IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

IQWiG-Berichte – Nr. 461

Trifluridin/Tipiracil (Kolorektalkarzinom) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A16-54
Version: 1.0
Stand: 11.11.2016

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Trifluridin/Tipiracil (Kolorektalkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber:

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags:

15.08.2016

Interne Auftragsnummer:

A16-54

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

Medizinisch-fachliche Beratung:

- Henning Schulze-Bergkamen, Klinik für Innere Medizin II, Marien-Hospital gGmbH, Wesel

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiter des IQWiG[1]:

- Stefan Kobza
- Christiane Balg
- Charlotte Guddat
- Michaela Florina Kerekes
- Daniela Preukschat
- Cornelia Rüdig
- Dorothea Sow
- Corinna ten Thoren
- 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 ..... **vi**
Abbildungsverzeichnis ..... **viii**
Abkürzungsverzeichnis ..... **ix**
1 Hintergrund **1**
1.1 Verlauf des Projekts **1**
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung **1**
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments **2**
2 Nutzenbewertung **3**
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung **3**
2.2 Fragestellung **10**
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool **11**
2.3.1 Eingeschlossene Studien 11
2.3.2 Studiencharakteristika 12
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen **22**
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte 22
2.4.2 Verzerrungspotenzial 23
2.4.3 Ergebnisse 24
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren 29
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens **33**
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene 33
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen 35
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien **38**
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers **39**
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1) 39
2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A) 39
2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien 39
2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse 40
2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung 42
2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung 42
2.7.2.3.2 Studienpool 44

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 45
2.7.2.4.1 Studiendesign und Population ... 45
2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial ... 47
2.7.2.4.3 Ergebnisse ... 48
2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien ... 55
2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien ... 55
2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen ... 56
2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens ... 56
2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise ... 56
2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht ... 57
2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte ... 58
2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche ... 58
2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen ... 58
2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ... 58
2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten ... 58
3 Kosten der Therapie ... 59
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) ... 59
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation ... 59
3.1.2 Therapeutischer Bedarf ... 59
3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation ... 59
3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ... 60
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ... 60
3.2.1 Behandlungsdauer ... 60
3.2.2 Verbrauch ... 60
3.2.3 Kosten ... 61
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen ... 61
3.2.5 Jahrestherapiekosten ... 61

3.2.6 Versorgungsanteile ... 61
3.3 Konsequenzen für die Bewertung ... 61
4 Zusammenfassung der Dossierbewertung ... 62
4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete ... 62
4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ... 62
4.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen ... 63
4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung ... 64
4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung ... 65
5 Literatur ... 67
Anhang A – Abbildungen der Kaplan-Meier-Kurven ... 70
A.1 Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben ... 70
A.2 Kaplan-Meier-Kurven zu Endpunkten zu UE ... 72
A.3 Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt PFS ... 73
Anhang B – Ergebnisse zu Endpunkten zu UE, naive Proportionen von Patienten mit Ereignissen ... 74
Anhang C – Weitere Daten zur Vor- und Nachbehandlung in der Studie RECOURSE ... 80
Anhang D – Charakterisierung von Design und Population der Studie J003 ... 82
Anhang E – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen) ... 88

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments 2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Trifluridin/Tipiracil 3
Tabelle 3: Trifluridin/Tipiracil – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens 9
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Trifluridin/Tipiracil 10
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC 11
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC 13
Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC 14
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC 16
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation (Demografie) – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC 17
Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation (Krankheitscharakteristika) – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC 18
Tabelle 11: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC 20
Tabelle 12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC 21
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC 23
Tabelle 14: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC 23
Tabelle 15: Ergebnisse (Gesamtüberleben, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC 25
Tabelle 16: Subgruppen (Gesamtüberleben; Datenschnitt: 24.01.2014) – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC 31
Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC 34
Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC 35
Tabelle 19: Trifluridin/Tipiracil – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens 37
Tabelle 20: Trifluridin/Tipiracil – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens 62
Tabelle 21: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation 63
Tabelle 22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patient 64

Tabelle 23: Häufige UE (≥ 10 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC 74
Tabelle 24: Häufige SUE (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC 76
Tabelle 25: Häufige schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3; ≥ 3 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC 77
Tabelle 26: Häufige Abbrüche wegen UE (primärer Abbruchgrund: UE/SUE; ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC 78
Tabelle 27: Primäre Abbruchgründe gemäß Disposition nach eCRF – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC 79
Tabelle 28: Anti-EGFR-Behandlung nach KRAS-Mutationsstatus in der Studie RECOURSE – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC 80
Tabelle 29: Anti-Tumor-Behandlung vor Randomisierung und nach Beenden der Studienmedikation in der Studie RECOURSE – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC 81
Tabelle 30: Charakterisierung der Studie J003 – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC 82
Tabelle 31: Charakterisierung der Interventionen in der Studie J003 – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC 83
Tabelle 32: Geplante Dauer der Nachbeobachtung in der Studie J003 – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC 84
Tabelle 33: Charakterisierung der Population (Demografie) in der Studie J003 – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC 85
Tabelle 34: Charakterisierung der Population (Krankheitscharakteristika) in der Studie J003 – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC 85
Tabelle 35: Anti-EGFR-Behandlung nach KRAS-Mutationsstatus in der Studie J003 – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC 86
Tabelle 36: Anti-Tumor-Behandlung vor Randomisierung und nach Beenden der Studienmedikation in der Studie J003 – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC 87

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie RECOURSE (Gesamtpopulation; Datenschnitt: 08.10.2014) – Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC 70

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie RECOURSE (Subgruppe < 65 Jahre; Datenschnitt: 08.10.2014) – Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC 70

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie RECOURSE (Subgruppe ≥ 65 Jahre; Datenschnitt: 08.10.2014) – Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC 71

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie RECOURSE (Subgruppe KRAS-Wildtyp; Datenschnitt: 08.10.2014) – Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC 71

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie RECOURSE (Subgruppe KRAS-Mutation; Datenschnitt: 08.10.2014) – Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC 72

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUE (klinische Progression und Nebenwirkungen) aus der Studie RECOURSE (Gesamtpopulation; Datenschnitt: 31.01.2014) – Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC 72

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3; inklusive klinischer Progression) aus der Studie RECOURSE (Gesamtpopulation; Datenschnitt: 31.01.2014) – Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC 73

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt PFS aus der Studie RECOURSE (Gesamtpopulation; Datenschnitt: 08.10.2014) – Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC 73

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
BSC	Best supportive Care
BRAF	Serin/Threonin Proteinkinase Rapidly Accelerated Fibrosarcoma – isoform-B
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European public Assessment Report
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KRAS	Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
mKRK	metastasiertes Kolorektalkarzinom
PFS	Progression free Survival (progressionsfreies Überleben)
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (Kriterien für die Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VEGF	Vascular endothelial Growth Factor (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Trifluridin/Tipiracil gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.08.2016 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der die Nutzenbewertung zur Anhörung stellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu dieser Bewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 A (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Absatz 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Die Kommentierung der Angaben im Dossier des pU erfolgte unter Berücksichtigung der Anforderungen, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossiervorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Trifluridin/Tipiracil gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.08.2016 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Trifluridin/Tipiracil im Vergleich zu Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom (mKRK), die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder für die diese nicht geeignet sind. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien sowie gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) und den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR) gerichtete Therapien.

Gemäß der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung für die Nutzenbewertung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Trifluridin/Tipiracil

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie[a]
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]
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Unter Best supportive Care 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	

Der pU schließt sich der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie an.

Die Bewertung wurde anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. In die Auswertung sind ausschließlich direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) eingegangen.

Ergebnisse

Studienpool

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Trifluridin/Tipiracil besteht aus der Studie TPU-TAS-102-301 (RECOURSE). Davon abweichend umfasst der Studienpool des pU

zusätzlich zur Studie RECOURSE die Studie J003-10040030 (J003) (172 Patienten). Der Einschätzung des pU zur Relevanz der Studie J003 wird maßgeblich aus den folgenden Gründen nicht gefolgt: Es besteht eine hohe Unsicherheit, ob ein ausreichender Anteil an Patienten zu Beginn der Studie zulassungskonform vorbehandelt war. Darüber hinaus waren gemäß Studienprotokoll unter bestimmten Bedingungen Dosisunterbrechungen vorgesehen, die nicht zulassungskonform sind. Hiervon konnten bis zu 50 % der Patienten im Trifluridin/ Tipiracil + BSC-Arm betroffen gewesen sein.

Studie RECOURSE

Die Studie RECOURSE ist eine multinationale, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie der Phase III. Verglichen wurde Trifluridin/Tipiracil + BSC mit Placebo + BSC. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem metastasiertem Adenokarzinom des Kolons oder Rektums. Der Mutationsstatus des Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog (KRAS) sollte bestimmt sein. Die Patienten sollten mindestens 2 Standardtherapieregime erhalten haben. Nach jedem vorherigen Standardtherapieregime sollten sie eine Tumorprogression gezeigt haben oder die Therapie wegen inakzeptabler Toxizität vor Tumorprogression abgebrochen haben. Adjuvante Chemotherapie konnte als ein Regime gezählt werden, wenn die Patienten innerhalb von 6 Monaten nach der adjuvanten Chemotherapie einen Rückfall erlitten hatten. Die Standardtherapieregime sollten die Wirkstoffe Fluoropyrimidin, Oxaliplatin und Irinotecan, einen anti-VEGF-monoklonalen Antikörper (Bevacizumab) sowie bei Vorliegen eines KRAS-Wildtyps mindestens einen anti-EGFR-monoklonalen Antikörper (Cetuximab oder Panitumumab) abdecken. Die Patienten sollten zu Studienbeginn einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von ≤ 1 aufweisen. Da keine Patienten mit einem ECOG-PS > 1 eingeschlossen wurden, lassen sich für diese Patienten aus den vorliegenden Daten keine Aussagen ableiten.

Insgesamt wurden 800 Patienten randomisiert und im Verhältnis 2:1 einer Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil + BSC (534 Patienten) oder Placebo + BSC (266 Patienten) zugeteilt. Stratifizierungsfaktoren waren der KRAS-Mutationsstatus (Wildtyp versus Mutation), die Zeit seit Diagnose der ersten Metastase (< 18 Monate versus ≥ 18 Monate) sowie die geografische Region (Asien [Japan] versus Westen [USA, Europa, Australien]).

Die Wirkstoffkombination Trifluridin/Tipiracil wurde in der Studie RECOURSE zulassungs-konform eingesetzt (35 mg/m^2 Körperoberfläche 2-mal täglich oral an den Tagen 1 bis 5 und 8 bis 12 jedes 28-Tage-Zyklus). Patienten im Placebo + BSC-Arm bekamen zu den gleichen Zeitpunkten identisch aussehende Tabletten. Zusätzlich erhielten alle Patienten eine unterstützende Begleitbehandlung (BSC). Die Behandlung erfolgte bis zum Eintreten von mindestens einem der folgenden Abbruchkriterien: Krankheitsprogression, inakzeptable Toxizität, Beginn einer anderen Anti-Tumor-Behandlung oder Rücknahme der Einwilligungs-erklärung.

Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben. Darüber hinaus wurden patientenrelevante Endpunkte zu Nebenwirkungen erhoben. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie RECOURSE nicht untersucht.

Im Rahmen der unterstützenden Begleitbehandlung waren neben palliativer Radiotherapie auch jegliche medikamentöse Krebstherapien ausgeschlossen. Nach Beenden der Studienbehandlung erhielten aber 41,6 % der Patienten des Trifluridin/Tipiracil + BSC-Arms und 42,5 % der Patienten des Placebo + BSC-Arms in der Nachbeobachtungsphase weitere systemische Anti-Tumor-Behandlungen. Es bleibt daher unklar, ob diese im Rahmen von BSC ausgeschlossenen medikamentösen Krebstherapien gegebenenfalls schon während der Studie zur Linderung von Symptomen Bestandteil von BSC hätten sein können. Aus diesem Grund ist die Aussagesicherheit der Studie eingeschränkt.

Von den eingeschlossenen Endpunkten wurde lediglich das Gesamtüberleben über das Behandlungsende hinaus bis zum Studienende erhoben. Das Studienende war für den Zeitpunkt des 571. Todesfalls geplant, welcher am 24.01.2014 eintrat. Für dieses Datum erfolgte der primäre Datenschnitt für das Gesamtüberleben. Zusätzlich liegen für das Gesamtüberleben Ergebnisse eines späteren Datenschnitts (08.10.2014) vor, die gemäß pU im Rahmen des Zulassungsprozesses an die Zulassungsbehörden übermittelt wurden. Für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen war die Beobachtung bis 30 Tage nach Ende der Studienbehandlung oder Beginn einer anderen Krebstherapie geplant. Für diese Endpunkte war das Datum des Datenschnitts der 31.01.2014.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie RECOURSE als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wurde das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte außer dem Gesamtüberleben als hoch eingeschätzt.

Aussagesicherheit

Für die Studie RECOURSE führen mehrere Gründe zu einer Einschränkung der Aussagekraft der Ergebnisse. Maßgeblicher Grund für diese Einschränkung ist, dass unklar bleibt, ob die im Rahmen der BSC ausgeschlossenen medikamentösen Krebstherapien gegebenenfalls zur Linderung von Symptomen Bestandteil von BSC hätten sein können. Insgesamt können daher maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil + BSC ergab zu beiden Datenschnitten jeweils eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Placebo + BSC.

Für den maßgeblichen 2. Datenschnitt zum 08.10.2014 zeigten sich in den Subgruppenanalysen zusätzlich Hinweise auf Effektmodifikationen durch die Merkmale Alter und KRAS-Mutationsstatus. Die Effektmodifikation durch den KRAS-Mutationsstatus wird als robuster eingeschätzt. Daher wird für die Ableitung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens nur das Merkmal KRAS-Mutationsstatus weiter betrachtet. Für die Subgruppen mit KRAS-Wildtyp und KRAS-Mutation liegt jeweils – wie auch für die Gesamtpopulation – ein statistisch signifikantes Ergebnis vor. Daraus ergibt sich für beide Patientengruppen jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC, wobei das Ausmaß des Zusatznutzens für diese Patientengruppen separat abgeleitet wird.

Morbidität

In der Studie RECOURSE wurden keine patientenrelevanten Endpunkte der Kategorie Morbidität (Symptomatik) erhoben. Daraus ergibt sich für die Morbidität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie RECOURSE wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht untersucht. Daraus ergibt sich für die gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Für alle relevanten Endpunkte zu Nebenwirkungen – mit Ausnahme von Abbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse (UE) – legte der pU ausschließlich Auswertungen vor, die auch Ereignisse umfassen, die gemäß Einschätzung der Prüfärzte auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind. Auf Endpunktebene erfolgte daher auf Basis der zugrunde liegenden Einzelereignisse eine Einschätzung, inwieweit diese Effekte als Nebenwirkungen interpretiert werden können.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) (klinische Progression und Nebenwirkungen)

Die vom pU für den Endpunkt SUE vorgelegten Daten sind nicht ausschließlich als Nebenwirkungen interpretierbar, da auch Ereignisse, für die vom Prüfarzt eine Verbindung mit klinischer Progression angegeben wurde, erfasst wurden. Der Endpunkt wird daher als Mischung aus klinischer Progression und Nebenwirkungen interpretiert.

Für den Endpunkt SUE (klinische Progression und Nebenwirkungen) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Trifluridin/Tipiracil + BSC. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC.

Schwere UE (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3; inklusive klinischer Progression)

Obwohl auch in die Auswertung der schweren UE Ereignisse eingegangen sind, für die vom Prüfarzt eine Verbindung mit klinischer Progression angegeben wurde, wird die Interpretierbarkeit der Ergebnisse als Nebenwirkungen für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3; inklusive klinischer Progression) aufgrund der spezifischen Datenlage nicht infrage gestellt. Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3; inklusive klinischer Progression) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Trifluridin/Tipiracil + BSC. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC.

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE hat der pU keine verwertbaren Daten vorgelegt. Es ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC; ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens der Wirkstoffkombination Trifluridin/Tipiracil im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau ergeben sich positive und negative Effekte gleicher Ergebnissicherheit (Anhaltspunkt). Da die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben eine relevante Effektmodifikation durch den KRAS-Mutationsstatus zeigen, wird die Gesamtaussage zum Zusatznutzen getrennt für Patienten mit KRAS-Wildtyp und KRAS-Mutation abgeleitet.

Bei der Abwägung wird außerdem berücksichtigt, dass in der eingeschlossenen Studie die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht untersucht wurde. Die Einbeziehung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist insbesondere in der palliativen Therapiesituation entscheidend, wenn eine reduzierte gesundheitsbezogene Lebensqualität in Anbetracht des Nebenwirkungsprofils nicht auszuschließen ist. Für Trifluridin/Tipiracil + BSC zeigte sich ein auffälliges Nebenwirkungsprofil. So traten beispielsweise schwere UE und SUE in der Systemorganklasse (SOC) „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (hauptsächlich bedingt durch Anämie und [febrile] Neutropenie) unter Trifluridin/Tipiracil + BSC häufiger auf als im Vergleichsarm.

Patienten mit KRAS-Wildtyp

Für Patienten mit KRAS-Wildtyp liegt auf der Seite der positiven Effekte in der Kategorie Mortalität ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß erheblich vor. Darüber hinaus 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 Mortalitätsvorteil und der Vorteil bei den SUE (klinische Progression und Nebenwirkungen) durch den höheren Schaden bei schweren UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 eingeschränkt. Darüber hinaus sind negative Effekte auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht auszuschließen.

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit KRAS-Wildtyp einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Patienten mit KRAS-Mutation

Auf der Seite der positiven Effekte liegt in der Kategorie Mortalität für Patienten mit KRAS-Mutation ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß gering vor. Wie bei den Patienten mit KRAS-Wildtyp liegt darüber hinaus 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 KRAS-Mutation der geringe Mortalitätsvorteil und der ebenfalls geringe Vorteil bei den SUE (klinische Progression und Nebenwirkungen) durch den mindestens beträchtlichen höheren Schaden bei schweren UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 infrage gestellt. Hinzu kommt, dass negative Effekte auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht ausgeschlossen werden können.

Zusammenfassend ist für Patienten mit KRAS-Mutation der Zusatznutzen von Trifluridin/ Tipiracil im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Tabelle 3 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Trifluridin/Tipiracil im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 3: 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]	KRAS-Wildtyp	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
		KRAS-Mutation	Zusatznutzen nicht belegt

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; KRAS: Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog; mKRK: metastasiertes Kolorektalkarzinom; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor

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

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Trifluridin/Tipiracil im Vergleich zu Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom (mKRK), die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder für die diese nicht geeignet sind. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien sowie gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) und den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR) gerichtete Therapien.

Gemäß der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung für die Nutzenbewertung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Trifluridin/Tipiracil

Indikation	**Zweckmäßige Vergleichstherapie[a]**
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]
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Unter Best supportive Care 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	

Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie geht der G-BA von einem fortgeschrittenen Behandlungsstadium aus, in dem die derzeit empfohlenen und zugelassenen Standardtherapien für die Behandlung im metastasierten Stadium bereits ausgeschöpft worden sind und für das weitere antineoplastische Therapien nicht regelhaft infrage kommen. Mit der Bestimmung von BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie wird von einer ausschließlich palliativen Zielsetzung der Behandlung ausgegangen.

Der pU schließt sich der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie an.

Die Bewertung wurde anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. In die Auswertung sind ausschließlich direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) eingegangen.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Trifluridin/Tipiracil (Stand zum 06.06.2016)
- bibliografische Recherche zu Trifluridin/Tipiracil (letzte Suche am 06.06.2016)
- Suche in Studienregistern zu Trifluridin/Tipiracil (letzte Suche am 06.06.2016)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Trifluridin/Tipiracil (letzte Suche am 18.08.2016)

Durch die Überprüfung wurde ein Registereintrag zu einer weiteren Studie [3] identifiziert, deren Relevanz sich nicht endgültig klären ließ (siehe Abschnitt 2.7.2.3.1).

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wurde die in Tabelle 5 aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	**Studienkategorie**		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	**Gesponserte Studie[a] (ja / nein)**	**Studie Dritter (ja / nein)**
TPU-TAS-102-301 (RECOURSE[b])	ja	nein	ja[c]

a: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war
b: Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
c: Sponsor der Studie ist Taiho. Am 19.10.2015 wurde der Zulassungsantrag in der EU auf Les Laboratoires Servier übertragen inklusive der Vermarktungsrechte für Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf) in Europa.
BSC: Best supportive Care; EU: Europäische Union; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Trifluridin/Tipiracil besteht aus der Studie TPU-TAS-102-301 (RECOURSE). Davon abweichend umfasst der Studienpool des pU zusätzlich zur Studie RECOURSE die Studie J003-10040030 (J003) (172 Patienten). Der Einschätzung des pU zur Relevanz der Studie J003 wird maßgeblich aus den folgenden Gründen nicht gefolgt: Es besteht eine hohe Unsicherheit, ob ein ausreichender Anteil an Patienten zu Beginn der Studie zulassungskonform vorbehandelt war. Darüber hinaus waren gemäß Studienprotokoll abhängig von der Neutrophilenzahl Dosisunterbrechungen vorgesehen. In der Fachinformation werden Dosisunterbrechungen erst bei geringeren Neutrophilenzahlen empfohlen. Von den Dosisunterbrechungen konnten in der Studie bis zu 50 % der Patienten im Trifluridin/Tipiracil + BSC-Arm betroffen gewesen sein. Eine

ausführliche Begründung zur Einschätzung der Relevanz der Studie J003 ist Abschnitt 2.7.2.3.2 zu entnehmen.

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossene Studie.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	**Studiendesign**	**Population**	**Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)**	**Studiendauer**	**Ort und Zeitraum der Durchführung**	**Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte[a]**
RECOURSE	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (ECOG-PS ≤ 1) mit mindestens 2 vorhergehenden Standardtherapieregimen und ▪ Tumorprogression nach jedem vorherigen Standardtherapieregime oder ▪ dessen Abbruch vor Tumorprogression wegen inakzeptabler Toxizität	Trifluridin/Tipiracil + BSC (N = 534) Placebo + BSC (N = 266)	Screening: maximal 28 Tage vor Therapiebeginn Behandlungsdauer[b]: bis zum Eintreten von mindestens einem der folgenden Abbruchkriterien: Krankheitsprogression, inakzeptable Toxizität, Beginn einer anderen Anti-Tumor-Behandlung, Rücknahme der Einwilligungserklärung Nachbeobachtungsdauer: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod oder Studienende[c]	101 Studienzentren in Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Irland, Italien, Japan, Österreich, Schweden, Spanien, Tschechische Republik, USA 06/2012–k. A.[d] 1. Datenschnitt: ▪ Gesamtüberleben: 24.01.2014 ▪ weitere Endpunkte: 31.1.2014 2. Datenschnitt: ▪ Gesamtüberleben: 08.10.2014	primär: Gesamtüberleben sekundär: UE

a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.
b: Für die Patienten in der Kontrollgruppe bestand nach der positiven Primäranalyse und nach Entblindung die Möglichkeit des Behandlungswechsels zu Trifluridin/Tipiracil.
c: geplantes Studienende: nach Erreichen der für die Fallzahl geplanten Anzahl der Todesfälle oder 12 Monate nach Einschluss des letzten Patienten (das zuletzt eingetretene Ereignis)
d: Vom pU als abgeschlossen bezeichnet, wobei das Abschlussdatum nicht genannt ist. Im Registereintrag [4] wird 04/2016 als geschätztes Studienende angegeben.
BSC: Best supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; k. A.: keine Angaben; N: Anzahl randomisierter Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 7: Charakterisierung der Interventionen – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Intervention	Vergleich
RECOURSE	▪ Trifluridin/Tipiracil 35 mg/m^2 KOF oral (2-mal täglich) an den Tagen 1–5 und 8–12 jedes 28-Tage-Zyklus ▪ BSC	▪ Placebo 35 mg/m^2 KOF oral (2-mal täglich) an den Tagen 1–5 und 8–12 jedes 28-Tage-Zyklus ▪ BSC
	Dosisreduktion / -unterbrechung gemäß Fachinformation von Trifluridin/Tipiracil [5]	
	Vorbehandlung: ▪ Standardtherapieregime mussten alle folgenden Wirkstoffe enthalten: Fluoropyrimidin, Oxaliplatin, Irinotecan, einen anti-VEGF-monoklonalen Antikörper (Bevacizumab); bei Vorliegen des KRAS-Wildtyps: mindestens einen anti-EGFR-monoklonalen Antikörper (Cetuximab oder Panitumumab) **Begleitbehandlung (BSC):** ▪ hämatologische Unterstützungstherapien (Bluttransfusion, Blutzellen-stimulierende Wirkstoffe) ▪ Antidiarrhoika (beispielsweise Loperamid) ▪ prophylaktische Medikation für Diarrhö ▪ Antiemetika ▪ Antivirale Thymidinkinase-Substrate (beispielsweise Stavudin, Zidivudin, Telbivudin), welche die Wirksamkeit der Intervention beeinflussen können, sollten mit Vorsicht angewendet werden. Ein Wechsel auf einen anderen antiviralen Wirkstoff sollte in Erwägung gezogen werden. **Verbotene Begleitbehandlung:** ▪ palliative Radiotherapie sowie alle medikamentösen Krebstherapien außer der erlaubten Begleitmedikation / BSC	
BSC: Best supportive Care; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; KOF: Körperoberfläche; KRAS: Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor; vs.: versus		

Die Studie RECOURSE ist eine multinationale, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie der Phase III. Verglichen wurde Trifluridin/Tipiracil + BSC mit Placebo + BSC. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem metastasiertem Adenokarzinom des Kolons oder Rektums. Der Mutationsstatus des Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog (KRAS) sollte bestimmt sein. Die Patienten sollten mindestens 2 Standardtherapieregime erhalten haben. Nach jedem vorherigen Standardtherapieregime sollten die Patienten eine Tumorprogression gezeigt haben oder die Therapie wegen inakzeptabler Toxizität vor Tumorprogression abgebrochen haben. Adjuvante Chemotherapie konnte als ein Regime gezählt werden, wenn die Patienten innerhalb von 6 Monaten nach der adjuvanten Chemotherapie einen Rückfall erlitten hatten. Die Standardtherapieregime sollten die Wirkstoffe Fluoropyrimidin, Oxaliplatin und Irinotecan, einen anti-VEGF-monoklonalen Antikörper (Bevacizumab) sowie bei Vorliegen eines KRAS-Wildtyps mindestens einen anti-EGFR-monoklonalen Antikörper (Cetuximab oder Panitumumab) abdecken (eine ausführliche Darstellung der Vorbehandlung der

Studienpopulation ist Tabelle 28 und Tabelle 29 in Anhang C zu entnehmen). Die Patienten sollten zu Studienbeginn einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von ≤ 1 aufweisen. Da keine Patienten mit einem ECOG-PS > 1 eingeschlossen wurden, lassen sich für diese Patienten aus den vorliegenden Daten keine Aussagen ableiten.

Insgesamt wurden 800 Patienten randomisiert und im Verhältnis 2:1 einer Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil + BSC (534 Patienten) oder Placebo + BSC (266 Patienten) zugeteilt. Stratifizierungsfaktoren waren der KRAS-Mutationsstatus (Wildtyp versus Mutation), die Zeit seit Diagnose der ersten Metastase (< 18 Monate versus ≥ 18 Monate) sowie die geografische Region (Asien [Japan] versus Westen [USA, Europa und Australien]).

Die Wirkstoffkombination Trifluridin/Tipiracil wurde in der Studie RECOURSE zulassungskonform eingesetzt (35 mg/m^2 Körperoberfläche 2-mal täglich oral an den Tagen 1 bis 5 und 8 bis 12 jedes 28-Tage-Zyklus). Patienten im Placebo + BSC-Arm bekamen zu den gleichen Zeitpunkten identisch aussehende Tabletten. Zusätzlich erhielten alle Patienten eine unterstützende Begleitbehandlung (BSC). Die Behandlung erfolgte bis zum Eintreten von mindestens einem der folgenden Abbruchkriterien: Krankheitsprogression, inakzeptable Toxizität, Beginn einer anderen Anti-Tumor-Behandlung oder Rücknahme der Einwilligungserklärung.

Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben. Darüber hinaus wurden patientenrelevante Endpunkte zu Nebenwirkungen erhoben. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie RECOURSE nicht untersucht.

Im Rahmen der unterstützenden Begleitbehandlung waren neben palliativer Radiotherapie auch jegliche medikamentösen Krebstherapien ausgeschlossen. Nach Beenden der Studienbehandlung erhielten aber 41,6 % der Patienten des Trifluridin/Tipiracil + BSC-Arms und 42,5 % der Patienten des Placebo + BSC-Arms in der Nachbeobachtungsphase weitere systemische Anti-Tumor-Behandlungen (siehe Tabelle 29 in Anhang C). Es bleibt daher unklar, ob diese im Rahmen von BSC ausgeschlossenen medikamentösen Krebstherapien gegebenenfalls schon während der Studie zur Linderung von Symptomen Bestandteil von BSC hätten sein können. Aus diesem Grund ist die Aussagesicherheit der Studie eingeschränkt (siehe Ende des Abschnitts).

Tabelle 8 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC

Studie **Endpunktkategorie** **Endpunkt**	**Geplante Nachbeobachtung**
RECOURSE	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod oder Studienende[a]
Morbidität	keine patientenrelevanten Endpunkte dieser Kategorie erhoben
gesundheitsbezogene Lebensqualität	wurde in der Studie nicht untersucht
Nebenwirkungen	bis 30 Tage nach Ende der Studienbehandlung

a: geplantes Studienende: nach Erreichen der für die Fallzahl geplanten Anzahl der Todesfälle oder 12 Monate nach Beginn der Studienbehandlung des letzten randomisierten Patienten (das zuletzt eingetretene Ereignis)
BSC: Best supportive Care; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Von den eingeschlossenen Endpunkten wurde lediglich das Gesamtüberleben bis zum Tod oder Studienende erhoben. Das Studienende war für den Zeitpunkt des 571. Todesfalls geplant, welcher am 24.01.2014 eintrat. Für dieses Datum erfolgte der primäre Datenschnitt für das Gesamtüberleben. Zusätzlich liegen für das Gesamtüberleben Ergebnisse eines späteren Datenschnitts (08.10.2014) vor, die gemäß pU im Rahmen des Zulassungsprozesses an die Zulassungsbehörden übermittelt wurden. Vor diesem 2. Datenschnitt hatten 2 Patienten nach Entblindung im Mai 2014 vom Placebo + BSC-Arm in den Trifluridin/Tipiracil + BSC-Arm gewechselt. Für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen war die Beobachtung bis 30 Tage nach Ende der Studienbehandlung oder Beginn einer anderen Krebstherapie geplant. Für diese Endpunkte war das Datum des Datenschnitts der 31.01.2014.

Tabelle 9 und Tabelle 10 zeigen die Charakteristika der Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation (Demografie) – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Alter [Jahre] MW (SD)**	**Geschlecht [w / m] %**	**Region Japan / Australien / Europa / Nordamerika %**	**Ethnizität Kaukasier / Schwarze, Afroamerikaner / Asiaten, Orientale / nicht berichtet %**	**Therapieabbruch n (%)**	**Studienabbruch n (%)**
RECOURSE							
Trifluridin/Tipiracil + BSC	534	62 (10)	39 / 61	33 / 4 / 51 / 12	57 / 1 / 35 / 8	496[b] (93,1)	371 (69,6)[c]
Placebo + BSC	266	62 (11)	38 / 62	33 / 4 / 50 / 13	58 / 2 / 35 / 5	263[b] (99,2)	214 (80,8)[c]

a: Anzahl randomisierter Patienten; Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn die Abweichung relevant ist.
b: hauptsächlicher Abbruchgrund war radiologische Krankheitsprogression (Trifluridin/Tipiracil + BSC: n = 416; Placebo + BSC: n = 222)
c: beinhaltet Todesfälle (Trifluridin/Tipiracil + BSC: n = 367; Placebo + BSC: n = 211)

BSC: Best supportive Care; MW: Mittelwert; m: männlich; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation (Krankheitscharakteristika) – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC

Studie **Gruppe**	**N**[a]	**Zeit zwischen Diagnose der ersten Metastase und Randomisierung [Wochen] MW (SD)**	**ECOG-PS 0 / 1 / 2 n (%)**	**Lokalisation des Primärtumors [Kolon / Rektum] n (%)**	**Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe 1–2 / ≥ 3 n (%)**	**KRAS-Mutationsstatus [Mutation / Wildtyp / unbekannt] n (%)**
RECOURSE						
Trifluridin/Tipiracil + BSC	534	44,1 (29,3)	301 (56,4) / 233 (43,6) / 0 (0)	338 (63,3) / 196 (36,7)	324 (60,7) / 210 (39,3)	274 (51,3) / 260 (48,7) / 0 (0)[b]
Placebo + BSC	266	45,5 (28,3)	147 (55,3) / 119 (44,7) / 0 (0)	161 (60,5) / 105 (39,5)	153 (57,5) / 113 (42,5)	132 (49,6) / 134 (50,4) / 0 (0)[c]

a: Anzahl randomisierter Patienten; Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Spalte gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant
b: Daten basieren auf eCRF; Abweichungen im IWRS für KRAS-Mutationsstatus Mutation / Wildtyp / unbekannt n (%): 272 (50,9) / 262 (49,1) / 0 (0)
c: Daten basieren auf eCRF; Abweichungen im IWRS für KRAS-Mutationsstatus Mutation / Wildtyp / unbekannt n (%): 135 (50,8) / 131 (49,2) / 0 (0)
BSC: Best supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; eCRF: Electronic Case Report Form; IWRS: Interactive Voice/Web Response System; KRAS: Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus

Die Charakterisierungsmerkmale waren zwischen den Behandlungsarmen der Studie RECOURSE ausgewogen. Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Randomisierung im Mittel 62 Jahre alt. Mehr als die Hälfte der Patienten waren Kaukasier. Etwa 39 % der Patienten waren Frauen.

Die metastasierte Erkrankung war zum Zeitpunkt der Randomisierung im Mittel seit etwa 45 Wochen diagnostiziert und bei mehr als der Hälfte der Patienten im Kolon lokalisiert. Zu Studienbeginn wurden in beiden Armen etwa gleich viele Patienten mit KRAS-Wildtyp beziehungsweise KRAS-Mutation eingeschlossen. Zu diesem Zeitpunkt hatte mehr als die Hälfte der Patienten einen ECOG-PS von 0, bei den übrigen Patienten lag der ECOG-PS bei 1. Bei etwa 60 % der Patienten in beiden Behandlungsarmen waren 1 bis 2 Organe von Metastasen betroffen, bei den übrigen Patienten waren 3 oder mehr Organe von Metastasen betroffen.

Für einen Therapieabbruch war eine Krankheitsprogression, diagnostiziert mittels bildgebender Verfahren, sowohl im Trifluridin/Tipiracil + BSC-Arm als auch im Placebo + BSC-Arm der häufigste Grund (> 80 % in beiden Gruppen). Als Grund für einen Studienabbruch wurde in nahezu allen Fällen Tod gezählt; in beiden Studienarmen wurden darüber hinaus jeweils 3 Patienten in der Nachverfolgung verloren. Im Trifluridin/Tipiracil + BSC-Arm hat zusätzlich ein Patient die Einwilligung zurückgezogen.

Obwohl die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil gemäß Zulassung grundsätzlich für alle Tumortypen des Kolorektalkarzinoms infrage kommt [5], wurden in die Studie RECOURSE nur Patienten mit Adenokarzinomen eingeschlossen. Dieser Tumortyp macht jedoch mit über 95 % den überwiegenden Anteil der Kolorektalkarzinome aus [6,7].

Tabelle 11 zeigt die mediane und mittlere Behandlungsdauer der Patienten und die Beobachtungsdauer für einzelne Endpunkte.

Tabelle 11: Angaben zum Verlauf der Studie – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC

Studie **Datenschnitt** **Dauer Studienphase** **Endpunktkategorie**	**Trifluridin/Tipiracil + BSC**	**Placebo + BSC**
RECOURSE		
Datenschnitt 24.01.2014 / 31.01.2014[a]		
Behandlungsdauer [Wochen]		
	N =533	N = 265
Median [Min; Max]	6,7 [0,1; 78]	5,7 [0,1; 63,7]
Mittelwert (SD)	12,7 (12,0)	6,8 (6,1)
Beobachtungsdauer [Wochen[b]]		
	N =534	N = 266
Mortalität: Gesamtüberleben		
Median [Min; Max]	28,0 [1,3; 82,2]	22,1 [1,7; 82,6]
Mittelwert (SD)	30,4 (k. A.)	25,3 (k. A.)
Morbidität	keine patientenrelevanten Endpunkte dieser Kategorie erhoben	
gesundheitsbezogene Lebensqualität	wurde in der Studie nicht untersucht	
Nebenwirkungen	k. A.	
Datenschnitt 08.10.2014[c]	k. A.	

a: Für das Gesamtüberleben war das Datum des 1. Datenschnitts der 24.01.2014. Für alle weiteren patientenrelevanten Endpunkte war das Datum des Datenschnitts der 31.01.2014.
b: eigene Umrechnung aus Monatsangaben
c: Zu diesem Datenschnitt wurde von den patientenrelevanten Endpunkten ausschließlich das Gesamtüberleben ausgewertet.
BSC: Best supportive Care; k. A.: keine Angaben; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus

Zur Behandlungs- und Beobachtungsdauer lagen Angaben zum Datenschnitt vom 24.01.2014 (Gesamtüberleben) beziehungsweise vom 31.01.2014 (alle weiteren patientenrelevanten Endpunkte) vor.

Die Behandlungsdauer unterschied sich zwischen den Studienarmen zwar im Median nur geringfügig (6,7 Wochen im Trifluridin/Tipiracil + BSC-Arm versus 5,7 Wochen im Placebo + BSC-Arm), im Mittel jedoch deutlich (12,7 Wochen versus 6,8 Wochen). Dieses Ergebnismuster ist dadurch zu erklären, dass die Studienbehandlung in den meisten Fällen wegen einer Krankheitsprogression beendet wurde und erst ab Monat 2, als bereits bei etwa 50 % der Patienten eine Krankheitsprogression eingetreten war, ein Unterschied zwischen den Studienarmen in der Zeit bis zur Progression deutlich wird (siehe Abbildung 8 in Anhang A.3).

Die Beobachtungsdauer unterschied sich zwischen den Studienarmen für den Endpunkt Gesamtüberleben sowohl im Median (28,0 Wochen versus 22,1 Wochen) als auch im Mittel (30,4 Wochen versus 25,3 Wochen). Entsprechende Angaben liegen für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen nicht vor. Unter Annahme der geplanten Nachbeobachtungszeit von 30 Tagen für unerwünschte Ereignisse (UE) betrug für die Endpunkte zu Nebenwirkungen die mediane Beobachtungszeit etwa 11 Wochen versus etwa 10 Wochen bei einer mittleren Beobachtungszeit von etwa 17 Wochen versus etwa 11 Wochen.

Tabelle 12 zeigt das Verzerrungspotenzial auf Studienebene.

Tabelle 12: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	**Adäquate Erzeugung der Randomisierungs-sequenz**	**Verdeckung der Gruppenzuteilung**	**Verblindung**		**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial auf Studienebene**
			Patient	**Behandelnde Personen**			
RECOURSE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
BSC: Best supportive Care; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus							

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie RECOURSE als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Zusammenfassende Einschätzung zur Aussagesicherheit

Für die Studie RECOURSE führen mehrere Gründe zu einer Einschränkung der Aussagekraft der Ergebnisse (siehe auch Abschnitt 2.7.2.8.1). Maßgeblicher Grund für diese Einschränkung ist, dass unklar bleibt, ob die im Rahmen der BSC ausgeschlossenen medikamentösen Krebstherapien gegebenenfalls zur Linderung von Symptomen Bestandteil von BSC hätten sein können. Insgesamt können daher maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen abgeleitet werden. Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf der Basis von 2 Studien Belege ableitet.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.2.4.3):

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
- Morbidität
  - keine patientenrelevanten Endpunkte dieser Kategorie erhoben
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - wurde in der eingeschlossenen Studie nicht untersucht
- Nebenwirkungen
  - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)
  - schwere UE (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)
  - Abbruch wegen UE
  - gegebenenfalls weitere spezifische UE

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte herangezogen hat (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Die vom pU vorgelegten Endpunkte zu Nebenwirkungen umfassen auch Ereignisse, die auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind. Zwar sollte Krankheitsprogression selbst gemäß Studienprotokoll nicht als UE-Term berichtet werden. Bei Vorliegen von Anzeichen, Symptomen und Komplikationen der Krankheitsprogression sollten diese jedoch als UE beziehungsweise SUE berichtet und dazu angegeben werden, ob sie eine Verbindung zur Krankheitsprogression aufwiesen.

Tabelle 13 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung standen.

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	**Endpunkte**					
	Gesamtüberleben	**Morbidität**	**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**	**SUE (klinische Progression und Nebenwirkungen)**	**Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (inklusive klinischer Progression)**	**Abbruch wegen UE**
RECOURSE	ja	nein[a]	nein[b]	ja	ja	ja

a: keine patientenrelevanten Endpunkte dieser Kategorie erhoben
b: wurde in der Studie nicht untersucht
BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 14 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die relevanten Endpunkte.

Tabelle 14: Verzerrungspotenzial auf Studien- und Endpunktebene – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC

Studie		**Endpunkte**					
	Studienebene	**Gesamtüberleben**	**Morbidität**	**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**	**SUE (klinische Progression und Nebenwirkungen)**	**Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3) (inklusive klinischer Progression)**	**Abbruch wegen UE**
RECOURSE	N	N	–[a]	–[b]	H[c]	H[c]	–[d]

a: keine patientenrelevanten Endpunkte dieser Kategorie erhoben
b: wurde in der Studie nicht untersucht
c: wegen potenziell informativer Zensierung; siehe Abschnitt 2.7.2.4.2
d: wegen des hohen Anteils von nicht zwingend patientenrelevanten Ereignissen beziehungsweise mangels Überlebenszeitanalyse keine verwertbaren Daten vorhanden; siehe Abschnitt 2.7.2.4.3
BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; H: hoch; N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Das Verzerrungspotenzial wurde für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Für die Endpunkte SUE (klinische Progression und Nebenwirkungen) und schwere UE (inklusive klinischer Progression) wurde das Verzerrungspotenzial wegen potenziell informativer Zensierung als hoch eingestuft. Die für den Endpunkt Abbruch wegen UE (inklusive Progression) vorliegenden Daten sind nicht verwertbar wegen des hohen Anteils von Ereignissen, die auf einer Mischung aus klinischer und nicht zwingend symptomatischer radiologischer Progression basieren und somit in der Gesamtheit nicht zwingend patientenrelevant sind. Für die Auswertung ohne Progression liegt keine Überlebens-zeitanalyse vor (siehe Abschnitt 2.4.3). Daher entfällt für den Endpunkt Abbruch wegen UE eine Einschätzung des Verzerrungspotenzials. Diese Einschätzungen weichen von denen des pU ab, der für alle Endpunkte zu Nebenwirkungen das Verzerrungspotenzial als niedrig einstuft.

Eine ausführliche Begründung zur Einschätzung des Verzerrungspotenzials befindet sich in Abschnitt 2.7.2.4.2.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 15 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Trifluridin/Tipiracil + BSC mit Placebo + BSC bei Patienten mit mKRK zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Die vorliegenden Kaplan-Meier-Kurven zu den eingeschlossenen Endpunkten sind in Anhang A.1 und Anhang A.2 dargestellt.

Tabelle 15: Ergebnisse (Gesamtüberleben, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC

Studie **Endpunktkategorie**	**Trifluridin/Tipiracil + BSC**		**Placebo + BSC**		**Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC**
Endpunkt **Datenschnitt**[a]	**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**[b]
RECOURSE					
Mortalität					
Gesamtüberleben					
24.01.2014	534	7,1 [6,5; 7,8] 364 (68,2)	266	5,3 [4,6; 6,0] 210 (78,9)	0,68 [0,58; 0,81]; < 0,001
08.10.2014	534	7,2 [6,6; 7,8] 463 (86,7)	266	5,5 [4,6; 5,9] 249 (93,6)	0,69 [0,59; 0,81]; < 0,001
Morbidität	keine patientenrelevanten Endpunkte dieser Kategorie erhoben				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	wurde in der Studie nicht untersucht				
Nebenwirkungen					
UE (ergänzend dargestellt, inklusive klinischer Progression)	533	0,2 [0,2; 0,3] 524 (98,3)	265	0,4 [0,3; 0,4] 247 (93,2)	–
SUE (klinische Progression und Nebenwirkungen)	533	n. e. [8,7; n. e.] 158 (29,6)	265	5,4 [3,7; n. e.] 89 (33,6)	0,70 [0,53; 0,91]; 0,008
schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)[c]	533	1,6 [1,3; 1,8] 370 (69,4)	265	2,5 [2,0; 3,3] 137 (51,7)	1,44 [1,18; 1,77]; < 0,001
Abbruch wegen UE (inklusive Progression)	keine interpretierbaren Daten[d]				
Abbruch wegen UE (ohne Progression)	533	k. A. 19 (3,6[e])	265	k. A. 4 (1,5[e])	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Ergebnisse (Gesamtüberleben, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC (Fortsetzung)

a: Für das Gesamtüberleben hat der pU Ergebnisse zu den Datenschnitten vom 24.01.2014 und vom 08.10.2014 vorgelegt; für alle anderen patientenrelevanten Endpunkte liegen die Ergebnisse nur für den Datenschnitt vom 31.01.2014 vor.
b: HR und 95 %-KI aus Cox-Modell; p-Wert aus Log-Rank-Test; jeweils adjustiert bezüglich KRAS-Mutationsstatus (Wildtyp vs. Mutation), Zeit seit Diagnose der ersten Metastase (< 18 Monate vs. ≥ 18 Monate) und geografischer Region (Asien vs. Westen) aus IWRS/IVRS
c: inklusive klinischer Progression, trotzdem als Nebenwirkungen interpretierbar (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3)
d: wegen der überwiegenden Anteile in dieser Operationalisierung der Abbrüche, die nicht auf UE, sondern auf einer Mischung klinischer und nicht zwingend symptomatischer radiologischer Progression basieren
e: eigene Berechnung

BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; IWRS/IVRS: Interactive Voice/Web Response System; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; KRAS: Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. e.: nicht erreicht; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Für die Bewertung von Trifluridin/Tipiracil in der Behandlung von mKRK liegt eine relevante Studie vor. Durch die reduzierte Aussagesicherheit (siehe auch Abschnitte 2.3.2 und 2.7.2.8.1) können maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Mortalität

Gesamtüberleben

Die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil + BSC ergab zu beiden Datenschnitten jeweils eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Placebo + BSC. Für den maßgeblichen 2. Datenschnitt zum 08.10.2014 zeigten sich in den Subgruppenanalysen zusätzlich Hinweise auf Effektmodifikationen durch die Merkmale Alter und KRAS-Mutationsstatus (siehe Abschnitt 2.4.4). Aus diesem Grund wurde eine separate Interpretation der Ergebnisse nach Subgruppen durchgeführt. Daraus ergibt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben für Patienten mit KRAS-Wildtyp und KRAS-Mutation jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC, wobei das Ausmaß des Zusatznutzens für beide Patientengruppen separat abgeleitet wird (siehe Abschnitt 2.5.1).

Dies weicht von der Bewertung des pU ab, der für die Gesamtpopulation einen Beleg für einen Zusatznutzen beansprucht.

Morbidität

In der Studie RECOURSE wurden keine patientenrelevanten Endpunkte der Kategorie Morbidität (Symptomatik) erhoben. Daraus ergibt sich für die Morbidität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Bewertung des pU ab, der in der Kategorie schwerwiegende beziehungsweise schwere Symptome für die Endpunkte progressionsfreies Überleben (PFS), Tumorbewertung (Krankheitskontrollrate), Zeit bis zum Therapieversagen und Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥ 2 jeweils für die Gesamtpopulation einen Beleg für einen Zusatznutzen beansprucht.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie RECOURSE wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht untersucht. Daraus ergibt sich für die gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Der pU erwähnt im Dossier die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei der Ableitung eines Zusatznutzens nicht.

Nebenwirkungen

Für alle relevanten Endpunkte zu Nebenwirkungen – mit Ausnahme von Abbrüchen wegen UE (siehe unten) – legte der pU ausschließlich Auswertungen vor, die auch Ereignisse umfassen, die gemäß Einschätzung der Prüfärzte auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind. Auf Endpunktebene erfolgte daher auf Basis der zugrunde liegenden Einzelereignisse eine Einschätzung, inwieweit diese Effekte als Nebenwirkungen interpretiert werden können oder auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind.

SUE (klinische Progression und Nebenwirkungen)

Die vom pU für den Endpunkt SUE vorgelegten Daten sind nicht ausschließlich als Nebenwirkungen interpretierbar, da auch Ereignisse, für die vom Prüfarzt eine Verbindung mit klinischer Progression angegeben wurde, erfasst wurden (siehe auch Abschnitt 2.7.2.4.3). Der Endpunkt wird daher als Mischung aus klinischer Progression und Nebenwirkungen interpretiert.

Für den Endpunkt SUE (klinische Progression und Nebenwirkungen) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Trifluridin/Tipiracil + BSC. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC.

Dies weicht von der Bewertung des pU ab, der einen Hinweis auf einen geringeren Schaden beansprucht.

Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3; inklusive klinischer Progression)

Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3; inklusive klinischer Progression) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Trifluridin/Tipiracil + BSC. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Trifluridin/ Tipiracil + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC.

Dies weicht von der Bewertung des pU ab, der einen Hinweis auf einen höheren Schaden ableitet.

Obwohl auch in die Auswertung der schweren UE Ereignisse eingegangen sind, für die vom Prüfarzt eine Verbindung mit klinischer Progression angegeben wurde, wird die Interpretierbarkeit der Ergebnisse als Nebenwirkungen für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3; inklusive klinischer Progression) nicht infrage gestellt. Der Grund hierfür ist, dass der Unterschied der Gesamtraten schwerer UE zwischen den Studienarmen (Trifluridin/Tipiracil + BSC: 69,4 %; Placebo + BSC: 51,7 %) deutlich größer ist als die unterschiedlichen Raten an Ereignissen, für die vom Prüfarzt eine Verbindung mit klinischer Progression angegeben wurde (Trifluridin/Tipiracil + BSC: 6,7 %; Placebo + BSC: 11,7 %) und zudem gegenläufig ist. Somit ist der Unterschied zwischen den Studienarmen für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3; inklusive klinischer Progression) hauptsächlich auf Nebenwirkungen zurückzuführen (siehe auch Abschnitt 2.7.2.4.3).

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE hat der pU keine verwertbaren Daten vorgelegt. Es ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC; ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Bewertung des pU ab, der einen Beleg für einen geringeren Schaden ableitet.

Die vom pU für den Endpunkt Abbruch wegen UE vorgelegten Daten sind aus den nachfolgend beschriebenen Gründen nicht verwertbar.

In Modul 4 A berichtet der pU Ergebnisse aus einer Überlebenszeitanalyse, in der der überwiegende Anteil an Abbrüchen nicht durch Nebenwirkungen, sondern durch eine Mischung klinischer und nicht zwingend symptomatischer radiologischer Progression bedingt ist (siehe Tabelle 27 in Anhang B). Wegen des hohen Anteils dieser Abbruchgründe sind die Ergebnisse dieser Auswertung nicht verwertbar.

Dem Studienbericht ist für beide Studienarme jeweils die Anzahl an Patienten mit Abbruch wegen UE ohne Progression zu entnehmen. Auswertungen basierend auf diesen Angaben sind aufgrund der zwischen den Studienarmen unterschiedlichen Beobachtungsdauern nicht adäquat. Die zur Interpretation der Abbrüche wegen UE ohne Progression benötigte Überlebenszeitanalyse wurde vom pU nicht vorgelegt.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden folgende Subgruppenmerkmale als relevant betrachtet (siehe auch Abschnitt 2.7.2.4.3):

- Geschlecht (Männer / Frauen)
- Alter (< 65 / ≥ 65 Jahre)
- KRAS-Mutationsstatus (Wildtyp / Mutation)
- Region (Asien / Westen)
- Lokalisation des Primärtumors (Kolon / Rektum)
- Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe (1-2 / ≥ 3)
- Anzahl der vorherigen Therapieregime (2 / 3 / ≥ 4)

Daten im Studienbericht zur Vorbehandlung der Patienten mit KRAS-Wildtyp und mit KRAS-Mutation zeigen, dass die Subgruppenmerkmale KRAS-Mutationsstatus und Anzahl der vorherigen Therapieregime nicht unabhängig voneinander sind: Im Vergleich zum Vorliegen einer KRAS-Mutation resultiert das Vorliegen des KRAS-Wildtyps in einer höheren Anzahl vorheriger Therapieregime. Daher kann auf Endpunktebene bei Effektmodifikationen durch beide Subgruppenmerkmale nicht ausgeschlossen werden, dass die Effektmodifikation durch den KRAS-Mutationsstatus die Effektmodifikation durch die Anzahl der vorherigen Therapieregime bedingt. Deshalb wird in diesem Fall nur die Effektmodifikation durch den KRAS-Mutationsstatus betrachtet und dargestellt.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegen zum 1. Datenschnitt (24.01.2014) zu allen oben aufgeführten Merkmalen Subgruppenanalysen vor. Zum 2. Datenschnitt (08.10.2014) liegen lediglich Subgruppenanalysen für die Merkmale Geschlecht, Alter, KRAS-Mutationsstatus und Region vor. Da zum 2. Datenschnitt für die Merkmale Lokalisation des Primärtumors, Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe und Anzahl der vorherigen Therapieregime keine Subgruppenanalysen zur Verfügung stehen, ist unbekannt, ob zu diesem Datenschnitt Effektmodifikationen durch diese Merkmale vorliegen.

Für die Endpunkte in der Kategorie Nebenwirkungen mit interpretierbaren Daten (SUE, schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3), liegen ausschließlich zu den Merkmalen Geschlecht, Alter, KRAS-Mutationsstatus und Region geeignete Subgruppenanalysen zum Datenschnitt 31.01.2014 vor. Für die übrigen Merkmale ist daher unbekannt, ob für diese Endpunkte Effektmodifikationen bestehen.

Nachfolgend werden für den Endpunkt Gesamtüberleben nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen es mindestens einen Hinweis auf eine Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal gibt. Für Endpunkte zu Nebenwirkungen werden wegen der erhöhten Unsicherheit durch potenziell informative Zensierungen nur Ergebnisse dargestellt, bei denen ein Beleg für eine Effektmodifikation vorliegt (siehe Abschnitt 2.7.2.2).

Voraussetzung für einen Beleg für eine Effektmodifikation ist eine statistisch signifikante Interaktion mit einem p-Wert < 0,05. Ein p-Wert ≥ 0,05 und < 0,2 liefert einen Hinweis auf eine Effektmodifikation. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Tabelle 16 fasst die Subgruppenanalysen zum Vergleich von Trifluridin/Tipiracil + BSC mit Placebo + BSC bei Patienten mit mKRK zusammen. Die Daten aus dem Dossier wurden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 16: Subgruppen (Gesamtüberleben; Datenschnitt: 24.01.2014) – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC

Studie **Endpunkt** **Datenschnitt** **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][a]**	**p-Wert[a]**
RECOURSE						
Gesamtüberleben						
Datenschnitt 24.01.2014						
KRAS-Mutationsstatus						
Wildtyp	262	8,0 [6,9; 9,2] 173 (66,0)	131	5,7 [4,5; 6,6] 107 (81,7)	0,58 [0,45; 0,74]	< 0,001
Mutation	272	6,5 [5,6; 7,1] 191 (70,2)	135	4,9 [4,2; 6,1] 103 (76,3)	0,80 [0,63; 1,02]	0,071
					Interaktion:	0,069[b]
Datenschnitt 08.10.2014						
Alter						
< 65 Jahre	300	7,2 [6,5; 8,0] k. A.	148	5,6 [4,9; 6,5] k. A.	0,76 [0,62; 0,94]	0,012
≥ 65 Jahre	234	7,1 [6,3; 8,0] k. A.	118	4,5 [3,9; 6,0] k. A.	0,60 [0,48; 0,77]	< 0,001
					Interaktion:	0,141[b]
KRAS-Mutationsstatus						
Wildtyp	262	8,0 [7,2; 9,3] k. A.	131	5,6 [4,5; 6,5] k. A.	0,60 [0,48; 0,75]	< 0,001
Mutation	272	6,5 [5,6; 7,1] k. A.	135	4,9 [4,2; 6,1] k. A.	0,78 [0,63; 0,98]	0,029
					Interaktion:	0,101[b]

a:HR und 95 %-KI aus Cox-Modell; p-Wert aus Log-Rank-Test; beim Datenschnitt zum 24.01.2014 jeweils adjustiert bezüglich KRAS-Mutationsstatus (Wildtyp vs. mutiert), Zeit seit Diagnose der ersten Metastase (< 18 Monate vs. ≥ 18 Monate) und geografischer Region (Asien vs. Westen) aus IWRS/IVRS; die Adjustierung erfolgte vermutlich auch beim Datenschnitt zum 08.10.2014
b: eigene Berechnung, Q-Test

BSC: Best supportive Care; HR: Hazard Ratio; IWRS/IVRS: Interactive Voice/Web Response System; KI: Konfidenzintervall; KRAS: Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liegen Hinweise auf Effektmodifikationen durch die Subgruppenmerkmale Alter und KRAS-Mutationsstatus vor. Ein Hinweis auf Effektmodifikation durch den KRAS-Mutationsstatus liegt für beide Datenschnitte vor, darüber hinaus war der KRAS-Mutationsstatus Stratifizierungsfaktor bei der Randomisierung. Die Effektmodifikation durch das Merkmal Alter zeigt sich nur zum 2. Datenschnitt (08.10.2014), das Alter war außerdem kein Stratifizierungsfaktor. Insgesamt wird die Effektmodifikation durch den KRAS-Mutationsstatus als robuster eingeschätzt, daher wird für die Ableitung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens nur das Merkmal KRAS-Mutationsstatus weiter betrachtet. Hierbei werden die Ergebnisse des 2. Datenschnitts (08.10.2014) herangezogen, da sie als aussagekräftiger beurteilt werden.

Da für das Merkmal KRAS-Mutationsstatus lediglich ein Hinweis auf eine Effektmodifikation vorliegt, wurde neben dem Ergebnis in der jeweiligen Subgruppe auch das Ergebnis der Gesamtpopulation bei der Interpretation berücksichtigt.

Für die Subgruppen mit KRAS-Wildtyp und KRAS-Mutation liegt jeweils – wie auch für die Gesamtpopulation – ein statistisch signifikantes Ergebnis vor. Daraus ergibt sich für diese Patientengruppen ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC, wobei das Ausmaß des Zusatznutzens für diese Patientengruppen separat abgeleitet wird (siehe Abschnitt 2.5.1).

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der in Modul 4 A für das Gesamtüberleben ausschließlich die Subgruppenanalysen zum 1. Datenschnitt (24.01.2014) betrachtet und auf dieser Basis keinen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal Alter identifiziert. Zum Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Subgruppenmerkmal KRAS-Mutationsstatus führt der pU aus, dass die geschätzten Effekte beider Subgruppen in die gleiche Richtung zeigen, was auf einen Vorteil im Gesamtüberleben unter einer Trifluridin/Tipiracil + BSC-Behandlung im Vergleich zu Placebo + BSC für beide Subgruppen hindeute. Daher berücksichtigt der pU diese Interaktion in der Ableitung des Zusatznutzens nicht weiter und zieht stattdessen die Gesamtpopulation heran. Dieser Argumentation und dem resultierenden Vorgehen des pU wird nicht gefolgt. Bei gleicher Effektrichtung in den Subgruppen ist ein zwischen den Subgruppen unterschiedliches Ausmaß des Zusatznutzens möglich. Eine Interpretation der Ergebnisse getrennt nach Subgruppe ist daher erforderlich.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich außerdem zum 1. Datenschnitt (24.01.2014) ein Hinweis auf Effektmodifikation durch die Anzahl der vorherigen Therapieregime. Dieser Hinweis auf Effektmodifikation konnte, wie oben beschrieben, durch den Hinweis auf Effektmodifikation für das Merkmal KRAS-Mutationsstatus bedingt sein. Daher wurde der Hinweis auf eine Effektmodifikation für das Merkmal Anzahl der vorherigen Therapieregime nicht weiter betrachtet und nicht dargestellt.

Nebenwirkungen

Für die Endpunkte zu Nebenwirkungen lagen keine Belege für eine Effektmodifikation durch die betrachteten Subgruppenmerkmale vor.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Im Folgenden wird die Herleitung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene dargestellt. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [8].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Die in Abschnitt 2.4 präsentierte Datenlage ergibt für Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC folgende Bewertung:

- für das Gesamtüberleben einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen,
- für SUE (klinische Progression und Nebenwirkungen) einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen,
- für schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3; inklusive klinischer Progression) einen Anhaltspunkt für einen höheren Schaden.

Ausgehend von diesen Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktniveau eingeschätzt (siehe Tabelle 17).

Tabelle 17: 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	7,2 vs. 5,5 Monate 0,69 [0,59; 0,81] p < 0,001	
KRAS-Mutationsstatus		
Wildtyp	8,0 vs. 5,6 Monate 0,60 [0,48; 0,75] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: Mortalität $KI_o < 0,85$ Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Mutation	6,5 vs. 4,9 Monate 0,78 [0,63; 0,98] p = 0,029 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: Mortalität $0,95 \leq KI_o < 1,00$ Zusatznutzen, Ausmaß: gering
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 Nebenwirkungen $0,90 \leq KI_o < 1,00$ 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 $0,75 \leq KI_o < 0,90$ höherer Schaden; Ausmaß: nicht quantifizierbar, mindestens beträchtlich[e]
Abbruch wegen UE	keine verwertbaren Daten	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

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

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 18 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC

Positive Effekte	**Negative Effekte**
Mortalität ▪ Gesamtüberleben ▫ KRAS-Mutationsstatus: Wildtyp Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich ▫ KRAS-Mutationsstatus: Mutation Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering schwerwiegende / schwere Symptome und Nebenwirkungen ▪ SUE (klinische Progression und Nebenwirkungen): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ 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; KRAS: Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog; 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 den KRAS-Mutationsstatus zeigen, wird die Gesamtaussage zum Zusatznutzen getrennt für Patienten mit KRAS-Wildtyp und KRAS-Mutation abgeleitet.

Bei der Abwägung wird außerdem berücksichtigt, dass in der eingeschlossenen Studie die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht untersucht wurde. Die Einbeziehung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist insbesondere in der palliativen Therapiesituation entscheidend, wenn eine reduzierte gesundheitsbezogene Lebensqualität in Anbetracht des Nebenwirkungsprofils nicht auszuschließen ist. Für Trifluridin/Tipiracil + BSC zeigte sich ein auffälliges Nebenwirkungsprofil (siehe Tabelle 23, Tabelle 24 und Tabelle 25 in Anhang B). So traten beispielsweise schwere UE und SUE in der Systemorganklasse (SOC) „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (hauptsächlich bedingt durch Anämie und [febrile] Neutropenie) unter Trifluridin/Tipiracil + BSC häufiger auf als im Vergleichsarm.

Patienten mit KRAS-Wildtyp

Für Patienten mit KRAS-Wildtyp liegt auf der Seite der positiven Effekte in der Kategorie Mortalität ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß erheblich vor. Darüber hinaus 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 Mortalitätsvorteil und der Vorteil bei den SUE (klinische Progression und Nebenwirkungen) durch den höheren Schaden bei schweren UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 eingeschränkt. Darüber hinaus sind negative Effekte auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht auszuschließen.

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit KRAS-Wildtyp einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Patienten mit KRAS-Mutation

Auf der Seite der positiven Effekte liegt in der Kategorie Mortalität für Patienten mit KRAS-Mutation ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß gering vor. Wie bei den Patienten mit KRAS-Wildtyp liegt darüber hinaus 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 KRAS-Mutation der geringe Mortalitätsvorteil und der ebenfalls geringe Vorteil bei den SUE (klinische Progression und Nebenwirkungen) durch den mindestens beträchtlichen höheren Schaden bei schweren UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 infrage gestellt. Hinzu kommt, dass negative Effekte auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht ausgeschlossen werden können.

Zusammenfassend ist für Patienten mit KRAS-Mutation der Zusatznutzen von Trifluridin/ Tipiracil im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Tabelle 19 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Trifluridin/Tipiracil im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 19: 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]	KRAS-Wildtyp	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
		KRAS-Mutation	Zusatznutzen nicht belegt

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; KRAS: Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog; mKRK: metastasiertes Kolorektalkarzinom; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

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

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

TPU-TAS-102-301 (RECOURSE)

Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, Yoshino T, Garcia-Carbonero R, Mizunuma N et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2015; 372(20): 1909-1919.

Taiho Oncology. 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; addendum to clinical study report [unveröffentlicht]. 2016.

Taiho Oncology. 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; clinical study report [unveröffentlicht]. 2014.

Taiho Oncology. 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.

Taiho Oncology. Randomized, 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 [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000109-66.

Taiho Oncology. Study of TAS-102 in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapies (RECOURSE) [online]. In: ClinicalTrials.gov. 21.12.2015 [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01607957.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

Da für die vorliegende Nutzenbewertung die Studie RECOURSE relevant ist, nicht jedoch die zusätzlich vom pU eingeschlossene Studie J003, bezieht sich die nachfolgende Kommentierung – sofern nicht anders angegeben – auf die Studie RECOURSE.

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt im vorliegenden Anwendungsgebiet BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie. Unter BSC ist die Therapie zu verstehen, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Damit schließt sich der pU der Festlegung des G-BA an. Diesem Vorgehen wird gefolgt.

2.7.2 Kommentar zur Darstellung von Nutzen und Zusatznutzen (Modul 4 A)

2.7.2.1 Fragestellung / Einschlusskriterien

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studienauswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Die Fragestellung des pU ist die Bewertung des Zusatznutzens von Trifluridin/Tipiracil im Vergleich zu BSC bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit mKRK, die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Wirkstoffe.

Die vom pU in den Einschlusskriterien aufgeführten Endpunkte orientieren sich an den vom pU eingeschlossenen Studien. Durch das Vorgehen des pU bleiben potenziell Studien unberücksichtigt, in denen ausschließlich abweichende, aber ebenfalls patientenrelevante Endpunkte – insbesondere in den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität – berichtet werden. Dem Vorgehen des pU wird daher nicht gefolgt.

Dies bleibt jedoch für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenz, da der pU aufgrund seiner Einschlusskriterien in der Kategorie Endpunkte keine Studie ausgeschlossen hat.

Für einige der vom pU aufgeführten Endpunkte ergibt sich die Patientenrelevanz nicht unmittelbar. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der patientenrelevanten Endpunkte ist unter Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Nutzenbewertung zu finden.

2.7.2.2 Methodik zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie zur Informationssynthese und -analyse

Die Angaben des pU zur Methodik für die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise sowie für die Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.4, 4.2.5) des Dossiers.

Verzerrungsaspekte

Die Angaben des pU zum Vorgehen bei der Bewertung von Verzerrungsaspekten befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.4) des Dossiers.

Der pU beschreibt in diesem Abschnitt die Methodik zur endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Bewertung der Verzerrungsaspekte für RCTs. Er bezieht sich für die Analyse des Verzerrungspotenzials auf die vorgegebenen Kriterien der Bewertungsbögen zur Einschätzung der Verzerrungsaspekte. Dieser Methodik wird gefolgt.

Studiendesign / Patientencharakteristika / Endpunkte

Die Angaben des pU zur Darstellung von Studiendesign und Patientencharakteristika sowie zur Auswahl der Endpunkte für die Bewertung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.1, 4.2.5.2) des Dossiers.

Studiendesign

Der pU gibt an, alle aus seiner Sicht relevanten Studien gemäß den Anforderungen des CONSORT-Statements (Items 2b bis 14, einschließlich Patientenflussdiagramm) darzustellen. Das Vorgehen des pU ist hinreichend beschrieben.

Patientencharakteristika

Der pU beschreibt die Patienten in den von ihm eingeschlossenen Studien anhand folgender demografischer und krankheitsspezifischer Daten zu Studienbeginn: Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, geografische Region, ECOG-PS, KRAS-Mutationsstatus, Zeit seit Diagnose der ersten Metastase, Anzahl vorhergehender systemischer antitumoraler Behandlungen, Lokalisation des Primärtumors, Histologie sowie Anzahl Metastasen (in Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.2.1, als Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe aufgeführt).

Die vom pU aufgeführten Patientencharakteristika gewährleisten eine adäquate Beschreibung der Studienpopulation. Das Charakteristikum Histologie wird in der vorliegenden Bewertung nicht dargestellt, da in der eingeschlossenen Studie RECOURSE bei allen Patienten ein Adenokarzinom vorlag.

Endpunkte

Der pU beschreibt die von ihm betrachteten Endpunkte und legt dar, weshalb sie aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Die abschließende Auswahl der für die Bewertung relevanten

Endpunkte erfolgt unter Berücksichtigung von Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung. Die Auswahl und die sich für die Nutzenbewertung ergebenden Konsequenzen werden in Abschnitt 2.7.2.4.3 dargestellt.

Statistische Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche)

Die Angaben des pU zur statistischen Methodik (Meta-Analysen, Sensitivitätsanalysen, Subgruppen / Effektmodifikatoren, indirekte Vergleiche) befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.5.3 bis 4.2.5.6) des Dossiers. In Modul 4 A (Abschnitt 4.2.5.2) beschreibt er seine Methodik der Überlebenszeitanalysen für die von ihm berichteten Endpunkte. Im Folgenden wird nur die für die Nutzenbewertung relevante statistische Methodik kommentiert.

Meta-Analysen

Die im Dossier präsentierten Meta-Analysen sind für die Nutzenbewertung nicht relevant. Daher wird die zugehörige Methodik nicht kommentiert.

Sensitivitätsanalysen

Das Dossier enthält in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.5.4) Angaben zu der für Sensitivitätsanalysen eingesetzten Methodik und dazu, für welche Faktoren Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse durchgeführt wurden. Dieser Methodik wird gefolgt; die Auswahl der Faktoren ist nachvollziehbar.

Subgruppen / Effektmodifikatoren

Das Dossier enthält in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.5.5) Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, das heißt zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal, eingesetzt wurde. Diese Methodik wurde hinreichend genau beschrieben und begründet. Ihr wird weitestgehend gefolgt.

Der pU hat für seine Nutzenbewertung 2 Studien als relevant eingestuft und für den Endpunkt Gesamtüberleben lediglich Ergebnisse aus Interaktionstests auf metaanalytischer Ebene vorgelegt. Da in der vorliegenden Dossierbewertung nur die Studie RECOURSE als relevant eingestuft wird, wurden nachträglich bezüglich der interessierenden Subgruppenmerkmale Interaktionstests (Q-Tests) für die Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus dieser Studie durchgeführt.

Im Falle der Endpunkte zu Nebenwirkungen können die für die Gesamtpopulation unterschiedlichen Behandlungs- und damit Beobachtungszeiten und die potenziell informativen Zensierungen durch Krankheitsprogression für die Subgruppen unterschiedlich ausgeprägt sein (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2). Diese Unterschiede können das Ergebnis des Interaktionstests maßgeblich beeinflussen. Deshalb werden für Endpunkte zu Nebenwirkungen ausschließlich Effektmodifikatoren berücksichtigt, für die ein Beleg für eine Interaktion vorliegt.

Der pU beschreibt, dass er im Falle von gleichgerichteten Subgruppeneffekten keine nach Subgruppeneffekten getrennte Nutzenaussage vornehme. Diesem Vorgehen wird nicht gefolgt. Es können gleichgerichtete Subgruppeneffekte vorliegen, die sich gleichzeitig quantitativ so unterscheiden, dass dies beispielsweise in verschiedenen Ausmaßen resultieren kann. Daher wird in der vorliegenden Dossierbewertung in Situationen mit gleichgerichteten Subgruppeneffekten geprüft, ob eine nach Subgruppen getrennte oder gemeinsame Ableitung des Zusatznutzens erfolgt.

Die Kommentierung der vom pU vorgelegten Subgruppenanalysen einschließlich der berücksichtigten potenziellen Effektmodifikatoren erfolgt in Abschnitt 2.7.2.4.3.

Indirekte Vergleiche

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

2.7.2.3 Methodik und Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Kommentierung der Methodik und der Ergebnisse der Informationsbeschaffung wird nachfolgend in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.2.3.1 Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Studienliste des pU unvollständig ist.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgenden Grund:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategien in den Datenbanken MEDLINE, Embase sowie CENTRAL in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden. Der pU hat die Suche nach der Indikation mit Begriffen zu „*metastatic*“ (beispielsweise MEDLINE-Suchstrategie, Modul 4 A, Abschnitt A1, Zeile 6) stark eingeschränkt. Ein Abgleich mit eingeschlossenen Referenzen aus systematischen Übersichten [9,10] zum mKRK zeigt, dass es notwendig

gewesen wäre, noch weitere Begriffe wie „*advanced*“ oder „*recurrent*“ zu verwenden oder hier besser ganz auf eine Einschränkung zu verzichten.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat folgende Gründe:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategien in ICTRP Search Portal sowie EU Clinical Trials Register in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurden.

Der pU verwendet im ICTRP Search Portal die Advanced Search, die häufig keine ausreichende Sensitivität aufweist [11,12]. Durch diese Einschränkungen wird unter anderem der Registereintrag JPRN-JapicCTI-090880 zur vom pU eingeschlossenen Studie J003 nicht gefunden.

Weiter berücksichtigt der pU keine ausreichende Variation von Suchbegriffen für die Indikation [12]. Dadurch ist nicht sichergestellt, dass alle Studien im Anwendungsgebiet gefunden werden, die von potenzieller Relevanz für Nutzenbewertungen sind. Beispielsweise wird ein Registereintrag (NCT01584830) zu einer Studie zur gleichen Indikation nicht gefunden. Diese Studie ist für die vorliegende Nutzenbewertung zwar nicht relevant, sie wurde aber in einer vorangegangenen Dossierbewertung [13] zur gleichen Indikation eingeschlossen.

Zudem hat der pU für die Suche im EU Clinical Trials Register zusammengesetzte Suchbegriffe ohne Klammer dargestellt, die in dieser Form nicht von den Suchfunktionalitäten des Studienregisters unterstützt werden. Durch dieses Vorgehen wird unter anderem ein Registereintrag (EudraCT 2015-004544-18) zu einer potenziell relevanten Studie des pU, in der die Intervention Trifluridin/Tipiracil umfasst und die Indikation mKRK ist, nicht gefunden.

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt.

Durch diese Überprüfung wurde über einen japanischen Registereintrag [3] eine Studie identifiziert, die in Modul 4 A nicht erwähnt wird und zu der keine weiteren Informationen vorliegen. Angaben im Registereintrag sowie im European public Assessment Report (EPAR)

[14] legen jedoch nahe, dass es sich um eine Substudie zu den in den japanischen Zentren der Studie RECOURSE eingeschlossenen Patienten handelt. Um die diesbezüglich bestehende Restunsicherheit auszuräumen, bedarf es weiterer Informationen des pU.

2.7.2.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Der Studienpool des pU enthält die beiden RCTs RECOURSE und J003, in denen erwachsene Patienten mit mKRK mit Trifluridin/Tipiracil + BSC oder mit Placebo + BSC behandelt wurden. Der Einschätzung des pU zur Relevanz der Studie RECOURSE für die vorliegende Nutzenbewertung wird gefolgt. Der Einschätzung des pU zur Relevanz der Studie J003 für die vorliegende Nutzenbewertung wird hingegen aus folgenden Gründen nicht gefolgt.

Vorbehandlung

Es besteht eine hohe Unsicherheit, ob in der Studie J003 ein ausreichender Anteil an Patienten zu Beginn der Studienbehandlung zulassungskonform vorbehandelt war: Gemäß der Fachinformation von Trifluridin/Tipiracil [5] sollen die Patienten mit Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen vorbehandelt sein, sofern sie für den jeweiligen Patienten geeignet sind. In der Studie J003 wurden im Trifluridin/Tipiracil + BSC-Arm 77,7 % und im Placebo + BSC-Arm 82,5 % der Patienten mit einem Anti-VEGF-Antikörper (Bevacizumab) vorbehandelt. Für die verbleibenden 22,3 % und 17,5 % der Patienten ist unklar, ob sie mangels Eignung nicht mit einer gegen VEGF gerichteten Therapie vorbehandelt wurden. Es wurden jedoch nach Beenden der Studienmedikation 11,6 % und 21,1 % der Patienten in den beiden Behandlungsgruppen mit einer gegen VEGF gerichteten Therapie behandelt (siehe Tabelle 36 in Anhang D). Es ist möglich, dass es sich dabei zu einem hohen Anteil um Patienten handelt, die zwar zu Studienbeginn nicht mit einer gegen VEGF gerichteten Therapie vorbehandelt waren, für die jedoch zu diesem Zeitpunkt eine solche Therapie geeignet war. Diese Patienten waren somit gegebenenfalls zu Studienbeginn entgegen der Vorgabe der Fachinformation nicht mit einer gegen VEGF gerichteten Therapie vorbehandelt.

Von denjenigen Patienten, für die eine Bestimmung des KRAS-Mutationsstatus den KRAS-Wildtyp ergab und für die somit prinzipiell eine Anti-EGFR-Vorbehandlung infrage kam, hatten im Trifluridin/Tipiracil + BSC-Arm 90,7 % und im Placebo + BSC-Arm 95,8 % der Patienten eine solche Vorbehandlung erhalten. Für die verbleibenden 9,3 % und 4,2 % der Patienten mit KRAS-Wildtyp sowie für weitere bis zu 11,6 % und 12,3 % der Patienten ohne Bestimmung des KRAS-Mutationsstatus ist unklar, ob sie mit einer gegen EGFR gerichteten Therapie hätten vorbehandelt werden können. Es wurden jedoch 13,0 % und 8,3 % der Patienten, für die eine Bestimmung des KRAS-Mutationsstatus den KRAS-Wildtyp ergab, nach Beenden der Studienmedikation mit einer gegen EGFR gerichteten Therapie behandelt (siehe Tabelle 35 in Anhang D). Es ist möglich, dass es sich dabei sowie bei den Patienten ohne Bestimmung des KRAS-Mutationsstatus zu einem hohen Anteil um Patienten handelt,

die nicht bereits mit einer gegen EGFR gerichteten Therapie vorbehandelt waren, für die jedoch zu Studienbeginn eine solche Therapie geeignet war. Diese Patienten waren somit zu Studienbeginn entgegen der Vorgabe der Fachinformation nicht mit einer gegen EGFR gerichteten Therapie vorbehandelt.

Dosisunterbrechungen

Gemäß Studienprotokoll waren in der Studie J003 Dosisunterbrechungen bei Neutrophilenzahlen unterhalb 1000/mm^3 vorgesehen. Dementsprechend konnten bis zu 56 Patienten (50 %) im Trifluridin/Tipiracil + BSC-Arm von Dosisunterbrechungen wegen Neutrophilenzahlen zwischen 500/mm^3 und 999/mm^3 betroffen gewesen sein. Im Unterschied dazu wird in der Fachinformation beschrieben, dass eine Dosisunterbrechung erst bei einer Neutrophilenzahl unter 500/mm^3 erfolgen soll [5].

Weitere Unterschiede zwischen den Populationen der Studien RECOURSE und J003

Die Studie J003 weist zusätzlich weitere Unterschiede gegenüber der eingeschlossenen Studie RECOURSE auf. So wurden in der Studie J003 alle Patienten in Japan eingeschlossen, während in der Studie RECOURSE 57,6 % der Patienten Kaukasier waren. Darüber hinaus hatten die Patienten in der Studie J003 weniger Vortherapien erhalten (2: 17,8 %, 3: 36,7 %, ≥ 4: 45,6 %) als in der Studie RECOURSE (2: 17,5 %, 3: 21,6 %, ≥ 4: 60,9 %). Es ist außerdem nicht auszuschließen, dass sich die Behandlungsdauer, die Anzahl der Studienabbrüche sowie die Verzögerungen zwischen den Therapiezyklen zwischen den Studien unterscheiden, da diese Angaben für die Studie J003 dem Dossier nicht zu entnehmen sind.

Zusammenfassende Einschätzung

Insgesamt sind die Ergebnisse der Studie J003 aus den beschriebenen Gründen für die Fragestellung nicht interpretierbar. Daher wurde die Studie J003 nicht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

Die Studien- und Patientencharakteristika der Studie J003 sind in Tabelle 30 bis Tabelle 36 in Anhang D dargestellt.

2.7.2.4 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

2.7.2.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der vom pU eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.2.1, 4.3.2.1.2, 4.3.2.2.2, 4.3.2.3.2) des Dossiers.

Das Studiendesign und die Patientenpopulation der für die vorliegende Nutzenbewertung relevanten Studie RECOURSE sind in Abschnitt 2.3.2 beschrieben.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt an, die Studienpatienten entsprächen genau der Zulassungspopulation: 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. Diese Überlegungen ermöglichen keine Einschätzung, ob die Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Darüber hinaus diskutiert der pU in seiner Argumentation zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext diverse weitere Patientencharakteristika.

Alter der Patienten in der Studie RECOURSE

Der pU gibt an, das Patientenalter der Studienpopulation sei etwas geringer als das der Patienten in Deutschland. Im klinischen Studienprogramm seien aber Patienten über 71 Jahre eingeschlossen, Subgruppenanalysen zeigten keine Effektmodifikation.

Das mediane Patientenalter in der Studie RECOURSE liegt tatsächlich bei 63 Jahren; die Diagnose der Patienten war im Median etwa 3 Jahre vor Beginn der Studie gestellt worden. Das mediane Erkrankungsalter in Deutschland [15] lag jedoch für das zuletzt berichtete Jahr (2012) bei 72 Jahren bei Männern und bei 75 Jahren bei Frauen und damit etwa 12 Jahre (Männer) beziehungsweise 15 Jahre (Frauen) höher als in der Studie RECOURSE. Der pU argumentiert, es könne davon ausgegangen werden, dass die Wirkung von Trifluridin/ Tipiracil vom Alter unabhängig und die Übertragbarkeit auf die gesamte Zielpopulation gegeben sei. Dies begründet der pU damit, dass Subgruppenanalysen zum Merkmal Alter weder mit dem präspezifizierten Trennwert von 65 Jahren noch mit einem post hoc festgelegten Trennwert von 70 Jahren fazitrelevante Effektmodifikationen gezeigt hätten.

Die Ergebnisse der Studie RECOURSE zeigen für den Endpunkt Gesamtüberleben einen Hinweis auf eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter (< 65 / ≥ 65 Jahre) zum Datenschnitt vom 08.10.2014, die jedoch aus den in Abschnitt 2.4.4 genannten Gründen nicht in die Gesamtaussage zum Zusatznutzen eingeht. Die Subgruppenanalyse nach Alter zeigt für die älteren Patienten ein besseres Ergebnis als für die jüngeren. Insgesamt wird daher die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf ältere Patienten nicht infrage gestellt.

Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2

Der pU gibt an, der Anteil an Patienten mit ECOG-PS ≥ 2, die in einer „austherapierten“ Situation behandelt werden, sei niedrig; verlässliche Daten aus der Versorgungsrealität zur Behandlung von mKRK-Patienten nach Ausschöpfung jeglicher Therapieoptionen fehlten. Eine Beobachtungsstudie in der Erstlinientherapie des mKRK zeige, dass etwa 11 % der Patienten einen ECOG-PS ≥ 2 aufweisen [16]. Der pU hat keine systematische Recherche dazu vorgelegt. Auch bleibt unklar, inwieweit der Anteil an Patienten mit ECOG-PS ≥ 2 in der Erstlinientherapie des mKRK auf spätere Therapielinien übertragbar ist.

Auf Basis demografischer Daten aus einem Härtefallprogramm vor Markteinführung zum Stichtag 11.06.2016 schätzt der pU den Anteil an Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2, die in einer „austherapierten“ Situation behandelt werden, als niedrig ein. Der pU erklärt jedoch nicht, inwieweit aus dem niedrigen Anteil an Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 im Härtefallprogramm auf den Anteil an Patienten, für die eine Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil seit Markteinführung infrage kommt, geschlossen werden kann. Die Einschätzung des pU erscheint auch dadurch unsicher, dass sie von der Einschätzung des G-BA abweicht, dem zufolge unter Berücksichtigung der fortgeschrittenen Therapiesituation Patienten in der klinischen Versorgung nicht selten einen ECOG-PS ≥ 2 aufweisen [17].

Aus Sicht des pU entsprechen in Bezug auf den ECOG-PS die Daten aus den vom pU eingeschlossenen Studien dem deutschen Versorgungskontext. Dieser Einschätzung des pU wird nicht gefolgt: Für die vorliegende Nutzenbewertung sind ausschließlich die Ergebnisse der Studie RECOURSE relevant. In die Studie RECOURSE wurden keine Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 eingeschlossen. Somit liegen keine Daten vor, die eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse von Patienten mit einem ECOG-PS ≤ 1 auf Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 nahelegen.

Zusammenfassende Einschätzung

Es liegt kein Hinweis darauf vor, dass die Daten aus der Studie RECOURSE nicht auf ältere Patienten übertragbar seien. Jedoch sind der vom pU postulierte niedrige Anteil an Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 in der vorliegenden Fragestellung sowie die Übertragbarkeit der Ergebnisse aus der Studie RECOURSE auf diese Patientengruppe nicht durch den pU belegt.

2.7.2.4.2 Verzerrungspotenzial

Die Angaben des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.2.2, 4.3.2.1.2, 4.3.2.2.2, 4.3.2.3.2) und für die einzelnen Endpunkte in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.3.1, 4.3.2.1.3.1, 4.3.2.2.3.1, 4.3.2.3.3.1, Anhang 4-F) des Dossiers. Detailinformationen zu der eingeschlossenen Studie RECOURSE, die in die Bewertung des Verzerrungspotenzials eingehen, befinden sich in Modul 4 A (Anhang 4-E).

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene ist vollständig und nachvollziehbar beschrieben. Der pU schätzt es als niedrig ein. Der Bewertung wird gefolgt.

Der pU bewertet das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt **Gesamtüberleben** als niedrig. Dieser Bewertung wird gefolgt.

Die Ergebnisse aus den Auswertungen über die Zeit bis zum Ereignis bewertet der pU gemeinsam für die **Endpunkte zu Nebenwirkungen** als niedrig. Eine Beschreibung der Zensierung erfolgt nicht. Allerdings ist davon auszugehen, dass eine Zensierung bei Tod, Beginn einer anderen Anti-Tumor-Behandlung oder Ereignisfreiheit bis 30 Tage nach Einnahme der letzten Dosis der Studienmedikation erfolgte. Der Behandlungsabbruch erfolgte überwiegend wegen radiologischer Progression (in beiden Behandlungsarmen jeweils 84 %),

sodass die Behandlungsdauer und somit auch die Beobachtungsdauer für UE direkt mit der radiologischen Progression verknüpft ist. Darüber hinaus besteht ein möglicher Zusammenhang zwischen dem Behandlungsabbruch und dem UE, sodass eine potenziell informative Zensierung resultiert. Da ab Monat 2 seit Randomisierung sich die Zeit bis zur radiologischen Progression zwischen den Behandlungsgruppen unterscheidet, führt dies zu einem Unterschied in den potenziell informativen Zensierungen zwischen den Gruppen. Daher wird abweichend von der Einschätzung des pU das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte **SUE** (klinische Progression und Nebenwirkungen) und **schwere UE** (CTCAE-Grad ≥ 3; inklusive klinischer Progression) als hoch bewertet.

Weil die Ergebnisse zu dem Endpunkt **Abbruch wegen UE** als nicht interpretierbar angesehen werden (siehe Abschnitt 2.4.3 und Abschnitt 2.7.2.4.3), erfolgt für diesen Endpunkt keine Kommentierung der Bewertung des Verzerrungspotenzials. Für vom pU betrachtete Endpunkte, die nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen werden, erfolgt an dieser Stelle ebenfalls keine Kommentierung der Bewertung des Verzerrungspotenzials. Dies gilt auch für die **Gesamtrate UE**, da diese als nicht interpretierbar angesehen und lediglich deskriptiv dargestellt wird.

2.7.2.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zu Studienergebnissen befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.3) des Dossiers.

Berücksichtigte Endpunkte

Die Patientenrelevanz, Operationalisierung und Validität aller im Dossier beschriebenen Endpunkte wurden geprüft. Die Ergebnisse dieser Prüfungen werden im Folgenden dargestellt. Dabei wird jeweils beschrieben, welche Endpunkte und gegebenenfalls Operationalisierungen in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen und – falls vom Vorgehen des pU abweichend – ausgeschlossen wurden.

Mortalität

- Gesamtüberleben: eingeschlossen

Der Endpunkt Gesamtüberleben ist patientenrelevant. Das Gesamtüberleben war operationalisiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Tod aus jeglicher Ursache.

Mortalität / Morbidität

- PFS: nicht eingeschlossen

Das PFS war operationalisiert als die Zeit zwischen Randomisierung und dem radiologisch bestätigten Fortschreiten der Erkrankung oder dem Tod aus jeglicher Ursache. Das Eintreten einer Progression wurde anhand bildgebender Verfahren gemäß dem Algorithmus der Kriterien für die Bewertung des Ansprechens der Behandlung bei soliden Tumoren (RECIST) in der Version 1.1 [18] bestimmt.

Dem pU zufolge habe die Progression des Tumors in der Regel eine Verkürzung des Gesamtüberlebens, eine Verschlechterung des Befindens und eine Beeinträchtigung der Lebensqualität zur Folge. Die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens trage darüber hinaus zu einer Verringerung der ständigen Angst vor einem Fortschreiten der Erkrankung und der damit verbundenen emotionalen Belastung bei. Gemäß pU zeigten mehrere Untersuchungen den direkten Zusammenhang des PFS mit dem Gesamtüberleben und der Lebensqualität sowohl beim mKRK als auch in anderen onkologischen Indikationen [19-21]. Auch die Europäische Arzneimittelbehörde (EMA) betone den hohen Stellenwert des PFS und empfehle dieses alternativ zum Gesamtüberleben als primären Endpunkt in onkologischen Studien [22,23].

Der pU äußert sich nicht explizit zur Patientenrelevanz des PFS in der vorliegenden Operationalisierung. Die Ausführungen des pU implizieren, dass das PFS einen Surrogatendpunkt insbesondere für das Gesamtüberleben, das Befinden und die Lebensqualität darstelle. Der pU sieht das PFS jedoch gemäß seiner Angaben in Modul 4 A (Abschnitt 4.5.4) nicht als Surrogatendpunkt an. Die vorgelegten Publikationen erfüllen nicht die Anforderungen einer Surrogatvalidierung [24].

Die Patientenrelevanz des PFS ergibt sich auch nicht unmittelbar, da das PFS mittels bildgebender Verfahren und nicht anhand beispielsweise der Symptomatik erhoben wurde. Es ist zwar richtig, dass die EMA die Möglichkeit, das PFS als primären Endpunkt in der Studie zu erheben, diskutiert. Diese Diskussion erfolgt jedoch stets im Zusammenhang mit den Anforderungen an die Zulassung (Nachweis klinischer Wirksamkeit und Unbedenklichkeit). Dies bedingt nicht, dass dieser Endpunkt zur Beschreibung eines patientenrelevanten Therapieeffekts eines Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen werden kann. Die EMA betont außerdem, dass das Gesamtüberleben klinisch insgesamt der überzeugendere Endpunkt ist [22,23] und die klinische Relevanz des über die RECIST-Kriterien erhobenen PFS aufgrund fehlender Erfassung von Symptomatik schwer zu bestimmen ist [22].

Zusammenfassend wird das PFS in der vorliegenden Operationalisierung daher nicht als patientenrelevanter Endpunkt für die Nutzenbewertung herangezogen.

Zusätzlich zu Auswertungen der Progression anhand bildgebender Verfahren (radiologische Progression) enthält das Dossier je Behandlungsarm Angaben zu Ereignissen, für die vom Prüfarzt eine Verbindung mit klinischer Progression angegeben wurde. Diese Ereignisse umfassen auch Laborparameter. Für diese Laborparameter ist unklar, inwieweit sie mit Symptomen verbunden waren und somit patientenrelevant sind. Da die Ereignisse, für die eine Verbindung mit klinischer Progression angegeben wurde, im Rahmen der UE erfasst wurden, ist auch unklar, ob alle mit klinischer Progression assoziierten und patientenrelevanten Ereignisse und Symptome erfasst wurden. Aus diesen Gründen wird die klinische Progression nicht als patientenrelevanter Endpunkt für die Nutzenbewertung herangezogen.

- Zeit bis zum Therapieversagen: nicht eingeschlossen

Die Zeit bis zum Therapieversagen war operationalisiert als die Zeit zwischen Randomisierung und Krankheitsprogression (nach RECIST in der Version 1.1), Therapieabbruch oder Tod. Die Zeit zwischen Randomisierung und Tod wurde direkt über das Gesamtüberleben ermittelt. Der Zeit zwischen Randomisierung und Therapieabbruch wird die direkt ermittelte Zeit zwischen Randomisierung und Abbruch wegen UE vorgezogen (siehe unten). Die Zeit zwischen Randomisierung und Krankheitsprogression oder Tod entspricht der Operationalisierung des PFS, die als nicht patientenrelevant eingeschätzt wird (siehe oben). Somit ergeben sich aus der vorliegenden Operationalisierung zur Zeit bis zum Therapieversagen keine neuen Erkenntnisse.

Morbidität

- Tumorbewertung (Gesamtansprechrate, Krankheitskontrollrate und Dauer des Ansprechens): nicht eingeschlossen

Wie das PFS wurde die Tumorbewertung (Gesamtansprechrate, Krankheitskontrollrate und Dauer des Ansprechens) anhand bildgebender Verfahren gemäß dem Algorithmus von RECIST in der Version 1.1 bestimmt. Zur Nichtberücksichtigung des Endpunkts gelten grundsätzlich die zum PFS aufgeführten Argumente. Der pU verweist auf Studien, denen zufolge ein Zusammenhang zwischen der Gesamtansprechrate sowie der Krankheitskontrollrate und dem Gesamtüberleben und der Lebensqualität bestünde [25-27]. Die vorgelegten Publikationen erfüllen nicht die Anforderungen einer Surrogatvalidierung.

- Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥ 2

Dieser Endpunkt war operationalisiert als die Zeit zwischen Randomisierung bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands auf einen ECOG-PS ≥ 2.

Bei dem ECOG-PS handelt es sich um ein globales Instrument zur Erfassung des physischen Status von Patienten auf einer Skala von 0 (normale, uneingeschränkte Aktivität) bis 5 (Tod).

Der pU beschreibt einerseits Veränderungen des ECOG-PS als direkt patientenrelevant. Jedoch erfolgt die Einstufung des ECOG-PS nicht durch den Patienten selbst, sondern durch die behandelnde Person. Andererseits führt der pU Studien an, die eine Korrelation zwischen dem ECOG-PS und dem Instrument EORTC QLQ-C30 zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigten [28,29]. Die Ausführungen des pU implizieren, dass die Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥ 2 einen Surrogatendpunkt für die gesundheitsbezogene Lebensqualität darstelle. Der pU sieht die Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥ 2 jedoch gemäß seiner Angaben in Modul 4 A (Abschnitt 4.5.4) nicht als Surrogatendpunkt an. Auch erfüllen die vorgelegten Publikationen nicht die Anforderungen einer Surrogatvalidierung. Aus diesen Gründen wird die Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥ 2 in der vorliegenden Bewertung nicht als patientenrelevanter Endpunkt herangezogen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie RECOURSE nicht untersucht.

Nebenwirkungen

- Zeit bis zum ersten UE (inklusive klinischer Progression): nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Zeit bis zum ersten UE wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Zeit bis zum ersten UE wird lediglich ergänzend dargestellt.

- Zeit bis zum ersten SUE (klinische Progression und Nebenwirkungen): eingeschlossen

Gemäß Studienprotokoll sollte Krankheitsprogression nicht als UE-Term berichtet werden. Auch sollte radiologische Krankheitsprogression ohne relevante Anzeichen, Symptome und Komplikationen nicht als UE oder SUE berichtet werden. Bei Vorliegen von Anzeichen, Symptomen und Komplikationen der Krankheitsprogression sollten diese jedoch als UE beziehungsweise SUE berichtet und dazu angegeben werden, ob sie eine Verbindung zur Krankheitsprogression aufwiesen. Dem Studienbericht sind diejenigen Ereignisse, für die vom Prüfarzt eine Verbindung mit klinischer Progression angegeben wurde, zu entnehmen. Auf Basis dieser Daten erfolgte eine Einschätzung, wie die Daten zum Endpunkt SUE (klinische Progression und Nebenwirkungen) interpretiert werden können.

Der Unterschied der Gesamtraten der SUE (klinische Progression und Nebenwirkungen) zwischen den Behandlungsarmen kann durch den Unterschied in den zugrunde liegenden Einzelereignissen, für die vom Prüfarzt eine Verbindung mit klinischer Progression angegeben wurde, bedingt sein (siehe Tabelle 24 in Anhang B):

Im Vergleich zum Placebo + BSC-Arm hatte im Trifluridin/Tipiracil + BSC-Arm eine numerisch höhere Anzahl an Patienten ein SUE in den SOCs „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (hauptsächlich bedingt durch Anämie oder febrile Neutropenie) oder „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ oder „Erkrankungen der Nieren und Harnwege“ oder im bevorzugten Begriff (PT) „Lungenembolie“. SUE in den SOCs „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ und „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ sowie im PT „Lungenembolie“ sind ausschließlich im Trifluridin/Tipiracil + BSC-Arm aufgetreten. Die aufgeführten SUE sind nicht auf die im Studienbericht aufgeführten Einzelereignisse, für die vom Prüfarzt eine Verbindung mit klinischer Progression angegeben wurde, zurückzuführen. Für diese SOCs und dieses PT ist somit davon auszugehen, dass die höhere Anzahl an Patienten mit SUE im Trifluridin/ Tipiracil + BSC-Arm auf Nebenwirkungen zurückzuführen ist.

Im Gegensatz dazu ist für den Trifluridin/Tipiracil + BSC-Arm eine numerisch geringere Anzahl an Patienten für die PTs „Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes“ oder „Appetit vermindert“ sowie der SOC „Erkrankungen des Gastrointestinal-

trakts“ sowohl für Einzelereignisse der SUE als auch in Verbindung mit klinischer Progression aufgeführt. Für diese PTs und diese SOC ist somit nicht auszuschließen, dass die geringere Anzahl an Patienten mit SUE im Trifluridin/Tipiracil + BSC-Arm auf die klinische Progression zurückzuführen ist.

Insgesamt ist beim Endpunkt SUE eine Zuordnung allein zu Nebenwirkungen nicht möglich. Für die Bewertung von schwerwiegenden Nebenwirkungen wäre es erforderlich, Überlebenszeitanalysen zu SUE ohne die Erfassung der Progression heranzuziehen, um eine sinnvolle Abschätzung des Schadens von Trifluridin/Tipiracil in diesem Endpunkt zu ermöglichen. Da die erfassten schwerwiegenden Ereignisse aber patientenrelevant sind und den Prüfärzten eine Zuordnung zu entweder klinischer Progression oder Nebenwirkungen auch nicht ohne weiteres möglich gewesen sein kann, wird der Endpunkt SUE dargestellt als Mischung aus klinischer Progression und Nebenwirkungen.

- Zeit bis zum ersten schweren UE (CTCAE-Grad ≥ 3; inklusive klinischer Progression): eingeschlossen

Obwohl auch in die Auswertung der schweren UE Ereignisse eingegangen sind, für die vom Prüfarzt eine Verbindung mit klinischer Progression angegeben wurde, wird die Interpretierbarkeit der Ergebnisse als Nebenwirkungen für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3; inklusive klinischer Progression) nicht infrage gestellt (siehe Abschnitt 2.4.3). Die Betrachtung der Einzelereignisse, die der Gesamtrate der schweren UE (inklusive klinischer Progression) zugrunde liegen, bestätigt diese Einschätzung (siehe Tabelle 25 in Anhang B).

Im Vergleich zum Placebo + BSC-Arm hatte im Trifluridin/Tipiracil + BSC-Arm eine auffällig höhere Anzahl an Patienten ein schweres UE in der SOC „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (hauptsächlich bedingt durch Anämie und [febrile] Neutropenie) oder den PTs „Neutrophilenzahl erniedrigt“ oder „Leukozytenzahl erniedrigt“. Schwere UE in den PTs „febrile Neutropenie“, „Neutropenie“, „Neutrophilenzahl erniedrigt“ und „Leukozytenzahl erniedrigt“ sind ausschließlich im Trifluridin/Tipiracil + BSC-Arm aufgetreten. Die aufgeführten schweren UE sind nicht auf die im Studienbericht aufgeführten Einzelereignisse, für die vom Prüfarzt eine Verbindung mit klinischer Progression angegeben wurde, zurückzuführen; sie sind somit den Nebenwirkungen zuzuordnen.

Für die schweren UE der übrigen häufigen SOCs und PTs, die potenziell auf die klinische Progression zurückzuführen sind, fallen die Unterschiede zwischen den Studienarmen deutlich geringer aus. Daher wird angenommen, dass der Effekt für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3; inklusive klinischer Progression) nicht maßgeblich auf die klinische Progression, sondern auf Nebenwirkungen zurückzuführen ist. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass der Effekt für diesen Endpunkt noch größer ausfällt, wenn ausschließlich nebenwirkungsbezogene Ereignisse – statt auch progressionsbedingte Ereignisse – berücksichtigt werden. Der Effekt für den Endpunkt schwere UE in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen wird somit potenziell unterschätzt. Für die Bewertung wäre es erforderlich,

Überlebenszeitanalysen zu schweren UE ohne die Erfassung der Progression heranzuziehen, um eine genauere Abschätzung des Schadens von Trifluridin/Tipiracil in diesem Endpunkt zu ermöglichen.

- Zeit bis zum Abbruch wegen UE (inklusive Progression): nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Zeit bis zum Abbruch wegen UE inklusive Progression wird nicht eingeschlossen, da die überwiegenden Anteile in dieser Operationalisierung nicht auf UE, sondern auf einer Mischung aus klinischer und nicht zwingend symptomatischer radiologischer Progression basieren und somit in der Gesamtheit nicht zwingend patientenrelevant sind. Die Zeit bis zum Abbruch wegen UE inklusive Progression wird lediglich ergänzend dargestellt.

- Abbruch wegen UE (ohne Progression): eingeschlossen

Dem Dossier sind je Behandlungsarm die Anzahl an Patienten mit Abbruch wegen UE ohne Progression sowie die zugrunde liegenden Einzelereignisse zu entnehmen (siehe Tabelle 26 in Anhang B). Der pU liefert jedoch nicht die benötigten Überlebenszeitanalysen zu dieser Operationalisierung.

- Zeit bis zum Tod wegen UE: nicht eingeschlossen

Die Zeit bis zum Tod wegen UE wird nicht eingeschlossen, da Todesfälle wegen UE bereits in der Operationalisierung des Gesamtüberlebens enthalten sind.

- Spezifische UE: nicht eingeschlossen

Der pU präsentiert in Modul 4 A Ergebnisse zu UE von besonderem Interesse (jeweils im Zusammenhang mit hepatobiliären Abnormalitäten, renalen Abnormalitäten, hämatologischen Störungen beziehungsweise Infektionen). Hierbei handelt es sich um präspezifizierte Auswertungen, operationalisiert als definierte Listen von Medizinischem-Wörterbuch-für-Aktivitäten-im-Rahmen-der-Arzneimittelzulassung(MedDRA)-Begriffen. Viele dieser MedDRA-Begriffe stellen Laborparameter dar. Somit beinhalten die Überlebenszeitanalysen zu UE von besonderem Interesse eine unbekannte Anzahl nicht patientenrelevanter Ereignisse und werden daher nicht eingeschlossen.

Die Auswahl spezifischer UE für die Nutzenbewertung sollte anhand auffälliger Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen und unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz erfolgen. Zum anderen sollten auch spezifische UE ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind. Auf Basis dieser Methodik konnten jedoch keine spezifischen UE ausgewählt werden, da der pU keine Überlebenszeitanalysen zu den progressionsfreien Einzelereignissen, anhand derer spezifische UE ausgewählt werden sollten, lieferte. Stattdessen lieferte der pU Analysen basierend auf der Anzahl von Patienten mit mindestens einem Ereignis. Diese Analysen sind aufgrund der zwischen den Behandlungsarmen deutlich unterschiedlichen Beobachtungs-

dauern und teilweise des Einflusses der Progression der Grunderkrankung nicht interpretierbar.

In Anhang B werden ergänzend alle UE dargestellt, die mit einer Häufigkeit von ≥ 10 % in mindestens einem der Studienarme auftraten, sowie alle SUE und Abbrüche wegen UE mit einer Häufigkeit von ≥ 1 % und alle schweren UE mit einer Häufigkeit von ≥ 3 % (Tabelle 23 bis Tabelle 26).

Kommentare zu Ergebnissen

Abwägung von Ergebnissen bei unterschiedlichen Beobachtungsdauern

Das Studiendesign sieht für den Endpunkt Gesamtüberleben eine geplante Nachbeobachtung bis zum Tod oder Studienende vor. Demgegenüber sollten UE nur bis 30 Tage nach Ende der Studienbehandlung nachbeobachtet werden. Die Abwägung der Ergebnisse von Endpunkten mit unterschiedlichen Beobachtungsdauern erhöht grundsätzlich die Unsicherheit des Abwägungsergebnisses. Dieses Problem hätte vermieden werden können, indem auch für die Endpunkte zu UE eine Nachbeobachtung nicht nur bis 30 Tage nach Ende der Studienbehandlung, sondern bis zum letzten Datenschnitt für das Gesamtüberleben stattgefunden hätte. Dieser Datenschnitt hätte dann aussagekräftigere Ergebnisse zu Endpunkten zu UE umfassen können.

Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Nachfolgend werden ausschließlich Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren zu Endpunkten kommentiert, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen wurden.

Auswahl der Subgruppenmerkmale und Vollständigkeit der Subgruppenanalysen

Der pU betrachtet in seiner Bewertung eine Reihe von Subgruppenmerkmalen, die zumeist für das Gesamtüberleben a priori spezifiziert waren. Von diesen Subgruppenmerkmalen wurden Geschlecht (Männer / Frauen), Alter (< 65 / ≥ 65 Jahre), KRAS-Mutationsstatus (Wildtyp / Mutation), Region (Asien / Westen), Lokalisation des Primärtumors (Kolon / Rektum), Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe (1-2 / ≥ 3) und Anzahl der vorherigen Therapieregime (2 / 3 / ≥ 4) in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigt.

Potenziell sollte auch das Subgruppenmerkmal Serin/Threonin-Proteinkinase-Rapidly-Accelerated-Fibrosarcoma–isoform-B(BRAF)-Mutationsstatus berücksichtigt werden. Der BRAF-Mutationsstatus war jedoch im Trifluridin/Tipiracil + BSC-Arm bei 455 von 534 Patienten (85 %) und im Placebo + BSC-Arm bei 221 von 266 Patienten (83 %) unbekannt; je Arm wiesen nur 4 Patienten eine BRAF-Mutation auf. Daher wurden die Ergebnisse aus Subgruppenanalysen zum Merkmal BRAF-Mutationsstatus als nicht interpretierbar eingeschätzt. Somit wurde dieses Merkmal in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben stellt der pU zum 1. Datenschnitt (24.01.2014) die Subgruppenanalysen zu allen oben genannten Merkmalen dar. Diese Analysen waren a priori

in der Studie festgelegt. Für alle weiteren patientenrelevanten Endpunkte sowie für den 2. Datenschnitt (08.10.2014) zum Gesamtüberleben stellt der pU im Dossier nur Analysen zu einer Auswahl an Merkmalen dar (Geschlecht, Alter, KRAS-Mutationsstatus, Region). Eine explizite Begründung, weshalb er nicht auch Analysen zu den übrigen oben genannten Merkmalen für den 2. Datenschnitt zum Gesamtüberleben sowie zu Endpunkten zu Nebenwirkungen darstellt, liefert der pU nicht. Es ist unklar, weshalb der pU nicht auch für diese Merkmale (Lokalisation des Primärtumors, Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe, Anzahl der vorherigen Therapieregime) die entsprechenden Analysen liefert.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben liefert der pU zum 2. Datenschnitt, wie oben beschrieben, Analysen ausschließlich zu den Merkmalen Geschlecht, Alter, KRAS-Mutationsstatus und Region. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass sich – wie für das Merkmal Alter – die Subgruppenergebnisse für die übrigen Merkmale zum 2. Datenschnitt qualitativ von denjenigen zum 1. Datenschnitt unterscheiden.

Für eine abschließende Beurteilung von Subgruppeneffekten werden Subgruppenanalysen (Überlebenszeitanalysen) für alle oben aufgeführten Merkmale für den Endpunkt Gesamtüberleben zum 2. Datenschnitt sowie für die progressionsfreien Endpunkte zu Nebenwirkungen benötigt.

Interpretation der Subgruppenergebnisse durch den pU

Im Falle gleichgerichteter Effekte leitet der pU keinen nach Subgruppen getrennten Zusatznutzen ab (siehe Abschnitt 2.7.2.2). Damit berücksichtigt er nicht die Effektmodifikation durch das Merkmal KRAS-Mutationsstatus für den Endpunkt Gesamtüberleben. Dies führt zu einer für Trifluridin/Tipiracil vorteilhafteren Bewertung durch den pU gegenüber der vorliegenden Bewertung. So findet der pU für den Endpunkt Gesamtüberleben einen erheblichen Zusatznutzen für die Gesamtpopulation statt nur für Patienten mit KRAS-Wildtyp bei einem geringen Zusatznutzen für Patienten mit KRAS-Mutation, wie es die Ergebnisse der Subgruppenanalyse und das daraus abgeleitete Ausmaß des Zusatznutzens zeigen (siehe Abschnitt 2.4.4 und Abschnitt 2.5.1).

2.7.2.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Trifluridin/Tipiracil herangezogen.

2.7.2.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Trifluridin/Tipiracil herangezogen.

2.7.2.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Trifluridin/Tipiracil herangezogen.

2.7.2.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

2.7.2.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU weist auf die Evidenzstufe 1b für beide von ihm zur Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien, auf das aus seiner Sicht niedrige Verzerrungspotenzial sowohl auf Studien- als auch Endpunktebene und die Validität und Patientenrelevanz der von ihm betrachteten Endpunkte hin. Der pU führt aus, dass die von ihm eingeschlossenen Studien grundsätzlich eine hohe Validität und Aussagekraft besäßen und im Falle statistisch signifikanter und klinisch relevanter Ergebnisse einer Meta-Analyse mit geringer Heterogenität die Ableitung von Belegen zuließen.

Den Einschätzungen des pU zur Evidenzstufe und zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird für die in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossene Studie RECOURSE gefolgt. Der Einschätzung eines niedrigen Verzerrungspotenzials wird für die Endpunkte zu Nebenwirkungen nicht gefolgt (siehe Abschnitt 2.7.2.4.2). Auch ist abweichend von der Einschätzung des pU die Validität der Endpunkte zu UE für die Kategorie Nebenwirkungen mit einer erhöhten Unsicherheit verbunden, da auch progressionsbedingte Ereignisse in den Endpunkten zu UE erfasst werden konnten, die eher der Kategorie Morbidität und nicht der Kategorie Nebenwirkungen zuzuordnen sind (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Der Einschätzung des pU zur Patientenrelevanz der von ihm betrachteten Endpunkte in der Kategorie Morbidität wird nicht gefolgt: Der pU hat die Patientenrelevanz dieser Endpunkte nicht belegt (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3).

Entgegen der Einschätzung des pU ist die Aussagekraft der Studie RECOURSE eingeschränkt. Die Unsicherheit beruht maßgeblich auf dem Ausschluss von Anti-Tumor-Behandlungen im Rahmen der BSC. Zwischen 41,6 % und 42,5 % der Patienten erhielten nach Ende der Studienbehandlung systemische Anti-Tumor-Behandlungen (siehe Tabelle 29 in Anhang C). Es bleibt daher unklar, ob die im Rahmen von BSC ausgeschlossenen Anti-Tumor-Behandlungen gegebenenfalls schon während der Studie zur Linderung von Symptomen Bestandteil der BSC hätten sein können. Die beschriebene Unsicherheit führt zur Herabstufung der Wahrscheinlichkeit.

Auf Basis der Studie RECOURSE ist somit auf Endpunktebene maximal die Ableitung eines Anhaltspunkts für einen Zusatznutzen möglich.

Für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen ist die Unsicherheit zusätzlich erhöht. Dies liegt darin begründet, dass in der Studie RECOURSE die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten nicht untersucht wurde. Bei der Ableitung der Gesamtaussage zum Zusatznutzen wurde dies in Anbetracht der Ergebnisse in den Endpunktkategorien Mortalität und Nebenwirkungen berücksichtigt.

2.7.2.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU beansprucht auf Basis von 2 von ihm eingeschlossenen RCTs (die Studien RECOURSE und J003) einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Trifluridin/ Tipiracil im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der vom pU beanspruchte Zusatznutzen beruht auf der Abwägung der Ergebnisse zum Gesamtüberleben, zu vom pU eingeschlossenen Morbiditätsendpunkten sowie zu Nebenwirkungen.

Der pU argumentiert, dass die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil zu einer moderaten Verlängerung des Überlebens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie führte. Nebenwirkungen seien im Allgemeinen durch Dosisreduktionen oder -verschiebungen und Begleitmedikation gut behandelbar gewesen, und Trifluridin/Tipiracil zeige insgesamt daher ein gut beherrschbares Nebenwirkungsprofil auf, das im Hinblick auf die deutliche therapeutische Verbesserung akzeptabel sei. Der pU leitet den Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil für die Gesamtpopulation ab, da er Effektmodifikationen durch Subgruppenmerkmale nicht berücksichtigt, wenn die geschätzten Subgruppeneffekte die gleiche Richtung anzeigen. Zudem schränkt der pU die Übertragbarkeit auf die gesamte Zulassungspopulation nicht ein.

In der vorliegenden Nutzenbewertung ergeben sich Abweichungen von der Einschätzung des pU hinsichtlich der Relevanz der Studie J003 (siehe Abschnitt 2.7.2.3.2) sowie der Endpunkte (siehe Abschnitt 2.7.2.4.3). Außerdem ergeben sich Abweichungen von der Einschätzung des pU zur auf Endpunktebene ableitbaren Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf Endpunktebene (siehe Abschnitt 2.7.2.8.1), zum Umgang mit Subgruppenergebnissen (siehe Abschnitt 2.7.2.2) und zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die gesamte Zulassungspopulation (siehe Abschnitt 2.7.2.4.1). Zudem adressiert der pU nicht die erhöhte Unsicherheit, die durch den Ausschluss von Anti-Tumor-Behandlungen im Rahmen der BSC bedingt ist, die möglicherweise zur Linderung von Symptomen Bestandteil von BSC hätten sein können. Auch das Fehlen von Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird vom

pU bei der Ableitung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Trifluridin/Tipiracil nicht berücksichtigt, obwohl er einräumt, dass unerwünschte Nebenwirkungen einer Therapie den Patienten physisch und psychisch belasten und somit zu einer Verschlechterung der Lebensqualität führen.

Die detaillierte Bewertung zu Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Trifluridin/Tipiracil ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

2.7.2.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

2.7.2.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche randomisierter kontrollierter Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Trifluridin/Tipiracil eingesetzt.

2.7.2.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Trifluridin/Tipiracil herangezogen.

2.7.2.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können. Der pU legt im Dossier vielmehr selbst Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten vor.

2.7.2.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Eine Kommentierung der Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte findet sich in Abschnitt 2.7.2.4.3 der vorliegenden Bewertung.

3 Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung mKRK nachvollziehbar und plausibel dar. Die Zielpopulation von Trifluridin/Tipiracil besteht laut Fachinformation aus erwachsenen Patienten mit mKRK, die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen [5].

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU stelle Trifluridin/Tipiracil eine dringend benötigte Therapieoption dar, die das Leben von Patienten, denen keine andere Behandlungsmöglichkeit mehr bleibt, verlängere.

3.1.3 GKV-Patienten in der Zielpopulation

Der pU beruft sich bei der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation auf die Zahl in dem Beschluss des G-BA zu Regorafenib aus dem Jahr 2016 [30]. Laut pU beruht die Anzahl dieser Patienten auf derselben Indikation und beträgt demnach ca. 6900 bis 12 200 GKV-Patienten.

Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Bestimmung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ist nachvollziehbar. Die Zielpopulation von Regorafenib aus dem Jahr 2016 befindet sich in derselben Therapiesituation wie die von Trifluridin/Tipiracil.

Es ist darauf hinzuweisen, dass die damaligen Daten zur Ermittlung der Zielpopulation von Regorafenib im Jahr 2015, wie in der Nutzenbewertung erläutert [13], mit Unschärfen versehen waren.

Zukünftige Änderung der Anzahl der GKV-Patienten

Laut pU sei für die nächsten 5 Jahre mit einer gleichbleibenden beziehungsweise eventuell leicht abnehmenden Inzidenz und Prävalenz des Darmkrebses zu rechnen. Aufgrund verstärkter Vorsorgebemühungen und Diagnosen in frühen Erkrankungsstadien mit guten Heilungschancen sei einerseits eine sinkende Prävalenz des metastasierten Darmkrebses zu erwarten. Eine Verlängerung der Überlebensdauer durch zusätzliche und bessere Therapiemöglichkeiten könne andererseits aber auch eine höhere Prävalenz bewirken.

3.1.4 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Die Einschätzung zur Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß eines Zusatznutzens ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

Der pU beansprucht einen beträchtlichen Zusatznutzen für die gesamte Zielpopulation. In der Nutzenbewertung ließen sich Subgruppen in dieser Population mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifizieren. Dadurch werden die Patienten der Zielpopulation nach dem KRAS-Mutationsstatus unterteilt (Patienten mit KRAS-Wildtyp und Patienten mit KRAS-Mutation). Zur Verteilung der Patienten in der Zielpopulation liegen diesbezüglich keine aussagekräftigen Angaben im Dossier vor.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Laut Bestimmung des G-BA ist BSC die zweckmäßige Vergleichstherapie für erwachsene Patienten mit mKRK, welche bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder nicht für diese geeignet sind (wie Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen).

Der pU verzichtet auf die Darstellung der Kosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

3.2.1 Behandlungsdauer

Laut Fachinformation ist Trifluridin/Tipiracil an Tag 1 bis 5 und Tag 8 bis 12 eines 28-Tage-Zyklus oral zu verabreichen, „solange ein Nutzen beobachtet wird oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität“ [5]. Der pU legt 13 abgeschlossene Zyklen pro Jahr zugrunde. Dies ist nachvollziehbar. Die tatsächliche Therapiedauer kann patientenindividuell unterschiedlich und / oder durchschnittlich kürzer sein.

3.2.2 Verbrauch

Die Angabe des pU zum Verbrauch von Trifluridin/Tipiracil entspricht der Fachinformation und richtet sich nach der Körperoberfläche. Der pU berechnet die Köperoberfläche anhand der Dubois-Formel und der aktuellen Mikrozensus-Daten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2013 [31]. Er berechnet den Verbrauch sowohl auf Grundlage der durchschnittlichen, nicht geschlechtsspezifischen Körpermaße als auch für die durchschnittlichen Körpermaße getrennt für Frauen und Männer. Die Bewertung erfolgt für die Berechnungen basierend auf den nicht geschlechtsspezifischen Körpermaßen.

Der Tabelle 1 der Fachinformation ist entsprechend der Körperoberfläche die tablettengenaue Verabreichung pro Dosis zu entnehmen [5]. Die Tabletten werden mit einer Wirkstoffstärke von 15 mg und 20 mg Trifluridin angeboten.

Der pU legt für den Jahresverbrauch 13 Packungen mit jeweils 60 Tabletten (15 mg Trifluridin pro Tablette) sowie 4 Packungen mit jeweils 60 Tabletten und 1 Packung mit 20 Tabletten (jeweils 20 mg Trifluridin pro Tablette) zugrunde. Bei einer kontinuierlichen Behandlungsdauer wäre eine tablettengenaue Berechnung mit einer Packungsgröße von ausschließlich 60 Tabletten angezeigt. Die Arzneimittelkosten pro Patient und Jahr sind in der Größenordnung dennoch plausibel.

3.2.3 Kosten

Die Angaben des pU zu den Kosten von Trifluridin/Tipiracil geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.08.2016 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Die vom pU angegebenen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind nachvollziehbar und ergeben sich aus der Fachinformation [5].

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU beziffert die Jahrestherapiekosten pro Patient mit 63 678,56 €. Diese Angaben sind in der Größenordnung plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU rechnet mit etwa 6500 bis 7000 Patienten, die mit Trifluridin/Tipiracil versorgt werden.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

Die vom pU angegebene Größe der GKV-Zielpopulation (6900 bis 12 200 Patienten) ist plausibel, aber mit Unschärfen behaftet.

Die Jahrestherapiekosten pro Patient für Trifluridin/Tipiracil sind in ihrer Größenordnung plausibel.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Trifluridin/Tipiracil wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit mKRK, die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 20 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 20: 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]	KRAS-Wildtyp	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
		KRAS-Mutation	Zusatznutzen nicht belegt

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; KRAS: Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog; mKRK: metastasiertes Kolorektalkarzinom; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor

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

4.3 Anzahl der Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 21: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	**Bezeichnung der Patientengruppe**	**Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation[a]**	**Kommentar**
Trifluridin/Tipiracil	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.	6900 bis 12 200	Die vom pU angegebene Größe der GKV-Zielpopulation ist plausibel, aber mit Unschärfen behaftet.
	Patienten mit KRAS-Wildtyp	k. A.	
	Patienten mit KRAS-Mutation	k. A.	

a: Angaben des pU

EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angaben; KRAS: Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog; mKRK: metastasiertes Kolorektalkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 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 Patientengruppe**	**Jahrestherapie-kosten pro Patient in €[a]**	**Kommentar**
Trifluridin/Tipiracil	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.	63 678,56	Diese Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.
Best supportive Care		k. A.	Die Kosten einer Behandlung mit Best supportive Care sind patientenindividuell unterschiedlich.

a: Angaben des pU

EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; k. A.: keine Angaben; pU: pharmazeutischer Unternehmer; mKRK: metastasiertes Kolorektalkarzinom ;VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne weitere Anpassung präsentiert.

*„**Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation***

Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) sollte nur von Ärzten verschrieben werden, die Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien haben.

Die empfohlene Anfangsdosis von Lonsurf® bei Erwachsenen beträgt 35 mg/m²/Dosis zweimal täglich oral an Tag 1-5 und Tag 8-12 von jedem 28-Tagezyklus, solange ein Nutzen beobachtet wird oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität.

Die Dosierung wird anhand der Körperoberfläche berechnet. Die Dosierung muss auf den am nächsten gelegenen 5 mg-Schritt gerundet werden. Die Dosierung darf 80 mg/Dosis nicht überschreiten.

Die Tabletten sind mit einem Glas Wasser innerhalb einer Stunde nach den Mahlzeiten am Morgen und am Abend einzunehmen.

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

Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz, für Patienten mit mäßiger und schwerer Einschränkung der Leberfunktion und für Patienten unter 18 Jahren liegen keine Daten vor, so dass die Anwendung von Lonsurf® in diesen Patientengruppen nicht empfohlen wird.

Patienten mit mäßiger Nierenfunktionseinschränkung sollten verstärkt im Hinblick auf hämatologische Toxizitäten überwacht werden.

Wechselwirkungen

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

Vorsicht ist geboten bei der gleichzeitigen Anwendung folgender Arzneimittel:

- *Substanzen, die mit den Nukleosidtransportern CNT1, ENT1 und ENT2 interagieren*
- *Substanzen, die OCT2 oder MATE1 inhibieren*

- *Substrate der humanen Thymidinkinase, wie z. B. Zidovudin*

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

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen sollten während der Einnahme und bis zu 6 Monate nach Ende der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) nicht schwanger werden. Lonsurf® sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, außer der klinische Zustand der Frau macht eine Behandlung mit Lonsurf® notwendig. Das Stillen sollte während der Behandlung mit Lonsurf® unterbrochen werden.

Bedingungen oder Einschränkungen

Es wurde kein Annex IV des European Public Assessment Report (EPAR) erstellt; es bestehen keine Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.

Informationen zum Risk Management Plan

Der Risk-Management-Plan (RMP) zu Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) enthält Informationen zu Sicherheitsbedenken, die im Zusammenhang mit einer Anwendung von Lonsurf® identifiziert worden sind und führt Maßnahmen zur Risikominimierung auf. Im RMP werden folgende wichtige identifizierte Risiken genannt:

- *Knochenmarkssuppression*
- *Gastrointestinale Symptome (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe)*
- *Infektionen*
- *Anwendung bei Patienten mit mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion*

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

5 Literatur

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 27.03.2014 [Zugriff: 29.08.2014]. URL: http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/am-nutzenv/gesamt.pdf.

2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. 24.08.2016 [Zugriff: 31.08.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1243/VerfO_2016-03-17_iK-2016-08-23.pdf.

3. Taiho Pharmaceutical. A Pharmacogenomics study of TAS-102 [online]. In: Clinical Trials Information/JapicCTI. 13.01.2015 [Zugriff: 22.08.2016]. URL: http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-121918.

4. Taiho Oncology. Study of TAS-102 in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapies (RECOURSE) [online]. In: ClinicalTrials.gov. 21.12.2015 [Zugriff: 22.08.2016]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01607957.

5. Servier Deutschland. Lonsurf: Fachinformation [online]. 04.2016. URL: http://www.fachinfo.de/.

6. Hofheinz RD, Arnold D, Borner M, Folprecht G, Graeven U, Hebart H et al. Kolonkarzinom [online]. In: Onkopedia Leitlinien. 01.2016 [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@@view/pdf/index.pdf?filename=kolonkarzinom.pdf.

7. Hofheinz RD, Arnold D, Borner M, Folprecht G, Ghadimi BM, Graeven U et al. Rektumkarzinom [online]. In: Onkopedia Leitlinien. 03.2016 [Zugriff: 19.08.2016]. URL: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/rektumkarzinom.

8. 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.

9. Arkenau HT, Arnold D, Cassidy J, Diaz-Rubio E, Douillard JY, Hochster H et al. Efficacy of oxaliplatin plus capecitabine or infusional fluorouracil/leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of randomized trials. J Clin Oncol 2008; 26(36): 5910-5917.

10. Nie F, Shen J, Tong JL, Xu XT, Zhu MM, Ran ZH. Meta-analysis: the efficacy and safety of monoclonal antibody targeted to epidermal growth factor receptor in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer. J Dig Dis 2009; 10(4): 247-257.

11. Glanville JM, Duffy S, McCool R, Varley D. Searching ClinicalTrials.gov and the International Clinical Trials Registry Platform to inform systematic reviews: what are the optimal search approaches? J Med Libr Assoc 2014; 102(3): 177-183.

12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Suchen in Studienregistern nach Studien zu neu zugelassenen Arzneimitteln: Arbeitspapier; Auftrag GA14-01 [online]. 03.02.2016 [Zugriff: 03.03.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 361). URL: https://www.iqwig.de/download/GA14-01_Arbeitspapier_Suchen-in-Studienregistern-nach-Studien-zu-neu-zugelassenen-Arzneimitteln.pdf.

13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Regorafenib: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-43 [online]. 23.12.2015 [Zugriff: 18.01.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 352). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-43_Regorafenib_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

14. European Medicines Agency. Lonsurf: European public assessment report [online]. 25.02.2016. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003897/WC500206248.pdf.

15. Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland. Krebs in Deutschland 2011/2012. Berlin: RKI; 2015. URL: http://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2015/krebs_in_deutschland_2015.pdf?__blob=publicationFile.

16. Hofheinz R, Petersen V, Kindler M, Schulze M, Seraphin J, Hoeffkes HG et al. Bevacizumab in first-line treatment of elderly patients with metastatic colorectal cancer: German community-based observational cohort study results. BMC Cancer 2014; 14: 761.

17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Regorafenib [online]. 20.03.2014 [Zugriff: 12.10.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2750/2014-03-20_AM-RL-XII_Regorafenib_2013-10-01-D-077_TrG.pdf.

18. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer 2009; 45(2): 228-247.

19. Buyse M, Burzykowski T, Carroll K, Michiels S, Sargent DJ, Miller LL et al. Progression-free survival is a surrogate for survival in advanced colorectal cancer. J Clin Oncol 2007; 25(33): 5218-5224.

20. Siena S, Peeters M, Van Cutsem E, Humblet Y, Conte P, Bajetta E et al. Association of progression-free survival with patient-reported outcomes and survival: results from a randomised phase 3 trial of panitumumab. Br J Cancer 2007; 97(11): 1469-1474.

21. Thong MS, Mols F, Coebergh JW, Roukema JA, Van de Poll-Franse LV. The impact of disease progression on perceived health status and quality of life of long-term cancer survivors. J Cancer Surviv 2009; 3(3): 164-173.

22. European Medicines Agency. Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for revision of the anticancer guideline [online]. 27.11.2012 [Zugriff: 11.12.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/01/WC500137129.pdf.

23. European Medicines Agency. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man [online]. 13.12.2012 [Zugriff: 11.12.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf.

24. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie: Rapid Report; Auftrag A10-05; Version 1.1 [online]. 21.11.2011 [Zugriff: 11.03.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 80). URL: https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf.

25. Buyse M, Thirion P, Carlson RW, Burzykowski T, Molenberghs G, Piedbois P. Relation between tumour response to first-line chemotherapy and survival in advanced colorectal cancer: a meta-analysis. Lancet 2000; 356(9227): 373-378.

26. Tang PA, Bentzen SM, Chen EX, Siu LL. Surrogate end points for median overall survival in metastatic colorectal cancer: literature-based analysis from 39 randomized controlled trials of first-line chemotherapy. J Clin Oncol 2007; 25(29): 4562-4568.

27. Victorson D, Soni M, Cella D. Metaanalysis of the correlation between radiographic tumor response and patient-reported outcomes. Cancer 2006; 106(3): 494-504.

28. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. J Natl Cancer Inst 1993; 85(5): 365-376.

29. Teckle P, Peacock S, McTaggart-Cowan H, Van der Hoek K, Chia S, Melosky B et al. The ability of cancer-specific and generic preference-based instruments to discriminate across clinical and self-reported measures of cancer severities. Health Qual Life Outcomes 2011; 9: 106.

30. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL); Anlage XII: Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Regorafenib [online]. 17.03.2016. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2530/2016-03-17_AM-RL-XII_Regorafenib_2015-10-01-D-189_BAnz.pdf.

31. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung [online]. 05.11.2014 [Zugriff: 26.01.2016]. URL: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Gesundheitszustand/Koerpermasse5239003139004.pdf?__blob=publicationFile.

Anhang A – Abbildungen der Kaplan-Meier-Kurven

A.1 Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben

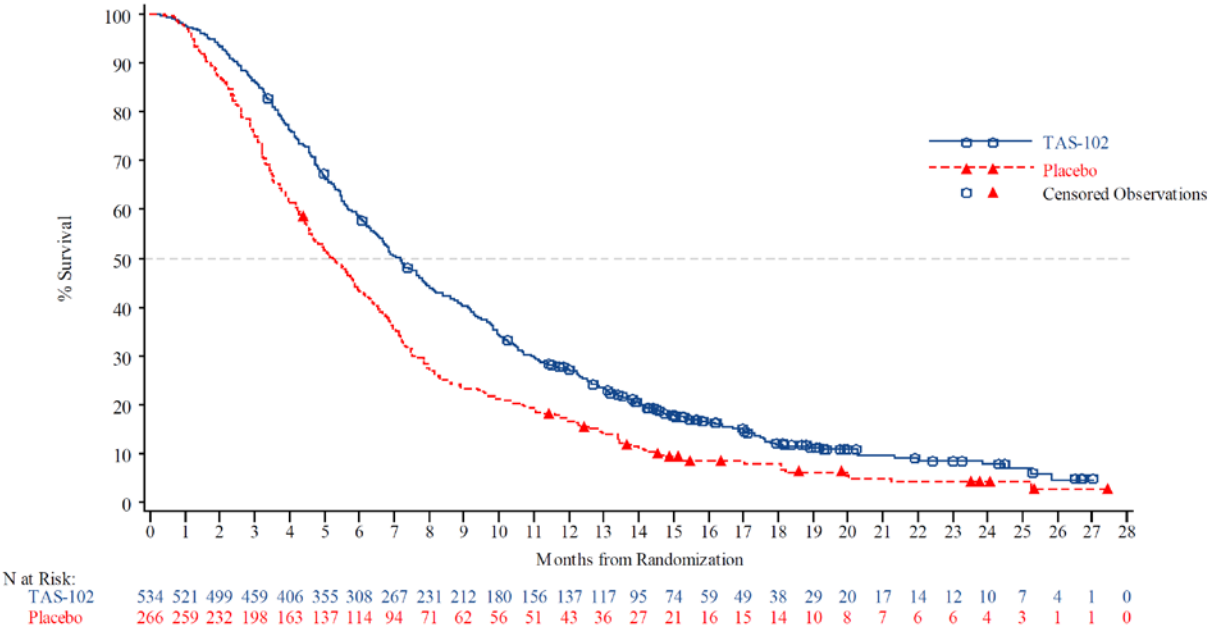

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie RECOURSE (Gesamtpopulation; Datenschnitt: 08.10.2014) – Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC

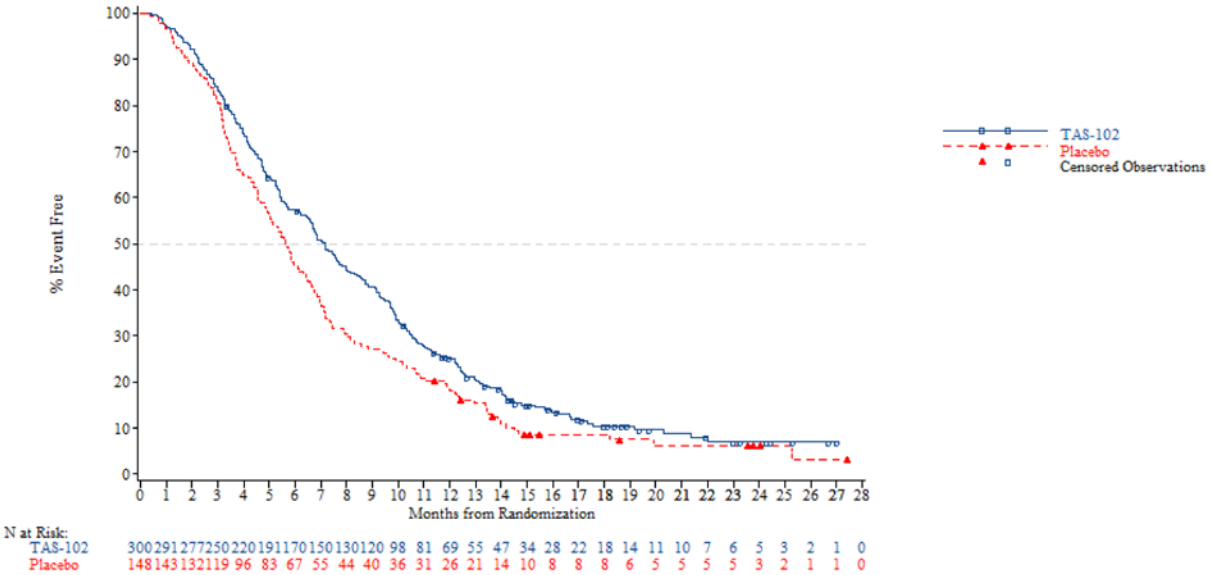

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie RECOURSE (Subgruppe < 65 Jahre; Datenschnitt: 08.10.2014) – Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC

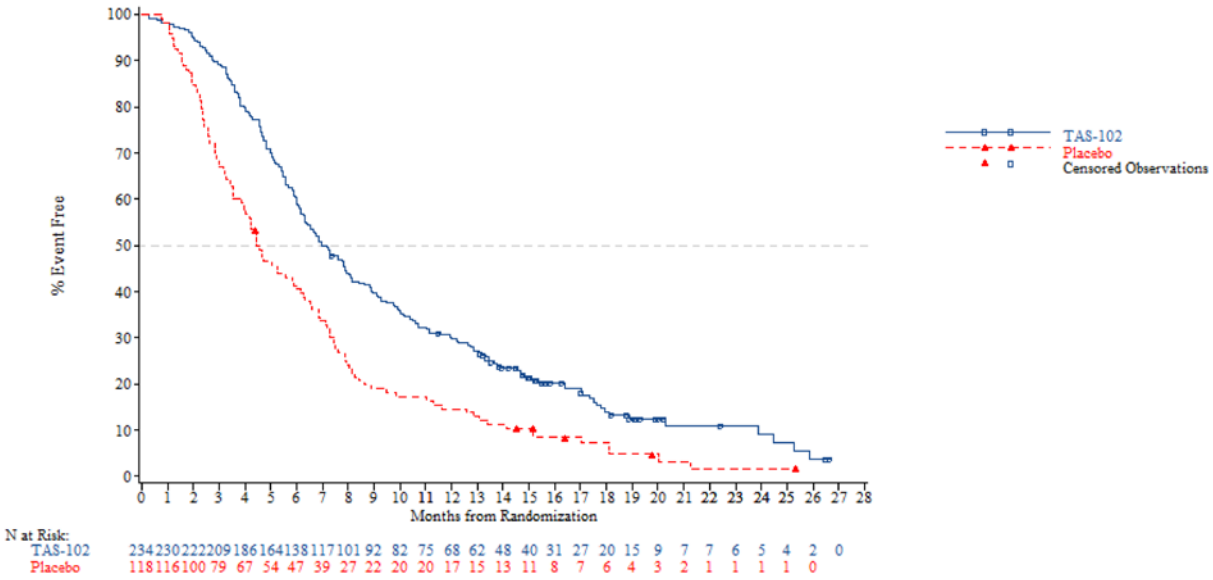

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie RECOURSE (Subgruppe ≥ 65 Jahre; Datenschnitt: 08.10.2014) – Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC

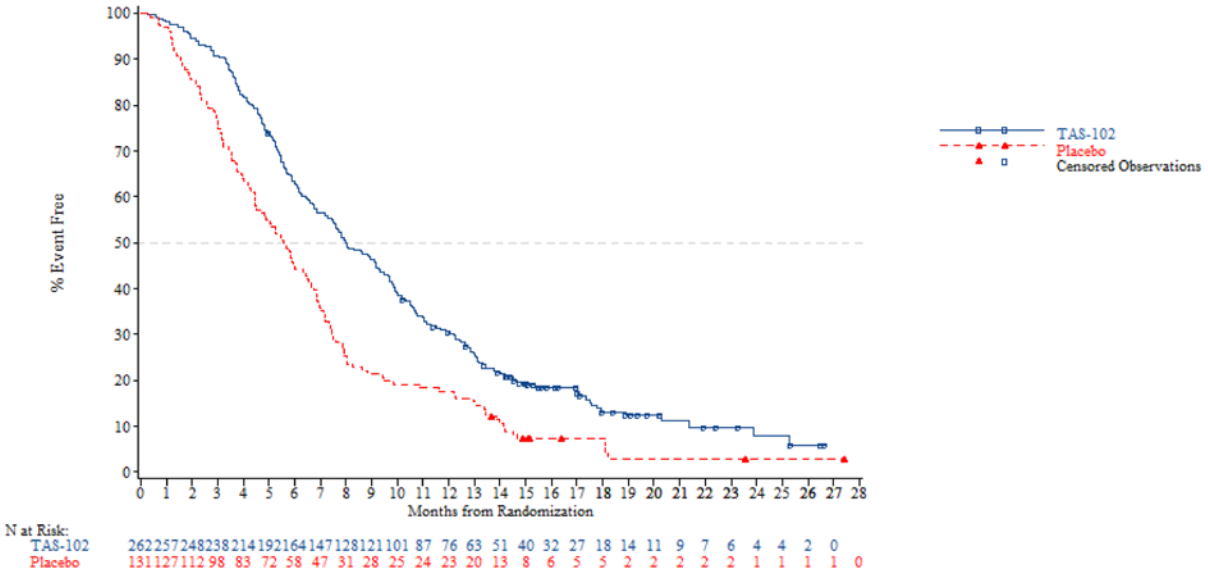

Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie RECOURSE (Subgruppe KRAS-Wildtyp; Datenschnitt: 08.10.2014) – Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC

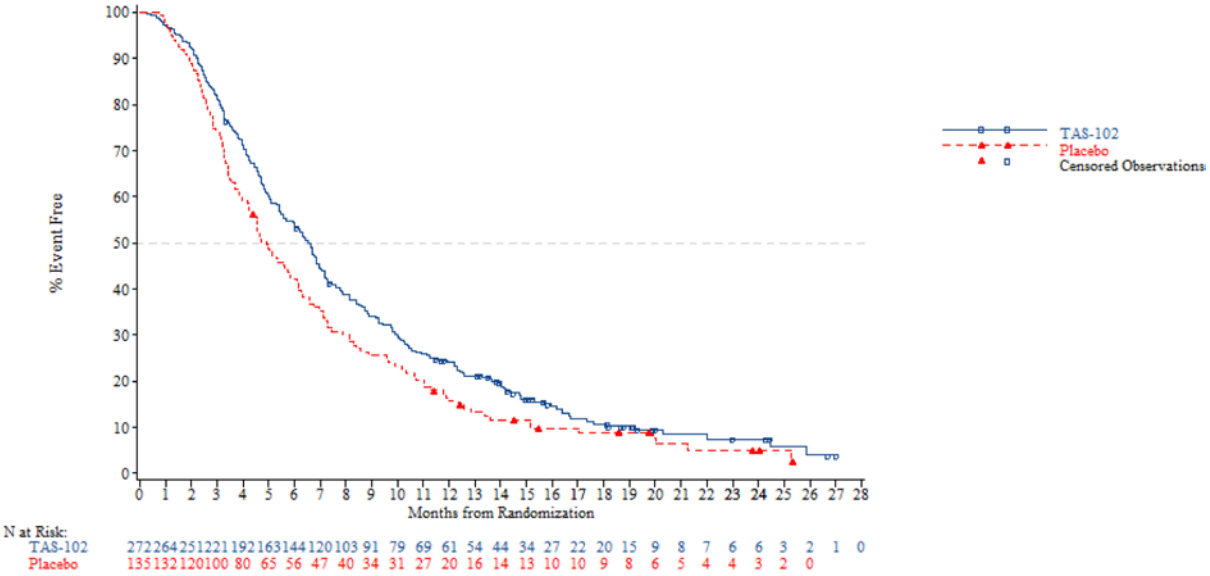

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt Gesamtüberleben aus der Studie RECOURSE (Subgruppe KRAS-Mutation; Datenschnitt: 08.10.2014) – Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC

A.2 Kaplan-Meier-Kurven zu Endpunkten zu UE

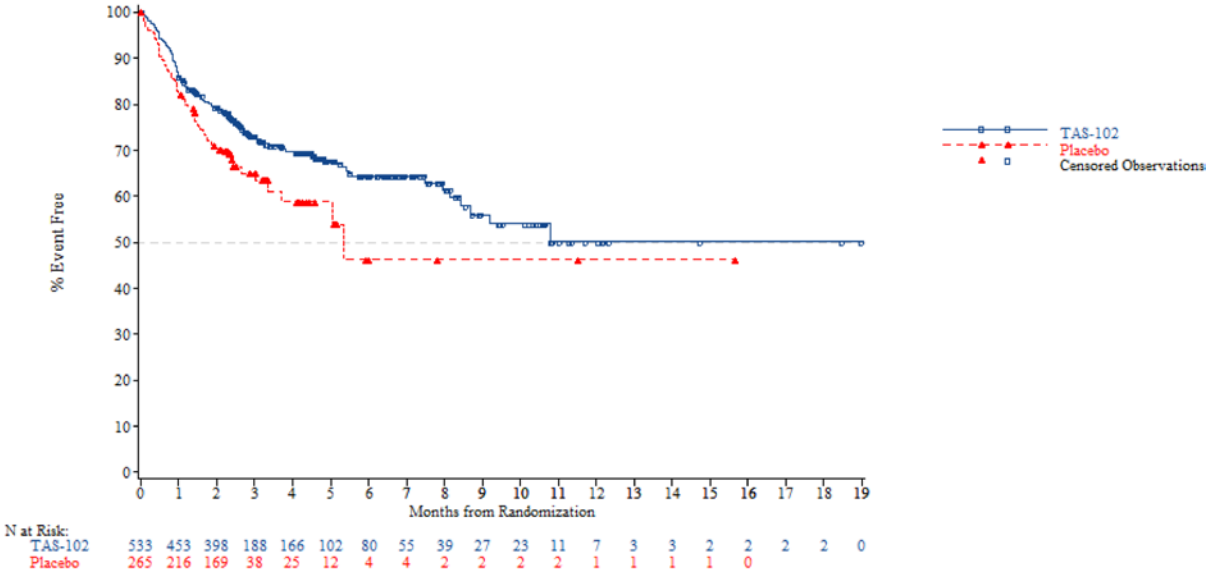

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt SUE (klinische Progression und Nebenwirkungen) aus der Studie RECOURSE (Gesamtpopulation; Datenschnitt: 31.01.2014) – Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC

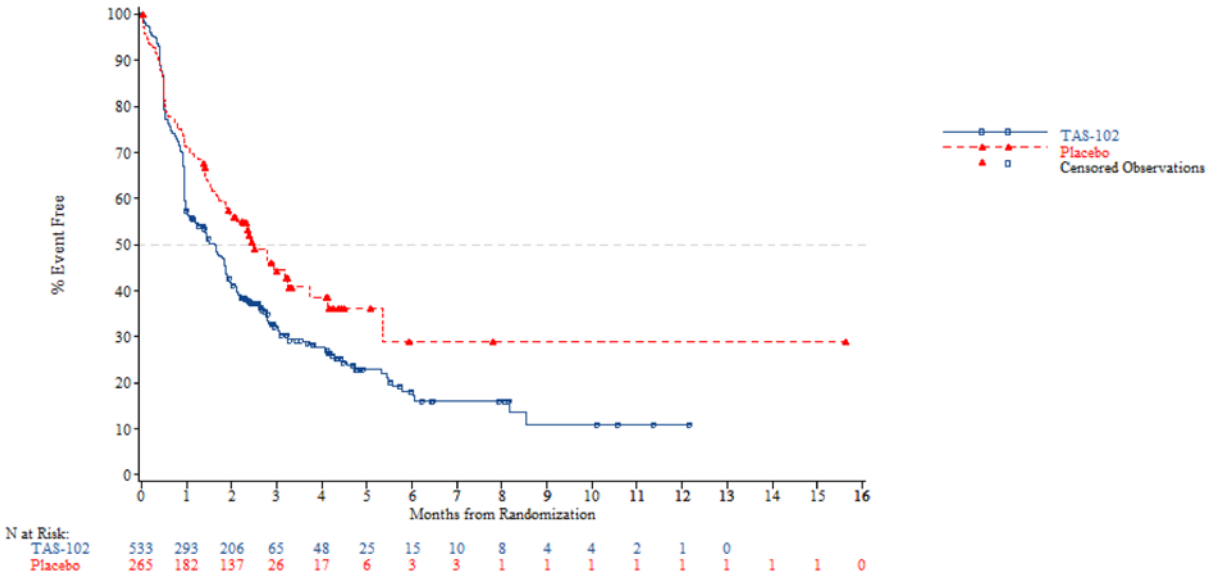

Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3; inklusive klinischer Progression) aus der Studie RECOURSE (Gesamtpopulation; Datenschnitt: 31.01.2014) – Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC

A.3 Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt PFS

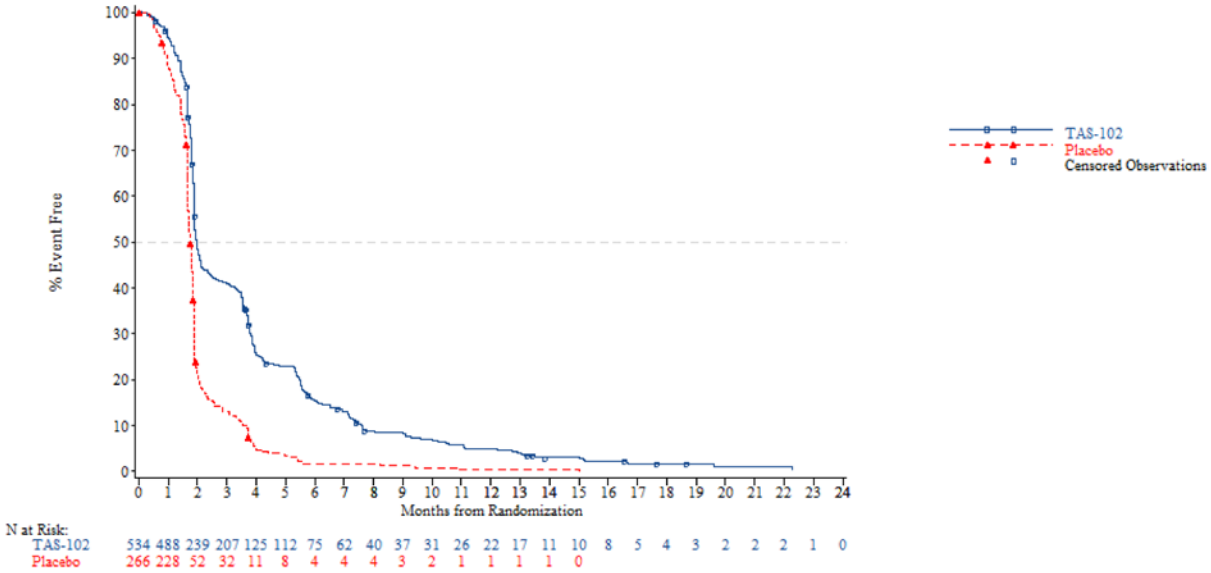

Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zum Endpunkt PFS aus der Studie RECOURSE (Gesamtpopulation; Datenschnitt: 08.10.2014) – Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC

Anhang B – Ergebnisse zu Endpunkten zu UE, naive Proportionen von Patienten mit Ereignissen

Tabelle 23: Häufige UE (≥ 10 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	**Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[a] **PT[a]**	**Trifluridin/ Tipiracil + BSC N = 533**	**Placebo + BSC N = 265**
RECOURSE		
Gesamtrate UE	524 (98,3)	247 (93,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	304 (57,0)	29 (10,9)
Anaemie	214 (40,2)	22 (8,3)
Neutropenie	156 (29,3)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	413 (77,5)	161 (60,8)
Abdominalschmerz	79 (14,8)	36 (13,6)
Obstipation	81 (15,2)	40 (15,1)
Diarrhoe	170 (31,9)	33 (12,5)
Uebelkeit	258 (48,4)	63 (23,8)
Erbrechen	148 (27,8)	38 (14,3)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	373 (70,0)	141 (53,2)
Asthenie	97 (18,2)	30 (11,3)
Ermuedung	188 (35,3)	62 (23,4)
Oedem peripher	53 (9,9)	27 (10,2)
Fieber	98 (18,4)	37 (14,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	55 (10,3)	28 (10,6)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	144 (27,0)	42 (15,8)
Untersuchungen	291 (54,6)	92 (34,7)
Neutrophilenzahl erniedrigt	148 (27,8)	1 (0,4)
Thrombozytenzahl vermindert	81 (15,2)	6 (2,3)
Gewicht erniedrigt	41 (7,7)	27 (10,2)
Leukozytenzahl erniedrigt	146 (27,4)	1 (0,4)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	248 (46,5)	104 (39,2)
Appetit vermindert	208 (39,0)	78 (29,4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	117 (22,0)	55 (20,8)
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	46 (8,6)	35 (13,2)
Erkrankungen des Nervensystems	113 (21,2)	52 (19,6)
Psychiatrische Erkrankungen	50 (9,4)	42 (15,8)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	70 (13,1)	30 (11,3)

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Häufige UE (≥ 10 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC (Fortsetzung)

Studie **SOC[a]** **PT[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	
	Trifluridin/ Tipiracil + BSC N = 533	**Placebo + BSC N = 265**
RECOURSE		
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	142 (26,6)	80 (30,2)
Husten	57 (10,7)	30 (11,3)
Dyspnoe	56 (10,5)	34 (12,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	127 (23,8)	48 (18,1)

a: MedDRA-Version: 16.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
BSC: Best supportive Care; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 24: Häufige SUE (≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC

Studie **SOC[a]** **PT[a]**	**Patienten mit Ereignis n (%)**	
	Trifluridin/ Tipiracil + BSC N = 533	**Placebo + BSC N = 265**
RECOURSE		
Gesamtrate SUE	158 (29,6)	89 (33,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	28 (5,3)	0 (0)
Anaemie	10 (1,9)	0 (0)
febrile Neutropenie	14 (2,6)	0 (0)
Herzerkrankungen	4 (0,8)	3 (1,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	40 (7,5)	26 (9,8)
Abdominalschmerz	8 (1,5)	5 (1,9)
Aszites	3 (0,6)	3 (1,1)
Ileus	3 (0,6)	5 (1,9)
Erbrechen	7 (1,3)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	27 (5,1)	16 (6,0)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	15 (2,8)	11 (4,2)
Leber- und Gallenerkrankungen	19 (3,6)	13 (4,9)
Leberversagen	3 (0,6)	6 (2,3)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	24 (4,5)	12 (4,5)
Harnwegsinfektion	2 (0,4)	3 (1,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	10 (1,9)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	8 (1,5)	7 (2,6)
Appetit vermindert	3 (0,6)	5 (1,9)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	6 (1,1)	6 (2,3)
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	6 (1,1)	7 (2,6)
Tumorschmerzen	3 (0,6)	3 (1,1)
Erkrankungen des Nervensystems	9 (1,7)	10 (3,8)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	13 (2,4)	2 (0,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	15 (2,8)	12 (4,5)
Dyspnoe	3 (0,6)	6 (2,3)
Pleuraerguss	3 (0,6)	3 (1,1)
Lungenembolie	6 (1,1)	0 (0)
Gefaesserkrankungen	1 (0,2)	3 (1,1)

a: MedDRA-Version: 16.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
BSC: Best supportive Care; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 25: Häufige schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3; ≥ 3 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	**Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[a] **PT[a]**	**Trifluridin/ Tipiracil + BSC N = 533**	**Placebo + BSC N = 265**
RECOURSE		
Gesamtrate UE mit CTCAE-Grad ≥ 3	370 (69,4)	137 (51,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	189 (35,5)	11 (4,2)
Anaemie	86 (16,1)	7 (2,6)
febrile Neutropenie	20 (3,8)	0 (0)
Neutropenie	107 (20,1)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	64 (12,0)	36 (13,6)
Abdominalschmerz	11 (2,1)	10 (3,8)
Aszites	6 (1,1)	8 (3,0)
Diarrhoe	16 (3,0)	1 (0,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	69 (12,9)	36 (13,6)
Asthenie	18 (3,4)	8 (3,0)
Ermuedung	21 (3,9)	15 (5,7)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	18 (3,4)	12 (4,5)
Leber- und Gallenerkrankungen	33 (6,2)	18 (6,8)
Leberversagen	3 (0,6)	8 (3,0)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	35 (6,6)	13 (4,9)
Untersuchungen	149 (28,0)	37 (14,0)
alkalische Phosphatase im Blut erhoeht	18 (3,4)	13 (4,9)
Bilirubin im Blut erhoeht	21 (3,9)	10 (3,8)
Gamma-Glutamyltransferase erhoeht	17 (3,2)	10 (3,8)
Neutrophilenzahl erniedrigt	85 (15,9)	0 (0)
Leukozytenzahl erniedrigt	55 (10,3)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	53 (9,9)	27 (10,2)
Appetit vermindert	19 (3,6)	13 (4,9)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	15 (2,8)	8 (3,0)
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	4 (0,8)	9 (3,4)
Erkrankungen des Nervensystems	11 (2,1)	11 (4,2)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	12 (2,3)	8 (3,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	29 (5,4)	18 (6,8)
Dyspnoe	14 (2,6)	10 (3,8)
Gefaesserkrankungen	11 (2,1)	15 (5,7)
Hypertonie	8 (1,5)	10 (3,8)

(Fortsetzung)

Tabelle 25: Häufige schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3; ≥ 3 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC (Fortsetzung)

a: MedDRA-Version: 16.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 26: Häufige Abbrüche wegen UE (primärer Abbruchgrund: UE/SUE; ≥ 1 % in mindestens einem Studienarm) – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	**Patienten mit Ereignis n (%)**	
SOC[a] **PT[a]**	**Trifluridin/ Tipiracil + BSC N = 533**	**Placebo + BSC N = 265**
RECOURSE		
Gesamtrate Abbrüche wegen UE	19 (3,6)	4 (1,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	6 (1,1)	1 (0,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	9 (1,7)	1 (0,4)

a: MedDRA-Version: 16.0; SOC- und PT-Bezeichnungen ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
BSC: Best supportive Care; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schweres unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 27: Primäre Abbruchgründe gemäß Disposition nach eCRF – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	**Patienten mit Ereignis n (%[a])**	
Abbruchgrund	**Trifluridin/Tipiracil + BSC N = 533**	**Placebo + BSC N = 265**
RECOURSE		
UE/SUE	19 (3,6)	4 (1,5)
Klinische Progression der Grunderkrankung	33 (6,2)	30 (11,3)
Radiologische Progression	3 (0,6)	2 (0,8)
Rücknahme der Einwilligungserklärung	0 (0)	0 (0)
Tod	0 (0)	0 (0)
Anderer	0 (0)	0 (0)

a: eigene Berechnung
BSC: Best supportive Care; eCRF: Electronic Case Report Form; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schweres unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Anhang C – Weitere Daten zur Vor- und Nachbehandlung in der Studie RECOURSE

Tabelle 28: Anti-EGFR-Behandlung nach KRAS-Mutationsstatus in der Studie RECOURSE – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC

Studie **Charakteristikum** **KRAS-Mutationsstatus** **Anti-EGFR-Vor-/Nachbehandlung**	**Trifluridin/Tipiracil + BSC**	**Placebo + BSC**
RECOURSE	N = 534	N = 266
Patienten mit Bestimmung des KRAS-Mutationsstatus, n (%)	534 (100)	266 (100)
KRAS-Wildtyp[a], n (%)	260 (48,7)	134 (50,4)
Anti-EGFR-Vorbehandlung	259 (99,6)	133 (99,3)
Anti-EGFR-Nachbehandlung	k. A.	k. A.
KRAS-Mutation[a], n (%)	274 (51,3)	132 (49,6)
Anti-EGFR-Vorbehandlung	19 (6,9)	11 (8,3)
Anti-EGFR-Nachbehandlung	k. A.	k. A.

a: Daten basieren auf eCRF
BSC: Best supportive Care; eCRF: Electronic Case Report Form; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; KRAS: Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog; k. A.: keine Angaben; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Tabelle 29: Anti-Tumor-Behandlung vor Randomisierung und nach Beenden der Studienmedikation in der Studie RECOURSE – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC

Studie **Charakteristika** **Kategorie**	**Trifluridin/ Tipiracil + BSC**	**Placebo + BSC**
RECOURSE	N = 534	N = 266
Anzahl der vorhergegangenen systemischen Therapien, n (%)		
2	95 (17,8)	45 (16,9)
3	119 (22,3)	54 (20,3)
≥ 4	320 (59,9)	167 (62,8)
Anti-Tumor-Behandlung vor Randomisierung, n (%)		
Fluoropyrimidin	534 (100)	266 (100)
Oxaliplatin	534 (100)	266 (100)
Irinotecan	534 (100)	266 (100)
Anti-EGFR[a]	278 (52,1)	144 (54,1)
Anti-VEGF[b]	534 (100)	265 (99,6)
Anzahl der systemischen Therapien nach Beenden der Studienmedikation, n (%)		
1	170 (31,8)	88 (33,1)
2	41 (7,7)	22 (8,3)
≥ 3	11 (2,1)	3 (1,1)
Anti-Tumor-Behandlung nach Beenden der Studienmedikation, n (%)	222 (41,6)	113 (42,5)

a: bestehend aus Cetuximab oder Panitumumab
b: bestehend aus Bevacizumab
BSC: Best supportive Care; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor; vs.: versus; w: weiblich

Anhang D – Charakterisierung von Design und Population der Studie J003

Tabelle 30: Charakterisierung der Studie J003 – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte[a]
J003	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patienten ab 20 Jahren mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (ECOG-PS ≤ 2) mit mindestens 2 vorhergehenden Standardtherapieregimen und Refraktärität auf oder Intoleranz gegenüber Fluoropyrimidin, Irinotecan und Oxaliplatin	Trifluridin/Tipiracil + BSC (N = 114) Placebo + BSC (N = 58)	Screening: maximal 28 Tage vor Therapiebeginn Behandlungsdauer: bis zum Eintreten von mindestens einem der folgenden Abbruchkriterien: Krankheitsprogression, klinische Verschlechterung, UE, das die Verabreichung der Studienmedikation erschwert, Unterbrechung der Behandlung für mehr als 30 Tage, Rücknahme der Einwilligungserklärung oder Entscheidung des Prüfarztes Nachbeobachtungsdauer: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod oder Studienende[b]	20 Studienzentren in Japan 08/2009–k. A.[c] Datenschnitte für ▪ Gesamtüberleben: 13.04.2011 ▪ weitere Endpunkte: 27.05.2011	primär: Gesamtüberleben sekundär: UE

a: Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich relevante verfügbare Endpunkte aus Angaben des pU in Modul 4 A.
b: geplantes Studienende: nach dem Tod aller Patienten oder 1 Jahr nach Abschluss der Nachbeobachtungsphase des zuletzt registrierten Patienten (das zuerst eingetretene Ereignis)
c: vom pU als abgeschlossen bezeichnet, wobei das Abschlussdatum nicht genannt ist
BSC: Best supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; k. A.: keine Angaben; N: Anzahl randomisierter Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

Tabelle 31: Charakterisierung der Interventionen in der Studie J003 – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Intervention	Vergleich
J003	▪ Trifluridin/Tipiracil 35 mg/m^2 KOF oral (2-mal täglich) an den Tagen 1–5 und 8–12 jedes 28-Tage-Zyklus ▪ BSC	▪ Placebo 35 mg/m^2 KOF oral (2-mal täglich) an den Tagen 1–5 und 8–12 jedes 28-Tage-Zyklus ▪ BSC
	Dosisanpassung von Trifluridin/Tipiracil oder Placebo Dosisunterbrechung bei: ▪ Neutrophilenzahl < 1000/mm^3 (1 x 10^9/l)[a, b] ▪ Thrombozytenzahl < 50 000/mm^3 (50 × 10^9/l)[b] Dosisreduktion bei: ▪ Neutrophilenzahl < 500/mm^3 (0,5 x 10^9/l)[b] ▪ Thrombozytenzahl < 50 000/mm^3 (50 × 10^9/l)[b, c]	
	Vorbehandlung: ▪ Standardtherapieregime mussten alle folgenden Wirkstoffe enthalten: Fluoropyrimidin, Oxaliplatin, Irinotecan **Begleitbehandlung (BSC):** ▪ alle medikamentösen und nichtmedikamentösen Therapien, abgesehen von verbotener Begleitbehandlung ▪ Medikamente zur Behandlung von Nebenwirkungen (beispielsweise Antibiotika, Antiemetika) **Verbotene Begleitbehandlung:** ▪ andere medikamentöse Anti-Tumor-Behandlungen und andere experimentelle medikamentöse Therapien sowie alle nichtmedikamentösen Therapien, welche einen Effekt auf die Analyse von Verträglichkeit und Wirksamkeit der Studienmedikation haben (beispielsweise Operationen, Strahlen-, Immun-, Thermal-, Hormon- oder Antikörpertherapie)	

a: Dies weicht von der Beschreibung der Fachinformation ab, der zufolge eine Dosisunterbrechung erst bei einer Neutrophilenzahl < 0,5 x 10^9/l erfolgen soll.
b: eigene Umrechnung
c: Dies weicht von der Beschreibung der Fachinformation ab, der zufolge eine Dosisreduktion erfolgen soll bei
- ▫ febriler Neutropenie
- ▫ Neutropenie mit CTCAE-Grad 4 (Neutrophilenzahl < 0,5 x 10^9/l) oder Thrombozytopenie (Thrombozytenzahl < 25 × 10^9/l), die den Beginn des nächsten Zyklus um länger als eine Woche verzögert.

BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events;
KOF: Körperoberfläche; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Tabelle 32: Geplante Dauer der Nachbeobachtung in der Studie J003 – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC

Studie **Endpunktkategorie** **Endpunkt**	**Geplante Nachbeobachtung**
J003	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod oder Studienende[a]
Morbidität	keine patientenrelevanten Endpunkte dieser Kategorie erhoben
gesundheitsbezogene Lebensqualität	wurde in der Studie nicht untersucht
Nebenwirkungen	bis 30 Tage nach Ende der Studienbehandlung

a: geplantes Studienende: nach dem Tod aller Patienten oder 1 Jahr nach Abschluss der Nachbeobachtungsphase des zuletzt registrierten Patienten (das zuerst eingetretene Ereignis)
BSC: Best supportive Care; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Tabelle 33: Charakterisierung der Population (Demografie) in der Studie J003 – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC

Gruppe	**N[a]**	**Alter [Jahre] MW (SD)**	**Geschlecht [w / m] %**	**Region Japan / Australien / Europa / Nordamerika %**	**Ethnizität Kaukasier / Schwarze, Afroamerikaner / Asiaten, Orientale / nicht berichtet %**	**Therapieabbruch n (%)**	**Studienabbruch n (%)**
Trifluridin/Tipiracil + BSC	112	62 (10)	57 / 43	100 / 0 / 0 / 0	k. A.	108[b] (96,4)	k .A.
Placebo + BSC	57	62 (9)	49 / 51	100 / 0 / 0 / 0	k. A.	57[b] (100)	k. A.

a: Patienten, die mindestens eine Dosis der zugewiesenen Studienmedikation erhalten haben
b: hauptsächlicher Abbruchgrund war Krankheitsprogression (Trifluridin/Tipiracil + BSC: n = 99; Placebo + BSC: n = 56)
BSC: Best supportive Care; k. A.: keine Angaben; MW: Mittelwert; m: männlich; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus; w: weiblich

Tabelle 34: Charakterisierung der Population (Krankheitscharakteristika) in der Studie J003 – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC

Gruppe	**N[a]**	**Zeit zwischen Diagnose der ersten Metastase und Randomisierung [Wochen] MW (SD)**	**ECOG-PS 0 / 1 / 2 n (%)**	**Lokalisation des Primärtumors [Kolon / Rektum] n (%)**	**Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe 1-2 / ≥ 3 n (%)**	**KRAS-Mutationsstatus [Mutation / Wildtyp / unbekannt] n (%)[b, c]**
Trifluridin/Tipiracil + BSC	112	k. A.	72 (64,3) / 37 (33,0) / 3 (2,7)	63 (56,3) / 49 (43,8)	68 (60,7) / 44 (39,3)	45 (40,2) / 54 (48,2) / 13 (11,6)
Placebo + BSC	57	k. A.	35 (61,4) / 21 (36,8) / 1 (1,8)	36 (63,2) / 21 (36,8)	31 (54,4) / 26 (45,6)	26 (45,6) / 24 (42,1) / 7 (12,3)

a: Patienten, die mindestens eine Dosis der zugewiesenen Studienmedikation erhalten haben
b: basierend auf der Scorpion-ARMS-Methode
c: eigene Berechnung der Prozentangaben und der Anzahl der Fälle ohne Mutationsbestimmung
ARMS: Amplification refractory Mutation System; BSC: Best supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; k. A.: keine Angaben; KRAS: Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus

Tabelle 35: Anti-EGFR-Behandlung nach KRAS-Mutationsstatus in der Studie J003 – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC

Studie **Charakteristikum** **KRAS-Mutationsstatus** **Anti-EGFR-Vor-/Nachbehandlung**	**Trifluridin/Tipiracil + BSC**	**Placebo + BSC**
J003	N[a] = 112	N[a] = 57
Patienten mit Bestimmung des KRAS-Mutationsstatus[b], n (%)	99 (88,4)	50 (87,7)
KRAS-Wildtyp, n (%)	54 (54,5)	24 (48)
Anti-EGFR-Vorbehandlung	49 (90,7)	23 (95,8)
Anti-EGFR-Nachbehandlung	7 (13,0)	2 (8,3)
KRAS-Mutation, n (%)	45 (45,5)	26 (52,0)
Anti-EGFR-Vorbehandlung	15 (33,3)	8 (30,8)
Anti-EGFR-Nachbehandlung	4 (8,9)	2 (7,7)

a: Patienten, die mindestens eine Dosis der zugewiesenen Studienmedikation erhalten haben
b: basierend auf der Scorpion-ARMS-Methode

ARMS: Amplification refractory Mutation System; BSC: Best supportive Care; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; KRAS: Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus

Tabelle 36: Anti-Tumor-Behandlung vor Randomisierung und nach Beenden der Studienmedikation in der Studie J003 – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC

Studie **Charakteristikum** **Kategorie**	**Trifluridin/ Tipiracil + BSC**	**Placebo + BSC**
J003	N[a] = 112	N[a] = 57
Anzahl der vorhergegangenen systemischen Therapien, n (%)		
2	17 (15,2)	13 (22,8)
3	46 (41,1)	16 (28,1)
≥ 4	49 (43,8)	28 (49,1)
Anti-Tumor-Behandlung vor Randomisierung, n (%)		
Fluoropyrimidin	112 (100)	57 (100)
Oxaliplatin	111 (99,1)	57 (100)
Irinotecan	112 (100)	57 (100)
Anti-EGFR	71 (63,4)	36 (63,2)
Anti-VEGF[b]	87 (77,7)	47 (82,5)
Anzahl der Anti-Tumor-Behandlungen nach Beenden der Studienmedikation, n (%)		
0	66 (58,9)	31 (54,4)
1	36 (32,1)	13 (22,8)
2	9 (8,0)	8 (14,0)
3	0 (0)	4 (7,0)
4	1 (0,9)	1 (1,8)
Anti-Tumor-Behandlung nach Beenden der Studienmedikation, n (%)	46 (41,1)	26 (45,6)
Fluoropyrimidin[c]	30 (26,8)	21 (36,8)
Oxaliplatin[c]	13 (11,6)	10 (17,5)
Irinotecan[c]	8 (7,1)	12 (21,1)
Anti-EGFR[c]	12 (10,7)	5 (8,8)
Anti-VEGF[b, c]	13 (11,6)	12 (21,1)

a: Patienten, die mindestens eine Dosis der zugewiesenen Studienmedikation erhalten haben
b: bestehend aus Bevacizumab
c: Prozentwerte basieren auf der Anzahl aller Patienten, die mindestens eine Dosis der zugewiesenen Studienmedikation erhalten haben; Patienten konnten mehrere Anti-Tumor-Behandlungen nach Beenden der Studienmedikation erhalten haben

BSC: Best supportive Care; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor; vs.: versus; w: weiblich

Anhang E – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Berater/-innen, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin / dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	**Frage 1**	**Frage 2 / Ergänzende Frage**	**Frage 3 / Ergänzende Frage**	**Frage 4 / Ergänzende Frage**	**Frage 5**	**Frage 6**
Schulze-Bergkamen, Henning	nein	ja / nein	ja / nein	ja / nein	ja	nein

Eingebundene Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der eingebundenen Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientenorganisationen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name; Institution	**Frage 1**	**Frage 2 / Ergänzende Frage**	**Frage 3 / Ergänzende Frage**	**Frage 4 / Ergänzende Frage**	**Frage 5**	**Frage 6**
Hass, Maria; Deutsche ILCO e. V. - Bundesverband	nein	nein / nein	nein / nein	nein / nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung'" wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband, direkt oder indirekt beraten?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung[2], für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

[2] Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung[2], für die Sie tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?