p> <p>Ein Behandlungszyklus umfasste (4 Wochen.</p> <p>Der 28-tägige Behandlungszyklus sah in der Kontrollgruppe wie folgt aus:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tage 1 bis 5: orale Einnahme von Trifluridin/Tipiracil</li> <li>- Tage 6 bis 7: Behandlungspause</li> <li>- Tage 8 bis 12: orale Einnahme von Trifluridin/Tipiracil</li> </ul> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                                                                                                                                                                                                                     | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                                                                                                                                                                                                                                                      | - Tage 13 bis 28: Behandlungspause                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>6</b>          | Zielkriterien                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>6a</b>         | Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten | <p>Primäres Zielkriterium:</p> <p>Nachweis der Überlegenheit von Trifluridin/Tipiracil in Kombination mit Bevacizumab gegenüber Trifluridin/Tipiracil-Monotherapie in Bezug auf das OS bei Patienten mit mKRK.</p> <p>OS definiert als Zeit (in Monaten) vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum Tod durch jegliche Ursache.</p> <p>Sekundäre Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- PFS <p>Das PFS ist definiert als Zeit (in Monaten) vom Zeitpunkt der Randomisierung bis zum radiologisch bestätigten Fortschreiten der Erkrankung (gemäß RECIST Version 1.1) oder Tod jeglicher Ursache.</p> </li> <li>- ORR <p>Die ORR ist definiert als der Anteil der Patienten mit objektivem Nachweis eines CR oder PR auf die Studienbehandlung gemäß RECIST Version 1.1 und der Einschätzung des Prüfarztes.</p> </li> <li>- DCR <p>Die DCR ist definiert als der Anteil der Patienten mit CR, PR oder SD gemäß RECIST Version 1.1 und der Einschätzung des Prüfarztes.</p> </li> <li>- Sicherheit und Verträglichkeit <p>Erfassen von unerwünschten Ereignissen (inkl. Schwere UE) und Behandlung von Nebenwirkungen, Labortests (Hämatologie, Biochemie, Gerinnung und Urinanalyse), körperliche Untersuchung und ECOG-PS, Vitalparameter (Blutdruck, Herzfrequenz, Körpertemperatur sowie Körpergewicht), Elektrokardiogramm und Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS auf <math>\geq 2</math> seit der Randomisierung.</p> </li> <li>- QoL <p>Mittels zwei Fragebögen EORTC QLQ-C30 und EQ-5D-5L</p> </li> </ul> |
| <b>6b</b>         | Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung                                                                                                                                                                                                      | Keine                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>7</b>          | Fallzahl                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                                                                                                                                                                                                | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>7a</b>         | Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?                                                                                                                                                                                                             | <p>Die Fallzahl wurde so geplant, dass ein HR von 0,70 mit einer Power von 90% unter Verwendung eines Log-Rank-Tests mit einem einseitigen kumulativen Signifikanzniveau von 2,5% detektiert werden kann.</p> <p>Ein HR von 0,70 bedeutet eine Verlängerung des medianen OS um 3 Monate in der Interventionsgruppe (auf 10,1 Monate) im Vergleich zur Kontrollgruppe.</p> <p>Eine Rekrutierungsdauer von etwa 12 Monaten und ein Abbruchrate für die Nachbeobachtung von 5% der Patienten pro Jahr wurde für die Planung angenommen.</p> <p>Bei dem gewünschten Verhältnis von 1:1 (Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab: Trifluridin/Tipiracil) werden 490 Patienten mit 331 Todesfällen benötigt.</p> <p>Daraus folgt die Anzahl der für die primäre Analyse erforderlichen Ereignisse (Tod durch jegliche Ursache): 331 Ereignisse.</p> |
| <b>7b</b>         | Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch                                                                                                                                           | Es wurde keine Zwischenanalyse zur Wirksamkeit geplant und es wurde keine Zwischenanalyse durchgeführt.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>8</b>          | Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>8a</b>         | Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung                                                                                                                                                                                                | <p>Geeignete Patienten wurden zufällig im Verhältnis 1:1 in die Interventionsgruppe und die Kontrollgruppe randomisiert.</p> <p>Die Zuteilung erfolgte über IWRS.</p> <p>Es handelte sich um ein offenes Studiendesign.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>8b</b>         | Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)                                                                                                                                                                                       | <p>Die Randomisierung wurde stratifiziert nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Geografische Region (Nordamerika, Europäische Union, Rest der Welt)</li> <li>- Zeit bis zur Diagnose einer ersten Metastase (&lt;18 Monate, ≥18 Monate)</li> <li>- RAS-Status (mutiert, Wildtyp)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>9</b>          | Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)<br>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war | Die Geheimhaltung der Behandlungsfolge wurde durch das zentrale Randomisierungsverfahren und die zentrale Vergabe der Patientennummern über das IWRS gewährleistet.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>10</b>         | Randomisierung, Durchführung<br>Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?                                                            | <p>Zentrales Randomisierungsverfahren, das von den Studienzentren über IWRS abgerufen wurde.</p> <p>Die Studiendaten wurden über ein eCRF, IWRS und ePRO (Fragebögen zur QoL)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                                                                                                                                                                                                | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                                                                                                                                                                                                                                 | erfasst und in einer gesicherten Datenbank gespeichert.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>11</b>         | Verblindung                                                                                                                                                                                                                                     | Keine                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>11a</b>        | Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen? | Es wurde keine Verblindung vorgenommen, es handelte sich um eine offene Studie.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>11b</b>        | Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen                                                                                                                                                                                 | Die Interventionen waren bis auf die Gabe von Bevacizumab in der Interventionsgruppe identisch.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>12</b>         | Statistische Methoden                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>12a</b>        | Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien                                                                                                                                                                   | <p>FAS:</p> <p>(In Übereinstimmung mit dem ITT-Prinzip und ICH E9 5.2.1 Richtlinie) Alle Patienten, die mittels IWRS randomisiert und den Behandlungsgruppen zugeteilt wurden. Die Patienten des FAS werden in dem Arm analysiert, dem sie bei der Randomisierung zugewiesen wurden. Diese Population wird für die Analyse der Wirksamkeit verwendet.</p> <p>SAS:</p> <p>Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation (Trifluridin/Tipiracil) erhalten haben. Die Auswertungen beziehen sich auf die tatsächlich erhaltene Medikation. Diese Population wird für die Analyse der Sicherheit verwendet.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wirksamkeitsanalysen:</li> </ul> <p>Verwendung des FAS</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Primäre Zielkriterien:</li> </ul> <p>OS:</p> <p>Die Verteilung des OS wurde zwischen den beiden Behandlungsgruppen anhand eines stratifizierten Log-Rank-Tests mit einem einseitigen Signifikanzniveau von 2,5% verglichen (Stratifizierungsfaktoren basierend auf IWRS-Daten).</p> <p>Das HR des OS mit ihrem 95%-KI wurde mithilfe eines stratifizierten Cox-Proportional-Hazard-Modells geschätzt (Stratifizierungsfaktoren basierend auf IWRS-Daten).</p> <p>OS wurde für jeden Arm anhand von Kaplan-Meier-Kurven dargestellt und der Median und die Überlebenswahrscheinlichkeiten wurden zu den Zeitpunkten 6, 12 und 18 Monaten dargestellt, zusammen mit den zweiseitigen 95%-KI für die Schätzungen.</p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                  | <p>Sensitivitätsanalysen:<br/>Für die Untersuchung der Effekte der Stratifizierung und zum Ausschluss von Patienten, die die vordefinierten medizinischen und therapeutischen Kriterien nicht erfüllten, sowie zur Bewertung der eingeschränkten mittleren Überlebenszeit (Restricted Mean Survival Time; RMST).</p> <p>Es wurden Analysen nach vordefinierten Untergruppen durchgeführt.</p> <p>Ein zusätzlicher Schätzwert auf der Grundlage des OS wurde definiert, um die Auswirkung der randomisierten Behandlungen auf die Überlebenszeit aller Patienten zu bewerten, bevor die Patienten eine Folgetherapie oder einen Therapie(regime)wechsel erhalten.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sekundäre Zielkriterien:</li> </ul> <p>PFS:<br/>Nur wenn der primäre Schätzwert OS zwischen den beiden Behandlungsgruppen signifikant unterschiedlich war.</p> <p>Analyse analog zum primären Zielkriterium.</p> <p>Sensitivitätsanalysen:<br/>Schließen klinische Progression und Folgetherapie als PFS-Ereignisse ein, unter Verwendung des unstratifizierten Log-Rank-Tests und Zensierung weiterer Krebstherapien und Patienten, bei denen zwei aufeinanderfolgende Tumorbeurteilungen nicht durchgeführt wurden.</p> <p>ORR:<br/>Basierend auf der Beurteilung des Tumoransprechens durch den Prüfarzt wurde zwischen den folgenden beiden Behandlungsgruppen verglichen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- ORR (CR+PR)</li> <li>- DCR (CR+PR + stabile Erkrankung)</li> </ul> <p>Die Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS auf <math>\geq 2</math> wurde anhand von Kaplan-Meier-Kurven analysiert und zwischen den Behandlungsgruppen mit einem stratifizierten Log-Rank-Test verglichen (Stratifizierungsfaktoren basierend auf IWRS-Daten).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Analysen der QoL:</li> </ul> <p>Verwendung des FAS.</p> |

| Item <sup>a</sup> | Charakteristikum                                                                        | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   |                                                                                         | <p>Veränderung gegenüber Baseline und der Zeit bis zur TUDD <math>\geq 10</math> Punkte im Gesundheitszustand und Subskalenwerte für den QLQ-C30.</p> <p>Veränderung der VAS und des Gesundheitsnutzens gegenüber Baseline Index für den EQ-5D-5L.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sicherheitsanalyse</li> </ul> <p>Verwendung des SAS.</p> <p>Die Analysen wurden in vordefinierten Untergruppen durchgeführt, die auf den Ausgangscharakteristika basieren: ECOG-PS (0, <math>\geq 1</math>), Alter (&lt;65, <math>\geq 65</math> Jahre), Geschlecht, Kreatinin-Clearance (&lt;60, <math>\geq 60</math> ml/min).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>12b</b>        | Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen                 | <p>Subgruppenanalysen:</p> <p>Die folgenden Subgruppen wurden untersucht:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Region pro IWRS (Nordamerika, Europäische Union, Rest der Welt)</li> <li>- Zeit von Diagnose der ersten Metastase pro IWRS (&lt;18, <math>\geq 18</math> Monate)</li> <li>- RAS-Status pro IWRS (mutiert, Wildtyp)</li> <li>- Lokalisation des Primärtumors (rechts, links)</li> <li>- ECOG-PS (0, <math>\geq 1</math>)</li> <li>- Geschlecht (weiblich, männlich)</li> <li>- Alter (&lt;65, <math>\geq 65</math> Jahre)</li> <li>- Vorherige chirurgische Resektion (ja, nein)</li> <li>- Anzahl der Lokalisation von Metastasen (1 bis 2, <math>\geq 3</math>)</li> <li>- Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio (NLR &lt;3, NLR <math>\geq 3</math>)</li> <li>- Anzahl der vorherigen metastatischen Therapien (1, <math>\geq 2</math>)</li> <li>- BRAF-Status (mutiert, Wildtyp) und MSI-Status (MSI-H, MSS/MSI-L),</li> <li>- Vorbehandlung mit Bevacizumab (ja, nein)</li> <li>- Nachfolgend Regorafenib (ja, nein)</li> </ul> <p>Es waren keine Zwischenanalysen geplant und es wurden keine ungeplanten Zwischenanalysen durchgeführt.</p> |
| <b>Resultate</b>  |                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>13</b>         | Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle) | Siehe Seite 15.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

| Item <sup>a</sup>                                      | Charakteristikum                                                                                                                                                                                                                                                     | Studieninformation                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>13a</b>                                             | Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die<br>a) randomisiert wurden,<br>b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben,<br>c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden | a) 492 randomisierte Studienteilnehmer<br>b) Alle randomisierten Studienteilnehmer erhielten die Studienbehandlung:<br>- 246 Patienten in der Interventionsgruppe (Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab)<br>- 246 in der Kontrollgruppe (Trifluridin/Tipiracil)<br>c) wie a)                                                                                                        |
| <b>13b</b>                                             | Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen                                                                                                                                               | Siehe Flow-Chart.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>14</b>                                              | Aufnahme / Rekrutierung                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>14a</b>                                             | Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung                                                                                                                                                               | Starttermin: 25.11.2020 (erster Besuch des ersten Patienten)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>14b</b>                                             | Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde                                                                                                                                                                                                            | Das Ende der Studie ist 19 Monate nach der ersten Prüfpräparat-Einnahme des letzten randomisierten Studienteilnehmers geplant und ist definiert als das Datum der letzten Follow-up-Untersuchung des letzten Studienteilnehmers (mittels Kontakttelefon) oder das Datum des letzten Kontaktversuchs, wenn der letzte Studienteilnehmer als "lost to follow-up" eingestuft wurde. |
| a: nach CONSORT 2010.                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. |                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |



Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

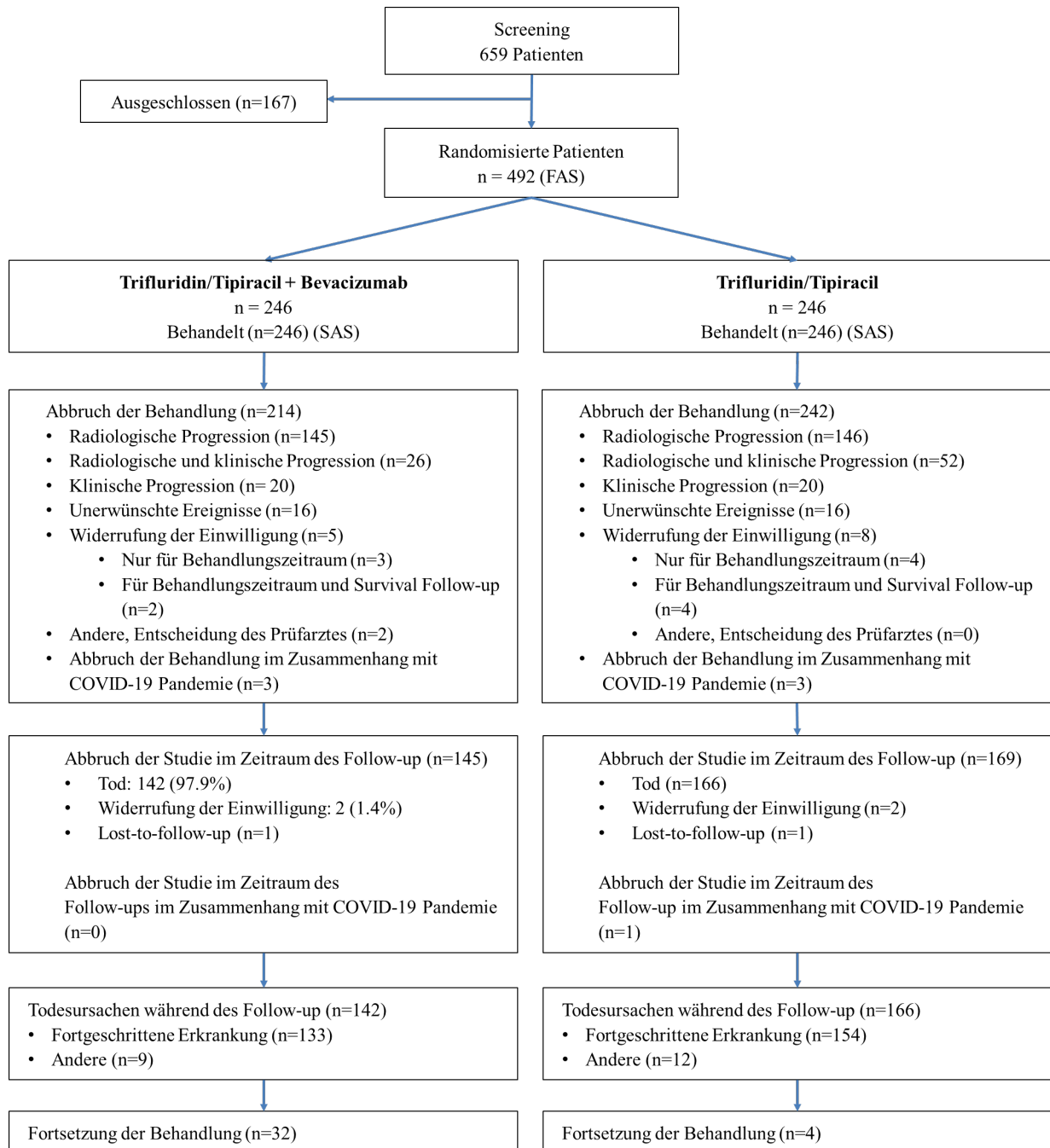


Abbildung 4-75: Patientenfluss der Studie SUNLIGHT (Datenschnitt: 19.07.2022).

Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: (Institut de Recherches Internationales Servier (I.R.I.S.) & Taiho Oncology Inc. (TOI), 2022)

**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*

Tabelle 4-71 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für die Studie SUNLIGHT

Studie: SUNLIGHT

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

|                             |        |
|-----------------------------|--------|
| Genaue Benennung der Quelle | Kürzel |
| Studienbericht              | CSR    |
| Studienprotokoll            | CSP    |
| Statistischer Analyseplan   | SAP    |

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es handelt sich um eine randomisierte kontrollierte Phase-III-Studie.

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☒ **ja**      ☐ **unklar**      ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Computergenerierte Erzeugung der Randomisierungssequenz.

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja**      ☐ **unklar**      ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**

☒ **ja**      ☐ **unklar**      ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Gruppenzuteilung erfolgt durch ein IWRS.

**für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**

☐ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**

☐ ja      ☐ unklar      ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

☐ ja      ☐ unklar      ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Es handelt sich um eine offene Studie.

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine Hinweise auf ergebnisabhängige Berichterstattung.

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ ja      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine sonstigen Aspekte, die zu einer Verzerrung führen.

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ niedrig      ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Studie SUNLIGHT ist eine randomisierte, kontrollierte, multizentrische, internationale, offene Phase-III-Studie. Die Randomisierung erfolgte anhand eines IWRS (Interactive Web Response System). Dadurch waren die adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz sowie die Verdeckung der Gruppenzuteilung gewährleistet. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1:1 stratifiziert nach RAS-Gen-Status (mutiert vs. Wildtyp), Zeit seit Diagnose der ersten Metastase (<18 Monate vs. ≥18 Monate) und geografischer Region (Nordamerika vs. Europäische Union vs. Rest der Welt). Da es sich um ein offenes Studiendesign handelt,

erfolgte keine Verblindung, was jedoch keinen Einfluss auf das Verzerrungspotenzial auf Studienebene hat. Der mögliche Einfluss auf das Verzerrungspotenzial wurde auf Endpunktebene berücksichtigt. Die verdeckte Gruppenzuteilung erfolgt mittels IWRS. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Daher wird das Verzerrungspotenzial für die Studie SUNLIGHT als niedrig bewertet.

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:  
Endpunkt: Mortalität: Gesamtüberleben****1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja      ☐ unklar      ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie SUNLIGHT handelt es sich um eine offene Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**☒ ja      ☐ unklar      ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ ja      ☐ unklar      ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ ja      ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für  
randomisierte Studien durchzuführen):**☒ niedrig      ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das Gesamtüberleben war der primäre Endpunkt der Studie SUNLIGHT. Der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben, ist jedoch objektiv messbar. Die Analyse des Gesamtüberlebens wurde basierend auf der ITT-Population mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Da der Endpunkt Gesamtüberleben anhand des objektiv feststellbaren Ereignisses Tod bewertet wurde, wird hier nicht von einer Beeinflussbarkeit des Ergebnisses durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit ausgegangen. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Gesamtüberleben wird demnach als niedrig bewertet.

---

**Endpunkt: Mortalität/Morbidität: Progressionsfreies Überleben****1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie SUNLIGHT handelt es sich um eine offene Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Das progressionsfreie Überleben war ein sekundärer Endpunkt in der Studie SUNLIGHT. Der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben, ist jedoch objektiv messbar. Die Tumorprogression wurde anhand der RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch den Prüfarzt alle 8 Wochen beurteilt. Die Analyse dieses Endpunkts wurde basierend auf der ITT-Population mittels Kaplan-Meier-Methode durchgeführt. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt progressionsfreies Überleben wird demnach als niedrig bewertet.

---

**Endpunkt: Morbidität: Tumoransprechen (Gesamtansprechrates, Krankheitskontrollrate)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja      ☐ unklar      ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie SUNLIGHT handelt es sich um eine offene Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ ja      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☒ niedrig      ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Gesamtansprechrates und die Krankheitskontrollrate waren sekundäre Endpunkte in der Studie SUNLIGHT. Die Analyse beider Endpunkte wurde in den beiden Gruppen mittels exakten Fisher-Tests verglichen, basierend auf der ITT-Population. Die Endpunkte wurden nicht verblindet erhoben, sind jedoch objektiv messbar. Das Tumoransprechen wurde anhand der RECIST-Kriterien (Version 1.1) durch den Prüfarzt beurteilt. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für die Endpunkte Gesamtansprechrates und Krankheitskontrollrate wird demnach als niedrig bewertet.

---



**Endpunkt: Morbidität: Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja      ☐ unklar      ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie SUNLIGHT handelt es sich um eine offene Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ ja      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☐ niedrig      ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die EQ-5D VAS war ein sekundärer Endpunkt in der Studie SUNLIGHT. Die Behandlungen wurden mittels Zeit bis zur ersten Verschlechterung und einer stetigen Analyse, basierend auf der ITT-Population bei Patienten, die eine messbare Erkrankung zu Beginn der Studie aufwiesen, verglichen. Der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt EQ-5D VAS wird aufgrund der unverblindeten Erhebung der Daten als hoch bewertet.

---

**Endpunkt: Morbidität: Krankheitssymptomatik (EORTC QLQ-C30)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja      ☐ unklar      ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie SUNLIGHT handelt es sich um eine offene Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ ja      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☐ niedrig      ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Der EORTC QLQ-C30 war ein sekundärer Endpunkt in der Studie SUNLIGHT. Die Behandlungen wurden mittels Zeit bis zur ersten Verschlechterung, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung und einer stetigen Analyse basierend auf der ITT-Population verglichen. Der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 wird aufgrund der unverblindeten Erhebung der Daten als hoch bewertet.

---

**Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja      ☐ unklar      ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie SUNLIGHT handelt es sich um eine offene Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ ja      ☐ unklar      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ ja      ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

☐ niedrig      ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Der EORTC QLQ-C30 war ein sekundärer Endpunkt in der Studie SUNLIGHT. Die Behandlungen wurden mittels Zeit bis zur ersten Verschlechterung, Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung und einer stetigen Analyse basierend auf der ITT-Population verglichen. Der Endpunkt wurde nicht verblindet erhoben. Es gibt keinen Hinweis auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt EORTC QLQ-C30 wird aufgrund der unverblindeten Erhebung der Daten als hoch bewertet.

---

**Endpunkt: Nebenwirkungen (unerwünschte Ereignisse)****1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Bei der Studie SUNLIGHT handelt es sich um eine offene Studie.

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie SUNLIGHT wurde unverblindet durchgeführt. Da unerwünschte Ereignisse objektiv beurteilt werden, wird nicht von einer Beeinflussbarkeit des Ergebnisses durch Kenntnis der Gruppenzugehörigkeit ausgegangen. Für die Analyse wurde das SAS herangezogen, die alle Patienten mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation (Interventions- oder Vergleichsgruppe) enthält. Das SAS besteht in der Studie SUNLIGHT aus 246 Patienten im Trifluridin/Tipiracil+Bevacizumab-Arm und 246 Patienten im Trifluridin/Tipiracil-Arm und ist damit identisch zur Population der randomisierten Patienten. Analysen auf Basis des SAS entsprechen in beiden Studien somit einer adäquaten Durchführung nach dem ITT-Prinzip. Es gibt keinen Hinweis auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene für den Endpunkt Unerwünschte Ereignisse wird demnach als niedrig bewertet.

---

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

**Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)**

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:****Einstufung als randomisierte Studie**

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein:** Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

**für randomisierte Studien:****Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

☐ **ja:** Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar:** Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein:** Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Zeitliche Parallelität der Gruppen**

☐ **ja:** Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein:** Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren**☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.☐ **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:**☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.
- Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.
- Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.
- Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- Subgruppen
- Zeitpunkte/-räume
- Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)
- Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)
- Cut-off-points bei Dichotomisierung
- statistischer Verfahren

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).
- Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.

*Zulässige Gründe sind:*

- erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung
- Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe
- geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben
- Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.

- Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

#### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
  - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
  - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
  - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
  - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

#### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.



- ☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---

## B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: \_\_\_\_\_

### 1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- ☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- ☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

☐ **niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---

#### **Anhang 4-G: Ergänzende Unterlagen**

Siehe separates Dokument.