

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Fruquintinib (FRUZAQLA®)

Takeda GmbH

Modul 3 A

Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasierendem kolorektalem Karzinom (mCRC), die bereits früher mit verfügbaren Standardtherapien, einschließlich Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierten Chemotherapien, Anti-VEGF-Arzneimitteln und Anti-EGFR-Arzneimitteln, behandelt wurden und bei denen die Erkrankung nach der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib fortgeschritten ist, oder die diese Behandlung nicht vertragen

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

Stand: 28.06.2024

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	27
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	29
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	33
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	42
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	43
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	49
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	57
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	57
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	61
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	63
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	64
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	68
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	70
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	73
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	73
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	75
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	75
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	83
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	83
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	83
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	84
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	84
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	85
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	86
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	87

Tabellenverzeichnis**Seite**

Tabelle 3-1: UICC-Stadieneinteilung des Kolorektalkarzinoms.....	16
Tabelle 3-2: TNM-Klassifikation des Kolorektalkarzinoms	17
Tabelle 3-3: Arzneimitteltherapien zur Behandlung des Kolorektalkarzinoms	19
Tabelle 3-4: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen des Kolorektalkarzinoms in Deutschland (ICD-10 C18-20).....	31
Tabelle 3-5: Inzidenz und Prävalenz des Kolorektalkarzinoms (ICD-10: C18-C20) in Deutschland in den Jahren 2015-2019	32
Tabelle 3-6: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz des Kolorektalkarzinoms (ICD-10: C18-C20) in Deutschland für die Jahre 2024 bis 2028	33
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	33
Tabelle 3-8: Patienten aus der InGef-Datenbank mit Trifluridin/Tipiracil-Behandlung – Prävalenz und Charakteristika	36
Tabelle 3-9: Anzahl der erwachsenen Bevölkerung und Anzahl an erwachsenen GKV-Versicherten in Deutschland mit mindestens einer Trifluridin/Tipiracil-Verordnung	37
Tabelle 3-10: Anzahl der erwachsenen Personen und Anzahl an erwachsenen GKV-Versicherten in Deutschland mit mindestens einer Trifluridin/Tipiracil-Verordnung	38
Tabelle 3-11: ATC- und OPS-Codes antineoplastischer Folgetherapien bei mCRC-Patienten nach Beendigung der Trifluridin/Tipiracil-Therapie	40
Tabelle 3-12: Nachbeobachtung von Patienten mit Beendigung der Trifluridin / Tipiracil-Therapie	41
Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	42
Tabelle 3-14: Falldefinitionen.....	47
Tabelle 3-15: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	58
Tabelle 3-16: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	60
Tabelle 3-17: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	62
Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	63
Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	65
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit.....	67
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	67
Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)	69
Tabelle 3-23: Empfohlener Plan zur Dosisreduktion von FRUZAQLA	76

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

Tabelle 3-24: Empfohlener Plan zur Dosisanpassung von FRUZAQLA aufgrund von Nebenwirkungen76

Tabelle 3-27: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind86

Abbildungsverzeichnis**Seite**

Abbildung 3-1: Einteilung des Kolorektalkarzinoms anhand der Anatomie	12
Abbildung 3-2: Therapiestruktur im Stadium IV bei primär nicht resektablen Metastasen	26
Abbildung 3-3: Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10: C18-C20, Deutschland 2019-2020, je 100.000 (6)	30
Abbildung 3-4: Jährliche Steigerungsrate der Inzidenz und Prävalenz des Kolorektalkarzinoms in Deutschland	32
Abbildung 3-5: Berechnung der Zielpopulation von Fruquintinib	34

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
APC	Adenomatöses Polyposis Coli
ATC	anatomisch-therapeutisch-chemisch
BRAF	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B
BSC	Best Supportive Care
CEA	carcinoembryonalen Antigen
CED	chronisch-entzündliche Darmerkrankung
CIMP	CpG-Insel-Methylator-Phänotyp
CIN	chromosomale Instabilität
CRC	Kolorektalkarzinom
CRLM	kolorektale Lebermetastasen
CT	Computertomografie
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
dMMR	defiziente Mismatch-Reparatur
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DPD	Dihydropyrimidin-Dehydrogenase
EGFR	epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor
EMA	Europäische Arzneimittelagentur
EPAR	European Public Assessment Report
FAP	familiäre adenomatöse Polyposis
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HAIC	hepatischen intraarteriellen Chemotherapie
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
iFOBT	immunchemischer Test auf okkultes Blut
HF	Hochrechnungsfaktor
HNPCC	hereditäre nicht polypöse kolorektale Karzinom
HR	Hazard Ratio
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin GmbH
ITT	Intention to treat

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

KI	Konfidenzintervall
KRAS	Kirsten-Ratten-Sarkom
mCRC	metastasiertes Kolorektalkarzinom
MLH1	Human mutL homolog 1
MMR	Mismatch-Reparatur
MRT	Magnetresonanztomografie
MSI	Mikrosatelliteninstabilität
MSI-H	hochgradige Mikrosatelliteninstabilität
MW	Mittelwert
NLR	Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio
NRAS	Neuroblastom-Ratten-Sarkom
OMD	oligometastasierte Erkrankung
OS	Gesamtüberleben
PFS	progressionsfreies Überleben
PIK3CA	Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha
pMMR	profiziente Mismatch-Reparatur
p.o.	peroral
RAS	Ratten-Sarkom
RCT	randomisierte kontrollierte Studie
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
SMAD4	Mothers Against Decapentaplegic Homolog 4
SIRT	selektive interne Radiotherapie
StD	Standardabweichung
TARE	transarterielle Radioembolisation
TME	totale mesorektale Exzision
TP53	Tumorsuppressorprotein p53
UICC	Union Internationale Contre le Cancer
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten am Robert Koch-Institut

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

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

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

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

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

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

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

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

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Im vorliegenden Dossier wird der Zusatznutzen von Fruquintinib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasierendem kolorektalem Karzinom (mCRC), die bereits früher mit verfügbaren Standardtherapien, einschließlich Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierten Chemotherapien, Anti-VEGF-Arzneimitteln und Anti-EGFR-Arzneimitteln, behandelt wurden und bei denen die Erkrankung nach der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib fortgeschritten ist, oder die diese Behandlung nicht vertragen, gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care dargestellt.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

Am 12.06.2023 fand ein Beratungsgespräch zu dem Wirkstoff Fruquintinib nach § 8 AM-NutzenV in der Geschäftsstelle des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) statt (G-BA Beratungsanforderung 2023-B-083). Für das Anwendungsgebiet „Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind, einschließlich Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierter Chemotherapie, Anti-VEGF-Therapie, Anti-EGFR-Therapie, sowie Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) oder Regorafenib“, wurde folgende zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt (1):

„Best Supportive Care“

Die in der Zulassungsstudie FRESCO-2 verwendete Vergleichstherapie Best Supportive Care, die im vorliegenden Dossier zur Ableitung des Zusatznutzens von Fruquintinib verwendet wird, entspricht somit der vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet. Seit dem Beratungsgespräch kam im vorliegenden Anwendungsgebiet keine neue Evidenz hinzu, die eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie rechtfertigen könnte.

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

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

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

Die Angaben aus diesem Abschnitt entstammen der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu FRUZAQLA[®] (2) sowie dem Protokoll zum G-BA Beratungsgespräch nach § 8 AM-NutzenV vom 12.06.2023 (1).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2023-B-083 Fruquintinib. 2023.
2. European Medicines Agency (EMA). FRUZAQLA® SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. Stand: Juni 2024. 2024.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

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

Unter dem Begriff Kolorektalkarzinom werden Krebserkrankungen des Dickdarms (Kolon) und Mastdarms (Rektum) zusammengefasst (ICD-10-Code: C18-C20) (1). Bei Dickdarmkrebs wird je nach Lage des Primärtumors zwischen rechtsseitigen (proximalen) und linksseitigen (distalen) Kolonkarzinomen unterschieden. Zökum (Blinddarm), Colon ascendens (aufsteigendes Kolon) und die proximalen zwei Drittel des Colon transversum (querverlaufendes Kolon) werden dem rechtsseitigen Kolon, das distale Drittel des Colon transversum, Colon descendens (absteigendes Kolon) und Colon sigmoideum (Sigma-Darm) dem linksseitigen Kolon zugeordnet (2, 3). Als Rektumkarzinome werden gemäß Union Internationale Contre le Cancer (UICC) Tumore definiert, deren aboraler Rand bei der Messung mit dem starren Rektoskop 16 cm oder weniger von der Anokutanlinie entfernt ist (4) (Abbildung 3-1).

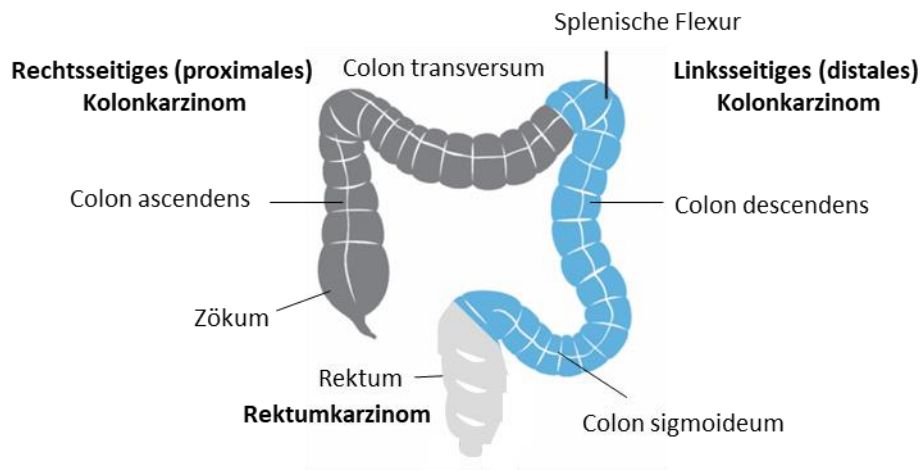


Abbildung 3-1: Einteilung des Kolorektalkarzinoms anhand der Anatomie

Ref.: modifiziert nach (5)

Das Kolorektalkarzinom ist in Deutschland die zweithäufigste Krebserkrankung bei Frauen und dritthäufigste bei Männern. Im Jahr 2020 wurden 24.240 Frauen und 30.530 Männer mit einem

Kolorektalkarzinom diagnostiziert, 10.667 Frauen und 13.120 Männer verstarben daran. Darmkrebs war jeweils die dritthäufigste Krebstodesursache (6).

Das Erkrankungsrisiko für Darmkrebs steigt bis ins hohe Alter an. Mehr als die Hälfte der Patienten erkrankt jenseits des 70. Lebensjahres, nur etwa 10 % der Krebserkrankungen treten vor dem 55. Lebensjahr auf. Das mittlere Erkrankungsalter liegt bei 75 (Frauen) bzw. 71 Jahren (Männer) (6). Etwa zwei Drittel der Kolorektalkarzinome entfallen auf den Kolon, ein Drittel auf das Rektum (7). Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung haben circa 17 % der Betroffenen bereits Fernmetastasen und befinden sich im UICC-Stadium IV (6).

Risikofaktoren

Darmkrebs wird in eine sporadische, familiäre und vererbte Form unterteilt. Mit einem Anteil von 65 bis 75 % leidet die Mehrzahl der Betroffenen an einem sporadischen Kolorektalkarzinom, bei dem keine entsprechende genetische Prädisposition oder positive Familiengeschichte vorliegt (8, 9). Sporadischer Darmkrebs tritt in der Regel ab dem 50. Lebensjahr auf und wird durch das Alter und zahlreiche Lebensstilfaktoren wie Rauchen, Alkoholkonsum, geringe körperliche Aktivität und Übergewicht begünstigt. Häufiger und regelmäßiger Verzehr von rotem und verarbeitetem Fleisch sowie eine fettreiche und ballaststoffarme Ernährung erhöhen das Erkrankungsrisiko ebenfalls signifikant (10). Hierbei scheint eine ernährungsbedingte Veränderung des Darmmikrobioms die Entstehung von Darmkrebs zu begünstigen (10-13). Die genannten Lebensstilfaktoren sind auch mit dafür verantwortlich, dass Männer im Vergleich zu Frauen ein höheres Darmkrebsrisiko haben. Im Jahr 2020 betrug die Neuerkrankungsrate bei Männern 74,4 und bei Frauen 57,5 je 100.000 Personen (6).

Eine familiäre Form von Darmkrebs liegt bei bis zu 25 % der Patienten vor. Verwandte ersten Grades von Darmkrebspatienten haben im Durchschnitt ein doppelt so hohes Darmkrebsrisiko wie Menschen ohne familiäre Vorbelastung. Das Erkrankungsrisiko ist besonders hoch, wenn eine verwandte Person in einem Alter von unter 60 Jahren oder mehrere Verwandte mit Darmkrebs diagnostiziert wurden (10, 14-17).

Ein kleinerer Anteil der Darmkrebsfälle, der auf 2 bis 8 % geschätzt wird, ist auf autosomal-dominante vererbte Erkrankungen zurückzuführen. Hierzu zählen insbesondere das hereditäre nicht polypöse kolorektale Karzinom (HNPCC oder Lynch-Syndrom) und die familiäre adenomatöse Polyposis (FAP). Patienten mit HNPCC erkranken mit einer Wahrscheinlichkeit von 20 % vor dem 50. Lebensjahr bzw. von 80 % vor dem 85. Lebensjahr an Darmkrebs. Ein nicht erkanntes und folglich unbehandeltes FAP-Syndrom führt vermutlich bei nahezu allen Betroffenen zwischen dem 35. und 40. Lebensjahr zur Entstehung eines Kolorektalkarzinoms (18-21).

Neben Alter, Lebensstilfaktoren, positiver Familiengeschichte und genetischen Ursachen gibt es weitere Risikofaktoren für die Entstehung von Darmkrebs. Von unmittelbarer Bedeutung sind hierbei adenomatöse Darmpolypen, die bei der Hälfte der über 50-Jährigen vorkommen und sich mit einer Wahrscheinlichkeit von 5 % zu einem Kolorektalkarzinom entwickeln (22). Das Risiko für die maligne Transformation, die bis zu 15 Jahre dauern kann, steigt mit der

Größe der Polypen, dem Grad der Dysplasie und dem Alter der Betroffenen (23-25). Weiterhin sind die chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (CED) Colitis ulcerosa und Morbus Crohn relevante Risikofaktoren für die Entwicklung eines Kolorektalkarzinoms. Im Vergleich zur gesunden Allgemeinbevölkerung haben CED-Patienten ein zwei- bis sechsfach höheres Darmkrebsrisiko. Es besteht hierbei eine positive Korrelation mit der Dauer der CED sowie der anatomischen Ausdehnung und Schwere der Erkrankung (15, 26). Auch Diabetes mellitus ist mit einem erhöhten Darmkrebsrisiko verbunden. Menschen mit Typ-II-Diabetes erkranken im Vergleich zu Nicht-Diabetikern zwei- bis dreimal häufiger (27, 28).

Prävention und Früherkennung

Durch vorbeugende Maßnahmen lässt sich das Risiko an Darmkrebs zu erkranken zum Teil deutlich reduzieren. Hierzu zählen insbesondere Raucherentwöhnung, tägliche körperliche Bewegung, Gewichtsreduktion bei übergewichtigen Personen und eine gesunde Ernährung, bestehend aus Milch, Vollkornprodukten, Baumnüssen, frischem Obst und Gemüse. Die Ernährung sollte reich an Vitaminen (v.a. Vitamin B₆, B₉, C und D) und Ballaststoffen sein, rotes und verarbeitetes Fleisch sollte nur in Maßen verzehrt werden (29-31).

Darüber hinaus ist die regelmäßige Einnahme von Acetylsalicylsäure und nichtsteroidalen Antiphlogistika mit einem reduzierten Darmkrebsrisiko verbunden (32). Dies gilt auch für Patienten mit Lynch-Syndrom (33). Die Substanzen sollen jedoch nicht zur Primärprävention des kolorektalen Karzinoms in der asymptomatischen Bevölkerung eingenommen werden (2).

Besonders effektiv kann Darmkrebs durch eine konsequente Früherkennung verhindert werden, die in Deutschland ab einem Alter von 50 Jahren in Anspruch genommen werden kann. Für Frauen von 50 bis 54 Jahren steht ein jährlicher immunochemischer Test auf okkultes Blut (iFOBT) zur Verfügung. Männer von 50 bis 54 Jahren können zwischen einem jährlichen iFOB-Test und einer Darmspiegelung (Koloskopie, alle 10 Jahre), Frauen und Männer ab 55 Jahren zwischen einem zweijährlichen iFOB-Test und maximal zwei Koloskopien im Abstand von 10 Jahren entscheiden (34). Die digitale rektale Untersuchung ab 50 Jahren zählt ebenfalls zur Darmkrebsvorsorge, ist jedoch nicht mehr Teil des gesetzlichen Programms zur Früherkennung (35).

Pathogenese

Die Entstehung von Darmkrebs (Karzinogenese) umfasst die Phasen Initiation, Promotion und Progression. Die Initiation erfordert ein tumorauslösendes Ereignis, das Epithelzellen der Darmschleimhaut durch erworbene oder vererbte genetische Veränderungen für eine spätere neoplastische Transformation prädisponiert. In der Promotionsphase expandieren die initiierten Zellen und bilden durch den Erwerb von Mutationen Adenome, bei denen es sich um benigne präkanzeröse Läsionen handelt (10). Durch weitere Mutationen, Chromosomenaberrationen und wachstumsfördernde Faktoren aus der Tumormikroumgebung können sich diese Klone zu malignen Tumoren entwickeln. Weitere Mutationen und Veränderungen der Tumormikroumgebung ermöglichen es diesen Tumoren, später in entfernte Organe zu metastasieren, was als Tumorprogression bezeichnet wird (36).

Auf molekularer Ebene werden drei Hauptwege der Karzinogenese unterschieden: chromosomale Instabilität (CIN), Mikrosatelliteninstabilität (MSI) und CpG-Insel-Methylator-Phänotyp (CIMP). Mit einem Anteil von 70 bis 90 % sind die meisten Kolorektalkarzinome CIN-Tumore, die sich über die sogenannte Adenom-Karzinom-Sequenz entwickeln. Die Tumore sind durch Aneuploidie, strukturelle Chromosomenanomalien und chromosomale Umlagerungen gekennzeichnet und weisen typischerweise Mutationen in bestimmten Onkogenen und/oder Tumorsuppressorgenen wie APC, KRAS, PIK3CA, BRAF, SMAD4 oder TP53 auf. CIN-positive Tumore sind Mikrosatelliten-stabil (MSS) bzw. weisen einen niedrig-gradigen MSI-Status (MSI-L) auf. Sie sind zudem überwiegend CIMP-negativ (29, 36).

In etwa 10-20 % der Fälle erfolgt die kolorektale Karzinogenese über den CIMP-Weg, auch als serratierter Weg bekannt, der mit der Aktivierung des MAPK und epigenetischen CIMP-Mutationen (CIMP^{low} oder CIMP^{high}) einhergeht. CIMP^{low}-Tumoren weisen häufig KRAS-Mutationen auf und sind mikrosatellitenstabil, während CIMP^{high}-Tumoren mit BRAF-Mutationen und MLH1-Methylierung assoziiert sind und mikrosatellitenstabil oder mikrosatelliteninstabil sein können (36).

Der dritte molekulare Weg der Entstehung von Darmkrebs ist der MSI-Weg, der für 2 bis 7 % der Fälle verantwortlich ist. Bei MSI-Tumoren, die meist rechtsseitig lokalisiert sind, liegt eine Fehlfunktion von DNA-Mismatch-Reparaturgenen (MMR) und eine genetische Hypermutabilität vor (29, 36). Personen, die an einem Lynch-Syndrom erkrankt sind und Darmkrebs entwickeln, leiden fast ausschließlich an einem MSI-Kolorektalkarzinom, da sie Keimbahnmutationen in einem der MMR-Gene tragen (36, 37).

Die Pathogenese einiger Tumore lässt sich allerdings nicht immer eindeutig einem bestimmten molekularen Weg zuordnen. So können beispielsweise MSI-Tumore aus dem CIMP- wie auch dem MSI-Weg hervorgehen (36, 37).

Symptome

In frühen Krankheitsstadien ist Darmkrebs häufig asymptomatisch. Insbesondere bei fortgeschrittener Erkrankung kann es zu Veränderung der Stuhlgewohnheiten kommen, sodass betroffene Personen an Durchfall, Verstopfung oder rektalen Blutungen leiden. Weiterhin treten oftmals anhaltende Bauchbeschwerden, wie Krämpfe, Blähungen oder Schmerzen sowie Anämie, Schwäche und Müdigkeit auf. Auch eine unerklärliche Gewichtsabnahme kann auf Darmkrebs hindeuten (29, 38).

Diagnose und Testung

Der Nachweis eines Kolorektalkarzinoms bei klinischer und/oder bildgebender Verdachtsdiagnose erfolgt in der Regel mittels rektal-digitaler Untersuchung, Okkultblut-Test und Koloskopie mit Biopsie. Sofern eine Koloskopie nicht durchführbar ist, stehen alternativ die Rektoskopie und Sigmoidoskopie mit Biopsie zur Verfügung. Wird eine Krebserkrankung festgestellt, schließen sich weitere Untersuchungen an, mit dem Ziel, die Ausbreitung des Tumors auf benachbartes Gewebe und andere Organe zu bestimmen. Hierzu zählen die Sonografie, Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) des

Abdomens, die Röntgenaufnahme des Thorax in zwei Ebenen, die CT des Thorax und die Bestimmung des carcinoembryonalen Antigens (CEA) als Tumormarker (30, 39).

Bei metastasierter Erkrankung spielt zudem die molekularpathologische Testung eine zentrale Rolle, um mögliche Targets für eine zielgerichtete Therapie identifizieren zu können. Zum Zeitpunkt der Diagnose wird für alle Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom eine Testung auf MSI sowie Mutationen in KRAS, NRAS (Exons 2, 3 und 4) und BRAF empfohlen (40). Die Untersuchung des molekularen Tumorstatus erfolgt über die Biopsie am Primärtumor oder an Metastasen. Sollte kein geeignetes Tumormaterial vorliegen, kann zum Zwecke der molekularpathologischen Charakterisierung des Tumors eine liquid biopsy durchgeführt werden (30, 40, 41).

Darüber hinaus wird für Patienten, die aufgrund ihrer metastasierten Erkrankung mit einem Fluoropyrimidin (5-Fluorouracil, Capecitabin, Tegafur) behandelt werden sollen, die genetische Testung auf bestimmte Varianten im Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD)-Gen empfohlen (DPYD*2A, DPYD*13, Polymorphismus c.2846A>T und Haplotyp B3). DPD ist für den enzymatischen Abbau von Fluorouracil zuständig, wobei die genannten Varianten zu einer verringerten Aktivität oder einem vollständigen DPD-Mangel führen können (Prävalenz ca. 9 % bzw. 0,5 % der europäischen Patienten). Bei Betroffenen kann eine Fluoropyrimidin-haltige Therapie zu schweren und lebensbedrohlichen Nebenwirkungen führen. Im Falle eines DPD-Mangels sollten FU-haltigen Arzneimittel nicht oder in reduzierter Dosis eingesetzt werden (42).

Stadieneinteilung

Die Stadieneinteilung des Kolorektalkarzinoms erfolgt auf Basis der TNM-Klassifikation nach der Größe des Primärtumors (T), dem Befall von Lymphknoten (N) und dem Vorhandensein von Fernmetastasen (M) gemäß der Kriterien UICC (4). Tabelle 3-1 beinhaltet die UICC-Stadieneinteilung in Abhängigkeit des T-, N-, und M-Status, Tabelle 3-2 die Kriterien der T-, N-, und M-Klassifikation.

Tabelle 3-1: UICC-Stadieneinteilung des Kolorektalkarzinoms

Stadium	Primärtumor (T)	Lymphknoten (N)	Fernmetastasen (M)
0	Tis	N0	M0
I	T1, T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1-2	N1 (1-3 betroffene LK)	M0
	T1	N2a (4-6 betroffene LK)	M0
IIIB	T3-4	N1 (1-3 betroffene LK)	M0
	T2-3	N2a (4-6 betroffene LK)	M0
	T1-2	N2b (≥ 7 betroffene LK)	M0
IIIC	T4a	N2a (4-6 betroffene LK)	M0
	T3-4a	N2b (≥ 7 betroffene LK)	M0
	T4b	N1-2	M0
IVA	jedes T	jedes N	M1a (Fernmetastasen in einem Organ oder einer Lokalisation ohne Peritonealbefall)

IVB	jedes T	jedes N	M1b (Fernmetastasen in zwei oder mehr Organen oder Lokalisationen ohne Peritonealbefall)
IVC	jedes T	jedes N	M1c (Peritonealbefall mit oder ohne Fernmetastasen in anderen Organen oder Lokalisationen)
M: Metastase; N: Lymphknoten; T: Tumor; UICC: Union for International Cancer Control			

Tabelle 3-2: TNM-Klassifikation des Kolorektalkarzinoms

Klassifikation	Beschreibung
T-Klassifikation	
Tx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ: Infiltration der Lamina propria ^a
T1	Tumor infiltrierte Submukosa
T2	Tumor infiltrierte Muscularis propria
T3	Tumor infiltrierte durch die Muscularis propria in die Subserosa oder nicht peritonealisiertes perikolisches oder perirektales Gewebe
T4a	Tumor perforierte viszerale Peritoneum
T4b	Tumor infiltrierte direkt in andere Organe oder Strukturen
N-Klassifikation	
Nx	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1-3 regionären Lymphknoten
N2a	Metastasen in 4-6 regionären Lymphknoten
N2b	Metastasen in ≥ 7 regionären Lymphknoten
M-Klassifikation	
M0	Keine Fernmetastasen
M1a	Metastase(n) auf ein Organ beschränkt (Leber, Lunge, Ovar, nichtregionäre Lymphknoten), ohne Peritonealmetastasen
M1b	Metastasen in mehr als einem Organ
M1c	Metastasen im Peritoneum mit/ohne Metastasen in anderen Organen
M0	Keine Fernmetastasen
a: Tis liegt vor, wenn Tumorzellen in der Lamina propria (intramukös) nachweisbar sind, ohne dass eine Ausbreitung durch die Muscularis mukosae in die Submukosa feststellbar ist.	
M: Metastase; N: Lymphknoten; T: Tumor	

Krankheitsverlauf und Prognose

Das Kolorektalkarzinom zählt zu den langsam wachsenden Tumoren. Es kann bis zu 15 Jahren dauern, bis sich aus einem Polypen ein maligner Tumor entwickelt (43). Die Prognose hängt primär vom Krankheitsstadium der Patienten ab (44). Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung befinden sich etwa 20 % der Patienten in Stadium I und jeweils 30 % der Patienten in den Stadien II und III (45). In dieser Situation besteht für die überwiegende Mehrheit der Patienten ein kurativer Therapieanspruch, insbesondere bei lokaler Ausbreitung der Erkrankung (Stadium I und IIA) (30, 45). Für die meisten Patienten in Stadium IV, auf das etwa 20 % der Diagnosen entfallen, ist die Therapieintention palliativ. Durch Fortschritte in chirurgischen und lokoregionären, metastasenspezifischen Verfahren sowie systemischen Therapien ist für ein

bestimmtes Patientenkollektiv in Stadium IV jedoch eine Heilung möglich (siehe Abschnitt „Metastasiertes Stadium – kurative Intention“ (30, 40, 45).

Neben der Ausbreitung spielt auch die Lokalisation des Tumors (rechtsseitiges vs. linksseitiges Kolonkarzinom) eine wichtige Rolle bei der Prognose der Patienten. Rechtsseitige Tumore werden häufiger bei älteren Patienten und Frauen beobachtet. Sie breiten sich vergleichsweise häufig in benachbartes Gewebe und Organe aus (T4), sind CIMP-positiv und mikrosatelliteninstabil. Immuntherapien kommen daher häufiger bei rechtsseitigem Kolorektalkarzinom zum Einsatz. Patienten mit linksseitigem Kolonkarzinom hingegen sind häufiger jünger und männlich. Die Tumore sind überdies oftmals CIN-positiv und sprechen bei RAS-Wildtyp-Patienten gut auf eine Therapie mit einem EGFR-Inhibitor an (46-48). Zahlreiche Studien belegen, dass Patienten mit linksseitigem Kolorektalkarzinom eine bessere Prognose haben als Patienten mit rechtsseitigem Kolorektalkarzinom (46, 49, 50). Dieses Phänomen ist unabhängig von Alter, Geschlecht, Krankheitsstadium, Tumorgröße und Lymphknotenbeteiligung, sondern liegt womöglich in der unterschiedlichen Embryogenese der Darmabschnitte begründet (46).

Patientenspezifische Faktoren wie Alter, Komorbidität und Geschlecht sind ebenfalls von prognostischer Bedeutung für das Kolorektalkarzinom. Patienten ab 60 Jahre sowie Patienten, die an Begleiterkrankungen leiden, haben im Vergleich zu jüngeren und fitteren Patienten ein deutlich höheres krebsspezifisches Letalitätsrisiko (51, 52). Frauen haben im Vergleich zu Männern eine bessere Prognose (53, 54), obgleich Frauen häufiger an einem rechtsseitigen Kolorektalkarzinom leiden. Ursächlich hierfür ist vermutlich die protektive Wirkung von Östrogen (55). Weiterhin haben Frauen durchschnittlich eine niedrigere Neutrophilen-Lymphozyten-Ratio (NLR) und leiden somit seltener an einer systemischen Entzündung, die sich negativ auf den Krankheitsverlauf auswirkt (56).

Molekulare Marker können ebenfalls prognostisch bedeutsam sein, wobei sie vielmehr als prädiktive Faktoren für das Ansprechen auf die Behandlung genutzt werden (56). Prognostisch günstig ist das Vorliegen einer defizienten Mismatch-Reparatur (dMMR) (57, 58), bei welcher in Stadium IV die Behandlung mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor angezeigt ist (30, 40). Eine BRAF V600E-Mutation hingegen ist ein stark negativer prognostischer Faktor beim Kolorektalkarzinom (59). Patienten mit metastasierten, BRAF V600E-mutierten Tumoren werden ab der zweiten Linie in der Regel mit einem BRAF-Inhibitor behandelt (30, 40). RAS-Mutationen sind prädiktiv relevant, da entsprechende metastasierte Tumore nicht auf die Behandlung mit einem EGFR-Inhibitor ansprechen. In diesem Fall kommt in der Regel eine Chemotherapie, häufig in Kombination mit Bevacizumab, zum Einsatz (30, 40). Ein weiterer prognostischer Faktor ist der Immunstatus des Patienten. Neben einer niedrigen NLR ist auch eine hohe Anzahl an lymphozytären Infiltraten mit einem besseren Outcome verbunden (56, 60).

Der Verlauf der Erkrankung entscheidet sich nicht zuletzt durch die Expertise und Qualität des multidisziplinären Behandlungsteams, das aus den Bereichen medizinische Onkologie, Pathologie, diagnostische Radiologie, Strahlenonkologie, kolorektale und hepatobiliäre Chirurgie, Gastroenterologie und Stomatherapie, bestehen sollte (40, 56). Studien belegen

beispielsweise, dass die Qualität der Resektionsfläche in standardisierten radikalen Operationsverfahren sowohl beim Kolon- als auch beim Rektumkarzinom ein wichtiger prognostischer Faktor für ein Rezidiv ist (61, 62). Bei Rektumkarzinomen hat sich zudem gezeigt, dass der Nachweis von Tumorzellen am oder nahe (< 1 mm) des zirkumferentiellen Resektionsrandes ein unabhängiger Faktor für eine schlechte Prognose ist (63). Ein solcher Befall des Resektionsrandes ist abhängig vom Ausmaß der Erkrankung, der Aussagekraft des radiologischen Befundes und der Qualität der Operation (56).

Therapie

Die Wahl der geeigneten Behandlung des Kolorektalkarzinoms richtet sich nach patientenspezifischen und tumorspezifischen Eigenschaften. Zu den patientenspezifischen Eigenschaften zählen die mit dem Patienten festgelegten Behandlungsziele, der Allgemeinzustand, das biologische Alter und die Komorbidität des Patienten. Tumorspezifische Faktoren umfassen die Krankheitsausdehnung und den bisherigen Verlauf der Erkrankung, die Molekularbiologie und Lokalisation des Primärtumors sowie therapiebedingte Faktoren wie Ansprechen und Toxizität in Bezug auf Vortherapien (30, 64, 65).

Das Therapiekonzept ist multimodal und umfasst chirurgische Resektion, Chemotherapie, (Chemo-)Strahlentherapie, zielgerichteten Therapie und Immuntherapie. Die Therapiestrategie sollte in einem multidisziplinären Behandlungsteam im Rahmen von Tumorboards besprochen werden (40). Alle medikamentösen, systemischen Therapien mit expliziter Zulassung zur Behandlung des Kolorektalkarzinoms sind nachfolgend aufgeführt.

Tabelle 3-3: Arzneimitteltherapien zur Behandlung des Kolorektalkarzinoms

Therapie	Wirkstoffklasse bzw. Wirkmechanismus
Chemotherapien	
Folinsäure + 5-Fluorouracil (5-FU)	5-FU: Antimetabolit (Fluoropyrimidin) Folinsäure: erhöht zytotoxische Aktivität von 5-FU
Capecitabin	Antimetabolit (Fluoropyrimidin, Prodrug von 5-FU)
S1: Tegafur + Gimeracil + Oteracil	Tegafur: Antimetabolit (Fluoropyrimidin, Prodrug von 5-FU) Gimeracil: hemmt Abbau von 5-FU Oteracil: reduziert gastrointestinale Toxizität von 5-FU
Oxaliplatin	Alkylans
Irinotecan	Topoisomerasehemmer
FOLFOX: Folinsäure + 5-FU + Oxaliplatin	siehe Einzelwirkstoffe
CAPOX: Capecitabin* + Oxaliplatin	siehe Einzelwirkstoffe
FOLFIRI: Folinsäure + 5-FU + Irinotecan	siehe Einzelwirkstoffe
FOLFOXIRI: Folinsäure + 5-FU + Oxaliplatin + Irinotecan	siehe Einzelwirkstoffe
Trifluridin + Tipiracil	Trifluridin: Antimetabolit Tipiracil: hemmt Abbau von Trifluridin

Zielgerichtete Therapien	
Bevacizumab	VEGF-A-Inhibitor
Aflibercept	Inhibitor von VEGF-A, VEGF-B und -PIGF
Ramucirumab	VEGFR-2-Inhibitor
Fruquintinib	Inhibitor von VEGFR-1, -2- und -3
Cetuximab	EGFR-Inhibitor
Panitumumab	EGFR-Inhibitor
Encorafenib	BRAF-Inhibitor
Regorafenib	Multikinase-Inhibitor
Immuncheckpoint-Inhibitoren	
Pembrolizumab	PD-1-Inhibitor
Nivolumab	PD-1-Inhibitor
Ipilimumab	CTLA4-Inhibitor
BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B; CTLA4: Cytotoxic T-Lymphocyte Associated Protein 4; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; PD-1: programmed cell death protein 1; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor; VEGFR: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktorrezeptor	

Im folgenden Abschnitt werden die Therapiestrategien für jedes Krankheitsstadium beschrieben.

Frühes und lokal fortgeschrittenes Stadium

Stadium 0 ist das früheste Stadium des kolorektalen Karzinoms, das auch als Carcinoma in situ oder intramukosales Karzinom bezeichnet wird (66). Patienten mit einem Carcinoma in situ werden durch die operative Entfernung des Tumors, häufig im Rahmen einer Koloskopie, fast ausnahmslos geheilt (67, 68). Der Therapieanspruch im Stadium I ist ebenfalls kurativ. Die wichtigste Maßnahme ist die komplette chirurgische Resektion des Primärtumors. Art und Ausmaß der Operation hängen von der Lokalisation des Primärtumors ab. Grundsätzlich sollte die komplette mesokolische Exzision (CME; Kolonkarzinom) bzw. die totale mesorektale Exzision (TME; Rektumkarzinom) mit radikaler Lymphknotendissektion durchgeführt werden (2, 30). Die relative 5-Jahresüberlebensrate bei Patienten in Stadium I liegt bei 94 % (Frauen) bzw. 92 % (Männer) (6).

Patienten in Stadium II kann ebenfalls die komplette, chirurgische Resektion des Primärtumors als potenziell kurative Therapie angeboten werden. Für Patienten mit klinischen Risikofaktoren, darunter Stadium IIB/C, Tumorperforation, intraoperativem Tumoreinriss, Operation unter Notfallbedingungen, weniger als 12 untersuchten Lymphknoten, histopathologisch dokumentierter Lymph- oder Blutgefäßinfiltration, undifferenziertem Tumor und MSS-Tumor, wird eine adjuvante Fluoropyrimidin-basierte Chemotherapie empfohlen, um die Rezidivrate zu reduzieren (30). Die Prognose von Patientinnen und Patienten in Stadium II ist mit einer relativen 5-Jahresüberlebensrate von 86 % bzw. 82 % gut (6).

In Stadium III liegen regionäre Lymphknotenmetastasen vor, wodurch sich die Prognose im Vergleich zu frühen Stadien deutlich verschlechtert (45, 69). Der Therapieanspruch ist dennoch kurativ. Die relativen 5-Jahresüberlebensrate beträgt 72 % für Frauen bzw. 73 % für Männer (6). Grundlage der Behandlung ist, analog zu den Stadien I und II, die CME/TME des Primärtumors. Der Resektion schließt sich eine (adjuvante) Chemotherapie an, die sich vor allem nach Alter und Begleiterkrankungen des Patienten richtet. Therapiestandard ist eine Fluoropyrimidin-basierte Kombinations-Chemotherapie mit Oxaliplatin (FOLFOX oder CAPOX). Die adjuvante Chemotherapie führt bei Stadium III-Patienten zu einer signifikanten Reduktion der Rezidivrate und zu einer signifikanten Erhöhung der Überlebensrate (45, 70).

Metastasiertes Stadium – kurative Intention

Patienten in Stadium IV leiden an einem metastasierten Kolorektalkarzinom und weisen mit einer relativen 5-Jahresüberlebensrate von nur 16 % (Frauen) bzw. 18 % (Männer) eine sehr ungünstige Prognose auf (6). Für die meisten Patienten mit metastasierter Erkrankung ist die Therapieintention palliativ. Etwa 20 bis 25 % der Patienten weisen eine oligometastasierte Erkrankung (OMD) auf, die potenziell durch eine multimodale Therapie heilbar ist. Eine OMD liegt vor, wenn der Darmkrebs auf maximal zwei (weitere) Organe und 5 Metastasen begrenzt ist. Weiterhin setzt OMD einen gut kontrollierten oder resezierten Primärtumor und die mögliche Behandlung der Metastasen mittels Lokalthherapie voraus (40). Dies ist insbesondere beim häufig auftretenden hepatisch metastasierten Kolorektalkarzinom (kolorektale Lebermetastasen, CRLM) oder isolierten Lungenmetastasen der Fall. Die Behandlungsstrategie bei CRLM hängt von der Prognose und der individuellen Situation des Patienten ab. Bei Vorliegen von günstigen onkologischen Kriterien, darunter metachroner Metastasierung, geringer Anzahl an Metastasen, unilobarer Erkrankung und Beschränkung der Erkrankung auf die Leber, sollte zunächst eine Resektion der Metastase(n) durchgeführt werden. Patienten mit R0-Resektion erreichen 5-Jahres-Überlebensraten von 20 bis 45 %. Für Patienten mit ungünstigen onkologischen Kriterien (synchrone Metastasierung, mehr als drei Metastasen, bilobare Erkrankung und extrahepatische Erkrankung) mit chirurgischer Indikation (z.B. keine Gefäßinvasion) wird eine perioperative Chemotherapie mit einem Fluoropyrimidin und Oxaliplatin empfohlen (40).

Unter bestimmten Umständen können bei oligometastasierter Erkrankung neben der Operation auch nichtchirurgische Lokalthérapien zum Einsatz kommen. Eine solche Lokalthherapie kann bei langsam fortschreitenden Tumoren als primäre oder Metastasen-spezifische Behandlung die weitere Ausbreitung verhindern und/oder im Anschluss an eine systemische Therapie als Konsolidierungstherapie infrage kommen, um die weitere Behandlung zu verzögern oder zu pausieren (40).

Die lokoregionäre Behandlung von Metastasen umfassen lokalablativ Verfahren und intraarterielle Therapien. Die thermische Ablation, z.B. mittels Radiofrequenzablation, stellt eine bewährte lokalablativ Methode bei Patienten mit inoperablen CRLMs oder rezidivierender Erkrankung nach chirurgischer Resektion kleiner Metastasen dar. Sie kann zudem für die Behandlung von Lungenmetastasen in Betracht gezogen werden. Alternativ zur

Thermoablation steht Patienten die stereotaktische ablativ Strahlentherapie (SBRT) zur Verfügung, deren Nutzen allerdings noch nicht belegt ist (40).

Das Ziel intraarterieller Therapien von CLRLMs besteht darin, den Tumor lokal über die Leberarterie zu behandeln und systemische Toxizität zu vermeiden. Im Falle der hepatischen intraarteriellen Chemotherapie (HAIC) erfolgt dies durch die Applikation von Floxuridin (Pro-Drug von 5-Fluorouracil)- oder Oxaliplatin-gestützter Chemotherapie in die Leberarterie. Bei der transarteriellen Chemoembolisation (TACE) werden kleine Partikel mit Irinotecan-basierter Chemotherapie kombiniert und über die tumorversorgende Arterie direkt in den Tumor appliziert. Anschließend werden die Blutgefäße embolisiert, um die Blut- und Nährstoffversorgung des Tumors zu unterbinden. Nach einem ähnlichen Prinzip funktioniert die transarterielle Radioembolisation (TARE) / selektive interne Radiotherapie (SIRT). Über einen Katheter können die radioaktiv beladenen Partikel direkt in die den Tumor versorgenden Leberarterie injiziert werden. Dadurch wird einerseits die Durchblutung verringert und andererseits der Tumor einer hohen Strahlendosis ausgesetzt (71).

In der Mehrzahl der Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom ist die Erkrankung über die Oligometastasierung hinaus fortgeschritten oder die vorliegenden Metastasen sind nicht primär resektabel (72, 73). In einigen Fällen primär nicht resektabler Metastasen kann mittels Konversionstherapie, bestehend aus einer Fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie in Kombination mit einer Anti-EGFR-Therapie (bei linksseitigem, RAS-wildtypischem Tumor) bzw. Bevacizumab (RAS-mutierter und/oder rechtsseitiger Tumor) eine Verkleinerung der Metastasen und somit deren kurative Resektabilität erreicht werden (30, 74, 75). Die Konversionstherapie kommt vor allem bei ausschließlicher Lebermetastasierung in Betracht (76).

Metastasiertes Stadium – palliative Intention

Für Patienten mit palliativer Therapieintention stehen antineoplastische Therapien sowie unterstützende Maßnahmen im Rahmen von Best Supportive Care zur Verfügung. Die Wahl der geeigneten Behandlung richtet sich nach den oben genannten patientenspezifischen und tumorspezifischen Eigenschaften. Grundsätzlich sollte auch in einer palliativen Therapiesituation die wirksamste zur Verfügung stehende und für den Patienten geeignete Erstlinientherapie eingesetzt werden, da sich unter der Behandlung Resistenzen entwickeln können, welche die Wirksamkeit von Folgetherapien herabsetzen. Zudem kommt es im Therapieverlauf zu einer deutlichen Abnahme der behandelbaren Patienten (77, 78).

Erstlinien- und Erhaltungstherapie

Bei reduziertem Allgemeinzustand, der eine intensive Chemotherapie nicht erlaubt, steht eine primär palliative, symptomatische Behandlung im Vordergrund. Alternativ kann eine initiale Behandlung mit einem Fluoropyrimidin + Bevacizumab oder ein dosisreduziertes FOLFOX-Regime angewandt werden. Bei Vorliegen von RAS-wildtypischen Tumoren im linksseitigen Kolon oder im Rektum kann darüber hinaus eine Anti-EGFR-Therapie (Monotherapie oder in Kombination mit Chemotherapie) erfolgen (2, 30, 40).

Patienten, die einen RAS- und BRAF-Wildtyp zeigen und eine linksseitige Lokalisation des Primärtumors (Kolonkarzinom) aufweisen, sollen in der Erstlinientherapie der metastasierten Erkrankung präferentiell mit einer Chemotherapie-Doublette, bestehend aus einem Fluoropyrimidin plus Oxaliplatin oder Irinotecan, in Kombination mit einer Anti-EGFR-Therapie behandelt werden (2, 40). Die Chemotherapie-Triplette (bestehend aus einem Fluoropyrimidin plus Oxaliplatin und Irinotecan) in Kombination mit einer Anti-EGFR-Therapie stellt ebenfalls eine Option dar, erwies sich aber im Vergleich zur Doublette als nicht überlegen (79). Patienten mit RAS- und BRAF-wildtypischem und rechtsseitigem Kolonkarzinom hingegen profitieren nicht von einer Anti-EGFR-Therapie und sollten mit einer Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie-Kombination plus Bevacizumab behandelt werden. Hierbei zeigte die Chemotherapie-Triplette plus Bevacizumab eine höhere Wirksamkeit als die Doublette mit Bevacizumab. Diese Empfehlung gilt auch für Patienten mit EGFR-mutiertem Kolorektalkarzinom (30, 80). Für Patienten mit BRAF V600E-Mutation ist in der ersten Linie eine Chemotherapie-Doublette mit Bevacizumab angezeigt (30, 40).

Für die Erstlinienbehandlung von Patienten mit dMMR/MSI-H-positivem Kolorektalkarzinom empfehlen die Leitlinien den Immuncheckpoint-Inhibitor Pembrolizumab (30, 40), welcher der Kombination aus Standardchemotherapie und monoklonalem Antikörper überlegen ist (81).

Nach einer Induktionschemotherapie kann die Behandlung pausiert oder in eine Erhaltungstherapie deeskaliert werden. Für Patienten, die in der ersten Linie mit einer Oxaliplatin-basierten Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab für mindestens vier Monate behandelt wurden, kann eine Erhaltungstherapie mit einem Fluoropyrimidin und Bevacizumab in Betracht gezogen werden (30, 40). Wurde die Oxaliplatin-basierte Chemotherapie mit einer Anti-EGFR-Therapie kombiniert, bietet sich eine Erhaltungstherapie bestehend aus einem Fluoropyrimidin und Anti-EGFR-Therapie an (30, 40, 82). Bei Patienten, die eine Irinotecan-haltige Kombination als Erstlinienbehandlung erhielten, kann zu einer Irinotecan-Monotherapie deeskaliert werden (40).

Therapieoptionen bei refraktärer Erkrankung

Die Effektivität der Zweitlinientherapie ist gewöhnlich deutlich geringer als die der Erstlinientherapie. Die Wahl einer Zweitlinientherapie sollte sich im Rahmen des sequenziellen Einsatzes aktiver Substanzen maßgeblich nach der Effektivität und den Nebenwirkungen der Vortherapie, dem Therapieziel, dem Biologie des Tumors und potenziellen Kontraindikationen richten.

Für Patienten, die mit einer Oxaliplatin-basierten Erstlinientherapie behandelt wurden, wird Irinotecan als Monotherapie oder in Kombination mit einem Fluoropyrimidin und Aflibercept oder Ramucirumab (bei Bevacizumab-Vorbehandlung) empfohlen (30, 40). Umgekehrt sollten Patienten mit vorheriger Irinotecan-basierter Therapie in der Zweitlinie FOLFOX oder CAPOX erhalten. Für Patienten mit Irinotecan-basierter und Bevacizumab-freier Therapie kommt FOLFOX plus Bevacizumab als Zweitlinienbehandlung infrage.

Patienten mit RAS-Wildtyp und linksseitigem Kolonkarzinom, die zuvor nicht mit einem EGFR-Inhibitor behandelt wurden, sollten eine Chemotherapie in Kombination mit Cetuximab oder Panitumumab erhalten.

Für BRAF V600E-mutierte, vorbehandelte Patienten stellt der BRAF-Inhibitor Encorafenib in Kombination mit Cetuximab Therapie der Wahl in der Zweitlinie dar. Bei Patienten mit dMMR/MSI-H-Tumoren, deren Erkrankung nach der Pembrolizumab-Therapie fortschreitet, erhalten in der zweiten Linie eine Chemotherapie-Doublette oder -Triplette in Kombination mit Bevacizumab oder einer Anti-EGFR-Therapie. Hingegen sollten dMMR/MSI-H-positive Patienten ohne Pembrolizumab-Vorbehandlung die Kombination aus Ipilimumab und Nivolumab erhalten.

Eine weitere Therapieoption für vorbehandelte Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom ist die Re-Exposition mit der Induktionstherapie. Diese sollte im Anschluss nach Progress unter der Erhaltungstherapie oder nach der Zweitlinientherapie durchgeführt werden (40). Für Patienten mit mindestens zwei Vortherapien, die keine RAS- und/oder BRAF-Mutationen tragen, kann zudem eine Re-Challenge mit einem EGFR-Inhibitor eine Option sein (30, 40, 83, 84). Die Evidenz für die Wirksamkeit einer Re-Exposition ist allerdings begrenzt (2, 40, 85, 86).

Bei HER2-positivem, metastasiertem Kolorektalkarzinom, das mit einer Inzidenz von 1,3 bis 6 % selten auftritt (87-90), ist die duale HER2-Blockade mit Trastuzumab/Lapatinib, Trastuzumab/Pertuzumab oder Trastuzumab-Deruxtecan. eine Therapieoption, insbesondere bei linksseitigem Darmkrebs und nach vorausgegangener Anti-EGFR-Therapie. Eine Zulassung für die genannten Substanzen in der Behandlung des Kolorektalkarzinoms liegt allerdings mit Stand Juni 2024 nicht vor (30, 40). In seltenen Fällen einer nachgewiesenen NTRK-Fusion kann bei refraktärer oder rezidivierter Erkrankung die Behandlung mit den Tyrosinkinase-Hemmern Larotrectinib und Entrectinib erfolgen (30, 40).

Für Patienten in späteren Therapielinien steht die zytostatische Chemotherapie Trifluridin in Kombination mit Tipiracil (Trifluridin/Tipiracil, TAS-102) zur Verfügung. Trifluridin/Tipiracil ist seit April 2016 zugelassen für die Behandlung von mCRC-Patienten, die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind, darunter Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, sowie Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen (91). Im Juli 2023 wurde Trifluridin/Tipiracil im Rahmen einer Indikationserweiterung in Kombination mit Bevacizumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit mCRC zugelassen, die zuvor bereits zwei Krebstherapien erhalten haben. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und/oder Anti-EGFR-Substanzen (92). Ebenfalls in späteren Therapielinien ist seit August 2013 der Multikinase-Inhibitor Regorafenib zugelassen (93). Der Wirkstoff ist in Deutschland seit 2016 allerdings außer Verkehr (94) und hat im deutschen Versorgungsalltag daher keine große Bedeutung (95).

Patienten mit Versagen von Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib haben alle Therapien ausgeschöpft und erhalten in der Regel eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte,

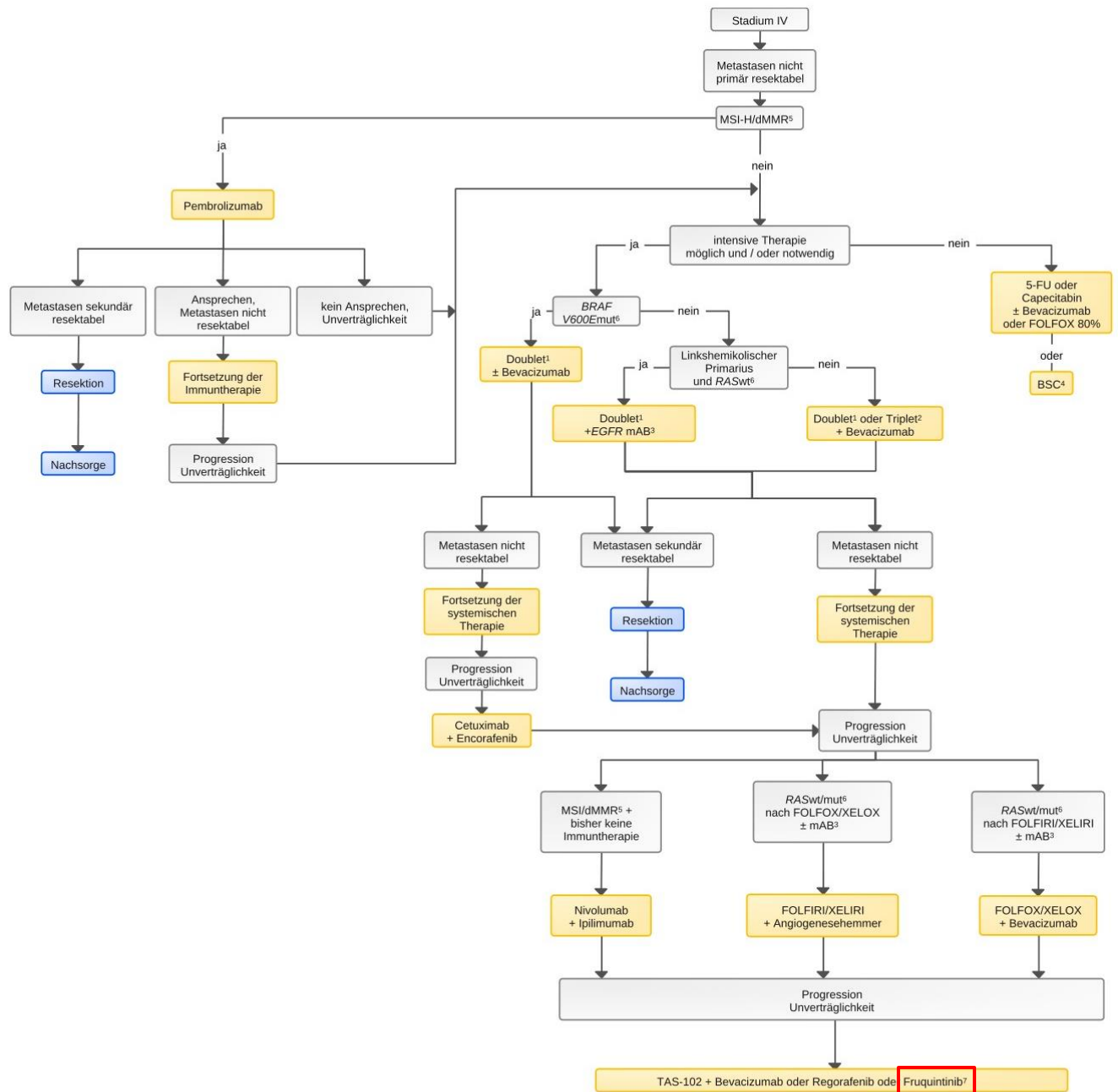
unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (Best Supportive Care) (94, 96, 97). Diese umfasst üblicherweise Antibiotika, Analgetika, Antiemetika, Pleurapunktion, Pleurodese, Bluttransfusionen, Ernährungsunterstützung und fokale externe Bestrahlung zur Kontrolle von Schmerzen, Husten, Dyspnoe oder Bluthusten (98). Eine selektierte Patientenpopulation kommt für eine Re-Challenge mit einer Chemotherapie oder gegen EGFR gerichteten Therapie infrage (siehe oben).

Zielpopulation

Das vorliegende Dossier bezieht sich auf den Wirkstoff Fruquintinib in Kombination mit Best Supportive Care zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasierendem kolorektalem Karzinom (mCRC), die bereits früher mit verfügbaren Standardtherapien, einschließlich Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierten Chemotherapien, Anti-VEGF-Arzneimitteln und Anti-EGFR-Arzneimitteln, behandelt wurden und bei denen die Erkrankung nach der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib fortgeschritten ist, oder die diese Behandlung nicht vertragen. Zulassungsbegründend war die randomisierte, doppelblinde, multizentrische, internationale, placebokontrollierte Phase-III-Studie FRESCO-2.

Fruquintinib ist somit die einzige Behandlungsmöglichkeit mit expliziter Zulassung für Patienten nach Versagen der Trifluridin/Tipiracil- bzw. Regorafenib-Therapie. Fruquintinib kommt für alle Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom infrage, welche die Anforderungen in Bezug auf die Vortherapien gemäß Zulassung erfüllen. Die Behandlung ist grundsätzlich nicht durch das Alter, den Gesundheitszustand, die zugrundeliegende Tumorbiologie, die Lokalisation des Primärtumors oder die Lokalisation und Anzahl an Metastasen eingeschränkt.

Die Substanz wurde zudem in der Studie FRESCO bei chinesischen Patienten nach Versagen der Standard-Chemotherapien (ohne Vorbehandlung mit Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib) untersucht. Die Autoren der deutschen Onkopedia-Leitlinie „Kolonkarzinom“ empfehlen den Einsatz von Fruquintinib nach Progression unter bzw. Unverträglichkeit gegenüber den Standard-Therapien einschließlich Chemotherapien, zielgerichteten Therapien und Immuntherapien (Abbildung 3-2) (30).



Legende:

- ¹ Doublet – Kombination von Fluoropyrimidin plus entweder Oxaliplatin oder Irinotecan
- ² Triplet – Kombination von Fluoropyrimidin plus Oxaliplatin und Irinotecan
- ³ mAB – monoklonaler Antikörper
- ⁴ BSC – Best Supportive Care (beste Supportivtherapie)
- ⁵ MSI-H/dMMR – microsatellite instability-high/deficient DNA mismatch repair
- ⁶ mut - mutiert; wt - Wildtyp (unmutiert)
- ⁷ Fruquintinib ist noch nicht zugelassen (Januar 2024)

Abbildung 3-2: Therapiestruktur im Stadium IV bei primär nicht resektablen Metastasen

Ref.: modifiziert nach (30)

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

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

Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet haben alle zur Verfügung stehenden Therapieoptionen ausgeschöpft. Der Therapieanspruch ist ausschließlich palliativ und die Prognose mit einer verbleibenden medianen Gesamtüberlebenszeit von zwei bis vier Monaten äußerst schlecht (95, 99).

Viele Patienten leiden an Krankheitssymptomen wie Bauchschmerzen, Stuhldrang, Fatigue, Durchfall, Übelkeit, Blutungen, Verstopfung, Appetitverlust, Gewichtsverlust, Bauchschmerzen und Neuropathie (100-102). In seltenen Fällen besteht das Risiko für einen Darmverschluss mit nachfolgender Darmperforation, die eine sofortige Notoperation erforderlich macht (103). Überdies sind viele Patienten aufgrund der Vielzahl an vorangegangenen Therapien mit kumulativen, behandlungsbedingten Toxizitäten konfrontiert, die zu einer verminderten Leistungsfähigkeit, Energieverlust und Muskelschwund führen können (104).

Durch die schwerwiegende Erkrankung und die damit verbundenen Symptome ist die Lebensqualität der Patienten stark beeinträchtigt. Im Vordergrund stehen hierbei negative Auswirkungen auf die Arbeitsfähigkeit, tägliche Aktivitäten, die kognitive Funktion, die Schlafgewohnheiten, das Sozialleben und die Beweglichkeit (100, 105).

Dementsprechend wird für die Vielzahl der Patienten die bestmögliche, individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (Best Supportive Care) angestrebt (96). GKV-Routinedaten zu Darmkrebspatienten in Deutschland belegen, dass die meisten Patienten der vorliegenden Indikation austerapiert sind und mit Best Supportiv Care versorgt werden (95). Für einige Patienten mit gutem Allgemeinzustand kann die nochmalige Anwendung einer Chemotherapie oder zielgerichteten Therapie, wie z.B. eine Anti-EGFR-Therapie, eine Behandlungsoption darstellen. Die Evidenz für die Wirksamkeit einer Re-Exposition ist allerdings begrenzt (2, 40, 85, 86).

Im vorliegenden Anwendungsgebiet besteht daher ein sehr hoher therapeutischer Bedarf nach neuen wirksamen Behandlungen, die den Patienten eine bestmögliche Krankheitskontrolle und Verlängerung der äußerst kurzen verbleibenden Lebenszeit ermöglichen. Von zentraler Bedeutung ist weiterhin der Erhalt der Lebensqualität der Patienten durch eine gute Symptomkontrolle und Verträglichkeit der Therapie.

Der therapeutische Bedarf soll durch das zu bewertende Arzneimittel Fruquintinib gedeckt werden. Bei Fruquintinib handelt es sich um einen hochselektiven und wirksamen, oralen, niedermolekularen Inhibitor des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor-Rezeptors (VEGFR)-1, VEGFR-2 und VEGFR-3. Durch die Blockade dieser Rezeptoren unterbindet Fruquintinib die entsprechenden VEGF/VEGFR-Signalwege, die eine wichtige Rolle in der Angiogenese und Lymphangiogenese von Tumoren spielen (106). Fruquintinib unterscheidet sich hinsichtlich Applikationsform und Wirkmechanismus somit von den bereits zugelassenen antiangiogenetisch wirksamen Therapien Bevacizumab (intravenös appliziert, bindet VEGF-A), Aflibercept (intravenös appliziert, bindet VEGF-A, VEGF-B und PlGF), Ramucirumab (intravenös appliziert, bindet VEGFR-2) und Regorafenib (oraler Multikinase-Inhibitor).

Fruquintinib zeigte in zellulären Assays eine Hemmung der VEGFR-Kinasen und eine Blockade der VEGFR-abhängigen Signalübertragung, Zellproliferation und Angiogenese. In einer Reihe von Tumor-Xenograft- und von Patienten abgeleiteten Xenograft-Modellen in Mäusen bewirkte Fruquintinib eine Hemmung des Tumorwachstums (106). Die Wirksamkeit von Fruquintinib wurde zudem in offenen und doppelblinden klinischen Studien mit stark vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittener Krebserkrankung unter Beweis gestellt.

Am 20.06.2024 wurde Fruquintinib basierend auf den Ergebnissen der globalen, multizentrischen, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie FRESCO-2 durch die Europäische Kommission zugelassen. In der Studie wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Fruquintinib in Kombination mit Best Supportive Care gegenüber Placebo in Kombination mit Best Supportive Care bei Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom untersucht, die mit Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierter Chemotherapie, einer Anti-VEGF-Therapie, einer Anti-EGFR-Therapie und Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib vorbehandelt waren oder für eine der verfügbaren Therapien nicht infrage kamen (107).

Die Daten der FRESCO-2-Studie belegen, dass Patienten mit Fruquintinib länger leben und eine Verbesserung ihrer Lebensqualität erreichen können. Fruquintinib führte zu einem statistisch signifikant reduzierten Sterblichkeitsrisiko um 34 % bei einer klinisch bedeutsamen Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit um 2,6 Monate. Darüber hinaus verlängerte sich mit Fruquintinib die Überlebenszeit, in der Symptome kontrolliert und die Lebensqualität aufrechterhalten werden konnte. Patienten mit Fruquintinib erreichten zudem häufiger eine Verbesserung ihrer psychischen Gesundheit und Schlafqualität. Der Zugewinn an qualitätsadjustierter Gesamtüberlebenszeit – ein Indikator für die Wirksamkeit und Verträglichkeit in Bezug auf die Dauer von schweren und schwerwiegenden Nebenwirkungen einer Therapie – lag mit Fruquintinib bei über 30 %. Das gute Sicherheitsprofil von Fruquintinib zeigte sich auch darin, dass die aktive Behandlung im Vergleich zu Placebo nicht mit einem erhöhten zeitadjustierten Risiko für schwere unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse, die einen Therapieabbruch erfordern, verbunden war.

Die positiven Effekte von Fruquintinib zeigten sich über alle Subgruppen hinweg. Somit profitierten Patienten unabhängig ihres Alters, Geschlechts, Gesundheitszustands und

Lebensortes sowie unabhängig von Tumorspezifika und Art und Anzahl der krebsspezifischen Vortherapien von der Behandlung mit Fruquintinib (108).

Darüber hinaus sind die dargestellten Ergebnisse konsistent zu den Wirksamkeitsdaten aus der randomisierten kontrollierten Phase-3-Studie FRESCO, die Patienten mit mindestens zwei vorherigen Chemotherapie-Linien einschloss. Patienten, die Fruquintinib in Kombination mit BSC erhielten, hatten ein um 35 % reduziertes Sterblichkeitsrisiko im Vergleich zu Patienten unter Placebo in Kombination mit BSC (HR [95 %-KI]: 0,65 [0,51; 0,83]; $p < 0,001$) und erreichten eine klinisch relevante Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit um 2,7 Monate (9,3 vs. 6,6 Monate) (109).

Fruquintinib ist die einzige Therapie beim refraktären metastasierten Kolorektalkarzinom, die explizit nach einer Vorbehandlung mit Trifluridin/Tipiracil zugelassen ist. Fruquintinib ist eine neue Behandlungsoption sowohl für Patienten mit bisheriger palliativer Versorgung, als auch für Patienten, die aufgrund fehlender Alternativen mit einer Systemtherapie re-exponiert wurden.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

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

Für Deutschland liegen keine bundesweit erhobenen epidemiologischen Daten zur vorliegenden Indikation vor. Daher beziehen sich die allgemeinen Darstellungen der Inzidenz und Prävalenz auf das Kolorektalkarzinom insgesamt (ICD-10: C18-C20). Die Grundlage dafür bilden die Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) des Robert Koch-Instituts (RKI), die auf den epidemiologischen Krebsregistern der Bundesländer basiert, sowie die Publikation „Krebs in Deutschland“ des RKI aus dem Jahr 2023 (6, 110).

Das Kolorektalkarzinom ist bei Frauen die zweithäufigste und bei Männern die dritthäufigste Krebserkrankung. Im Jahre 2020 wurden insgesamt 54.770 Personen mit einem Kolorektalkarzinom diagnostiziert. Dabei war die Erkrankungsrate bei Männern etwas höher als bei Frauen (Männer: 30.530 Fälle; Frauen: 24.240 Fälle). Im selben Jahr starben 13.120 Männer und 10.667 Frauen an der Erkrankung. Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung befanden sich 14 % der Patientinnen und 15 % der Patienten in UICC-Stadium I, 18 % bzw. 17 % in Stadium II, 18 % bzw. 19 % in Stadium III und 16 % bzw. 18 % in Stadium IV. Die übrigen

Diagnosen umfassten DCO-Fälle und Diagnosen mit fehlender Angabe zum Krankheitsstadium (6).

Das Erkrankungsrisiko für ein Kolorektalkarzinom steigt in höherem Alter deutlich an, Erkrankungen vor dem 45. Lebensjahr sind äußerst selten (Abbildung 3-3). Das mediane Erkrankungsalter beträgt bei Frauen 75 Jahre und bei Männern 71 Jahre (6).

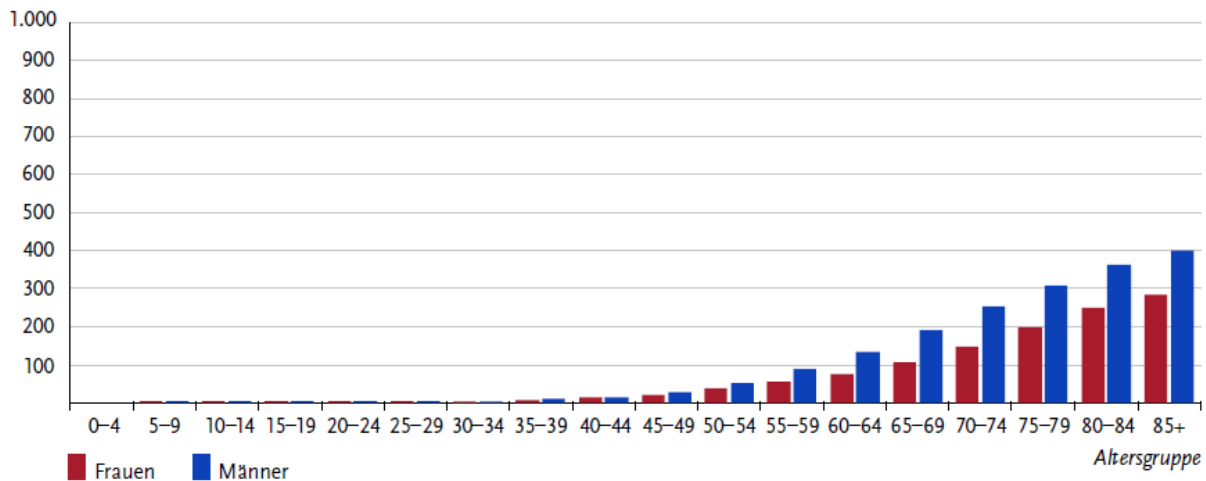


Abbildung 3-3: Altersspezifische Neuerkrankungsraten nach Geschlecht, ICD-10: C18-C20, Deutschland 2019-2020, je 100.000 (6)

Die 5-Jahres-Prävalenz lag im Jahr 2019 insgesamt bei 198.500 Personen (109.400 Männer und 89.100 Frauen), die 10-Jahres-Prävalenz im Jahr 2020 bei 329.500 Personen (180.500 Männer und 149.000 Frauen). Das Kolorektalkarzinom gehört zu den Krebsarten mit mittlerer Prognose mit einer absoluten 5-Jahres-Überlebensrate von 54 % bei Frauen und 52 % bei Männern bzw. einer absoluten 10-Jahres-Überlebensrate von 40 % bei Frauen und 36 % bei Männern. Allerdings konnte in den vergangenen Jahren eine deutliche Verbesserung der Prognose beobachten werden. Im Jahr 2020 lagen die altersstandardisierten Sterberaten bei 18,1 bzw. 10,7 je 100.000 Personen (6). Dies entspricht einem Rückgang der Sterberaten von 18 % bei Männern und 21 % bei Frauen gegenüber dem Jahr 2010 (111).

Die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen des Kolorektalkarzinoms in Deutschland für die Jahre 2019-2021 sind in Tabelle 3-4 zusammengefasst.

Tabelle 3-4: Übersicht über die wichtigsten epidemiologischen Maßzahlen des Kolorektalkarzinoms in Deutschland (ICD-10 C18-20)

Inzidenz	2019		2020		2021	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Neuerkrankungen	27.170	34.040	24.240	30.530	N/A	N/A
Alterstandardisierte Neuerkrankungsrate ^a	33,2	51,8	29,6	46,2	N/A	N/A
Medianes Erkrankungsalter (Jahre)	75	72	75	71	N/A	N/A
Mortalität	2019		2020		2021	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer	Frauen	Männer
Sterbefälle	11.016	13.032	10.667	13.120	10.303	12.713
Alterstandardisierte Sterberate ^a	11,2	18,3	10,7	18,1	10,3	17,4
Mittleres Sterbealter (Jahre)	80	76	80	76	81	76
Prävalenz und Überlebensraten	5 Jahre		10 Jahre		25 Jahre	
	Prävalenz	89.100	109.400	149.000	180.500	250.300
Absolute Überlebensrate in % ^b	54 (53-56)	52 (51-54)	40 (39-41)	36 (34-38)	N/A	N/A
Relative Überlebensrate in % ^b	66 (64-68)	64 (62-67)	62 (60-66)	57 (54-62)	N/A	N/A
a: je 100.000 Personen b: niedrigster und höchster Wert der einbezogenen Bundesländer N/A = nicht verfügbar Referenz: (6)						

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

Für eine Abschätzung der Entwicklung der Inzidenz und der Prävalenz des Kolorektalkarzinoms für die nächsten 5 Jahre wurde zunächst eine Datenbankabfrage beim ZfKD zu den bisherigen Fallzahlen durchgeführt (110). Die geschlechtsspezifischen Fallzahlen zur Inzidenz und 5-Jahres- sowie 10-Jahres-Prävalenz der Jahre 2015 bis 2019 sind in Tabelle 3-5 dargestellt.

Tabelle 3-5: Inzidenz und Prävalenz des Kolorektalkarzinoms (ICD-10: C18-C20) in Deutschland in den Jahren 2015-2019

Jahr	2015	2016	2017	2018	2019
Inzidenz, Fallzahlen					
weiblich	26.910	26.216	27.106	26.716	26.266
männlich	33.123	32.426	33.018	33.708	32.701
gesamt	60.033	58.642	60.124	60.424	58.967
5-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen					
weiblich	91.712	90.667	90.726	90.068	88.594
männlich	113.591	111.537	110.297	110.099	109.112
gesamt	205.303	202.204	201.023	200.167	197.706
10-Jahres-Prävalenz, Fallzahlen					
weiblich	155.778	153.697	152.212	150.552	148.150
männlich	188.633	187.042	184.830	183.122	180.670
gesamt	344.411	340.739	337.042	333.674	328.820

In Bezug auf die Inzidenz lässt sich für beide Geschlechter kein eindeutiger Trend ablesen. Die Gesamtinzidenz nahm jährlich um 0,36 % ab. In Bezug auf die Prävalenz zeigte sich ein kontinuierlicher Rückgang der Fallzahlen. Die 5-Jahresprävalenz sank zwischen 2015 und 2019 jährlich um 0,75 %, die 10-Jahresprävalenz um 0,92 % (110, 112, 113).

Jährliche Steigerungsrate Inzidenz (2015-2019):

$$\sqrt[5]{\frac{\text{Inzidenz 2019}}{\text{Inzidenz 2015}}} - 1 = \sqrt[5]{\frac{58967}{60033}} - 1 = 0,9964 - 1 = -0,36 \%$$

Jährliche Steigerungsrate 5-Jahresprävalenz (2015-2019):

$$\sqrt[5]{\frac{\text{Prävalenz 2019}}{\text{Prävalenz 2015}}} - 1 = \sqrt[5]{\frac{197706}{205303}} - 1 = 0,9925 - 1 = -0,75 \%$$

Jährliche Steigerungsrate 10-Jahresprävalenz (2015-2019):

$$\sqrt[5]{\frac{\text{Prävalenz 2019}}{\text{Prävalenz 2015}}} - 1 = \sqrt[5]{\frac{328820}{344411}} - 1 = 0,9908 - 1 = -0,92 \%$$

Abbildung 3-4: Jährliche Steigerungsrate der Inzidenz und Prävalenz des Kolorektalkarzinoms in Deutschland

Basierend auf den jeweiligen jährlichen Steigerungsraten wurden die Fallzahlen zur Inzidenz sowie zur 5-Jahres- und 10-Jahres-Prävalenz für die nächsten 5 Jahre (2024-2028) fortgeschrieben (Tabelle 3-6) (112, 113).

Tabelle 3-6: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz des Kolorektalkarzinoms (ICD-10: C18-C20) in Deutschland für die Jahre 2024 bis 2028

Jahr	2024	2025	2026	2027	2028
Inzidenz	57.920	57.713	57.506	57.301	57.096
5-Jahres-Prävalenz	190.390	188.960	187.540	186.131	184.733
10-Jahres-Prävalenz	313.935	311.040	308.171	305.329	302.513

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

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

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Fruquintinib	731 - 2.475	644 - 2.181

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

Wie in Abschnitt 3.2.3 beschrieben, liegen für das vorliegende Anwendungsgebiet keine publizierten epidemiologischen Daten vor. Die Zielpopulation wird daher anhand einer retrospektiven Studie des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin GmbH (InGef) zu Prävalenz und Behandlung des mCRC bei gesetzlich Versicherten in Deutschland für die Jahre 2017 bis 2022 hergeleitet. Für die Untersuchung wurden anonymisierte Abrechnungsdaten von mehr als 5 Millionen Versicherten aus der Forschungsdatenbank des InGef herangezogen, die bezüglich Alter und Geschlecht repräsentativ für die GKV-Population in Deutschland sind (114). Die Vorgehensweise zur Berechnung der Patienten bzw. GKV-Patienten in der Zielpopulation für das Jahr 2024 ist zusammenfassend in Abbildung 3-5 dargestellt und nachfolgend beschrieben.

1. Patienten mit Verordnung/Verabreichung von Trifluridin/Tipiracil in der InGef-Datenbank

Jahr	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Anzahl Patienten	213	242	248	268	248	230

2. Patienten mit Verordnung/Verabreichung von Trifluridin/Tipiracil in der Gesamtbevölkerung / GKV-Population (Jahre 2017-2022)

a) mKRK-Prävalenz (InGef) $\xrightarrow{\text{Hochrechnung}}$ Gesamtbevölkerung / GKV-Population mit mKRK in Deutschland (siehe Studienergebnisse)

b) Bestimmung der Hochrechnungsfaktoren aus Schritt 2 a) für die Hochrechnung in Schritt 2 c)

c) Ermittelte Patienten aus Schritt 1

		Gesamtbevölkerung / GKV-Population mit Verordnung/Verabreichung von Trifluridin/Tipiracil in Deutschland						
		Jahr	2017	2018	2019	2020	2021	2022
$\xrightarrow{\text{Hochrechnung}}$	Gesamtbevölkerung		3.125	3.479	3.505	3.755	3.580	3.248
	GKV-Population		2.750	3.076	3.095	3.311	3.160	2.855

3. Patienten und GKV-Patienten in der Zielpopulation

a) Nachbeobachtung von Patienten 60 Tage nach Beendigung der Trifluridin / Tipiracil-Therapie (N=1.084)

Verstorbene Patienten, n (%)	Patienten mit BSC, n (%)	Patienten mit Folgetherapie, n (%)	Patienten, die lost to Follow-up waren, n (%)
331 (30,5)	460 (42,4)	254 (23,4)	39 (3,6)

b) Berechnung der Unter- und Obergrenzen für die Zielpopulation, basierend auf 2 c) und 3 a)

Untergrenze: minimale Anzahl an Patienten mit Lonsurf (2 c) x Anteil an Patienten mit Trifluridin / Tipiracil-Folgetherapie (3 a)

$$n \text{ Untergrenze D} = 3.125 \times \frac{254}{1.084} = 3.125 \times 0,234 = 731$$

$$n \text{ Untergrenze GKV} = 2.750 \times \frac{254}{1.084} = 2.750 \times 0,234 = 644$$

Obergrenze: maximale Anzahl an Patienten mit Lonsurf (2 c) x Anteil an Patienten mit Trifluridin / Tipiracil-Folgetherapie oder BSC (3 a)

$$n \text{ Obergrenze D} = 3.755 \times \frac{254 + 460}{1.084} = 3.755 \times 0,659 = 2.475$$

$$n \text{ Obergrenze GKV} = 3.310 \times \frac{254 + 460}{1.084} = 3.311 \times 0,659 = 2.181$$

Abbildung 3-5: Berechnung der Zielpopulation von Fruquintinib

1. Patienten mit Verordnung/Verabreichung von Trifluridin/Tipiracil in der InGef-Datenbank

Maßgeblich für die Berechnung der Größe der Zielpopulation ist die Anzahl an Patienten mit mCRC, die mit dem Wirkstoff Trifluridin/Tipiracil vorbehandelt sind. Trifluridin/Tipiracil wurde am 25.04.2016 von der Europäischen Kommission als Monotherapie zur Behandlung erwachsener mCRC-Patienten, die bereits mit Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierten Chemotherapien sowie Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind, zugelassen (91). Am 26.07. 2023 wurde Trifluridin/Tipiracil im Rahmen einer Indikationserweiterung in Kombination mit Bevacizumab zur Behandlung erwachsener Patienten mit mCRC zugelassen, die zuvor bereits zwei Krebstherapien erhalten haben. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und/oder Anti-EGFR-Substanzen (92).

Das Anwendungsgebiet von Fruquintinib umfasst somit im Wesentlichen Patienten des Anwendungsgebiets von Trifluridin/Tipiracil (Monotherapie) sowie Patienten, bei denen die Erkrankung unter der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib fortgeschritten ist oder die diese nicht vertragen. Die Vorbehandlung mit Regorafenib wird nachfolgend nicht als relevantes Kriterium zur Berechnung der Zielpopulation berücksichtigt, da der Wirkstoff seit 2016 nicht mehr in Deutschland verfügbar ist (115) und hierzulande folglich keine große Bedeutung in der Versorgung hat (95).

Auf dieser Grundlage wurde anhand der InGef-Datenbank die Anzahl an Patienten ermittelt, denen in den Jahren 2017 bis 2022 aufgrund der Diagnose „Kolorektalkarzinom“ (ICD-10-Code: C18-C20) mindestens einmalig der Wirkstoff Trifluridin/Tipiracil (ATC-Code: L01BC59 bzw. OPS-Code: 6-009.n) verordnet bzw. verabreicht wurde (114). Dies traf im Jahr 2017 auf 213 Personen zu, darunter waren 135 Männer und 78 Frauen („135/78“). In den Jahren 2018, 2019, 2020, 2021 und 2022 waren es 243 (153/90), 248 (161/87), 268 (174/94), 248 (162/86) und 230 (137/93) Personen. Im Mittel wurden jährlich 242 Patienten (154/88) mit Trifluridin/Tipiracil behandelt. Dies entspricht einem Anteil männlicher Patienten von 63,6 %. Die Patienten waren zum Zeitpunkt des Therapiebeginns im Median zwischen 63 und 67 Jahre alt (95).

Tabelle 3-8: Patienten aus der InGef-Datenbank mit Trifluridin/Tipiracil-Behandlung – Prävalenz und Charakteristika

Jahr	Anzahl an GKV-Versicherten ≥ 18 Jahre	Anzahl an GKV-Versicherten ≥ 18 Jahre mit ≥ 1 Verordnung von Trifluridin/Tipiracil			Alter
	gesamt	männlich (%)	weiblich (%)	gesamt	Median
2017	5.497.324	135	78	213	63
2018	5.614.681	153	90	243	65
2019	5.651.156	161	87	248	66
2020	5.637.714	174	94	268	67
2021	5.402.982	162	86	248	66
2022	5.475.094	137	93	230	65
MW	5.546.492	154	88	242	65,3

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; InGef: Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin GmbH; mCRC: metastasiertes Kolorektalkarzinom; MW: Mittelwert

2. Patienten mit Verordnung/Verabreichung von Trifluridin/Tipiracil in der Gesamtbevölkerung und GKV-Population

Nachfolgend wurde die Anzahl an Patienten mit mindestens einer Verordnung/Verabreichung von Trifluridin/Tipiracil für jedes Studienjahr auf die Anzahl erwachsener Personen und die Anzahl erwachsener GKV-Versicherter in Deutschland wie folgt hochgerechnet (Schritte a-c):

a) Hochrechnung: mCRC-Prävalenz (InGef) → erwachsene Personen und erwachsene GKV-Versicherte mit mCRC in Deutschland

Für die Hochrechnung der 5-Jahres-Prävalenz des mCRC auf die Anzahl erwachsener Personen und die Anzahl erwachsener GKV-Versicherter mit mCRC in Deutschland für die Jahre 2017 bis 2022 wurden die amtlichen Bevölkerungszahlen des Statistischen Bundesamtes (116) bzw. die KM-6-Statistik des Bundesministeriums für Gesundheit (117) herangezogen. Die Hochrechnung erfolgte stratifiziert auf der Basis gewichteter Mittelwerte, wobei die Anzahl an Personen je Stratum der Standardpopulation entsprechend DESTATIS bzw. der KM6-Statistik zur Gewichtung verwendet wurde. Darüber hinaus wurden Gewichte (Alters- und Geschlechtsgruppe) zur direkten Adjustierung berechnet (Gew_D für die erwachsene Bevölkerung in Deutschland; Gew_{GKV} für die erwachsene GKV-Population in Deutschland):

$$\text{Gew}_D = \frac{N \text{ Personen in Alters-Geschlechtsgruppe } x \text{ in der deutschen Bevölkerung}}{N \text{ Personen in Alters-Geschlechtsgruppe } x \text{ in der InGef-Datenbank}}$$

$$\text{Gew}_{GKV} = \frac{N \text{ Personen in Alters-Geschlechtsgruppe } x \text{ in der deutschen GKV-Population}}{N \text{ Personen in Alters-Geschlechtsgruppe } x \text{ in der InGef-Datenbank}}$$

Anschließend wurde allen Versicherten in der InGef-Forschungsdatenbank, die für die Studie ausgewählt wurden, ihr alters- und geschlechtsspezifisches Gewicht zugeordnet. Die Summe

aller Gewichte über alle Patienten der Studienpopulation entsprach der Gesamtzahl der Personen in der deutschen Bevölkerung und in der deutschen GKV-Population (114):

$$\text{Prävalenz}_D = \left(\frac{n_{\text{mCRC-InGef}} * \text{Gew}_D}{N_{\text{InGef}} * \text{Gew}_D} \right) * 100,000$$

$$\text{Prävalenz}_{\text{GKV}} = \left(\frac{n_{\text{mCRC-InGef}} * \text{Gew}_{\text{GKV}}}{N_{\text{InGef}} * \text{Gew}_{\text{GKV}}} \right) * 100,000$$

Die Ergebnisse der Hochrechnung (95) sind in Tabelle 3-9 dargestellt.

b) Bestimmung der Hochrechnungsfaktoren

Anhand der Hochrechnung in Schritt a) wurden die Hochrechnungsfaktoren (HF_D und HF_{GKV}) für die Jahre 2017 bis 2022 ermittelt (Tabelle 3-9):

$$\text{HF}_D = \frac{N_{\text{mKRK-Patienten in Deutschland} \geq 18 \text{ Jahre (Hochrechnung)}}}{N_{\text{mKRK-Patienten in Deutschland} \geq 18 \text{ Jahre in der InGef-Datenbank}}}$$

$$\text{HF}_{\text{GKV}} = \frac{N_{\text{GKV-versicherte mKRK-Patienten in Deutschland} \geq 18 \text{ Jahre (Hochrechnung)}}}{N_{\text{mKRK-Patienten in Deutschland} \geq 18 \text{ Jahre in der InGef-Datenbank}}}$$

Tabelle 3-9: Anzahl der erwachsenen Bevölkerung und Anzahl an erwachsenen GKV-Versicherten in Deutschland mit mindestens einer Trifluridin/Tipiracil-Verordnung

Jahr	5-Jahresprävalenz mCRC (InGef)	Anzahl an mCRC-Patienten in Deutschland ≥ 18 Jahre		Anzahl an GKV-versicherten mCRC-Patienten in Deutschland ≥ 18 Jahre	
		Hochrechnung ^a	Hochrechnungsfaktor	Hochrechnung ^a	Hochrechnungsfaktor
2017	7.500	110.041	14,67	96.819	12,91
2018	7.880	112.823	14,32	99.734	12,66
2019	8.257	116.683	14,13	103.060	12,48
2020	8.074	113.136	14,01	99.736	12,35
2021	7.676	110.802	14,43	97.797	12,74
2022	7.876	111.231	14,12	97.771	12,41
MW	7.877	112.453	14,28	99.153	12,59

a: Hochrechnung anhand des alters- und geschlechtsspezifischen Gewichts von Versicherten in der InGef-Forschungsdatenbank (114)

c) Hochrechnung: Patienten mit Trifluridin/Tipiracil-Verordnung bzw. -Verabreichung (InGef) → erwachsene Personen und erwachsene GKV-Versicherte mit Trifluridin/Tipiracil-Verordnung bzw. -Verabreichung in Deutschland

Anhand der Anzahl an GKV-Versicherten ≥ 18 Jahre mit mindestens einer Verordnung/Verabreichung von Trifluridin/Tipiracil in der InGef-Forschungsdatenbank (N_{Trifluridin/Tipiracil InGef}) (Tabelle 3-8) und den ermittelten Hochrechnungsfaktoren HF_D und HF_{GKV} in Schritt b) (Tabelle 3-9) wurde für jedes betrachtete Studienjahr die Anzahl der erwachsenen

Personen ($N_{\text{Trifluridin/Tipiracil InGef}}$) und die Anzahl an erwachsenen GKV-Versicherten in Deutschland mit mindestens einer Trifluridin/Tipiracil-Verordnung bzw. -Verabreichung ($N_{\text{Trifluridin/Tipiracil D}}$ bzw. $N_{\text{Trifluridin/Tipiracil InGef GKV}}$) berechnet:

$$N_{\text{Trifluridin/Tipiracil D}} = N_{\text{Trifluridin/Tipiracil InGef}} * HF_D$$

$$N_{\text{Trifluridin/Tipiracil InGef GKV}} = N_{\text{Trifluridin/Tipiracil InGef}} * HF_{GKV}$$

Demzufolge wurden im Zeitraum von 2017 bis 2022 in Deutschland zwischen 3.125 und 3.755 erwachsene mCRC-Patienten mit Trifluridin/Tipiracil behandelt. Das jährliche Mittel betrug 3.449 Patienten. Die Anzahl der entsprechenden erwachsenen GKV-Population lag in einer Spanne von 2.750 bis 3.311 Patienten, bei einem jährlichen Mittel von 3.041 Patienten (Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Anzahl der erwachsenen Personen und Anzahl an erwachsenen GKV-Versicherten in Deutschland mit mindestens einer Trifluridin/Tipiracil-Verordnung

Jahr	Anzahl an GKV-Versicherten ≥ 18 Jahre mit ≥ 1 Verordnung/Verabreichung von Trifluridin/Tipiracil (InGef)	Hochrechnungsfaktor		Hochrechnung	
		Anzahl an Personen in Deutschland ≥ 18 Jahre ^a	Anzahl an GKV-Versicherten ≥ 18 Jahre in Deutschland ^a	Anzahl an Personen in Deutschland ≥ 18 Jahre mit ≥ 1 Verordnung/Verabreichung von Trifluridin/Tipiracil	Anzahl an GKV-Versicherten ≥ 18 Jahre in Deutschland mit ≥ 1 Verordnung/Verabreichung von Trifluridin/Tipiracil
2017	213	14,67	12,91	3.125	2.750
2018	243	14,32	12,66	3.480	3.076
2019	248	14,13	12,48	3.504	3.095
2020	268	14,01	12,35	3.755	3.310
2021	248	14,43	12,74	3.579	3.160
2022	230	14,12	12,41	3.248	2.854
MW	242	14,67	12,91	3.489	3.041

a: Hochrechnung anhand des alters- und geschlechtsspezifischen Gewichts von Versicherten in der InGef-Forschungsdatenbank (114)

Die entsprechende Populationsgröße für das Jahr 2024 wurde schließlich basierend auf der Bevölkerungsentwicklung, der Entwicklung der Prävalenz sowie Spezifika in der Behandlung des Kolorektalkarzinoms abgeleitet.

Nach der Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes beträgt die Gesamtbevölkerung in Deutschland bei einer moderaten Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung und Wanderung (Variante G2-L2-W2) zum Stichtag 31.12.2024 etwa 84,62 Millionen Einwohner. Dies entspricht im Vergleich zu 2022 einem Bevölkerungswachstum von 0,45 % (118). Diesem Trend steht eine abnehmende 5-Jahres- und 10-Jahres-Prävalenz des Kolorektalkarzinoms mit einer Fallzahl von 190.390 (2019: 198.500 Fälle) bzw. 313.935 (2020: 329.500 Fälle) gegenüber. Dies entspricht einem Rückgang von 4,09 bzw. 4,72 %.

In Bezug auf Spezifika in der Behandlung des Kolorektalkarzinoms sind keine wesentlichen Änderungen zu erwarten. Es ist davon auszugehen, dass sich der Anteil an Patienten mit refraktärer Erkrankung, die mit Trifluridin/Tipiracil behandelt werden, kurzfristig nicht signifikant ändern wird. Die im vergangenen Jahr zugelassene Kombination des Wirkstoffs mit Bevacizumab wird voraussichtlich bei Patienten eingesetzt, die bisher mit einer Trifluridin/Tipiracil-Monotherapie behandelt wurden. Der Anteil an mCRC-Patienten mit kurativer Therapieintention (die somit nicht für eine Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil infrage kommen), wird für den Vergleichszeitraum ebenfalls als konstant betrachtet.

Aufgrund der genannten Unsicherheiten wird bezüglich der Verordnungen von Trifluridin/Tipiracil für das Jahr 2024 auf eine Spanne abgestellt, die sich aus den berechneten Werten für 2017 bis 2022 ergibt. Die Untergrenze der Anzahl an erwachsenen Patienten in Deutschland mit mindestens einer Verordnung von Trifluridin/Tipiracil liegt demnach bei 3.125 und die Obergrenze bei 3.755. In Bezug auf erwachsene GKV-Versicherte in Deutschland mit mindestens einer Verordnung des Wirkstoffs liegt die Untergrenze entsprechen bei 2.750, die Obergrenze bei 3.311 (Tabelle 3-10).

3. Patienten und GKV-Patienten in der Zielpopulation

Um die Patienten und GKV-Patienten in der Zielpopulation zu berechnen, wurde in einem weiteren Modul der Studie untersucht, wie viele Patienten mit einer Trifluridin/Tipiracil-Behandlung (künftig) für eine Folgetherapie mit Fruquintinib infrage kommen. Die Eignung für eine solche Folgebehandlung wurde hierbei anhand der Prognose und der grundsätzlichen Therapiefähigkeit der Patienten beurteilt.

Die Analyse stützte sich auf 1.084 Patienten mit der Diagnose „Kolorektalkarzinom“ (ICD-10-Code: C18-C20), die im Zeitraum 2017 bis 2021 mit der Substanz Trifluridin/Tipiracil (ATC-Code: L01BC59 bzw. OPS-Code: 6-009.n) behandelt worden waren und hinsichtlich ihres Überlebens und Folgetherapien nachbeobachtet wurden. Die Nachbeobachtung erfolgte über einen Zeitraum von 180 Tagen nach Beginn der letztmaligen Verordnung von Trifluridin/Tipiracil. Hierbei wurden zu den Zeitpunkten 60 Tage, 90 Tage, 120 Tage und 180 Tage (jeweils nach der letztmaligen Trifluridin/Tipiracil-Verordnung bzw. -Verabreichung) die Anzahl an verstorbenen Patienten, die Anzahl an Patienten mit Folgetherapie sowie die Anzahl an Patienten mit unterstützenden palliativen Maßnahmen (Best Supportive Care, BSC) bestimmt. Folgetherapien umfassten alle antineoplastischen Systemtherapien, die zur Behandlung des Kolorektalkarzinoms zugelassen sind. Sie wurden anhand der jeweiligen ATC- bzw. OPS-Codes identifiziert (Tabelle 3-11). Der BSC-Gruppe wurden alle Patienten zugeordnet, die zum jeweiligen Zeitpunkt am Leben waren und keine Folgetherapie erhielten.

Tabelle 3-11: ATC- und OPS-Codes antineoplastischer Folgetherapien bei mCRC-Patienten nach Beendigung der Trifluridin/Tipiracil-Therapie

ATC-Code	OPS-Code	Wirkstoff
L01XX44	6-007.2 oder 6-007.3	Aflibercept
L01FG01	6-002.99	Bevacizumab
L01BC06	N/A	Capecitabin
L01FE01	6-001.a	Cetuximab
L01EC03	6-00b.9	Encorafenib
L01BC02	N/A	5-Fluorouracil
L01FX04	6-006.j	Ipilimumab
L01CE02	6-009.e	Irinotecan
L01DC03	N/A	Mitomycin
L01XA03	N/A	Oxaliplatin
L01FE02	6-004.7	Panitumumab
L01FF02	6-009.p	Pembrolizumab
L01FF01	6-008.m	Nivolumab
L01FG02	6-007.m	Ramucirumab
L01EX05	6-007.c	Regorafenib
L01BC73	N/A	Tegafur, Gimeracil, Oteracil (S1)
N/A	8-542	Nicht komplexe Chemotherapie
N/A	8-543	Mittelgradig komplexe und intensive Blockchemotherapie
N/A: nicht verfügbar		

Die Analyse ergab, dass 331 (30,5 %) der eingeschlossenen Patienten innerhalb von 60 Tagen nach der letzten Trifluridin/Tipiracil-Verordnung bzw. -Verabreichung verstarben. Der Tod der Patienten trat somit während der Behandlung bzw. innerhalb einer sehr kurzen Zeitspanne nach Beendigung der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil auf. Weitere 460 Patienten (42,4 %) wurden zu diesem Zeitpunkt mit BSC versorgt. Eine weitere antineoplastische Therapie erhielten 254 Patienten. Dies entspricht einem Anteil von 23,4 %. Im Verlauf der Nachbeobachtung zeigt sich weiterhin, dass nur etwa ein Drittel der Patienten aus der BSC-Gruppe am Ende der Nachbeobachtung noch am Leben war (Tabelle 3-12) (95).

Tabelle 3-12: Nachbeobachtung von Patienten mit Beendigung der Trifluridin / Tipiracil-Therapie

Anzahl an Patienten, die nach Trifluridin / Tipiracil-Therapie nachbeobachtet wurden N=1.084	Zeitpunkt nach letzter Verordnung/Verabreichung von Trifluridin/Tipiracil (Tage)			
	60	90	120	180
Anzahl an verstorbenen Patienten, n (%)	331 (30,5)	463 (42,7)	583 (53,8)	733 (67,6)
Anzahl an Patienten mit BSC, n (%)	460 (42,4)	340 (31,4)	247 (22,8)	158 (14,6)
Anzahl an Patienten mit Folgetherapie, n (%)	254 (23,4)	237 (21,9)	202 (18,6)	136 (12,5)
Lost to Follow-up, n (%)	39 (3,6)	44 (4,1)	52 (4,8)	57 (5,3)
BSC: Best Supportive Care Referenz: (95)				

Übertragen auf das vorliegende Anwendungsgebiet ist davon auszugehen, dass die überwiegende Mehrheit der Patienten nach einer Trifluridin/Tipiracil-Therapie nicht für eine Behandlung mit Fruquintinib infrage kommt, da die Patienten entweder bereits verstorben oder aufgrund ihres schlechten Allgemeinzustands nicht therapiefähig sind. Insgesamt verbleiben in Bezug auf die Eignung der Patienten für eine Folgetherapie mit Fruquintinib Unsicherheiten, weshalb die Anzahl an Patienten bzw. GKV-Patienten in der Zielpopulation ($n_{\text{Untergrenze D}}$ bzw. $n_{\text{Untergrenze GKV}}$) mittels einer Unter- und Obergrenze geschätzt wird:

Als Untergrenze für Patienten in der jeweiligen Zielpopulation wird die minimale Anzahl an Patienten definiert, die anhand der Vorausberechnung für das Jahr 2024 mit Trifluridin/Tipiracil behandelt werden (Tabelle 3-10) und anschließend gesichert für eine Folgetherapie infrage kommen. Die Eignung für eine Folgetherapie wird aus dem Anteil der Patienten hergeleitet, die zum Zeitpunkt 60 Tage nach der letzten Verordnung von Trifluridin/Tipiracil eine antineoplastische Therapie als Folgebehandlung erhielten (Tabelle 3-12). In diesem Fall wird davon ausgegangen, dass alle Patienten, die nach Beendigung der Trifluridin/Tipiracil-Therapie bisher mit BSC versorgt wurden, nicht für eine Behandlung mit Fruquintinib infrage kommen:

Untergrenze Zielpopulation:

$$n_{\text{Untergrenze D}} = 3.125 \times \frac{254}{1.084} = 3.125 \times 0,234 = 731$$

$$n_{\text{Untergrenze GKV}} = 2.750 \times \frac{254}{1.084} = 2.750 \times 0,234 = 644$$

Als Obergrenze für Patienten in der jeweiligen Zielpopulation wird die maximale Anzahl an Patienten definiert, die anhand der Vorausberechnung für das Jahr 2024 mit Trifluridin/Tipiracil behandelt werden (Tabelle 3-10) und nach Behandlungsende noch leben. Hierbei wird auf den Anteil lebender Patienten zum Zeitpunkt 60 Tage nach der letzten Verordnung von Trifluridin/Tipiracil abgestellt (Tabelle 3-12). In diesem Fall wird davon

ausgegangen, dass alle Patienten, die nach Beendigung der Trifluridin/Tipiracil-Therapie bisher mit BSC versorgt wurden, für eine Behandlung mit Fruquintinib infrage kommen:

Obergrenze Zielpopulation:

$$n_{\text{Obergrenze D}} = 3.755 \times \frac{254 + 460}{1.084} = 3.755 \times 0,659 = 2.475$$

$$n_{\text{Obergrenze GKV}} = 3.310 \times \frac{254 + 460}{1.084} = 3.311 \times 0,659 = 2.181$$

Die **Zielpopulation** umfasst für das Jahr 2024 somit eine Spanne von **731 bis 2.475 Patienten**, die **GKV-Zielpopulation** eine Spanne von **644 bis 2.181 Patienten**.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Fruquintinib (FRUZAQLA®)	Erwachsene Patienten mit metastasierendem kolorektalem Karzinom (mCRC), die bereits früher mit verfügbaren Standardtherapien, einschließlich Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierten Chemotherapien, Anti-VEGF-Arzneimitteln und Anti-EGFR-Arzneimitteln, behandelt wurden und bei denen die Erkrankung nach der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib fortgeschritten ist, oder die diese Behandlung nicht vertragen	Beträchtlich	644 - 2.181

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Angaben beruhen auf der hergeleiteten Anzahl an Patienten in der GKV-Zielpopulation in Abschnitt 3.2.4 und dem beschriebenen Ausmaß des Zusatznutzens in Abschnitt 4.4.3 von Modul 4A (108). Für erwachsene Patienten mit metastasierendem kolorektalem Karzinom (mCRC), die bereits früher mit verfügbaren Standardtherapien, einschließlich Fluoropyrimidin, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierten Chemotherapien, Anti-VEGF-Arzneimitteln und Anti-EGFR-Arzneimitteln, behandelt wurden und bei denen die Erkrankung nach der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib fortgeschritten ist, oder die diese Behandlung nicht vertragen, wird demnach ein beträchtlicher Zusatznutzen beansprucht.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

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

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

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

Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.1, 3.2.2 und 3.2.3

Die Charakterisierung der Zielpopulation (Abschnitt 3.2.1) ergibt sich aus der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu FRUZAQLA® (119). Für die Beschreibung der Erkrankung (3.2.1) und des therapeutischen Bedarfs (3.2.2) wurde insbesondere auf deutsche und internationale Leitlinien sowie auf Primär- und Sekundärliteratur zurückgegriffen. Die Publikationen wurden mithilfe einer orientierenden Recherche in PubMed (Medline) identifiziert. Die Beschreibung der Prävalenz und Inzidenz des Kolorektalkarzinoms basierte auf der Broschüre „Krebs in Deutschland für 2019/2020“ (14. Ausgabe) (6), die von der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister e. V. und dem Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut herausgegeben wird. Zur Abbildung der altersspezifischen Inzidenz und Prävalenz wurde ergänzend eine Onlineabfrage auf der Internetseite des Zentrums für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut (110) durchgeführt.

Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.4 und 3.2.5

Die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wurde anhand einer retrospektiven Studie des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin GmbH (InGef) hergeleitet (114). Die Studie umfasste mehrere Module und sollte folgende Fragestellungen beantworten (Fragestellungen bezüglich der Berechnung der Zielpopulation sind in Fettschrift dargestellt):

Zielsetzung

Modul A

Wie hoch sind Inzidenz und Prävalenz des Kolorektalkarzinoms und metastasieren Kolorektalkarzinoms in Deutschland?

Wie hoch ist die Anzahl an Patienten mit Trifluridin/Tipiracil-Therapie?

Was sind die demografischen und klinischen Charakteristika von Patienten mit Trifluridin/Tipiracil-Therapie?

Modul B

Wie werden neu diagnostizierte Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom behandelt?

Modul C

Wie werden Patienten nach Beendigung Trifluridin/Tipiracil-Therapie weiterbehandelt?

Wie hoch ist der Charlson-Komorbiditätsindex zu Beginn und bei Beendigung der Trifluridin/Tipiracil-Therapie?

Modul D

Welche Therapien erhielten Patienten vor Beginn der Trifluridin/Tipiracil-Therapie?

Datenbasis und Studiendesign

Für die Untersuchung wurden anonymisierte Abrechnungsdaten von mehr als 5 Millionen Versicherten aus der Forschungsdatenbank des InGef herangezogen, die bezüglich Alter und Geschlecht repräsentativ für die GKV-Population in Deutschland sind. Die Studie wurde

sowohl in einem Querschnittsdesign (Modul A) als auch in einem Längsschnittsdesign (Module B-D) durchgeführt und umfasste den Zeitraum von 2017 bis 2021 bzw. 2022. Zur Beantwortung der Fragestellungen in Modul A wurden alle Analysen separat für die Kalenderjahre 2017 bis 2022 durchgeführt. In Modul B wurden die Patienten beginnend mit dem Datum der ersten Diagnose des metastasierten Kolorektalkarzinoms im Jahr 2017 bis zum Ende der Nachbeobachtung (entweder bis Ende 2022 oder bis zum Todeszeitpunkt, je nachdem, was zuerst eintrat) analysiert. Für Modul C wurden Patienten mit einer Verschreibung/Verabreichung von Trifluridin/Tipiracil in den Jahren 2017-2021 einbezogen, um den weiteren Verlauf der Behandlung innerhalb von 180 Tagen nach Beendigung der Therapie mit Trifluridin/Tipiracil zu ermitteln. In Modul D wurden Patienten untersucht, die im Jahr 2022 mit Trifluridin/Tipiracil behandelt wurden. Für diese Patienten wurde die vorherige Behandlung bis zum Jahr 2017 zurückverfolgt (114).

Folgende Kriterien waren für den Studieneinschluss erforderlich:

Modul A

Ununterbrochene Versicherung vom 01. Januar bis 31. Dezember oder bis zum Tod innerhalb des jeweiligen Studienjahres

Ununterbrochene Versicherung vom 01. Januar bis 31. Dezember im Jahr vor dem jeweiligen Studienjahr

Mindestalter von 18 Jahren am 01. Januar des jeweiligen Studienjahres.

Modul B

Alle Einschlusskriterien wie bei Modul A

Neu diagnostiziertes Kolorektalkarzinom im Jahr 2017

Ununterbrochene Versicherung ab dem Tag der ersten Diagnose eines Kolorektalkarzinoms im Jahr 2017 bis zum 31. Dezember 2022 oder bis zum Todestag, je nachdem, was zuerst eintritt

Modul C

Alle Einschlusskriterien wie für Modul A

Erste Verschreibung/Verabreichung von Trifluridin/Tipiracil in einem der Jahre 2017 bis 2021

Diagnose eines Kolorektalkarzinoms im selben Jahr wie die erste Kolorektalkarzinoms-Verordnung

Ununterbrochene Versicherung in den 365 Tagen nach der ersten Trifluridin/Tipiracil-Verschreibung/Verabreichung oder bis zum Tod, je nachdem, was zuerst eintritt

Modul D

Ununterbrochene Versicherung vom 01. Januar 2017 bis zum 31. Dezember 2022 oder bis zum Tod im Jahr 2022, je nachdem, was zuerst eintritt

Erste Verschreibung/Verabreichung von Trifluridin/Tipiracil im Jahr 2022

Diagnose eines Kolorektalkarzinoms im Jahr 2022

Folgende Kriterien definierten einen Studieneinschluss:

Modul A

Nur zur Berechnung der Inzidenz: Diagnose eines Kolorektalkarzinoms im einjährigen Beobachtungszeitraum

Modul B

Diagnose eines Kolorektalkarzinoms im Jahr 2016.

Modul C

Verschreibung/Verabreichung von Trifluridin/Tipiracil in den 365 Tagen vor der ersten festgestellten Verschreibung/Verabreichung von Trifluridin/Tipiracil im Zeitraum 2017-2021

Modul D

Verschreibung/Verabreichung von Trifluridin/Tipiracil in den fünf Jahren vor der ersten Verschreibung/Verabreichung von Trifluridin/Tipiracil im Jahr 2022

Falldefinitionen

Die Identifikation von Patienten mit Kolorektalkarzinom bzw. metastasiertem Kolorektalkarzinom und mit einer Verschreibung/Verabreichung von Trifluridin/Tipiracil wurden beruhte auf den in Tabelle 3-14 dargestellten Falldefinitionen.

Tabelle 3-14: Falldefinitionen

Variable	Zeitpunkt der Erfassung	Operationalisierung
Kolorektalkarzinom	<p>Modul A: jedes einzelne Studienjahr 2017-2022</p> <p>Modul B: Studienjahr 2017</p> <p>Modul C: gleiches Kalenderjahr der ersten dokumentierten Verschreibung/Verabreichung von Trifluridin/Tipiracil in 2017-2021</p> <p>Modul D: Studienjahr 2022</p>	<p>Diagnose über ICD-10-GM-Code C18.-, C19.- oder C20.-, entweder als stationäre Haupt- oder Nebendiagnose oder zwei verifizierte ambulante Diagnosen in verschiedenen Quartalen des jeweiligen Studienjahres.</p> <p>Das Indexdatum (d. h. das Datum der Erstdiagnose) wird in Abhängigkeit von dem jeweiligen Setting, in dem die Diagnose gestellt wurde, definiert: Bei einer stationären Diagnose wird das Entlassungsdatum des Krankenhauses als Indexdatum definiert. Bei verifizierten ambulanten Diagnosen, die in der InGef-Forschungsdatenbank nur quartalsweise angegeben werden, wird das Datum der ersten Begegnung mit dem diagnostizierenden Arzt (identifiziert durch eine zufällige Abrechnungsnummer aus dem EBM) als Proxy verwendet. Liegen beide möglichen Indexdaten (d. h. Krankenhausentlassungsdatum bei stationären Diagnosen und Arztbesuch bei verifizierten ambulanten Diagnosen) im selben Quartal vor, wird das jeweilige erste Datum als Indexdatum verwendet. Falls eine ambulante und eine stationäre Diagnose in verschiedenen Quartalen gestellt wurden, wird die jeweils erste Diagnose als Indexdatum herangezogen.</p>
Metastasiertes Kolorektalkarzinom	<p>Modul A: jedes einzelne Studienjahr 2017-2022</p>	<p>Diagnose eines Kolorektalkarzinoms (wie oben beschrieben) zusammen mit einer Diagnose von Metastasen über den ICD-10-GM-Code C77.-, C78.-, C79.- oder C80.- entweder als stationäre Haupt- oder Nebendiagnose oder als verifizierte ambulante Diagnose innerhalb desselben Studienjahres.</p>

Variable	Zeitpunkt der Erfassung	Operationalisierung
Trifluridin/Tipiracil	<p>Modul A: jedes einzelne Studienjahr 2017-2022</p> <p>Module C: Erste nachweisbare Verschreibung/Verabreichung von Trifluridin/Tipiracil während des Studienzeitraums 2017-2022 (d. h. keine Verschreibung/Verabreichung von Trifluridin/Tipiracil in den 365 Tagen vor der ersten Verschreibung/Verabreichung von Trifluridin/Tipiracil)</p> <p>Module D: Erste nachweisbare Verschreibung/Verabreichung von Trifluridin/Tipiracil im Studienjahr 2022 (d. h. keine Verschreibung/Verabreichung von Trifluridin/Tipiracil in den vorangegangenen 5 Jahren)</p>	Verschreibung/Verabreichung von Trifluridin/Tipiracil, identifiziert über den ATC-Code L01BC59; or Verabreichung von Trifluridin/Tipiracil Krankenhaus, identifiziert über den OPS-Code 6-009.n

Datenauswertung

Es werden die Prävalenz und Inzidenz des Kolorektalkarzinoms in Deutschland berechnet. Deskriptive Analysen werden durchgeführt, um die demografischen und klinischen Merkmale der Patienten sowie die Behandlung des Kolorektalkarzinoms zu beschreiben (entweder über Häufigkeitsverteilungen oder zusammenfassende Statistiken).

Studienprotokoll

Eine detaillierte Beschreibung der Studie, einschließlich Zielsetzung, Studiendesign, verwendete Datenquellen, Patientenpopulation und Analysen, ist dem Studienprotokoll zu entnehmen (114).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

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

1. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification, Version 2023. Mit Aktualisierung vom 06.12.2022; <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2023/>; letzter Zugriff am 13.05.2024. 2022.
2. Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF. Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1, 2019, AWMF Registrierungsnummer: 021/007OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/>; letzter Zugriff am 13.05.2024. 2019.
3. Iacopetta B. Are there two sides to colorectal cancer? *Int J Cancer*. 2002;101(5):403-8.
4. Wittekind C. TNM: Klassifikation maligner Tumoren, 8. Auflage; <https://www.wiley-vch.de/de/fachgebiete/medizin-und-gesundheit/tnm-klassifikation-maligner-tumoren-978-3-527-34280-8>. 2017.
5. Siegmund-Schultze N. Kolorektale Karzinome: Die Lage des Primarius zählt. *Dtsch Arztebl International*. 2017;114(5):[20].
6. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2019/2020. 2023.
7. Deutsche Krebsgesellschaft (DKG). Enddarmkrebs - Definition und Häufigkeit. <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/weitere-krebsarten/enddarmkrebs-rektumkarzinom/definition-haeufigkeit.html>; zuletzt aufgerufen am 13.05.2024. 2013.
8. Burt R. Inheritance of Colorectal Cancer. *Drug Discov Today Dis Mech*. 2007;4(4):293-300.
9. Yamagishi H, Kuroda H, Imai Y, Hiraishi H. Molecular pathogenesis of sporadic colorectal cancers. *Chin J Cancer*. 2016;35:4.
10. Sawicki T, Ruszkowska M, Danielewicz A, Niedźwiedzka E, Arłukowicz T, Przybyłowicz KE. A Review of Colorectal Cancer in Terms of Epidemiology, Risk Factors, Development, Symptoms and Diagnosis. *Cancers (Basel)*. 2021;13(9).
11. Cheng Y, Ling Z, Li L. The Intestinal Microbiota and Colorectal Cancer. *Frontiers in Immunology*. 2020;11.
12. Wiczorska K, Stolarek M, Stec R. The Role of the Gut Microbiome in Colorectal Cancer: Where Are We? Where Are We Going? *Clin Colorectal Cancer*. 2020;19(1):5-12.
13. Wirbel J, Pyl PT, Kartal E, Zych K, Kashani A, Milanese A, et al. Meta-analysis of fecal metagenomes reveals global microbial signatures that are specific for colorectal cancer. *Nature Medicine*. 2019;25(4):679-89.
14. American Cancer Society. Colorectal Cancer Facts & Figures 2023-2025. Atlanta: American Cancer Society. 2023.
15. Amersi F, Agustin M, Ko CY. Colorectal cancer: epidemiology, risk factors, and health services. *Clin Colon Rectal Surg*. 2005;18(3):133-40.
16. Thélin C and Sikka S. Epidemiology of Colorectal Cancer — Incidence, Lifetime Risk Factors Statistics and Temporal Trends. In: Rajunor E, editor. *Screening for Colorectal Cancer with Colonoscopy*. Rijeka: IntechOpen; 2015. p. Ch. 4.

17. Win AK, Macinnis RJ, Hopper JL, Jenkins MA. Risk prediction models for colorectal cancer: a review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012;21(3):398-410.
18. Kolligs FT. Diagnostics and Epidemiology of Colorectal Cancer. *Visc Med.* 2016;32(3):158-64.
19. Rawla P, Sunkara T, Barsouk A. Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Gastroenterology Review/Przegląd Gastroenterologiczny.* 2019;14(2):89-103.
20. Valle L, Vilar E, Tavtigian SV, Stoffel EM. Genetic predisposition to colorectal cancer: syndromes, genes, classification of genetic variants and implications for precision medicine. *J Pathol.* 2019;247(5):574-88.
21. Yang J, Gurudu SR, Koptiuch C, Agrawal D, Buxbaum JL, Abbas Fehmi SM, et al. American Society for Gastrointestinal Endoscopy guideline on the role of endoscopy in familial adenomatous polyposis syndromes. *Gastrointest Endosc.* 2020;91(5):963-82.e2.
22. Risio M. The natural history of adenomas. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010;24(3):271-80.
23. Pickhardt PJ, Kim DH, Pooler BD, Hinshaw JL, Barlow D, Jensen D, et al. Assessment of volumetric growth rates of small colorectal polyps with CT colonography: a longitudinal study of natural history. *Lancet Oncol.* 2013;14(8):711-20.
24. Stryker SJ, Wolff BG, Culp CE, Libbe SD, Ilstrup DM, MacCarty RL. Natural history of untreated colonic polyps. *Gastroenterology.* 1987;93(5):1009-13.
25. Winawer SJ, Zauber AG. The advanced adenoma as the primary target of screening. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2002;12(1):1-9, v.
26. Keller DS, Windsor A, Cohen R, Chand M. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: review of the evidence. *Tech Coloproctol.* 2019;23(1):3-13.
27. Peeters PJHL, Bazelier MT, Leufkens HGM, de Vries F, De Bruin ML. The Risk of Colorectal Cancer in Patients With Type 2 Diabetes: Associations With Treatment Stage and Obesity. *Diabetes Care.* 2015;38(3):495-502.
28. Yao C, Nash GF, Hickish T. Management of colorectal cancer and diabetes. *Journal of the Royal Society of Medicine.* 2014;107(3):103-9.
29. Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal cancer. *Lancet.* 2019;394(10207):1467-80.
30. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). onkopedia leitlinien - Kolonkarzinom. Stand: Januar 2024. 2024.
31. Song M, Garrett WS, Chan AT. Nutrients, foods, and colorectal cancer prevention. *Gastroenterology.* 2015;148(6):1244-60.e16.
32. Algra AM, Rothwell PM. Effects of regular aspirin on long-term cancer incidence and metastasis: a systematic comparison of evidence from observational studies versus randomised trials. *Lancet Oncol.* 2012;13(5):518-27.
33. Ricciardiello L, Ahnen DJ, Lynch PM. Chemoprevention of hereditary colon cancers: time for new strategies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;13(6):352-61.
34. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses für organisierte Krebsfrüherkennungsprogramme - oKFE-Richtlinie/oKFE-RL in der Fassung vom 19. Juli 2018, veröffentlicht im Bundesanzeiger AT 18.10.2018 B3, in Kraft getreten am 19. Oktober 2018, zuletzt geändert am 17. November 2022, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 25.01.2023 B1, in Kraft getreten am 26. Januar 2023. 2023a.

35. Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ). Darmkrebs - Darmkrebsfrüherkennung. <https://www.krebsinformationsdienst.de/tumorarten/darmkrebs/frueherkennung.php>; Stand: 11.08.2021; letzter Zugriff am 13.05.2024. 2021.
36. Schmitt M, Greten FR. The inflammatory pathogenesis of colorectal cancer. *Nat Rev Immunol.* 2021;21(10):653-67.
37. Grady WM, Markowitz SD. The molecular pathogenesis of colorectal cancer and its potential application to colorectal cancer screening. *Dig Dis Sci.* 2015;60(3):762-72.
38. Mayo Clinic. Colon Cancer; <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/colon-cancer/symptoms-causes/syc-20353669>; Stand: 27.07.2023; letzter Zugriff am 13.05.2024. 2023.
39. Deutsche Krebsgesellschaft. Diagnose von Darmkrebs; <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/darmkrebs/diagnose.html>; Stand: 28.02.2017; letzter Zugriff am 13.05.2024. 2017.
40. Cervantes A, Adam R, Roselló S, Arnold D, Normanno N, Taïeb J, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023;34(1):10-32.
41. Tieng FYF, Abu N, Lee LH, Ab Mutalib NS. Microsatellite Instability in Colorectal Cancer Liquid Biopsy-Current Updates on Its Potential in Non-Invasive Detection, Prognosis and as a Predictive Marker. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(3).
42. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO). Positionspapier. Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) -Testung vor Einsatz von 5-Fluorouracil, Capecitabin und Tegafur. Stand: Juni 2020. 2020.
43. American Cancer Society. Colorectal Cancer. <https://www.cancer.org/cancer/types/colon-rectal-cancer/detection-diagnosis-staging/detection.html>; letzter Zugriff am 13.05.2024. 2024.
44. Draht MXG, Goudkade D, Koch A, Grabsch HI, Weijenberg MP, van Engeland M, et al. Prognostic DNA methylation markers for sporadic colorectal cancer: a systematic review. *Clinical Epigenetics.* 2018;10(1):35.
45. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2017/2018. 2021a.
46. Meguid RA, Slidell MB, Wolfgang CL, Chang DC, Ahuja N. Is there a difference in survival between right- versus left-sided colon cancers? *Ann Surg Oncol.* 2008;15(9):2388-94.
47. Powell AG, Wallace R, McKee RF, Anderson JH, Going JJ, Edwards J, Horgan PG. The relationship between tumour site, clinicopathological characteristics and cancer-specific survival in patients undergoing surgery for colorectal cancer. *Colorectal Dis.* 2012;14(12):1493-9.
48. Sugai T, Habano W, Jiao YF, Tsukahara M, Takeda Y, Otsuka K, Nakamura S. Analysis of molecular alterations in left- and right-sided colorectal carcinomas reveals distinct pathways of carcinogenesis: proposal for new molecular profile of colorectal carcinomas. *J Mol Diagn.* 2006;8(2):193-201.
49. Mangone L, Pinto C, Mancuso P, Ottone M, Bisceglia I, Chiaranda G, et al. Colon cancer survival differs from right side to left side and lymph node harvest number matter. *BMC Public Health.* 2021;21(1):906.
50. Petrelli F, Tomasello G, Borgonovo K, Ghidini M, Turati L, Dallera P, et al. Prognostic Survival Associated With Left-Sided vs Right-Sided Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncology.* 2017;3(2):211-9.

51. Gheybi K, Buckley E, Vitry A, Roder D. Associations of advanced age with comorbidity, stage and primary subsite as contributors to mortality from colorectal cancer. *Front Public Health*. 2023;11:1101771.
52. Li J, Wang Z, Yuan X, Xu L, Tong J. The prognostic significance of age in operated and non-operated colorectal cancer. *BMC Cancer*. 2015;15(1):83.
53. Majek O, Gondos A, Jansen L, Emrich K, Holleczer B, Katalinic A, et al. Sex differences in colorectal cancer survival: population-based analysis of 164,996 colorectal cancer patients in Germany. *PLoS One*. 2013;8(7):e68077.
54. Quirt JS, Nanji S, Wei X, Flemming JA, Booth CM. Is there a sex effect in colon cancer? Disease characteristics, management, and outcomes in routine clinical practice. *Curr Oncol*. 2017;24(1):e15-e23.
55. Abancens M, Bustos V, Harvey H, McBryan J, Harvey BJ. Sexual Dimorphism in Colon Cancer. *Front Oncol*. 2020;10:607909.
56. Marks KM, West NP, Morris E, Quirke P. Clinicopathological, genomic and immunological factors in colorectal cancer prognosis. *Br J Surg*. 2018;105(2):e99-e109.
57. Boland CR, Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2010;138(6):2073-87.e3.
58. Popat S, Hubner R, Houlston RS. Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *J Clin Oncol*. 2005;23(3):609-18.
59. Mauri G, Bonazzina E, Amatu A, Tosi F, Bencardino K, Gori V, et al. The Evolutionary Landscape of Treatment for BRAF(V600E) Mutant Metastatic Colorectal Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021;13(1).
60. Fridman WH, Pagès F, Sautès-Fridman C, Galon J. The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome. *Nature Reviews Cancer*. 2012;12(4):298-306.
61. Quirke P, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, Couture J, et al. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG CO16 randomised clinical trial. *Lancet*. 2009;373(9666):821-8.
62. West NP, Morris EJ, Rotimi O, Cairns A, Finan PJ, Quirke P. Pathology grading of colon cancer surgical resection and its association with survival: a retrospective observational study. *Lancet Oncol*. 2008;9(9):857-65.
63. Birbeck KF, Macklin CP, Tiffin NJ, Parsons W, Dixon MF, Mapstone NP, et al. Rates of circumferential resection margin involvement vary between surgeons and predict outcomes in rectal cancer surgery. *Ann Surg*. 2002;235(4):449-57.
64. iuvando Health GmbH. Darmkrebs Patientenratgeber. <https://iuvando.de/darmkrebs/>; letzter Zugriff am 13.05.2024. 2022.
65. Goldwag J et al. The impact of decision aids in patients with colorectal cancer: a systematic review. *BMJ Open*. 2019;9(9):e028379.
66. Krasteva N, Georgieva M. Promising Therapeutic Strategies for Colorectal Cancer Treatment Based on Nanomaterials. *Pharmaceutics*. 2022;14(6).
67. Hsieh MH, Kung PT, Kuo WY, Ke TW, Tsai WC. Recurrence, death risk, and related factors in patients with stage 0 colorectal cancer: A nationwide population-based study. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(36):e21688.
68. National Cancer Institute. SEER Training Modules, Colorectal Cancer. U. S. National Institutes of Health, National Cancer Institute. <https://training.seer.cancer.gov/colorectal/intro/survival.html>; letzter Zugriff am 13.05.2024. 2002.

69. Ong ML, Schofield JB. Assessment of lymph node involvement in colorectal cancer. *World J Gastrointest Surg.* 2016;8(3):179-92.
70. Argilés G, Tabernero J, Labianca R, Hochhauser D, Salazar R, Iveson T, et al. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020;31(10):1291-305.
71. Cedar Health Technology Research Centre. Commissioning through Evaluation: Selective internal radiation therapy (SIRT) - Evaluation report. 13.07.2017. 2017.
72. Haraldsdottir S, Goldberg R. Conversion Therapy for Initially Borderline/Unresectable Metastases in Colon Cancer: What Is the Best Neoadjuvant Chemotherapy? *Current Colorectal Cancer Reports.* 2017;13.
73. Kemeny N, Kurilova I, Li J, Camacho JC, Sofocleous CT. Liver-Directed and Systemic Therapies for Colorectal Cancer Liver Metastases. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2019;42(9):1240-54.
74. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, Raab HR, Lordick F, Hartmann JT, et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2010;11(1):38-47.
75. Uutela A, Osterlund E, Halonen P, Kallio R, Ålgars A, Salminen T, et al. Resectability, conversion, metastasectomy and outcome according to RAS and BRAF status for metastatic colorectal cancer in the prospective RAXO study. *British Journal of Cancer.* 2022;127(4):686-94.
76. Folprecht G, Grothey A, Alberts S, Raab HR, Köhne CH. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. *Ann Oncol.* 2005;16(8):1311-9.
77. Abrams TA, Meyer G, Schrag D, Meyerhardt JA, Moloney J, Fuchs CS. Chemotherapy Usage Patterns in a US-Wide Cohort of Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute.* 2014;106(2).
78. Moulard O, Mehta J, Naoshy S, Olivares R, Iqbal SU, Chau I. 632 - Epidemiology Projection Trends for Metastatic Colorectal Cancer (MCRC) Patients Receiving Second Line (2L) Therapy in EU and US. *Annals of Oncology.* 2012;23:ix213-ix4.
79. Rossini D, Antoniotti C, Lonardi S, Pietrantonio F, Moretto R, Antonuzzo L, et al. Upfront Modified Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin, and Irinotecan Plus Panitumumab Versus Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin Plus Panitumumab for Patients With RAS/BRAF Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The Phase III TRIPLETE Study by GONO. *Journal of Clinical Oncology.* 2022;40(25):2878-88.
80. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, Lupi C, Sensi E, Lonardi S, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol.* 2015;16(13):1306-15.
81. André T, Shiu K-K, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2020;383(23):2207-18.
82. Modest DP, Karthaus M, Fruehauf S, Graeven U, Müller L, König AO, et al. Panitumumab Plus Fluorouracil and Folinic Acid Versus Fluorouracil and Folinic Acid Alone as Maintenance Therapy in RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The Randomized PANAMA Trial (AIO KRK 0212). *Journal of Clinical Oncology.* 2022;40(1):72-82.
83. Cremolini C, Rossini D, Dell'Aquila E, Lonardi S, Conca E, Del Re M, et al. Rechallenge for Patients With RAS and BRAF Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer With

Acquired Resistance to First-line Cetuximab and Irinotecan: A Phase 2 Single-Arm Clinical Trial. *JAMA Oncology*. 2019;5(3):343-50.

84. Martinelli E, Martini G, Famiglietti V, Troiani T, Napolitano S, Pietrantonio F, et al. Cetuximab Rechallenge Plus Avelumab in Pretreated Patients With RAS Wild-type Metastatic Colorectal Cancer: The Phase 2 Single-Arm Clinical CAVE Trial. *JAMA Oncology*. 2021;7(10):1529-35.

85. Chiorean EG, Nandakumar G, Fadelu T, Temin S, Alarcon-Rozas AE, Bejarano S, et al. Treatment of Patients With Late-Stage Colorectal Cancer: ASCO Resource-Stratified Guideline. *JCO Global Oncology*. 2020(6):414-38.

86. Fernández-Montes A, Grávalos C, Pericay C, Safont MJ, Benavides M, Élez E, et al. Current Options for Third-line and Beyond Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. Spanish TTD Group Expert Opinion. *Clinical Colorectal Cancer*. 2020;19(3):165-77.

87. Heppner IB, Behrens HM, Balschun K, Haag J, Krüger S, Becker T, Röcken C. HER2/neu testing in primary colorectal carcinoma. *British Journal of Cancer*. 2014;111(10):1977-84.

88. Muzny DM, Bainbridge MN, Chang K, Dinh HH, Drummond JA, Fowler G, et al. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature*. 2012;487(7407):330-7.

89. Richman SD, Southward K, Chambers P, Cross D, Barrett J, Hemmings G, et al. HER2 overexpression and amplification as a potential therapeutic target in colorectal cancer: analysis of 3256 patients enrolled in the QUASAR, FOCUS and PICCOLO colorectal cancer trials. *J Pathol*. 2016;238(4):562-70.

90. Ross JS, Fakih M, Ali SM, Elvin JA, Schrock AB, Suh J, et al. Targeting HER2 in colorectal cancer: The landscape of amplification and short variant mutations in ERBB2 and ERBB3. *Cancer*. 2018;124(7):1358-73.

91. European Medicines Agency (EMA). Lonsurf - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Erste Veröffentlichung: 12.05.2016, letzte Aktualisierung: 11.09.2023. 2023a.

92. European Medicines Agency (EMA). Lonsurf - Procedural steps taken and scientific information after the authorisation; erste Veröffentlichung: 31.05.2017, letzte Bearbeitung: 11.09.2023. . 2023b.

93. European Medicines Agency (EMA). Stivarga - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. Erste Veröffentlichung: 12.09.2013, letzte Aktualisierung: 08.03.2023. 2023c.

94. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 Trifluridin/Tipiracil (Neubewertung nach Fristablauf: metastasiertes kolorektales Karzinom). Stand: 01.10.2020. 2020.

95. Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin GmbH. Studienergebnisse – Epidemiology and treatment of colorectal carcinoma with Lonsurf. 2024. 2024.

96. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2023-B-083 Fruquintinib. 2023.

97. Van Cutsem E, Ciardiello F, Seitz JF, Hofheinz RD, Verma U, Garcia-Carbonero R, et al. 1400 Results from the large, open-label phase 3b CONSIGN study of regorafenib in patients with previously treated metastatic colorectal cancer (mCRC). *Annals of Oncology*. 2015;26:ix42.

98. Jassem J, Ramlau R, Santoro A, Schuette W, Chemaissani A, Hong S, et al. Phase III Trial of Pemetrexed Plus Best Supportive Care Compared With Best Supportive Care in

Previously Treated Patients With Advanced Malignant Pleural Mesothelioma. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(10):1698-704.

99. Tong D, Wang L, Mendis J, Essapen S. Long Term Real-World Outcomes of Trifluridine/Tipiracil in Metastatic Colorectal Cancer-A Single UK Centre Experience. *Curr Oncol*. 2021;28(3):2260-9.

100. Guillemin I, Darpelly M, Wong B, Ingelgård A, Griebisch I. Development of a disease conceptual model of patient experience with metastatic colorectal cancer: identification of the most salient symptoms and impacts. *J Cancer Surviv*. 2022:1-11.

101. Hutchison Medi Pharma. Clinical Study Report - 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). 03. Februar 2023. 2023.

102. Takeda GmbH. Analysen FRESCO-2, Modul 4 A – Anhang 4-G. 2024a.

103. Costi R, Leonardi F, Zanoni D, Violi V, Roncoroni L. Palliative care and end-stage colorectal cancer management: the surgeon meets the oncologist. *World J Gastroenterol*. 2014;20(24):7602-21.

104. Bekaii-Saab TS. Proactive transitioning to third-line treatment in metastatic colorectal cancer. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2021;19 Suppl 3(1):5-7.

105. Carduff E, Kendall M, Murray SA. Living and dying with metastatic bowel cancer: Serial in-depth interviews with patients. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2018;27(1).

106. Sun Q, Zhou J, Zhang Z, Guo M, Liang J, Zhou F, et al. Discovery of fruquintinib, a potent and highly selective small molecule inhibitor of VEGFR 1, 2, 3 tyrosine kinases for cancer therapy. *Cancer Biol Ther*. 2014;15(12):1635-45.

107. (G-BA). GB. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009; zuletzt geändert durch den Beschluss vom 19. Oktober 2023, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 19.02.2024 B6, in Kraft getreten am 20. Februar 2024. 2024.

108. Takeda GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Fruquintinib (FRUZAQLA®). Modul 4A - Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. . 2024b.

109. Li J, Qin S, Xu R-H, Shen L, Xu J, Bai Y, et al. Effect of Fruquintinib vs Placebo on Overall Survival in Patients With Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: The FRESCO Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;319(24):2486-96.

110. Robert Koch-Institut. Zentrum für Krebsregisterdaten - Online Datenabfrage zur Epidemiologie des Kolorektalkarzinoms vom 08.05.2024; Datenstand: 13.09.2022. . 2024.

111. Robert Koch-Institut. Publikationen: Altersstandardisierte Krebssterblichkeit ging auch 2020 weiter zurück.
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Kurzbeitraege/Archiv2021/2021_6_Todesursachenstatistik_krebssterblichkeit.html; Stand: 05.11.2021. letzter Zugriff am 13.05.2024. 2021.

112. Takeda GmbH. Berechnungen Inzidenz. 2024.

113. Takeda GmbH. Berechnungen Prävalenz. 2024.

114. Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin GmbH. Studienprotokoll – Epidemiology and treatment of colorectal carcinoma with Lonsurf. 2024. 2023.

115. GKV-Spitzenverband. Erstattungsbeitragsverhandlungen nach § 130b SGB V. Regorafenib - Details zum Wirkstoff; <https://www.gkv->

[spitzenverband.de/krankenversicherung/arzneimittel/verhandlungen_nach_amnog/ebv_130b/wirkstoff_298179.jsp](https://www.spitzenverband.de/krankenversicherung/arzneimittel/verhandlungen_nach_amnog/ebv_130b/wirkstoff_298179.jsp); letzter Zugriff am 28.02.2024. 2016.

116. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre. <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?sequenz=tabellen&selectionname=12411#abreadcrumb>;

letzter Zugriff am 14.05.2024. 2023.

117. Bundesministerium für Gesundheit. Mitglieder und Versicherte der Gesetzlichen

Krankenversicherung (GKV).

<https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/mitglieder-und-versicherte.html>;

letzter Zugriff am 01.03.2024. 2023.

118. Statistisches Bundesamt. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre [Internet]. 2024. Available from: https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/link/tabellen/12411*;

letzter Zugriff am 14.05.2024. 2024.

119. European Medicines Agency (EMA). FRUZAQLA® SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. Stand: Juni 2024. 2024.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 3-15: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Fruquintinib (FRUZAQLA®)	Erwachsene Patienten mit metastasierendem kolorektalem Karzinom (mCRC), die bereits früher mit verfügbaren Standardtherapien, einschließlich Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierten Chemotherapien, Anti-VEGF-Arzneimitteln und Anti-EGFR-Arzneimitteln, behandelt wurden und bei denen die Erkrankung nach der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib fortgeschritten ist, oder die diese Behandlung nicht vertragen	zyklisch: 5 mg 1x täglich 21 Tage, gefolgt von einer 7-tägigen Pause (Gesamtzyklus: 28 Tage)	13,04 Zyklen	21
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best Supportive Care	Erwachsene Patienten mit metastasierendem kolorektalem Karzinom (mCRC), die bereits früher mit verfügbaren Standardtherapien, einschließlich Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierten Chemotherapien, Anti-VEGF-Arzneimitteln und	kontinuierlich: patientenindividuell unterschiedlich	kontinuierlich: patientenindividuell unterschiedlich	kontinuierlich: patientenindividuell unterschiedlich

	Anti-EGFR-Arzneimitteln, behandelt wurden und bei denen die Erkrankung nach der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib fortgeschritten ist, oder die diese Behandlung nicht vertragen			
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Der Behandlungsmodus von Fruquintinib erfolgt zyklisch. Die empfohlene Dosierung laut Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels beträgt 5 mg (eine 5 mg-Kapsel) einmal täglich zu ungefähr derselben Tageszeit, während 21 aufeinanderfolgenden Tagen, gefolgt von einer 7-tägigen Pause. Der Gesamtzyklus ist folglich 28 Tage. Pro Jahr und Patient ergeben sich rechnerisch 13,04 Behandlungen (1).

Die Behandlung sollte bis zur Krankheitsprogression oder zum Auftreten inakzeptabler Toxizität fortgesetzt werden (1).

Gemäß der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels sind aufgrund von Sicherheit und Verträglichkeit Dosisanpassungen möglich. Die Kosten pro Patient und Jahr können somit patientenindividuell höher oder niedriger ausfallen. Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten wird jedoch rechnerisch die empfohlene Standarddosierung von 5 mg zugrunde gelegt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie Best Supportive Care umfasst eine Therapie, die dem jeweiligen Patienten / der Patientin eine bestmögliche Behandlung zur Linderung von Symptomen und zur Verbesserung der Lebensqualität bietet. Der Behandlungsmodus ist demzufolge patientenindividuell unterschiedlich.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-15). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Fruquintinib (FRUZAQLA®)	Erwachsene Patienten mit metastasierendem kolorektalem Karzinom (mCRC), die bereits früher mit verfügbaren Standardtherapien, einschließlich Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierten Chemotherapien, Anti-VEGF-Arzneimitteln und Anti-EGFR-Arzneimitteln, behandelt wurden und bei denen die Erkrankung nach der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib fortgeschritten ist, oder die diese Behandlung nicht vertragen	zyklisch: 5 mg 1x täglich 21 Tage, gefolgt von einer 7-tägigen Pause (Gesamtzyklus: 28 Tage)	273
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Best Supportive Care	Erwachsene Patienten mit metastasierendem kolorektalem Karzinom (mCRC), die bereits früher mit verfügbaren Standardtherapien, einschließlich Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierten Chemotherapien, Anti-VEGF-Arzneimitteln und Anti-EGFR-Arzneimitteln, behandelt wurden und bei denen die Erkrankung nach der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib fortgeschritten ist, oder	kontinuierlich: patientenindividuell unterschiedlich	kontinuierlich: patientenindividuell unterschiedlich

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Fruquintinib (FRUZAQLA®)	Erwachsene Patienten mit metastasierendem kolorektalem Karzinom (mCRC), die bereits früher mit verfügbaren Standardtherapien, einschließlich Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierten Chemotherapien, Anti-VEGF-Arzneimitteln und Anti-EGFR-Arzneimitteln, behandelt wurden und bei denen die Erkrankung nach der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib fortgeschritten ist, oder die diese Behandlung nicht vertragen	273	1	273 x 5 mg Hartkapseln

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Zu bewertendes Arzneimittel

Wie bereits beschrieben, beträgt die Dosierung für Fruquintinib 5 mg einmal täglich während 21 aufeinanderfolgenden Tagen, gefolgt von einer 7-tätigen Pause (1). Pro Patient und Jahr ergeben sich insgesamt 13,04 Zyklen mit jeweils 21 Behandlungstagen. Folglich werden jährlich und pro Patient 273 Hartkapseln Fruquintinib verbraucht.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care ist der Verbrauch patientenindividuell unterschiedlich.

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

Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-18: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Fruquintinib (FRUZAQLA®)	7.020,37 € Fruquintinib [5 mg Hartkapseln] (PZN 19346066)	6.620,73 €
	1.798,33 € Fruquintinib [1 mg Hartkapseln] (PZN 19346043)	1.696,92 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Best Supportive Care	patientenindividuell unterschiedlich	patientenindividuell unterschiedlich

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Der Apothekenverkaufspreis für Fruquintinib 5 mg beträgt 7.020,37 € pro Hartkapsel inklusive 19 % Mehrwertsteuer (der Herstellerabgabepreis liegt bei 5.680,61 €). Für die Berechnung des GKV-relevanten Arzneimittelpreises wurde der gesetzlich vorgeschriebene Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V auf den Apothekenabgabepreis angerechnet. Dieser beträgt 2,00 € gemäß § 130 Abs. 1a SGB V. Der Herstellerrabatt beträgt 7% des Herstellerabgabepreises (netto), entsprechend: 397,64 €.

- Apothekenverkaufspreis für Fruquintinib = 7.020,37 €
- Abzüglich Apothekenabschlag gemäß § 130 Abs. 1a SGB V = 2,00 €,
- Abzüglich Herstellerabschlag gemäß § 130a Abs. 1 oder 1a SGB V = 397,64 €,
- Finale GKV-Kosten des Arzneimittels = 6.620,73 €.

Fruquintinib in der Dosierung der 1 mg wird für die Berechnung der Jahrestherapiekosten nicht verwendet, aber der Vollständigkeit halber aufgeführt.

Der Apothekenverkaufspreis für die 1 mg beträgt 1.798,33 € pro Hartkapsel inklusive 19% Mehrwertsteuer (der Herstellerabgabepreis liegt bei 1.420,15 €). Für die Berechnung des GKV-relevanten Arzneimittelpreises wurde ebenfalls der gesetzlich vorgeschriebene Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V in Höhe von 2,00 € gemäß § 130 Abs. 1a SGB V berücksichtigt. Der 7%ige Herstellerrabatt beträgt entsprechend: 99,41 €.

- Apothekenverkaufspreis für Fruquintinib = 1.798,33 €
- Abzüglich Apothekenabschlag gemäß § 130 Abs. 1a SGB V = 2,00 €,
- Abzüglich Herstellerabschlag gemäß § 130a Abs. 1 oder 1a SGB V = 99,41 €,
- Finale GKV-Kosten des Arzneimittels = 1.696,92 €.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care sind patientenindividuell unterschiedlich.

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu

berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-19: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Fruquintinib (FRUZAQLA®)	Erwachsene Patienten mit metastasierendem kolorektalem Karzinom (mCRC), die bereits früher mit verfügbaren Standardtherapien, einschließlich Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierten Chemotherapien, Anti-VEGF-Arzneimitteln und Anti-EGFR-	-	-	-

	Arzneimitteln, behandelt wurden und bei denen die Erkrankung nach der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib fortgeschritten ist, oder die diese Behandlung nicht vertragen			
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Best Supportive Care	Erwachsene Patienten mit metastasierendem kolorektalem Karzinom (mCRC), die bereits früher mit verfügbaren Standardtherapien, einschließlich Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierten Chemotherapien, Anti-VEGF-Arzneimitteln und Anti-EGFR-Arzneimitteln, behandelt wurden und bei denen die Erkrankung nach der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib fortgeschritten ist, oder die diese Behandlung nicht vertragen	-	-	-

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie fallen keine regelhaften Unterschiede in Bezug auf die Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen an. Des Weiteren ergeben sich aus der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels keine direkt mit Fruquintinib in Zusammenhang stehende zusätzliche Kosten (1). Folglich sind keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-19 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
-	-

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Es sind weder bei Fruquintinib noch bei BSC zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen, da keine regelhaften Unterschiede in Bezug auf die Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen.

Geben Sie in Tabelle 3-21 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-19 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-20 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Fruquintinib (FRUZAQLA®)	Erwachsene Patienten mit metastasierendem kolorektalem Karzinom (mCRC), die bereits früher mit verfügbaren Standardtherapien, einschließlich Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierten Chemotherapien, Anti-VEGF-Arzneimitteln und Anti-EGFR-Arzneimitteln,	-	-

	behandelt wurden und bei denen die Erkrankung nach der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib fortgeschritten ist, oder die diese Behandlung nicht vertragen		
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Best Supportive Care	Erwachsene Patienten mit metastasierendem kolorektalem Karzinom (mCRC), die bereits früher mit verfügbaren Standardtherapien, einschließlich Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierten Chemotherapien, Anti-VEGF-Arzneimitteln und Anti-EGFR-Arzneimitteln, behandelt wurden und bei denen die Erkrankung nach der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib fortgeschritten ist, oder die diese Behandlung nicht vertragen	-	-

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-22 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Fruquintinib (FRUZAQLA®)	Erwachsene Patienten mit metastasierendem kolorektalem Karzinom (mCRC), die bereits früher mit verfügbaren Standardtherapien, einschließlich Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierten Chemotherapien, Anti-VEGF-Arzneimitteln und Anti-EGFR-Arzneimitteln, behandelt wurden und bei denen die Erkrankung nach der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib fortgeschritten ist, oder die diese Behandlung nicht vertragen	86.069,49 €	-	-	86.069,49 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Best Supportive Care	Erwachsene Patienten mit metastasierendem kolorektalem Karzinom (mCRC), die bereits früher mit verfügbaren Standardtherapien, einschließlich Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierten Chemotherapien, Anti-VEGF-Arzneimitteln und Anti-EGFR-Arzneimitteln, behandelt wurden und bei denen die Erkrankung nach der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib fortgeschritten ist, oder die diese Behandlung nicht vertragen	Patienten-individuell unterschiedlich	-	-	Patienten-individuell unterschiedlich

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

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

Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet leiden an einem metastasierten Kolorektalkarzinom und haben alle infrage kommenden Therapien, einschließlich Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, eine Anti-VEGF-Therapie, eine Anti-EGFR-Therapie (bei Patienten mit RAS-Wildtyp) und Trifluridin/Tipiracil

oder Regorafenib bereits erhalten. Der Therapieanspruch ist ausschließlich palliativ und spiegelt sich in der äußerst schlechten Prognose der Patienten mit einer verbleibenden medianen Gesamtüberlebenszeit von zwei bis vier Monaten wider (2, 3).

Dementsprechend wird für die Vielzahl der Patienten die bestmögliche, individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität (Best Supportive Care, BSC) angestrebt (4, 5). Die Evidenz für die Wirksamkeit einer Re-Exposition, zum Beispiel mit einer Chemotherapie oder gegen EGFR gerichteten Therapie ist begrenzt (6-9). Aus diesem Grund hat der G-BA für das vorliegende Anwendungsgebiet BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt (10). Dies wird durch die Analyse der GKV-Routinedaten gestützt, nach der über 60 % Patienten, die nach Abbruch der Trifluridin/Tipiracil-Therapie noch am Leben waren, unterstützende Maßnahmen im Rahmen von BSC erhielten. Der Anteil an Patienten mit einer Folgetherapie, die fast ausschließlich in einer Re-Exposition bestand, lag bei etwa 34 %. Am häufigsten kamen hierbei 5-Fluorouracil, Irinotecan, Bevacizumab und Oxaliplatin zum Einsatz (2).

Versorgungsanteil

Aufgrund eingeschränkter Therapieoptionen und des hohen therapeutischen Bedarfs ist davon auszugehen, dass Fruquintinib ein wichtiger Bestandteil in der Versorgung von Patienten mit refraktärem, metastasiertem Kolorektalkarzinom sein wird.

Gemäß den Angaben aus Abschnitt 3.2.3 umfasst die GKV-Zielpopulation von Fruquintinib im aktuellen Jahr 644 bis 2.181 Patienten. Die Schätzung basiert auf Abrechnungsdaten aus dem deutschen Versorgungsalltag (2, 11). Als Untergrenze wird die minimale Anzahl an Patienten definiert, die anhand der Vorausberechnung für das Jahr 2024 mit Trifluridin/Tipiracil behandelt werden und anschließend gesichert für eine Folgetherapie infrage kommen. Hierbei wird angenommen, dass Patienten, die (bisher) mit einer Chemotherapie re-exponiert werden, für eine Behandlung für Fruquintinib geeignet sind. Als Obergrenze wird die maximale Anzahl an Patienten definiert, die anhand der Vorausberechnung für das Jahr 2024 mit Trifluridin/Tipiracil behandelt werden und nach Behandlungsende noch leben. Demzufolge umfasst die Obergrenze auch Patienten, die bisher nur BSC erhielten. Dies stellt eine Überschätzung dar, da nicht alle diese Patienten für eine weitere Therapie in Frage kommen.

Für die Behandlung von Patienten mit bisheriger Re-Exposition ist ein signifikanter Versorgungsanteil von Fruquintinib zu erwarten. Der Wirkstoff ist zudem eine Therapieoption für grundsätzlich therapiefähige Patienten, die aufgrund von fehlender Wirksamkeit oder Toxizität der vorhandenen Therapien bisher nur supportiv begleitet wurden. Da dieses Patientenkollektiv anhand der durchgeführten GKV-Routinestudie jedoch nicht identifiziert werden kann, wird auf eine Quantifizierung der Versorgungsanteile von Fruquintinib verzichtet.

Kontraindikation

Gemäß der aktuell gültigen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels liegen für Fruquintinib keine Kontraindikationen vor. Allerdings ist eine Begleitbehandlung mit starken

CYP-3A-Induktoren zu vermeiden, da sich dies negativ auf die Bioverfügbarkeit und Wirksamkeit von Fruquintinib auswirken kann (1).

Therapieabbrüche

Die Behandlung mit Fruquintinib erfolgt bis zum Eintritt eines Progresses oder inakzeptabler Toxizität. In der Studie FRESCO-2 lag die mediane Behandlungsdauer im Fruquintinib-Arm bei 3 Zyklen bzw. 3,06 Monaten. Ein radiologischer Progress war bei 271 Patienten (59,2 %) der Grund für den Abbruch der Fruquintinib-Therapie. Ein Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses erfolgte bei 93 Patienten (20,4 %). Für die Routineversorgung in Deutschland ist mit einer vergleichbaren Therapiedauer und Abbruchrate zu rechnen.

Patientenpräferenzen

Präferenzen der Patienten spielen in der Therapiewahl beim refraktären metastasierten Kolorektalkarzinom eine wichtige Rolle und sollten im Sinne der Therapieadhärenz stets beachtet werden (6, 12, 13). Eine deutsche Patientenpräferenzstudie mit 125 Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom (überwiegend in der ersten Therapieline) ergab, dass das Gesamtüberleben das wichtigste Kriterium bei der Therapiewahl ist. Für die Patienten sind darüber hinaus potenzielle Nebenwirkungen der Behandlung und die Häufigkeit der Einnahme/Darreichung bedeutend. Nebenwirkungen beeinflussen die Präferenz vor allem dann, wenn Patienten zuvor bereits solche erfahren haben (14).

Auf Basis der Ergebnisse der FRESCO-2-Studie und fehlenden Therapieoptionen ist davon auszugehen, dass Fruquintinib für Patienten nach Versagen der Standardtherapien und Trifluridin/Tipiracil die bevorzugte Behandlung darstellt. Fruquintinib führte zu einer bedeutsamen Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit und war nicht signifikant häufiger mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen oder Therapieabbrüchen verbunden. Durch die orale Einnahme von Fruquintinib und das einfache Dosierungsschema (einmal täglich an den Tagen 1-21 eines 28-tägigen Zyklus) ist von einer hohen Adhärenz auszugehen.

Aufteilung nach ambulantem / stationärem Versorgungsbereich

Die Behandlung mit Fruquintinib kann sowohl ambulant als auch stationär erfolgen. Aufgrund der oralen Gabe und der fortgeschrittenen Therapiesituation ist davon auszugehen, dass Fruquintinib überwiegend im ambulanten Versorgungsbereich angewandt wird.

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

Die Angaben in Abschnitt 3.3.5 zu den Jahrestherapiekosten beziehen sich auf den theoretischen jährlichen Verbrauch von 273 Hartkapseln Fruquintinib in der Standarddosierung von 5 mg. Durch das schnelle Voranschreiten der Erkrankung und UE-bedingte Therapieabbrüche ist damit zu rechnen, dass die Patienten Fruquintinib nur für einen Zeitraum von etwa 3 Monaten einnehmen. Diese Annahme gründet auf der medianen Behandlungsdauer von 3 Zyklen bzw. 3,06 Monaten in der FRESCO-2-Studie. Zudem ist bei Auftreten insbesondere schwerer Nebenwirkungen eine Dosisreduktion von 5 mg auf 4 mg und ggf. 3 mg

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

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

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

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

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

Die Therapiekosten von FRUZAQLA[®] wurden auf Grundlage der entsprechenden Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Arzneimittelpreisverordnung berechnet. Die Angaben zu den Therapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden den Beschlüssen des G-BA zu den Wirkstoffen Regorafenib und Trifluridin/Tipiracil im Anwendungsgebiet metastasiertes Kolorektalkarzinom entnommen.

Für die Darstellung der Versorgungsanteile wurde Fachliteratur, die im Rahmen einer orientierenden Literaturrecherche identifiziert wurde, sowie eine durch Takeda beauftragte GKV-Routineanalyse des Instituts für Gesundheitsforschung Berlin GmbH herangezogen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

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

1. European Medicines Agency (EMA). FRUZAQLA® SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. Stand: Juni 2024. 2024.
2. Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin GmbH. Studienergebnisse – Epidemiology and treatment of colorectal carcinoma with Lonsurf. 2024. 2024.
3. Tong D, Wang L, Mendis J, Essapen S. Long Term Real-World Outcomes of Trifluridine/Tipiracil in Metastatic Colorectal Cancer-A Single UK Centre Experience. *Curr Oncol.* 2021;28(3):2260-9.
4. Cutsem EV, Peeters M, Siena S, Humblet Y, Hendlisz A, Neyns B, et al. Open-Label Phase III Trial of Panitumumab Plus Best Supportive Care Compared With Best Supportive Care Alone in Patients With Chemotherapy-Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2007;25(13):1658-64.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). 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 Trifluridin/Tipiracil (Neubewertung nach Fristablauf: metastasiertes kolorektales Karzinom). Stand: 01.10.2020. 2020.
6. Cervantes A, Adam R, Roselló S, Arnold D, Normanno N, Taïeb J, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023;34(1):10-32.
7. Chiorean EG, Nandakumar G, Fadelu T, Temin S, Alarcon-Rozas AE, Bejarano S, et al. Treatment of Patients With Late-Stage Colorectal Cancer: ASCO Resource-Stratified Guideline. *JCO Global Oncology.* 2020(6):414-38.
8. Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF. Leitlinienprogramm Onkologie: S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1, 2019, AWMF Registrierungsnummer: 021/007OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/>; letzter Zugriff am 13.05.2024. 2019.
9. Fernández-Montes A, Grávalos C, Pericay C, Safont MJ, Benavides M, Élez E, et al. Current Options for Third-line and Beyond Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. Spanish TTD Group Expert Opinion. *Clinical Colorectal Cancer.* 2020;19(3):165-77.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2023-B-083 Fruquintinib. 2023.
11. Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin GmbH. Studienprotokoll – Epidemiology and treatment of colorectal carcinoma with Lonsurf. 2024. 2023.
12. Bekaii-Saab T, Kim R, Kim TW, O'Connor JM, Strickler JH, Malka D, et al. Third- or Later-line Therapy for Metastatic Colorectal Cancer: Reviewing Best Practice. *Clinical Colorectal Cancer.* 2019;18(1):e117-e29.
13. Vogel A, Hofheinz RD, Kubicka S, Arnold D. Treatment decisions in metastatic colorectal cancer – Beyond first and second line combination therapies. *Cancer Treatment Reviews.* 2017;59:54-60.
14. Heinemann V, Singh M, Hardtstock F, Hecker D, Lebioda A, Schaller-Kranz T, Bartsch R. Assessment of Metastatic Colorectal Cancer Patients' Preferences for Biologic Treatments in Germany Using a Discrete Choice Experiment. *Clin Colorectal Cancer.* 2022;21(2):122-31.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

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

Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu Fruquintinib (FRUZAQLA®) benennt die folgenden Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (1):

Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

FRUZAQLA® sollte von einem Arzt initiiert werden, der Erfahrung mit Krebsbehandlungen hat. Als Gegenanzeige ist eine Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff Fruquintinib oder einem der in 6.1 genannten sonstigen Bestandteile zu beachten. Es bestehen darüber hinaus keine spezifischen Anforderungen bzgl. der Infrastruktur zur Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen.

Anforderungen an die Infrastruktur

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

Anforderungen an die Behandlung

FRUZAQLA® sollte von einem Arzt initiiert werden, der Erfahrung mit Krebsbehandlungen hat.

Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis Fruquintinib beträgt 5 mg (eine 5-mg-Kapsel) einmal täglich zu ungefähr derselben Tageszeit, während 21 aufeinander folgenden Tagen, gefolgt von einer 7-tägigen Pause, was einen Gesamtzyklus von 28 Tagen darstellt.

Behandlungsdauer

Die Behandlung mit Fruquintinib sollte bis zur Krankheitsprogression oder zum Auftreten inakzeptabler Toxizität fortgesetzt werden.

Verpasste Dosen oder Erbrechen

Wenn eine Dosis um weniger als 12 Stunden versäumt wurde, sollte sie nachgeholt werden, und die nächste Dosis sollte wie vorgesehen eingenommen werden.

Wenn eine Dosis um mehr als 12 Stunden versäumt wird, sollte sie ausgelassen und die nächste Dosis wie geplant eingenommen werden. Wenn ein Patient nach Einnahme einer Dosis erbricht, sollte er die Dosis am selben Tag nicht wiederholen, aber am folgenden Tag die normale Dosis wie verschrieben einnehmen.

Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

Die Dosis sollte aufgrund von Sicherheit und Verträglichkeit angepasst werden. Fruquintinib sollte bei Patienten dauerhaft abgesetzt werden, die eine Dosis von 3 mg einmal täglich nicht vertragen. Der empfohlene Plan zur Dosisreduktion aufgrund von Nebenwirkungen ist in Tabelle 3-23 dargestellt.

Tabelle 3-23: Empfohlener Plan zur Dosisreduktion von FRUZAQLA

Plan zur Dosisreduktion	Dosis und Zeitplan	Anzahl und Stärke der Kapseln
Erste Dosisreduktion	4 mg einmal täglich	Vier 1-mg-Kapseln einmal täglich
Zweite Dosisreduktion	3 mg einmal täglich	Drei 1-mg-Kapseln einmal täglich

Der empfohlene Plan zu Dosisanpassungen aufgrund von Nebenwirkungen ist in Tabelle 3-24 dargestellt.

Tabelle 3-24: Empfohlener Plan zur Dosisanpassung von FRUZAQLA aufgrund von Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Schweregrad ¹	Dosisanpassung
Hypertonie	Grad 3	<ul style="list-style-type: none"> Unterbrechung bei Anhalten einer Hypertonie von Grad 3 trotz Beginn oder Änderung von antihypertensiver Behandlung. Wiederaufnahme mit einer niedrigeren Dosis gemäß Tabelle 1 bei Rückgang der Hypertonie auf Grad 1 oder Ausgangswert. <p>Wenn der Patient nach Einnahme von 3 mg täglich weiterhin an Grad 3 Hypertonie leidet, permanent absetzen.</p>
	Grad 4	Permanent absetzen.
Hämorrhagische Ereignisse	Grad 2	<ul style="list-style-type: none"> Unterbrechung bis zum vollständigen Abklingen oder Rückgang der Blutung auf Grad 1. Wiederaufnahme mit einer niedrigeren Dosis gemäß Tabelle 1. <p>Wenn bei dem Patienten nach Einnahme von 3 mg täglich weiterhin Grad 2 hämorrhagische Ereignisse auftreten, permanent absetzen.</p>

	Grad ≥ 3	Permanent absetzen.
Proteinurie	≥ 2 g / 24 Std.	<ul style="list-style-type: none"> • Unterbrechung bis zum vollständigen Abklingen oder Rückgang der Proteinurie auf < 1 g / 24 Std. (Grad 1) • Wiederaufnahme mit einer niedrigeren Dosis gemäß Tabelle 1. <p>Wenn der Patient nach Einnahme von 3 mg weiterhin an Proteinurie ≥ 2 g / 24 Std. leidet, permanent absetzen.</p> <p>Bei nephrotischem Syndrom permanent absetzen.</p>
Anomale Leberfunktionstests	anomale Leberfunktionstests von Grad 2 oder 3	<ul style="list-style-type: none"> • Unterbrechung bis Rückgang der anomalen Leberfunktionstests auf Grad 1 oder Ausgangswert. • Wiederaufnahme mit einer niedrigeren Dosis gemäß Tabelle 1. <p>Wenn bei dem Patienten nach Einnahme von 3 mg täglich weiterhin Grad 2 oder Grad 3 anomale Leberfunktionstests auftreten, permanent absetzen.</p>
	Erhöhung der Alanin-Aminotransferase (ALT) oder der Aspartat-Aminotransferase (AST) von Grad ≥ 2 (> 3 x ONG) mit gleichzeitiger Erhöhung des Gesamt-Bilirubins > 2 x ONG bei fehlender Cholestase; anomale Leberfunktionstests von Grad 4	Permanent absetzen.
Palmar-plantares Erythrodyssäthesiesyndrom (PPES)	Grad 2	<ul style="list-style-type: none"> • Unterstützende Behandlung verabreichen. • Unterbrechung bis Rückgang des PPES auf Grad 1 oder Ausgangswert. • Wiederaufnahme mit derselben Dosisstufe.
	Grad 3	<ul style="list-style-type: none"> • Unterstützende Behandlung verabreichen. • Unterbrechung bis Rückgang des PPES auf Grad 1 oder Ausgangswert. • Wiederaufnahme mit einer niedrigeren Dosis gemäß Tabelle 1. <p>Wenn der Patient nach Einnahme von 3 mg weiterhin an Grad 3 PPES leidet, permanent absetzen.</p>

Andere Nebenwirkungen	Grad 3	<ul style="list-style-type: none"> • Unterbrechung bis Rückgang der Reaktion auf Grad 1 oder Ausgangswert. • Wiederaufnahme mit einer niedrigeren Dosis gemäß Tabelle 1. <p>Wenn bei dem Patienten nach Einnahme von 3 mg täglich weiterhin andere Grad 3 Nebenwirkungen auftreten, permanent absetzen.</p>
	Grad 4	<p>Absetzen.</p> <p>Bei Rückgang der Toxizität auf Grad 1 oder Ausgangswert und wenn der mögliche Nutzen die Risiken übersteigt, Wiederaufnahme mit einer niedrigeren Dosis gemäß Tabelle 1 in Betracht ziehen.</p>

¹Gradierung nach National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events. Version 5.0 (NCI CTCAE v5).

Besondere Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter, mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Die Behandlung mit FRUZAQLA wird bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen, da FRUZAQLA in dieser Population nicht untersucht wurde.

Ältere Patienten

Bei Patienten im Alter ab 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Es gibt im metastasierenden kolorektalen Karzinom keine relevante Anwendung von FRUZAQLA bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

FRUZAQLA ist zum Einnehmen bestimmt.

Die Kapseln können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden und sollten ganz geschluckt werden.

Die Kapseln dürfen nicht zerkaut, aufgelöst oder geöffnet werden, da die Auswirkungen dieser Änderungen nicht bekannt sind.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hypertonie

Bei mit Fruquintinib behandelten Patienten wurde Hypertonie, einschließlich hypertensive Krise, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Vorhandene Hypertonie sollte überwacht und in Übereinstimmung mit medizinischer Standardpraxis angemessen kontrolliert werden, bevor eine Behandlung mit Fruquintinib begonnen wird.

Hypertonie sollte ggf. medikamentös mit Antihypertensiva und mittels Dosisanpassung von Fruquintinib kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.2). Wenn die Hypertonie mit antihypertensiver Behandlung nicht kontrollierbar ist oder bei Patienten mit hypertensiver Krise sollte Fruquintinib permanent abgesetzt werden.

Hämorrhagische Ereignisse

Bei mit Fruquintinib behandelten Patienten wurden hämorrhagische Ereignisse, einschließlich gastrointestinale (GI) Ereignisse, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Nach der Behandlung mit Fruquintinib wurden bei Patienten schwerwiegende und manchmal tödliche Blutungen berichtet.

Hämatologische- und Gerinnungsprofile sollten in Übereinstimmung mit medizinischer Standardpraxis bei Patienten mit Blutungsrisiko überwacht werden, einschließlich bei Patienten, die mit Antikoagulanzen oder anderen Arzneimitteln behandelt werden, die das Blutungsrisiko erhöhen. Falls eine schwere Blutung eine sofortige medizinische Intervention erfordert, sollte Fruquintinib permanent abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Gastrointestinale Perforation

Bei mit Fruquintinib behandelten Patienten wurden GI-Perforationen, einschließlich tödlicher Ereignisse, berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Während der Behandlung mit Fruquintinib sollte regelmäßig auf Symptome einer GI-Perforation überwacht werden.

Bei Patienten, die eine GI-Perforation entwickeln, sollte Fruquintinib permanent abgesetzt werden.

Proteinurie

Bei mit Fruquintinib behandelten Patienten wurde Proteinurie berichtet.

Vor Beginn und während der Behandlung mit Fruquintinib sollte in Übereinstimmung mit medizinischer Standardpraxis auf Proteinurie überwacht werden. Wird mit Urin-Teststreifen

eine Proteinurie ≥ 2 g / 24 Std. festgestellt, können Dosisunterbrechungen, -anpassungen oder die Absetzung erforderlich sein. Fruquintinib sollte bei Patienten permanent abgesetzt werden, die ein nephrotisches Syndrom entwickeln (siehe Abschnitt 4.2).

Palmar-plantares Erythrodysästhesiesyndrom (PPES)

PPES ist die am häufigsten berichtete dermatologische Nebenwirkung (siehe Abschnitt 4.8).

Werden Hautreaktionen von Grad ≥ 2 beobachtet, können Dosisunterbrechungen, -anpassungen oder die Absetzung erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2).

Posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom (PRES)

PRES wurde in klinischen Studien bei einem (0,1 %) mit Fruquintinib behandelten Patienten berichtet (siehe auch Abschnitt 4.8). PRES ist eine seltene neurologische Erkrankung, die sich mit Kopfschmerzen, Krampfanfällen, Lethargie, Verwirrtheit, veränderter mentaler Funktion, Blindheit und anderen Seh- oder Nervenstörungen äußert, mit oder ohne verbundener Hypertonie. Eine PRES-Diagnose erfordert Bestätigung durch Bildgebung des Gehirns, vorzugsweise durch Magnetresonanztomographie (MRT). Bei Patienten, die PRES entwickeln, wird empfohlen, Fruquintinib abzusetzen, die Hypertonie zu kontrollieren und andere Symptome medizinisch unterstützend zu behandeln.

Eingeschränkte Wundheilung

In klinischen Studien wurde bei einem mit Fruquintinib behandelten Patienten (0,1 %) eingeschränkte Wundheilung berichtet.

Es wird empfohlen, dass Patienten mindestens 2 Wochen vor einer Operation Fruquintinib aussetzen. Fruquintinib sollte frühestens 2 Wochen nach einer Operation eingenommen werden, wenn Belege für eine ausreichende Wundheilung und eine klinische Notwendigkeit vorliegen.

Arterielle und venöse thromboembolische Ereignisse

Es wird empfohlen, die Einleitung der Behandlung mit Fruquintinib bei Patienten mit thromboembolischen Ereignissen (einschließlich tiefer Venenthrombose und Lungenembolie) innerhalb der letzten 6 Monate oder mit Schlaganfällen und/oder transitorischen ischämischen Attacken innerhalb der letzten 12 Monate zu vermeiden. Wenn eine arterielle Thrombose vermutet wird, ist Fruquintinib unverzüglich abzusetzen.

Sonstige Bestandteile

Fruquintinib 1-mg-Kapseln enthalten Tartrazin (E102) und Gelborange S (E110), die allergische Reaktionen hervorrufen können.

Fruquintinib 5-mg-Kapseln enthalten Allurarot AC (E129), das allergische Reaktionen hervorrufen kann.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Fruquintinib

CYP3A-Induktoren

Die gleichzeitige Verabreichung von Fruquintinib mit Rifampicin (einem starken CYP3A-Induktor) 600 mg einmal täglich verringerte die Fruquintinib-AUC_{inf} um 65 % und verringerte C_{max} um 12 %. Die gleichzeitige Anwendung von Fruquintinib mit starken und moderaten CYP3A-Induktoren sollte vermieden werden.

CYP3A-Hemmer

Die gleichzeitige Verabreichung von Fruquintinib mit Itraconazol (einem starken CYP3A-Hemmer) 200 mg zweimal täglich ergab keine klinisch relevanten Veränderungen in der Fläche unter der Konzentration-/Zeitkurve (AUC) und C_{max} von Fruquintinib. Bei gleichzeitiger Anwendung von CYP3A-Hemmern ist keine Dosisanpassung von Fruquintinib erforderlich.

Magensäureblocker

Die gleichzeitige Verabreichung von Fruquintinib mit Rabeprazol (einem Protonenpumpenhemmer) 40 mg einmal täglich ergab keine klinisch relevanten Veränderungen der AUC von Fruquintinib. Bei gleichzeitiger Anwendung von Magensäureblockern ist keine Dosisanpassung von Fruquintinib erforderlich.

Wirkung von Fruquintinib auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

Arzneimittel, die Substrate von P-Glykoprotein (P-gp) sind

Die gleichzeitige Verabreichung einer Einmaldosis Dabigatranetexilat 150 mg (einem P-gp-Substrat) mit einer Einmaldosis Fruquintinib 5 mg verringerte die AUC von Dabigatran um 9 %. Bei gleichzeitiger Anwendung von Fruquintinib wird keine Dosisanpassung von P-gp-Substraten empfohlen.

Arzneimittel, die Substrate des Brustkrebs-Resistenzproteins (BCRP) sind

Die gleichzeitige Verabreichung einer Einmaldosis Rosuvastatin 10-mg (einem BCRP-Substrat) mit einer Einmaldosis Fruquintinib 5 mg verringerte die AUC von Rosuvastatin um 19 %. Bei gleichzeitiger Anwendung von Fruquintinib wird keine Dosisanpassung von BCRP-Substraten empfohlen.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Schwangerschaftsverhütung für Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter sollten angewiesen werden, während der Behandlung und für mindestens 2 Wochen nach der letzten Dosis Fruquintinib eine äußerst zuverlässige Verhütungsmethode anzuwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine klinischen Daten mit der Anwendung von Fruquintinib bei Schwangeren vor.

Aufgrund des Wirkmechanismus hat Fruquintinib das Potenzial, fetale Schädigungen zu verursachen. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt, einschließlich fetaler Fehlbildungen (siehe Abschnitt 5.3). FRUZAQLA darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Fruquintinib aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.

Wenn Fruquintinib während der Schwangerschaft angewendet wird oder wenn die Patientin während der Behandlung schwanger wird, muss die Patientin über das Gefahrenpotenzial für den Fötus informiert werden.

Stillzeit

Die sichere Anwendung von Fruquintinib während der Stillzeit ist nicht erwiesen. Es ist nicht bekannt, ob Fruquintinib oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Es gibt keine tierexperimentellen Daten darüber, ob Fruquintinib beim Tier in die Milch übergeht. Ein Risiko für das gestillte Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Das Stillen soll während der Behandlung und für 2 Wochen nach der letzten Dosis unterbrochen werden.

Fertilität

Bisher liegen keine Erfahrungen zu den Auswirkungen von Fruquintinib auf die menschliche Fertilität vor. Ergebnisse aus tierexperimentellen Studien weisen darauf hin, dass Fruquintinib die männliche und weibliche Fertilität möglicherweise beeinträchtigt (siehe Abschnitt 5.3).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Fruquintinib hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Nach der Verabreichung von Fruquintinib kann Ermüdung auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

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

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

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

FRUZAQLA® unterliegt der Verschreibungspflicht und sollte nur von einem Arzt initiiert werden, der Erfahrung mit Krebsbehandlungen hat (1).

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

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

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

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

Es wurde kein Annex IV des European Public Assessment Report (EPAR) erstellt.

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

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

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

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

Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Der EU Risk Management Plan (RMP) zu FRUZAQLA® benennt derzeit keine wichtigen Risiken oder fehlende Informationen bezüglich der Sicherheit von FRUZAQLA®. Es werden kontinuierlich Informationen über Nebenwirkungen gesammelt und regelmäßig analysiert, einschließlich jährlicher Sicherheitsberichte wie dem Development Safety Update Report (DSUR), damit bei Bedarf sofortige Maßnahmen ergriffen werden können (2).

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

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

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

Es liegen außer den bereits genannten keine weiteren Anforderungen vor.

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

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

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

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

Die Angaben in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 wurden der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und dem Risk Management Plan zu FRUZAQLA® entnommen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

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

1. European Medicines Agency (EMA). FRUZAQLA® SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. Stand: Juni 2024. 2024.
2. TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED. EU RISK MANAGEMENT PLAN for FRUZAQLA® (FRUQUINTINIB). RMP Version number: 1.0 vom 07. Mai 2024. 2024.

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

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-25: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

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

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Die Informationen wurden der aktuell gültigen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu FRUZAQLA® (1). Diese umfasst keine zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die zur Anwendung von FRUZAQLA® erforderlich sind und derzeit nicht im Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) abgebildet sind.

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

Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-25 bei.

Alle zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels zu FRUZAQLA® werden durch den EBM abgebildet.

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

Als Quelle wurde die EBM-Version vom 2. Quartal 2024 herangezogen (2).

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

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

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

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

1. European Medicines Agency (EMA). FRUZAQLA® SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS. Stand: Juni 2024. 2024.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM); Stand: 2. Quartal 2024. 2024.