

IQWiG-Berichte – Nr. 477

**Trifluridin/Tipiracil
(Kolorektalkarzinom) –
Addendum zum Auftrag A16-54**

Addendum

Auftrag: A16-77
Version: 1.0
Stand: 13.01.2017

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Trifluridin/Tipiracil (Kolorektalkarzinom) – Addendum zum Auftrag A16-54

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

22.12.2016

Interne Auftragsnummer:

A16-77

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Cornelia Rüdig
- Lars Beckmann
- Beate Wieseler

Schlagwörter: Trifluridin, Tipiracil, Kolorektale Tumoren, Nutzenbewertung

Keywords: Trifluridine, Tipiracil, Colorectal Neoplasms, Benefit Assessment

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Ergebnisse zu Nebenwirkungen ohne Progression	2
2.2 Subgruppenanalysen.....	3
2.2.1 Gesamtüberleben	4
2.2.2 Nebenwirkungen.....	7
2.3 Vor- / Nachbehandlung der Patienten	7
2.4 Zusammenfassung zur Population der Studie RE COURSE	12
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	12
2.5.1 Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene	12
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	14
3 Literatur	17
Anhang A – Abbildungen zu Subgruppenanalysen	18

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Nebenwirkungen ohne Progression – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC	3
Tabelle 2: Subgruppen (Mortalität) – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC	6
Tabelle 3: Anti-Tumor-Behandlung vor Randomisierung in der Studie RECURSE für die Gesamtpopulation nach KRAS-Mutationsstatus – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC	8
Tabelle 4: Anti-Tumor-Behandlung nach Beenden der Studienmedikation in der Studie RECURSE für die Gesamtpopulation nach Anzahl der Vorbehandlungen – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC	11
Tabelle 5: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC	13
Tabelle 6: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC	15
Tabelle 7: Trifluridin/Tipiracil – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	16

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Interaktionsstests für KRAS-Mutationsstatus innerhalb der Subgruppen nach Anzahl der vorangegangenen Therapieregime für den Endpunkt Gesamtüberleben in RECURSE (2. Datenschnitt vom 08.10.2014)	18
Abbildung 2: Interaktionsstest für Anzahl der vorangegangenen Therapieregime für den Endpunkt Gesamtüberleben in RECURSE (2. Datenschnitt vom 08.10.2014)	18
Abbildung 3: Interaktionsstest für Anzahl der vorangegangenen Therapieregime (3 vs. ≥ 4) für den Endpunkt Gesamtüberleben in RECURSE (2. Datenschnitt vom 08.10.2014).....	19
Abbildung 4: Interaktionsstest für Anzahl der vorangegangenen Therapieregime (2 vs. ≥ 3) für den Endpunkt Gesamtüberleben in RECURSE (2. Datenschnitt vom 08.10.2014).....	19
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben in RECURSE (2. Datenschnitt vom 08.10.2014), Subgruppe Patienten mit 2 vorangegangenen Therapieregimen	19
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben in RECURSE (2. Datenschnitt vom 08.10.2014), Subgruppe Patienten mit 3 vorangegangenen Therapieregimen	20
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben in RECURSE (2. Datenschnitt vom 08.10.2014), Subgruppe Patienten mit ≥ 4 vorangegangenen Therapieregimen.	20

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BSC	Best supportive Care
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status
5-FU	5-Fluorouracil
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HR	Hazard Ratio
PH	Proportional Hazards
IPD	Individual Patient Data (individuelle Patientendaten)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KRAS	Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 22.12.2016 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A16-54 (Trifluridin/Tipiracil – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Mit seiner schriftlichen Stellungnahme [2] sowie nach der mündlichen Anhörung hat der pU ergänzende Angaben zum Nachweis des Zusatznutzens übermittelt [3], die über die Angaben im Dossier zu Trifluridin/Tipiracil [4] hinausgehen. Dabei handelt es sich um folgende Angaben:

- Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen (UE) mit und ohne Progression (schwerwiegende unerwünschte Ereignisse [SUE] und schwere [UE] mit Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3 , Abbruch wegen UE),
- Subgruppenanalysen für die Endpunkte Gesamtüberleben, SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nach den Merkmalen Anzahl der vorangegangenen Therapieregime und KRAS-Mutationsstatus,
- Angaben zur Vor- und Nachbehandlung der Patienten.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieser Angaben beauftragt.

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

2 Bewertung

2.1 Ergebnisse zu Nebenwirkungen ohne Progression

Mit seinem ursprünglichen Dossier hatte der pU für die Gesamtraten unerwünschter Ereignisse zeitadjustierte Auswertungen vorgelegt, die er für die Bewertung von Nebenwirkungen heranzog. Diese Auswertungen umfassten jedoch auch Ereignisse, die gemäß Einschätzung der Prüferärzte auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind. Mit seiner schriftlichen Stellungnahme hat der pU Auswertungen der unerwünschten Ereignisse ohne Ereignisse, die auf Progression der Erkrankung zurückzuführen sind, vorgelegt. Diese umfassten aber lediglich Effektschätzer mit zugehörigem 95 %-Konfidenzintervall. Angaben zur medianen Zeit bis zum Ereignis, zu Ereignisraten (mit Ausnahme der Abbrüche wegen UE) und Kaplan-Meier-Kurven wurden nicht dargestellt. Daher waren die Daten zu den Endpunkten SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) nicht vollständig. Die nach der mündlichen Anhörung vom pU gelieferten ergänzten Auswertungen zu den Endpunkten SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) enthalten zusätzlich die mediane Zeit bis zum Ereignis. Auch diese nachgelieferten Auswertungen der SUE und schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ohne Progression sind nicht vollständig, da weder Ereignishäufigkeiten noch zugehörige Kaplan-Meier-Kurven vorliegen. Die Ergebnisse zu SUE und schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3) entsprechen denen in der Dossierbewertung. Daher werden zur Ableitung eines Zusatznutzens die bereits in der Dossierbewertung A16-54 dargestellten Ergebnisse zu den Endpunkten SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) herangezogen. Zum Endpunkt Abbruch wegen UE werden die in der Stellungnahme des pU dargestellten Daten herangezogen.

Die Daten des pU sind in der folgenden Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Nebenwirkungen ohne Progression – RCT, direkter Vergleich:
Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Trifluridin/Tipiracil + BSC		Placebo + BSC		Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
RECOURSE					
Nebenwirkungen					
SUE	533	n. e. [8,7; n. e.] k. A. ^a	265	5,4 [5,1; n. e.] k. A. ^a	0,67 [0,51; 0,89]; 0,005
schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)	533	1,6 [1,4; 1,9] k. A. ^a	265	2,5 [2,1; 3,8] k. A. ^a	1,45 [1,18; 1,77]; < 0,001
Abbruch wegen UE	533	n. e. [k. A.] 19 (3,6)	265	n. e. [k. A.] 4 (1,5)	1,22 [0,40; 3,75]; 0,723
a: Der pU beschreibt, dass keine Angaben für die Ereignisraten zur Verfügung stehen und führt aus: „Jedoch sind die Raten an Ereignissen, für die vom Prüfarzt eine Verbindung mit klinischer Progression angegeben wurde (Trifluridin/Tipiracil + BSC: 6,7 %; Placebo + BSC: 11,7 %) dem Studienbericht zu entnehmen (siehe auch IQWiG Nutzenbewertung S. 38). Diese Rate stellt also den Maximalwert der Ereignisse dar, die für die nachgereichte Analyse ausgenommen wurden.“					
BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

2.2 Subgruppenanalysen

Nach der mündlichen Anhörung hat der pU für die Endpunkte Gesamtüberleben, SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) Subgruppenanalysen nach dem Merkmal Anzahl der vorangegangenen Therapieregime allein und in Kombination mit dem Merkmal Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog (KRAS)-Mutationsstatus vorgelegt. Im Dossier hatte der pU zwar Subgruppenanalysen nach dem Merkmal Anzahl der vorangegangenen Therapieregime dargestellt, aber lediglich für den 1. Datenschnitt zum Gesamtüberleben. Die nun vom pU gelieferten Analysen beinhalten allerdings nur die subgruppenspezifischen Hazard Ratios (HR) und keine Interaktionstests.

Als Begründung dafür, dass er für die Subgruppenanalyse nach dem Merkmal Anzahl der vorangegangenen Therapieregime keine Interaktionstests darstellt, führt der pU an, dass sich in der Subgruppe der Patienten mit 2 vorangegangenen Therapieregimen die Überlebenszeitkurven nach ca. 10 Monaten kreuzen und damit die Annahme von Proportional Hazards (PH) verletzt sei (siehe Abbildung 5 in Anhang A). Dieser Argumentation wird nicht gefolgt.

Da sich die Kurven weder vor noch nach der Kreuzung stark unterscheiden, widersprechen die Daten nicht zwingend der PH-Annahme. Unter der Nullhypothese, dass die Hazards in den 2 Therapiarmen gleich sind, kann die Kreuzung der Kurven auf Zufall beruhen, d. h. das Hazard Ratio schwankt über den Beobachtungszeitraum zufällig um 1. Das Ergebnis (HR 1,12 [0,74; 1,69]) führt nicht zu einer Ablehnung der Nullhypothese. Zur Überprüfung der PH-Annahme stehen statistische Tests zur Verfügung, die der pU – da er das Problem erkannt hat – hätte anwenden können.

Für das Fehlen von Interaktionstests für die Subgruppenanalysen für beide Merkmale, KRAS-Mutationsstatus und Anzahl der vorangegangenen Therapieregime, gibt der pU keine Gründe an. Er weist jedoch darauf hin, dass seiner Ansicht nach aufgrund von geringen Patientenzahlen keine validen Aussagen zum Behandlungseffekt ableitbar seien. Dieser Argumentation wird ebenfalls nicht gefolgt. Die Ergebnissicherheit von Analysen kann in konkreten Situationen zwar eingeschränkt sein. Zu dieser Einschätzung müssen dann jedoch die entsprechenden Analysen vorliegen.

Die Analysen des pU wurden durch eigene Berechnungen von Interaktionstests anhand der aggregierten Daten ergänzt.

2.2.1 Gesamtüberleben

Subgruppenanalysen nach Anzahl vorangegangener Therapieregime und KRAS-Mutationsstatus

In der Dossierbewertung A16-54 wurde der Endpunkt Gesamtüberleben getrennt nach dem KRAS-Mutationsstatus betrachtet, da auf Basis der vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal KRAS-Mutationsstatus vorlag. Der pU hat in seiner Stellungnahme zur Dossierbewertung eine präspezifizierte IPD-Analyse (IPD: individuelle Patientendaten) zum 1. Datenschnitt dargestellt. In dieser Analyse zeigte sich keine bedeutsame Interaktion bzgl. des KRAS-Mutationsstatus (Stellungnahme des pU, S. 12, Tabelle 3 [2]). Dieses Ergebnis wird bestätigt in Subgruppenanalysen nach Anzahl der vorangegangenen Therapieregime (2, 3, ≥ 4) und KRAS-Mutationsstatus (Wildtyp, mutiert) (siehe Abbildung 1 in Anhang A). Dabei wird der KRAS-Mutationsstatus innerhalb der Subgruppen nach Anzahl der vorangegangenen Therapieregime untersucht.

Innerhalb der Subgruppen nach Anzahl der vorangegangenen Therapieregime zeigen sich keine Hinweise auf Heterogenität bzgl. des KRAS-Mutationsstatus ($p > 0,20$ in allen 3 Subgruppen).

Aufgrund der IPD-Analysen des pU und der Interaktionstests, wird im Folgenden auf eine getrennte Betrachtung nach KRAS-Mutationsstatus verzichtet. Stattdessen wird die Effektmodifikation durch die Anzahl der vorangegangenen Therapieregime allein betrachtet.

Subgruppenanalyse nach Anzahl vorangegangener Therapieregime

Die Subgruppenanalyse nach Anzahl der vorangegangenen Therapieregime zeigt eine bedeutsame Heterogenität ($p = 0,022$, $I^2 = 73,7\%$; siehe Abbildung 2 in Anhang A). Ein Zusammenfassen der Subgruppen ist daher nicht angemessen. Nur in der Subgruppe der Patienten mit ≥ 4 vorangegangenen Therapieregimen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Trifluridin/Tipiracil + BSC.

Als weitere Analyse wurden die Subgruppen 3 bzw. ≥ 4 vorangegangene Therapieregime gemeinsam betrachtet, da die Effektschätzer in diesen Subgruppen gleichgerichtet sind (siehe Abbildung 3 in Anhang A). Die Datenlage zeigt keine Heterogenität ($p = 0,336$, $I^2 = 0\%$), sodass die beiden Subgruppen zusammengefasst werden können. Der Interaktionstest zwischen den Gruppen mit 2 vorangegangenen Therapieregimen vs. den Gruppen mit ≥ 3 vorangegangenen Therapieregimen zeigt eine Effektmodifikation durch das Merkmal ($p = 0,010$, $I^2 = 85,0\%$), sodass ein Zusammenfassen der Subgruppen nicht angemessen ist (siehe Abbildung 4 in Anhang A).

Die abschließenden Ergebnisse der Subgruppenanalysen nach dem Merkmal Anzahl der vorangegangenen Therapieregime für den Endpunkt Gesamtüberleben (2. Datenschnitt vom 8.10.2014) sind in Tabelle 2 dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven, sofern vorhanden, und Abbildungen zu den Interaktionstests liegen im Anhang A vor.

Tabelle 2: Subgruppen (Mortalität) – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Trifluridin/Tipiracil + BSC		Placebo + BSC		Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC	
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]	p-Wert
RECOURSE						
Gesamtüberleben						
Anzahl der vorangegangenen Therapieregime ^a						
2	95	6,2 [4,7; 7,3] 88 (92,6)	45	4,8 [3,7; 7,2] 39 (86,7)	1,12 [0,74; 1,69]	0,595
≥ 3	439	n. b. 375 (85,4 %)	221	n. b. 210 (95,0 %)	0,62 [0,52; 0,74] ^b	< 0,001 ^b
3	119	6,7 [5,9; 7,5] 107 (89,9)	54	5,1 [3,5; 6,7] 51 (94,4)	0,72 [0,51; 1,03]	0,072
≥ 4	320	7,8 [6,9; 9,2] 268 (83,8)	167	5,5 [4,5; 6,2] 159 (95,2)	0,59 [0,48; 0,72]	< 0,001
Gesamt	Heterogenität:		Q = 6,67; df = 1; p = 0,010, I ² = 85,0 %			
a: adjuvant, neoadjuvant und gegen die metastasierte Erkrankung						
b: Meta-Analyse mit zufälligen Effekten, eigene Berechnungen						
c: p-Wert aus Q-Test auf Heterogenität, bezogen auf die Subgruppen mit 2 bzw. 3 oder mehr vorangegangenen Therapieregimen						
HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus						

Da für das Merkmal Anzahl vorangegangener Therapieregime ein Beleg für eine Effektmodifikation vorliegt ($p < 0,05$), werden die beiden Subgruppen, 2 bzw. 3 oder mehr vorangegangene Therapieregime, getrennt betrachtet. Danach zeigt sich für Patienten mit 2 vorangegangenen Therapieregimen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC, ein Zusatznutzen ist damit für diese Patienten nicht belegt. Für die Subgruppe der Patienten mit ≥ 3 vorangegangenen Therapieregimen zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC. Aufgrund der reduzierten Aussagesicherheit der Ergebnisse der Studie RECOURSE (beschrieben in der Dossierbewertung A16-54 [1]) können maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Daher ergibt sich für Patienten mit ≥ 3 vorangegangenen Therapieregimen ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der keine Interaktionstests für die Subgruppen berechnet hat und keine getrennten Aussagen für die Subgruppen nach Vortherapie ableitet.

2.2.2 Nebenwirkungen

Subgruppenanalysen nach Vortherapie und / oder KRAS-Mutationsstatus legt der pU zu den Endpunkten SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) vor, nicht aber für den Endpunkt Abbruch wegen UE. Aus den Unterlagen des pU geht nicht hervor, ob die nachgelieferten Auswertungen wie im Dossier auch Ereignisse umfassen, die gemäß Einschätzung der Prüfer auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind. Darüber hinaus stellt der pU weder Ereignishäufigkeiten noch die zugehörigen Kaplan-Meier-Kurven dar. Das Fehlen der Ereignishäufigkeiten adressiert der pU nicht, das Fehlen der Kaplan-Meier-Kurven begründet er mit der Kürze der Zeit für die Nachreichung der Daten. Diese Begründung ist nicht nachvollziehbar.

Die vom pU für die Endpunkte SUE und schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) durchgeführten Subgruppenanalysen sind daher nicht interpretierbar.

2.3 Vor- / Nachbehandlung der Patienten

Angaben zur Vorbehandlung der Patienten der Studie RECURSE sind für die Gesamtpopulation sowie nach KRAS-Mutationsstatus in Tabelle 3 dargestellt. Tabelle 4 zeigt Angaben zur Behandlung nach Beenden der Studienmedikation für die Gesamtpopulation sowie nach Anzahl der vorangegangenen Therapieregime.

Tabelle 3: Anti-Tumor-Behandlung vor Randomisierung in der Studie RECURSE für die Gesamtpopulation nach KRAS-Mutationsstatus – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Charakteristika Population Kategorie	Trifluridin/ Tipiracil + BSC	Placebo + BSC
RECURSE		
Radiotherapie, n (%)		
Gesamtpopulation	N ^a = 534	N ^a = 266
ja	139 (26,0)	65 (24,4)
palliativ	67 (12,5)	37 (13,9)
kurativ	84 (15,7)	33 (12,4)
KRAS-Wildtyp ^b	N ^a = 262	N ^a = 131
ja	79 (30,2)	33 (25,2)
palliativ	40 (15,3)	19 (14,5)
kurativ	47 (17,9)	16 (12,2)
KRAS-Mutation ^b	N ^a = 272	N ^a = 135
ja	60 (22,1)	32 (23,7)
palliativ	27 (9,9)	18 (13,3)
kurativ	37 (13,6)	17 (12,6)
Therapiesituation der vorangegangenen systemischen Anti-Tumor-Therapie, n (%)		
Gesamtpopulation	N ^a = 534	N ^a = 266
Metastasiert	534 (100,0)	266 (100,0)
Anzahl der vorhergegangenen systemischen Therapien^c, n (%)		
Gesamtpopulation	N ^a = 534	N ^a = 266
1	0	0
2	95 (17,8)	45 (16,9)
3	119 (22,3)	54 (20,3)
≥ 4	320 (59,9)	167 (62,8)
KRAS-Wildtyp ^b	N ^a = 262	N ^a = 131
1	0	0
2	25 (9,5)	8 (6,1)
3	51 (19,5)	22 (16,8)
≥ 4	186 (71,0)	101 (77,1)
KRAS-Mutation ^b	N ^a = 272	N ^a = 135
1	0	0
2	70 (25,7)	37 (27,4)
3	68 (25,0)	32 (23,7)
≥ 4	134 (49,3)	66 (48,9)

(Fortsetzung)

Tabelle 3: Anti-Tumor-Behandlung vor Randomisierung in der Studie RECURSE für die Gesamtpopulation nach KRAS-Mutationsstatus – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC (Fortsetzung)

Studie Charakteristika Population Kategorie	Trifluridin/ Tipiracil + BSC	Placebo + BSC
RECURSE		
Anzahl der vorhergegangenen systemischen Therapien im metastasierten Stadium, n (%)		
Gesamtpopulation	N ^a = 534	N ^a = 266
1	15 (2,8)	9 (3,4)
2	123 (23,0)	59 (22,2)
3	154 (28,8)	68 (25,6)
≥ 4	242 (45,3)	130 (48,9)
KRAS-Wildtyp ^b	N ^a = 262	N ^a = 131
1	0	0
2	39 (14,9)	16 (12,2)
3	70 (26,7)	33 (25,2)
≥ 4	153 (58,4)	82 (62,6)
KRAS-Mutation ^b	N ^a = 272	N ^a = 135
1	15 (5,5)	9 (6,7)
2	84 (30,9)	43 (31,9)
3	84 (30,9)	35 (25,9)
≥ 4	89 (32,7)	48 (35,6)
a: Anzahl randomisierter Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant		
b: Daten basieren auf IVRS		
c: umfasst neoadjuvante und adjuvante Therapien und Therapien im metastasierten Stadium		
IVRS: Interactive Voice Response System; n: Anzahl Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus		

Eine Radiotherapie hatten je nach Therapie und Mutationsstatus zwischen 20 % und 30 % der Patienten erhalten, Patienten mit KRAS-Wildtyp dabei zu einem etwas höheren Anteil als Patienten mit KRAS-Mutation. Etwa zur Hälfte wurde die Radiotherapie mit palliativer Zielsetzung angewendet.

In der Gesamtpopulation sowie in den Subgruppen nach KRAS-Mutationsstatus hatte mindestens ca. die Hälfte der Patienten mehr als 4 systemische Therapien vor Studienbeginn erhalten. In der Subgruppe der Patienten mit KRAS-Wildtyp liegt der Anteil der Patienten mit ≥ 4 vorangegangenen Therapieregimen höher als bei Patienten mit KRAS-Mutation (mehr als 70 % vs. ca. 49 %). Patienten mit KRAS-Wildtyp haben insgesamt und zur Behandlung der metastasierten Erkrankung mehr Therapieregime erhalten als Patienten mit KRAS-Mutation.

Alle Patienten der Studie RECURSE bis auf jeweils einen Patienten in jeder Behandlungsgruppe hatten eine Behandlung mit 5-Fluorouracil (5-FU) oder Capecitabin erhalten. Der Anteil der Patienten, die dabei einen nicht zugelassenen Wirkstoff erhalten hatten, lag in beiden Behandlungsarmen unter 20 % (Trifluridin/Tipiracil + BSC: 82 Patienten [15,4 %]; Placebo + BSC: 35 Patienten [13,2 %]). Innerhalb der Patienten aus westlichen (nicht asiatischen) Ländern war der Anteil von Patienten, die nicht zugelassene Wirkstoffe erhalten hatten, geringer (Trifluridin/Tipiracil + BSC: 5 Patienten [1,4 %]; Placebo + BSC: 3 Patienten [1,7 %]). Die Daten sind in Anlage 2 der vom pU nachgelieferten Daten dargestellt [3].

Tabelle 4: Anti-Tumor-Behandlung nach Beenden der Studienmedikation in der Studie RECURSE für die Gesamtpopulation nach Anzahl der Vorbehandlungen – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Charakteristika Population Kategorie	Trifluridin/ Tipiracil + BSC	Placebo + BSC
RECURSE		
Radiotherapie, n (%)		
Gesamtpopulation	0 (0,0)	0 (0,0)
Systemische Therapieregime nach Beenden der Studienmedikation, n (%)		
Gesamtpopulation	N ^a = 534	N ^a = 266
jegliche Anzahl Therapieregime nach Beenden der Studienmedikation	222 (41,6)	113 (42,5)
1 Therapieregime	170 (31,8)	88 (33,1)
2 Therapieregime	41 (7,7)	22 (8,3)
≥ 3 Therapieregime	11 (2,1)	3 (1,1)
2 vorangegangene systemische Therapieregime	N ^a = 95	N ^a = 45
jegliche Anzahl Therapieregime nach Beenden der Studienmedikation	39 (41,1)	22 (48,9)
1 Therapieregime	28 (29,5)	15 (33,3)
2 Therapieregime	10 (10,5)	7 (15,6)
≥ 3 Therapieregime	1 (1,1)	0 (0,0)
3 vorangegangene systemische Therapieregime	N ^a = 119	N ^a = 54
jegliche Anzahl Therapieregime nach Beenden der Studienmedikation	51 (42,9)	19 (35,2)
1 Therapieregime	39 (32,8)	12 (22,2)
2 Therapieregime	10 (8,4)	5 (9,3)
≥ 3 Therapieregime	2 (1,7)	2 (3,7)
≥ 4 vorangegangene systemische Therapieregime	N ^a = 320	N ^a = 167
jegliche Anzahl Therapieregime nach Beenden der Studienmedikation	132 (41,3)	72 (43,1)
1 Therapieregime	103 (32,2)	61 (36,5)
2 Therapieregime	21 (6,6)	10 (6,0)
≥ 3 Therapieregime	8 (2,5)	1 (0,6)
a: Anzahl randomisierter Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant		
n: Anzahl Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus		

Wie bereits in der Dossierbewertung beschrieben, erhielten mehr als 40 % der Patienten in der Gesamtpopulation nach Beendigung der Studienmedikation weitere Behandlungen. Insgesamt ist die Anzahl der Therapieregime, die die Patienten nach Beenden der Studienmedikation

erhalten haben, in den Subgruppen nach Anzahl der Vorbehandlungen vergleichbar. Die Patienten erhielten in der Mehrzahl jeweils eine weitere Therapie. Radiotherapien hatten die Patienten nach Beenden der Studienmedikation im Beobachtungszeitraum nicht erhalten.

Aus den Daten bleibt weiterhin unklar, ob die Patienten vor der Studie alle Therapieoptionen ausgeschöpft hatten, aber auch, ob ein Teil der Therapien der Nachbehandlung während der Studie als BSC hätte eingesetzt werden können.

2.4 Zusammenfassung zur Population der Studie RECURSE

Die vom pU nachgelieferten Analysen und eigene Berechnungen zeigen, dass das mediane Gesamtüberleben in beiden Behandlungsarmen der Studie RECURSE mit der Anzahl der vorangegangenen Therapieregime leicht zunimmt. Diese Zunahme ist unter Therapie mit Trifluridin/Tipiracil + BSC etwas größer als unter Placebo + BSC. Da die Anzahl der Therapieregime nach Beenden der Studienmedikation sich aber in den Subgruppen nach Anzahl der vorangegangenen Therapieregime nicht wesentlich unterscheidet, ist unklar, ob dieser Effekt auf die Nachbehandlung der Patienten zurückzuführen ist. Ein weiterer Grund könnte in einer Selektion von Patienten mit potenziell höherem Gesamtüberleben trotz intensiverer Vortherapie liegen. Unter Berücksichtigung der Effektmodifikation durch die Anzahl vorangegangener Therapieregime ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für Patienten mit ≥ 3 Vortherapien. Für Patienten mit 2 vorangegangenen Therapieregimen ist ein Zusatznutzen dagegen nicht belegt.

Ob die Patienten der Studie vor Studienbeginn mit allen verfügbaren Therapien behandelt worden waren bzw. für weitere Therapien nicht geeignet waren, wie in der Fachinformation als Voraussetzung für den Einsatz von Trifluridin/Tipiracil festgelegt [5], geht aus den vom pU nachgelieferten Daten nicht hervor. Auch den Einschlusskriterien der Studie RECURSE sind diese Informationen nicht zu entnehmen. Unabhängig von der Anzahl der Vortherapien wiesen aber alle Patienten zu Beginn der Studie einen guten Allgemeinzustand auf (Einschlusskriterium Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status [ECOG-PS] von 0 oder 1).

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

2.5.1 Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Im Folgenden wird die Herleitung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene unter Berücksichtigung des vorliegenden Addendums sowie der Dossierbewertung A16-54 dargestellt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG [6] erläutert.

Tabelle 5 zeigt die für die Ableitung des Zusatznutzens relevanten Ergebnisse der Studie RECURSE.

Tabelle 5: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC Median der Zeit bis zum Ereignis HR [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtüberleben Anzahl vorangegangener Therapieregime		
2	6,2 vs. 4,8 Monate 1,12 [0,74; 1,69] p = 0,595	Zusatznutzen nicht belegt
≥ 3	n. b 0,62 [0,52; 0,74] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: Mortalität KI ₀ < 0,85 Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Morbidität		
keine patientenrelevanten Endpunkte dieser Kategorie erhoben		
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
wurde in der eingeschlossenen Studie nicht untersucht		
Nebenwirkungen		
SUE (klinische Progression und Nebenwirkungen)	n. e. vs. 5,4 Monate 0,70 [0,53; 0,91] p = 0,008 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Symptome und Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI ₀ < 1,00 Zusatznutzen; Ausmaß gering
schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) ^c	1,6 vs. 2,5 Monate 1,44 [1,18; 1,77] 0,69 [0,56; 0,85] ^d p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI ₀ < 0,90 höherer Schaden; Ausmaß: nicht quantifizierbar, mindestens beträchtlich ^e
Abbruch wegen UE	n. e. vs. n. e. 1,22 [0,40; 3,75]; p = 0,723	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

(Fortsetzung)

Tabelle 5: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC (Fortsetzung)

<p>a: Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen</p> <p>b: Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>c: Es liegen ausschließlich Auswertungen vor, in die auch Ereignisse, die auf eine klinische Progression zurückzuführen sind, eingegangen sind.</p> <p>d: eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>e: Das Ausmaß wird durch progressionsbedingte Ereignisse potenziell unterschätzt (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3 der Dossierbewertung A16-54).</p> <p>BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall, KI_o: obere Grenze Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>

Aus den nachgereichten Unterlagen ergeben sich im Vergleich zur Dossierbewertung A16-54 folgende Änderungen:

- Die Gesamtpopulation wird nach Anzahl der vorangegangenen Therapieregime getrennt betrachtet:
 - Für Patienten mit 2 vorangegangenen Therapieregimen ist der Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben nicht belegt.
 - Für Patienten mit ≥ 3 vorangegangenen Therapieregimen liegt für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen vor.

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 6 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 6: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC

Positive Effekte	Negative Effekte
Mortalität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben <ul style="list-style-type: none"> ▫ Anzahl vorangegangener Therapieregime: ≥ 3 Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich schwerwiegende / schwere Symptome und Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ SUE (klinische Progression und Nebenwirkungen): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen <ul style="list-style-type: none"> ▪ schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: nicht quantifizierbar, mindestens beträchtlich^a
gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der eingeschlossenen Studie nicht untersucht	
a: Das Ausmaß wird durch progressionsbedingte Ereignisse, die in die Auswertung eingegangen sind, potenziell unterschätzt. BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

In der Gesamtschau ergeben sich positive und negative Effekte gleicher Ergebnissicherheit (Anhaltspunkt). Da die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben eine relevante Effektmodifikation durch die Anzahl der vorangegangenen Therapieregime zeigen, wird die Gesamtaussage zum Zusatznutzen getrennt für Patienten mit 2 vorangegangenen Therapieregimen und mit ≥ 3 vorangegangenen Therapieregimen abgeleitet.

Patienten mit 2 vorangegangenen Therapieregimen

Für Patienten mit 2 vorangegangenen Therapieregimen ist der Zusatznutzen in der Kategorie Mortalität nicht belegt. Auf der Seite der positiven Effekte liegt in der Kategorie schwerwiegende / schwere Symptome und Nebenwirkungen (SUE [klinische Progression und Nebenwirkungen]) ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß gering vor. Dem gegenüber steht auf der Seite der negativen Effekte in der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ein höherer Schaden (schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3) mit dem Ausmaß nicht quantifizierbar, mindestens beträchtlich.

Insgesamt wird der Vorteil bei den SUE (klinische Progression und Nebenwirkungen) durch den höheren Schaden bei schweren UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 infrage gestellt.

Zusammenfassend ist für Patienten mit 2 vorangegangenen Therapieregimen der Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Patienten mit ≥ 3 vorangegangenen Therapieregimen

Auf der Seite der positiven Effekte liegt in der Kategorie Mortalität für Patienten mit ≥ 3 vorangegangenen Therapieregimen ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß erheblich vor. Darüber hinaus liegt wie bei den Patienten mit 2 vorangegangenen Therapieregimen in der Kategorie schwerwiegende / schwere Symptome und Nebenwirkungen (SUE [klinische Progression und Nebenwirkungen]) ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß gering vor. Dem gegenüber steht auf der Seite der negativen Effekte in der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ein höherer Schaden (schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3) mit dem Ausmaß nicht quantifizierbar, mindestens beträchtlich.

Insgesamt werden bei Patienten mit ≥ 3 vorangegangenen Therapieregimen der erhebliche Mortalitätsvorteil und der geringe Vorteil bei den SUE (klinische Progression und Nebenwirkungen) durch den mindestens beträchtlichen höheren Schaden bei schweren UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 eingeschränkt.

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit ≥ 3 vorangegangenen Therapieregimen wie auch in der Dossierbewertung einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Tabelle 7 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Trifluridin/Tipiracil im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 7: Trifluridin/Tipiracil – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Subgruppe	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit mKRK, die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen.	Best supportive Care ^b	2 vorangegangene Therapieregime	Zusatznutzen nicht belegt
		≥ 3 vorangegangene Therapieregime	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Darunter ist die Therapie zu verstehen, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; mKRK: metastasiertes Kolorektalkarzinom; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor</p>			

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Trifluridin/Tipiracil (Kolonrektalkarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-54 [online]. 11.11.2016 [Zugriff: 23.12.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 461). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-54_Trifluridin-Tipiracil_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
2. Servier Deutschland. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 461: Trifluridin/Tipiracil (Kolonrektalkarzinom); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-54. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/258/#tab/beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. Servier Deutschland. Randomised, double-blind, phase 3 study of TAS-102 plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapies: study TPU-TAS-102-301; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2016.
4. Servier Deutschland. Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind; diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen; Modul 4 A; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 10.08.2016 [Zugriff: 12.07.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1668/2016-08-10_Modul4A_Trifluridin-Tipiracil.pdf.
5. Servier Deutschland. Lonsurf: Fachinformation [online]. 04.2016. URL: <http://www.fachinfo.de/>.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.

Anhang A – Abbildungen zu Subgruppenanalysen

Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC
 Gesamtüberleben
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird

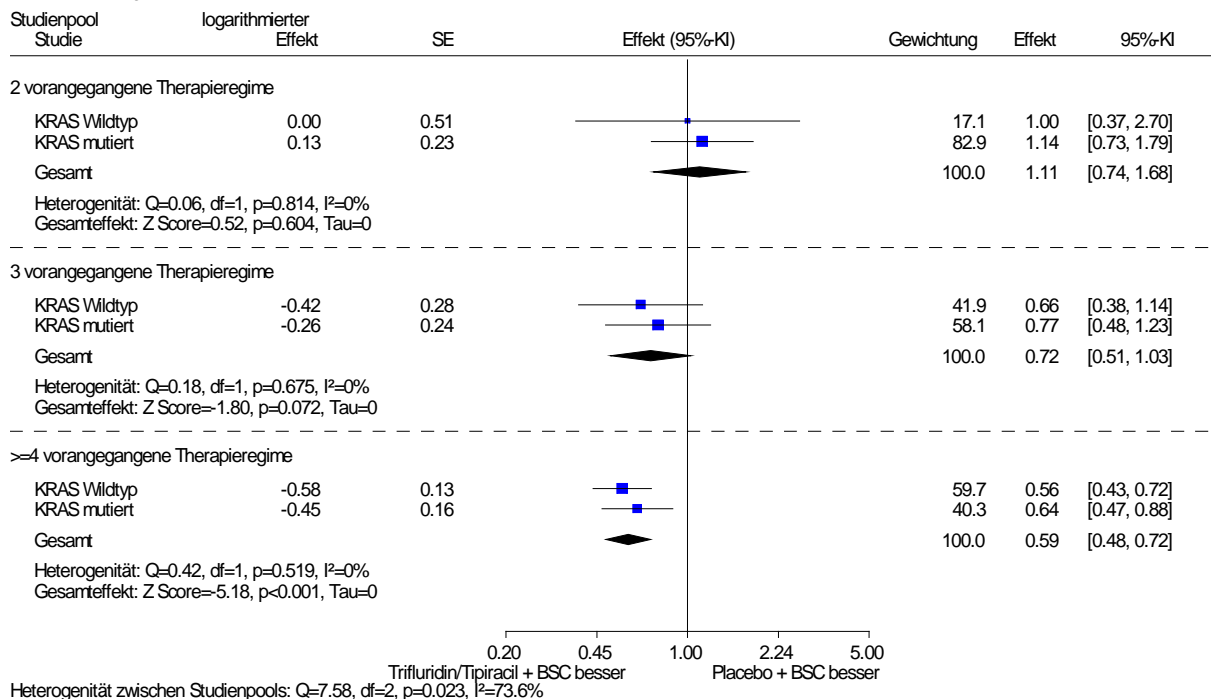


Abbildung 1: Interaktionsstests für KRAS-Mutationsstatus innerhalb der Subgruppen nach Anzahl der vorangegangenen Therapieregime für den Endpunkt Gesamtüberleben in RECURSE (2. Datenschnitt vom 08.10.2014)

Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC
 Gesamtüberleben
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)

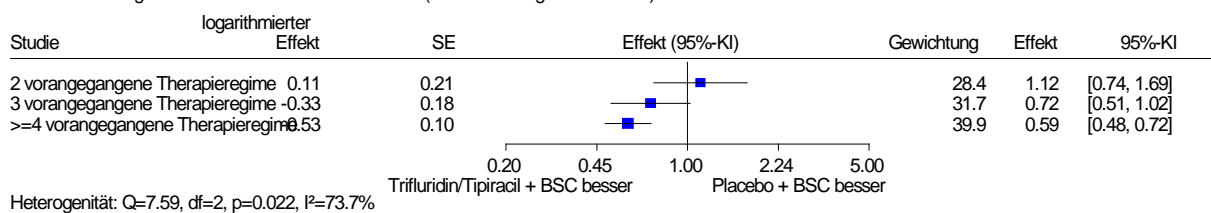
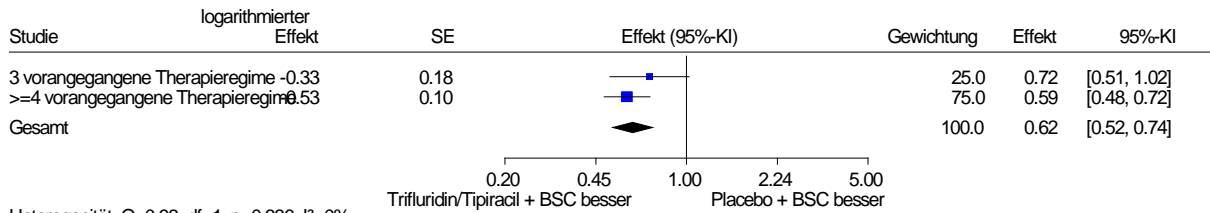


Abbildung 2: Interaktionsstest für Anzahl der vorangegangenen Therapieregime für den Endpunkt Gesamtüberleben in RECURSE (2. Datenschnitt vom 08.10.2014)

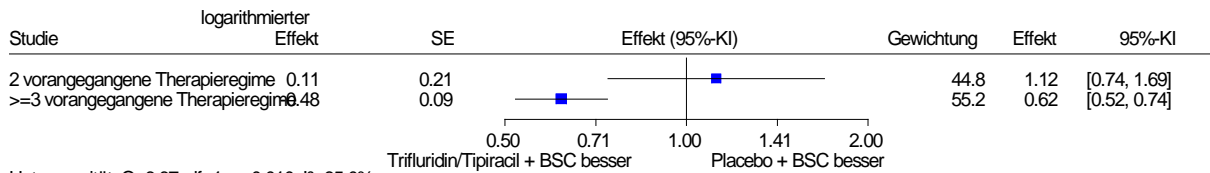
Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC
 Gesamtüberleben
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird



Heterogenität: $Q=0.93$, $df=1$, $p=0.336$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z Score=-5.33, $p<0.001$, Tau=0

Abbildung 3: Interaktionsstest für Anzahl der vorangegangenen Therapieregime (3 vs. ≥ 4) für den Endpunkt Gesamtüberleben in RECURSE (2. Datenschnitt vom 08.10.2014)

Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC
 Gesamtüberleben
 Modell mit zufälligen Effekten - DerSimonian und Laird (zur Darstellung der Gewichte)



Heterogenität: $Q=6.67$, $df=1$, $p=0.010$, $I^2=85.0\%$

Abbildung 4: Interaktionsstest für Anzahl der vorangegangenen Therapieregime (2 vs. ≥ 3) für den Endpunkt Gesamtüberleben in RECURSE (2. Datenschnitt vom 08.10.2014)

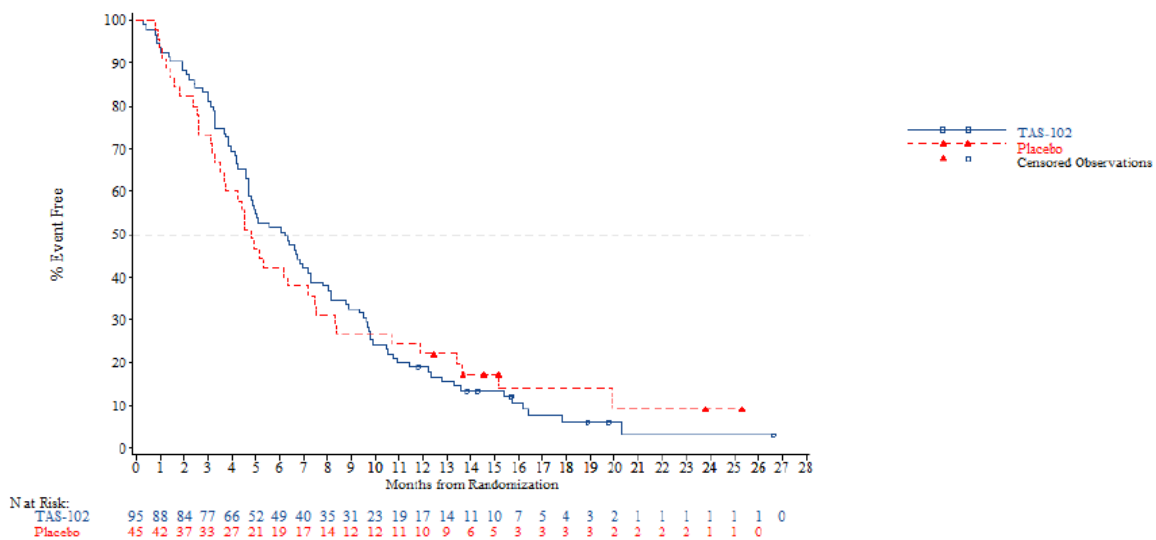


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben in RECURSE (2. Datenschnitt vom 08.10.2014), Subgruppe Patienten mit 2 vorangegangenen Therapieregimen

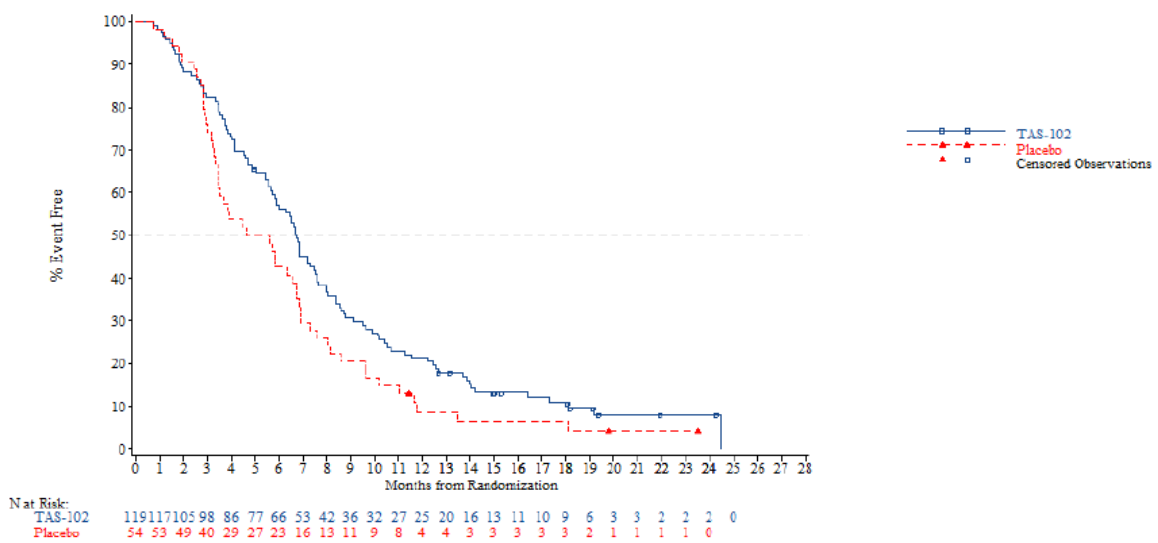


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben in RECOURSE (2. Datenschnitt vom 08.10.2014), Subgruppe Patienten mit 3 vorangegangenen Therapieregimen

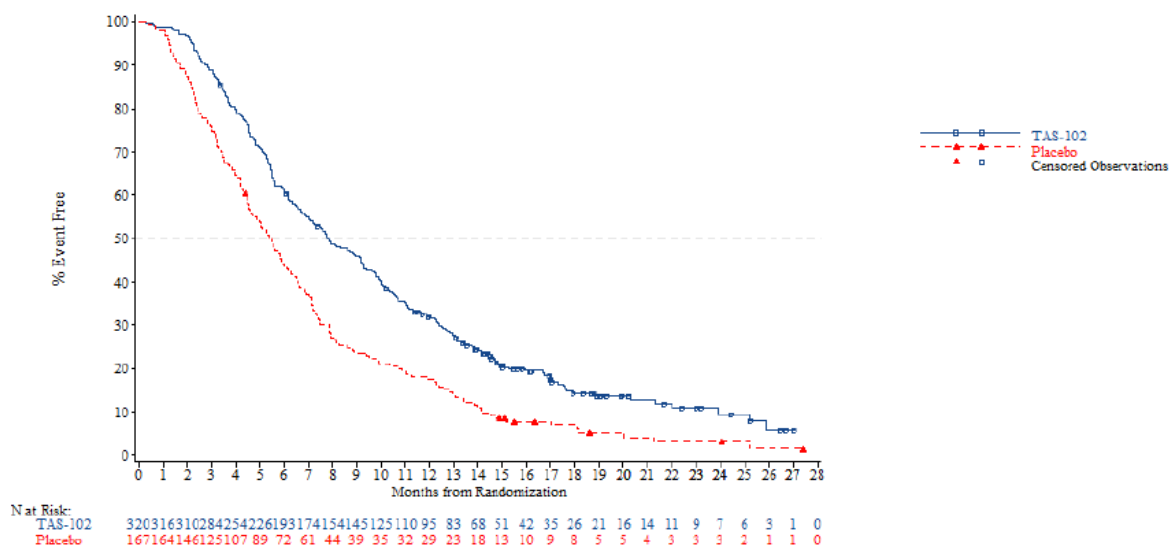


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Plot für Gesamtüberleben in RECOURSE (2. Datenschnitt vom 08.10.2014), Subgruppe Patienten mit ≥ 4 vorangegangenen Therapieregimen.