



IQWiG-Berichte – Nr. 942

Trifluridin/Tipiracil (Kolorektalkarzinom) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Ablauf Befristung)

Dossierbewertung

Auftrag: A20-35
Version: 1.0
Stand: 29.06.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

31.03.2020

Interne Auftragsnummer

A20-35

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

Aufgrund der Corona-Pandemie wurde auf die Einbindung von externen Sachverständigen verzichtet.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Helmut Hörn
- Nadia Abu Rajab
- Gertrud Egger
- Klaus Gossens
- Tatjana Hermanns
- Stefan Kobza
- Christoph Schürmann
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Trifluridin, Tipiracil, Kolorektale Tumoren, Nutzenbewertung, NCT01607957, NCT01955837

Keywords: Trifluridine, Tipiracil, Colorectal Neoplasms, Benefit Assessment, NCT01607957, NCT01955837

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis	xii
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	13
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	14
2.3.1 Eingeschlossene Studien	14
2.3.2 Studiencharakteristika	17
2.3.2.1 Studien- und Interventionscharakteristika der Studien RECURSE und TERRA	17
2.3.2.2 Geplante Nachbeobachtung in den Studien RECURSE und TERRA	24
2.3.2.3 Charakterisierung der Populationen in den Studien RECURSE und TERRA	25
2.3.2.4 Behandlungs- und Beobachtungsdauer in den Studien RECURSE und TERRA	28
2.3.2.5 Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Gabe von Folgetherapien	29
2.3.2.6 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)	30
2.3.2.7 Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext	31
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	32
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	32
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	33
2.4.3 Ergebnisse	35
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	45
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	51
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	51
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	56

3	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	60
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	60
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	60
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	60
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	60
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	63
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	64
3.2.1	Behandlungsdauer	64
3.2.2	Verbrauch	64
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	65
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	65
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	65
3.2.6	Versorgungsanteile	65
3.3	Konsequenzen für die Bewertung	65
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung	67
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete	67
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	67
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	68
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	69
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	69
5	Literatur	72
Anhang A – Weitere Angaben zur Vor- und Nachbehandlung in den Studien RECURSE und TERRA		77
Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen in den Studien RECURSE und TERRA		80
Anhang C – Abbildungen aus den Studien RECURSE und TERRA		93
C.1	Kaplan-Meier-Kurven	93
C.1.1	Gesamtüberleben.....	93
C.1.2	Übergeordnete Endpunkte der Nebenwirkungen	94
C.1.2.1	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.....	94
C.1.2.2	Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3).....	95
C.1.2.3	Therapieabbruch wegen UEs	96
C.1.3	Spezifische UEs	98

C.2 – Forest Plots.....	107
C.3 – Abbildungen aus Subgruppenanalysen	107
C.3.1 – Kaplan-Meier-Kurven.....	107
C.3.2 – Forest Plots.....	115
Anhang D – Studien-, Interventions- und Patientencharakteristika in der Studie TALLISUR.....	116

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	12
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Trifluridin/Tipiracil.....	13
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC.....	14
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC.....	18
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC.....	20
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC.....	24
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC.....	26
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC.....	28
Tabelle 11: endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC	31
Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC	33
Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC.....	34
Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC.....	36
Tabelle 15: Subgruppen (Gesamtüberleben, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC.....	47
Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. BSC	53
Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu BSC	56
Tabelle 18: Trifluridin/Tipiracil – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	58
Tabelle 19: Trifluridin/Tipiracil – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	67
Tabelle 20: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	68
Tabelle 21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient.....	69
Tabelle 22: Anti-Tumor-Behandlung vor Randomisierung in der Studie RECOURSE – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC.....	77

Tabelle 23: Anti-Tumor-Behandlung nach Beenden der Studienmedikation in der Studie RECOURSE – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC.....	79
Tabelle 24: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC (RECOURSE)	81
Tabelle 25: Häufige schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3 – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC (RECOURSE)	84
Tabelle 26: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC (RECOURSE)	86
Tabelle 27: Häufige Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC (RECOURSE)	87
Tabelle 28: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC (TERRA)	88
Tabelle 29: Häufige schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3 – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC (TERRA).....	90
Tabelle 30: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC (TERRA)	91
Tabelle 31: Häufige Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC (TERRA).....	92
Tabelle 32: Studienpool des pU – Non-RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. BSC.....	116
Tabelle 33: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – Non-RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. BSC.....	117
Tabelle 34: Charakterisierung der Intervention – Non-RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. BSC.....	118
Tabelle 35: Charakterisierung der Studienpopulation – Non-RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. BSC.....	118

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben (Studie RECURSE, Datenschnitt 08.10.2014).....	93
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben (Studie TERRA, Datenschnitt 16.02.2016).....	93
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zu SUEs (Studie RECURSE, Datenschnitt 08.10.2014, mit Ereignissen, die auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind)	94
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zu SUEs (Studie RECURSE, Datenschnitt 08.10.2014, ohne Ereignisse, die auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind)	94
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zu SUEs (Studie TERRA, Datenschnitt 22.12.2015, mit Ereignissen, die auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind)	95
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zu schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) (Studie RECURSE, Datenschnitt 08.10.2014, mit Ereignissen, die auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind).....	95
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zu schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) (Studie TERRA, Datenschnitt 22.12.2015, mit Ereignissen, die auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind).....	96
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zu Therapieabbruch wegen UEs (Studie RECURSE, Datenschnitt 08.10.2014, mit Ereignissen, die auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind).....	96
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zu Therapieabbruch wegen UEs (Studie RECURSE, Datenschnitt 08.10.2014, ohne Ereignisse, die auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind).....	97
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zu Therapieabbruch wegen UEs (Studie TERRA, Datenschnitt 22.12.2015, mit Ereignissen, die auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind).....	97
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zu gastrointestinaler Toxizität (operationalisiert als Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts SOC, UEs) (Studie RECURSE, Datenschnitt 08.10.2014, mit Ereignissen, die auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind).....	98
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zu gastrointestinaler Toxizität (operationalisiert als Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts SOC, UEs) (Studie TERRA, Datenschnitt 22.12.2015, mit Ereignissen, die auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind)	98
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zu Diarrhö (PT, UEs) – Manifestation der gastrointestinalen Toxizität – (Studie RECURSE, Datenschnitt 08.10.2014, mit Ereignissen, die auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind)	99

Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zu Diarrhö (PT, UEs) – Manifestation der gastrointestinalen Toxizität – (Studie TERRA, Datenschnitt 22.12.2015, mit Ereignissen, die auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind)	99
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zu Übelkeit (PT, UEs) – Manifestation der gastrointestinalen Toxizität – (Studie RECURSE, Datenschnitt 08.10.2014, mit Ereignissen, die auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind)	100
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zu Übelkeit (PT, UEs) – Manifestation der gastrointestinalen Toxizität – (Studie TERRA, Datenschnitt 22.12.2015, mit Ereignissen, die auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind)	100
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zu Erbrechen (PT, UEs) – Manifestation der gastrointestinalen Toxizität – (Studie RECURSE, Datenschnitt 08.10.2014, mit Ereignissen, die auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind)	101
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zu Erbrechen (PT, UEs) – Manifestation der gastrointestinalen Toxizität – (Studie TERRA, Datenschnitt 22.12.2015, mit Ereignissen, die auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind)	101
Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zu Myelosuppression (operationalisiert als Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3) (Studie RECURSE, Datenschnitt 08.10.2014, mit Ereignissen, die auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind)	102
Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zu Myelosuppression (operationalisiert als Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3) (Studie TERRA, Datenschnitt 22.12.2015, mit Ereignissen, die auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind)	102
Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zu Anämie (PT, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3) – Manifestation der Myelosuppression – (Studie RECURSE, Datenschnitt 08.10.2014, mit Ereignissen, die auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind).....	103
Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zu Anämie (PT, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3) – Manifestation der Myelosuppression – (Studie TERRA, Datenschnitt 22.12.2015, mit Ereignissen, die auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind)	103
Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zu febrile Neutropenie (PT, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3) – Manifestation der Myelosuppression – (Studie RECURSE, Datenschnitt 08.10.2014, mit Ereignissen, die auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind).....	104
Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zu Leukopenie (PT, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3) – Manifestation der Myelosuppression – (Studie RECURSE, Datenschnitt 08.10.2014, mit Ereignissen, die auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind).....	104

Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven zu Neutropenie (PT, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3) – Manifestation der Myelosuppression – (Studie RECURSE, Datenschnitt 08.10.2014, mit Ereignissen, die auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind).....	105
Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven zu Neutropenie (PT, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3) – Manifestation der Myelosuppression – (Studie TERRA, Datenschnitt 22.12.2015, mit Ereignissen, die auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind).....	105
Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven zu psychiatrischen Erkrankungen (SOC, UEs) (Studie RECURSE, Datenschnitt 08.10.2014, mit Ereignissen, die auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind).....	106
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven zu Hypertonie (PT, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3) (Studie RECURSE, Datenschnitt 08.10.2014, mit Ereignissen, die auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind)	106
Abbildung 29: Metaanalyse des relativen Risikos des Ereignisses Neutropenie (PT, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3) – Manifestation der Myelosuppression – mit Ereignissen, die auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind, aus RCT – Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC.....	107
Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben, Anzahl vorangegangener Therapieregimes = 2 (Studie RECURSE, Datenschnitt 08.10.2014)	107
Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben, Anzahl vorangegangener Therapieregimes = 3 (Studie RECURSE, Datenschnitt 08.10.2014)	108
Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben, Anzahl vorangegangener Therapieregimes ≥ 4 (Studie RECURSE, Datenschnitt 08.10.2014)	108
Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven zu Therapieabbruch wegen UEs, Alter < 65 Jahre (Studie RECURSE, Datenschnitt 08.10.2014, mit Ereignissen, die auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind).....	109
Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven zu Therapieabbruch wegen UEs, Alter ≥ 65 Jahre (Studie RECURSE, Datenschnitt 08.10.2014, mit Ereignissen, die auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind).....	109
Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven zu Therapieabbruch wegen UEs, Alter < 65 Jahre (Studie TERRA, Datenschnitt 22.12.2015, mit Ereignissen, die auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind).....	110
Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven zu Therapieabbruch wegen UEs, Alter ≥ 65 Jahre (Studie TERRA, Datenschnitt 22.12.2015, mit Ereignissen, die auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind).....	110
Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurven zu Myelosuppression (operationalisiert als Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3), Alter < 65 Jahre (Studie RECURSE, Datenschnitt 08.10.2014, mit Ereignissen, die auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind)	111

Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurven zu Myelosuppression (operationalisiert als Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3), Alter ≥ 65 Jahre (Studie RECOURSE, Datenschnitt 08.10.2014, mit Ereignissen, die auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind) 111

Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurven zu Myelosuppression (operationalisiert als Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3), Alter < 65 Jahre (Studie TERRA, Datenschnitt 22.12.2015, mit Ereignissen, die auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind) 112

Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurven zu Myelosuppression (operationalisiert als Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3), Alter ≥ 65 Jahre (Studie TERRA, Datenschnitt 22.12.2015, mit Ereignissen, die auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind) 112

Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurven zu Anämie (PT, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3) – Manifestation der Myelosuppression – Alter < 65 Jahre (Studie RECOURSE, Datenschnitt 08.10.2014, mit Ereignissen, die auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind)..... 113

Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurven zu Anämie (PT, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3) – Manifestation der Myelosuppression – Alter ≥ 65 Jahre (Studie RECOURSE, Datenschnitt 08.10.2014, mit Ereignissen, die auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind)..... 113

Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurven zu Anämie (PT, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3) – Manifestation der Myelosuppression – Alter < 65 Jahre (Studie TERRA, Datenschnitt 22.12.2015, mit Ereignissen, die auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind)..... 114

Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurven zu Anämie (PT, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3) – Manifestation der Myelosuppression – Alter ≥ 65 Jahre (Studie TERRA, Datenschnitt 22.12.2015, mit Ereignissen, die auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind)..... 114

Abbildung 45: Subgruppenanalyse des Gesamtüberlebens nach Anzahl vorangegangener Therapieregimes (2 vs. ≥ 3) (Studie RECOURSE, Datenschnitt 08.10.2014) 115

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-therapeutisch-chemischer Code
BSC	Best supportive Care
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EQ-5D	European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KRAS	Kirsten Rat Sarcoma viral oncogene homolog
KRK	Kolonrektalkarzinom
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
MID	Minimal important Difference (minimal wichtige Differenz)
mKRK	metastasiertes Kolonrektalkarzinom
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire – Core 30
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
VAS	visuelle Analogskala
VEGF	Vascular endothelial Growth Factor (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)
VerfO	Verfahrensordnung

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 des Wirkstoffs 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 31.03.2020 übermittelt.

Der pU hat für den zu bewertenden Wirkstoff erstmalig zum 15.08.2016 ein Dossier zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt. In diesem Verfahren sprach der G-BA mit Beschluss vom 02.02.2017 eine Befristung des Beschlusses bis zum 31.01.2019 und mit Beschluss vom 05.07.2019 eine Verlängerung der Befristung bis zum 01.04.2020 aus. Gemäß § 3 Nr. 5 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) in Verbindung mit 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 7 Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA beginnt das Verfahren der Nutzenbewertung für das Arzneimittel Trifluridin/Tipiracil erneut, wenn diese Frist abgelaufen ist. Hierzu hat der pU spätestens am Tag des Fristablaufs beim G-BA ein Dossier zum Beleg eines Zusatznutzens von Trifluridin/Tipiracil im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen (§ 4 Abs. 3 Nr. 5 AM-NutzenV in Verbindung mit 5. Kapitel § 8 Nr. 5 VerfO).

Der G-BA hat den Beschluss zum Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil beim metastasierten Kolorektalkarzinom (mKRK) befristet, da keine Daten zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, keine validen Angaben zur Symptomatik der Erkrankung (Morbidity) sowie keine hinreichend aussagefähigen Daten zu Nebenwirkungen bezüglich schwerer und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse vorlagen und somit nicht mit der erforderlichen Sicherheit festgestellt werden konnte, dass Trifluridin/Tipiracil einen ausreichend wissenschaftlich belegten Zusatznutzen hat.

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 zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Aufgrund der Corona-Pandemie wurde auf die Einbindung von externen Sachverständigen und von Betroffenen verzichtet.

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 der Dossierbewertung 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	<ul style="list-style-type: none">▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none">▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	<p>Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ 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	<ul style="list-style-type: none">▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none">▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dokuments des pU. Außerdem wurde auf die Erstellung eines Abschnitts mit Kommentaren zu den Modulen 3 A (Abschnitt 3.1) und Modul 4 A des Dokuments verzichtet. Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

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

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Trifluridin/Tipiracil gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 31.03.2020 übermittelt.

Der G-BA hat den Beschluss zum Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil beim metastasierten Kolorektalkarzinom (mKRRK) bei der Erstbewertung im Jahre 2016 befristet, da keine Daten zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, keine validen Angaben zur Symptomatik der Erkrankung (Morbidity) sowie keine hinreichend aussagefähigen Daten zu Nebenwirkungen bezüglich schwerer und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse vorlagen und somit nicht mit der erforderlichen Sicherheit festgestellt werden konnte, dass Trifluridin/Tipiracil einen ausreichend wissenschaftlich belegten Zusatznutzen hat.

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Trifluridin/Tipiracil im Vergleich mit Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom (mKRRK), die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder für die diese nicht geeignet sind. Diese Therapien beinhalten fluoropyrimidin-, oxaliplatin- und irinotecanbasierte Chemotherapien, Anti-vaskulärer-endothelialer-Wachstumsfaktor(VEGF)- und Anti-epidermaler-Wachstumsfaktorrezeptor(EGFR)-Substanzen.

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
Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mKRRK, die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder für die diese nicht geeignet sind. Diese Therapien beinhalten fluoropyrimidin-, oxaliplatin- und irinotecanbasierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen	BSC ^b
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, Patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. BSC: Best supportive Care; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; mKRRK: metastasiertes Kolorektalkarzinom; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor	

Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist der G-BA von einem fortgeschrittenen Behandlungsstadium ausgegangen, 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 wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

Ergebnisse

Studienpool und Studiencharakteristika

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Trifluridin/Tipiracil besteht aus den RCTs TPU-TAS-102-301 (RECOURSE) und 10040090 (TERRA).

Der pU schließt zusätzlich die Studie IC4-95005-183-DEU (TALLISUR) ein, die er zur Erfüllung der Befristungsaufgabe des G-BA aus der Erstbewertung im Jahre 2016 durchgeführt hat. Die Studie TALLISUR ist eine in Deutschland durchgeführte nicht randomisierte Studie zum Vergleich von Trifluridin/Tipiracil + BSC mit BSC. Diese Studie wird aus folgenden Gründen nicht eingeschlossen. Die nicht randomisierte Zuweisung führte zu einem großen Ungleichgewicht in den Patientenzahlen zwischen den Studienarmen. So wurden 185 Patientinnen und Patienten im Trifluridin/Tipiracil + BSC-Arm und 9 Patientinnen und Patienten im BSC-Arm behandelt. Zusätzlich ergaben sich große Unterschiede in den Patientencharakteristika, z. B. dem mittleren Alter (67 Jahre im Trifluridin/Tipiracil + BSC-Arm vs. 78 Jahre im BSC-Arm), der medianen Dauer der Erkrankung (34 vs. 50 Monate) und dem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS); z. B. hatten 40 vs. 0 % der Patientinnen und Patienten einen ECOG-PS von 0. Aufgrund dieser Unterschiede könnte auf Basis der Ergebnisse der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nur dann ein Zusatznutzen abgeleitet werden, wenn die beobachteten Effekte so groß wären, dass sie nicht allein auf systematischer Verzerrung beruhen können; dies ist jedoch nicht der Fall. Schließlich waren die Rücklaufquoten zu den verwendeten Instrumenten zur Erfassung der Morbidität / Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität derart gering, dass diese selbst dann nicht interpretierbar wären, wenn die oben beschriebenen verzerrenden Faktoren nicht vorgelegen hätten.

Beschreibung der Studien RECOURSE und TERRA

Die Studie RECOURSE ist eine multinationale, doppelblinde RCT zum Vergleich von Trifluridin/Tipiracil + BSC mit Placebo + BSC. Die Studie TERRA ist eine in Asien durchgeführte, doppelblinde RCT zum Vergleich von Trifluridin/Tipiracil + BSC mit Placebo + BSC. Eingeschlossen wurden jeweils Patientinnen und Patienten mit einem

vorbehandelten mKRK und einem ECOG-PS von ≤ 1 . Die Patientinnen und Patienten sollten mindestens 2 Standardtherapieregimes für das metastasierte Stadium erhalten haben. Die Standardtherapieregimes sollten die Wirkstoffe Fluoropyrimidin, Oxaliplatin und Irinotecan, einen anti-VEGF-monoklonalen Antikörper (Bevacizumab) enthalten. In der Studie RECURSE war beim Vorliegen eines Kirsten-Rat-Sarcoma-viral-oncogene-homolog(KRAS)-Wildtyps auch die Behandlung mit mindestens 1 anti-EGFR-monoklonalen Antikörper (Cetuximab oder Panitumumab) gefordert. In der Studie TERRA war diese Vorbehandlung weder Ein- noch Ausschlusskriterium.

In der Studie RECURSE wurden 800 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 2:1 randomisiert einer Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil + BSC (N = 534) oder Placebo + BSC (N = 266) zugeteilt. Stratifizierungsfaktoren waren der KRAS-Mutationsstatus (Wildtyp vs. Mutation), die Zeit seit Diagnose der ersten Metastase (< 18 Monate vs. ≥ 18 Monate) sowie die geografische Region (Asien [Japan] vs. Westen [USA, Europa und Australien]). In der Studie TERRA wurden 406 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 2:1 randomisiert einer Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil + BSC (N = 271) oder Placebo + BSC (N = 135) zugeteilt. Stratifizierungsfaktoren waren der KRAS-Mutationsstatus (Wildtyp versus Mutation) und das Land (China, Korea und Thailand). Ein Teil der in die Studie TERRA eingeschlossenen Patientinnen und Patienten war mit einem Therapieregime vorbehandelt, das laut pU in Europa nicht zugelassen ist. Diese Patientinnen und Patienten hat der pU aus der betrachteten Population ausgeschlossen und nur die Ergebnisse der 94 Patientinnen und Patienten (n = 61 vs. 33) berücksichtigt, deren Vorbehandlung der Zulassung in Europa entsprach.

Trifluridin/Tipiracil wurde in der Studie RECURSE und für die relevante Teilpopulation der Studie TERRA zulassungskonform eingesetzt. Die Patientinnen und Patienten im Placebo + BSC-Arm bekamen zu den gleichen Zeitpunkten identisch aussehende Tabletten. Zusätzlich erhielten alle Patientinnen und Patienten eine unterstützende Begleitbehandlung (BSC), die unter anderem hämatologische Unterstützungstherapien und Antiemetika umfassen konnte. Ausgeschlossen waren jegliche medikamentösen Krebstherapien. Eine palliative Radiotherapie war in der Studie RECURSE gänzlich ausgeschlossen und in der Studie TERRA zur Schmerzlinderung von Knochenmetastasen erlaubt. Die Studienbehandlung 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 jeweils das Gesamtüberleben. Darüber hinaus wurden patientenrelevante Endpunkte zu Nebenwirkungen erhoben. In beiden Studien wurden weder patientenrelevante Endpunkte zur Morbidität noch die gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben.

In beiden Studien liegen Ergebnisse zu 2 Datenschnitten vor. In der Studie RECURSE war der 1. Datenschnitt für den Zeitpunkt des 571. Todesfalls geplant. Der 2. Datenschnitt erfolgte am 08.10.2014 zur Übermittlung von Ergebnissen zum Gesamtüberleben an die

Zulassungsbehörden. In der Studie TERRA war der 1. Datenschnitt für den Zeitpunkt des 288. Todesfalls geplant; dieser trat am 22.12.2015 ein. Nach diesem Datum wurde die Erhebung der Daten zu Nebenwirkungen eingestellt; die Datenerhebung für das Gesamtüberleben endete am 16.02.2016 (2. Datenschnitt), wobei unklar ist, nach welchen Kriterien der 2. Datenschnitt durchgeführt wurde. Für die Studie RECURSE werden die Ergebnisse des 2. Datenschnitts für alle Endpunkte herangezogen. Für die Studie TERRA werden die Ergebnisse des 1. Datenschnitts für die Endpunkte der Nebenwirkungen und die Ergebnisse des 2. Datenschnitts für die Ergebnisse des Gesamtüberlebens herangezogen.

Beide Studien sind abgeschlossen.

Die beiden Studien können aufgrund ihrer Ähnlichkeit metaanalytisch zusammengefasst werden.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Für die vorliegende Nutzenbewertung ist BSC die zweckmäßige Vergleichstherapie. Diese umfasst gemäß Vorgabe des G-BA diejenigen Therapien, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleisten.

Wie oben erwähnt, waren während der randomisierten Studienphase der Studien RECURSE und TERRA jegliche medikamentösen Krebstherapien ausgeschlossen. Palliative Radiotherapie war in der Studie RECURSE gänzlich und in der Studie TERRA außer zur Schmerzlinderung von Knochenmetastasen ausgeschlossen. Dieser Ausschluss steht im Widerspruch zur Leitlinie zur Palliativmedizin, die bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung hervorhebt, dass die Kontrolle und Linderung von belastenden Symptomen zentraler Bestandteil palliativmedizinischen Handelns ist. Dabei können symptomorientierte Maßnahmen allein oder gleichzeitig mit tumorbezogenen oder ursächlichen Therapien durchgeführt werden. Ein Entweder-oder ist laut Leitlinie nicht zielführend, weshalb eine Abwägung tumorspezifischer Maßnahmen (z. B. Strahlentherapie, operative Verfahren, medikamentöse Tumortherapien) mit dem primären oder alleinigen Therapieziel der Symptomlinderung erfolgen sollte.

Aus diesen Angaben lässt sich für das vorliegende Anwendungsgebiet ableiten, dass das Verbot von Chemo- und Radiotherapie eine Einschränkung der palliativen Therapie bedeutet. Somit war die BSC in den Studien RECURSE und TERRA nicht adäquat umgesetzt, und es lag potenziell eine Unterbehandlung vor.

Folgetherapien

In beiden Studien haben die Patientinnen und Patienten nach dem Ende der randomisierten Studienbehandlung Folgetherapien erhalten, die nicht als Begleitbehandlung gegeben werden durften. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Folgetherapien betrug etwa 40 % in der Studie RECURSE und ist für die relevante Teilpopulation der Studie TERRA unbekannt. Daraus ergibt sich, dass nach dem Ende der randomisierten Studienmedikation ein weiterer

Behandlungsbedarf bestand und dass die Gabe zusätzlicher Therapieoptionen möglicherweise schon während der randomisierten Studienbehandlung angezeigt gewesen wäre.

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit der Ergebnisse

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für beide Studien als niedrig bewertet.

Das Verzerrungspotenzial für das Gesamtüberleben wird in der Studie RECURSE als niedrig und in der Studie TERRA als hoch eingeschätzt.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte der Nebenwirkungen wird mit Ausnahme des Endpunkts Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs) in beiden Studien als hoch eingeschätzt. Grund für das hohe Verzerrungspotenzial sind unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ist die Ergebnissicherheit in beiden Studien trotz eines niedrigen Verzerrungspotenzials eingeschränkt.

Die Ergebnissicherheit des Endpunkts Myelosuppression und ihrer Manifestation Neutropenie ist trotz des hohen Verzerrungspotenzials in beiden Studien nicht eingeschränkt, da der beobachtete Effekt sehr groß ist, und es für den Kontrollarm sehr unwahrscheinlich ist, dass eine relevante Anzahl Ereignisse wegen Zensierung unbeobachtet blieb.

Die Ergebnissicherheit für den Endpunkt gastrointestinale Toxizität (Systemorganklasse [SOC], UEs) ist in der Studie RECURSE aufgrund der hohen Zahl früh auftretender Ereignisse und des deutlichen Unterschieds zwischen den Behandlungsarmen trotz des hohen Verzerrungspotenzials nicht eingeschränkt.

Für das Gesamtüberleben ist die Aussagesicherheit eingeschränkt, da die entscheidende Subgruppenanalyse (Anzahl vorangegangener Therapieregimes 2 vs. ≥ 3) nur für die Studie RECURSE vorliegt. Damit liegt für die interessierende Subgruppe keine für eine hohe Aussagesicherheit notwendige Bestätigung (Replikation) durch eine weitere Studie vor.

Zusätzlich führen die Einschränkungen bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für alle Endpunkte zu einer Verringerung der Aussagesicherheit.

Für die Studie TERRA kommt als weiterer Unsicherheitsfaktor hinzu, dass die Bildung der vom pU berücksichtigten Teilpopulation nicht ausreichend beschrieben ist.

Damit können auf Basis der verfügbaren Daten maximal Hinweise beispielsweise für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Trifluridin/Tipiracil + BSC im

Vergleich zu Placebo + BSC. Darüber hinaus zeigt sich auf Basis der Studie RECURSE eine Effektmodifikation durch die Anzahl vorangegangener Therapieregimes (2 vs. ≥ 3). Aus der Subgruppenanalyse ergibt sich für die Patientinnen und Patienten mit 2 vorangegangenen Therapieregimes kein Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu BSC. Für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit ≥ 3 vorangegangenen Therapieregimes ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu BSC.

Morbidität

In den Studien RECURSE und TERRA wurden keine patientenrelevanten Endpunkte zur Morbidität erhoben. Die Daten aus der Studie TALLISUR sind nicht interpretierbar. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In den Studien RECURSE und TERRA wurden die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht erhoben. Die Daten aus der Studie TALLISUR sind nicht interpretierbar. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf den Analysen, die auch Ereignisse einschließen, die auf die Progression und Symptomatik der Grunderkrankung zurückzuführen sind. Eine Einschätzung, inwieweit die jeweiligen Effekte der einzelnen Endpunkte auf Ereignissen der Progression / Symptomatik basieren, ist anhand der vorliegenden Daten nicht möglich. Dies wird bei der Bewertung der Ergebnisse insofern berücksichtigt, als die Endpunkte zu Nebenwirkungen als Mischung aus Progression / Symptomatik sowie Nebenwirkung interpretiert werden.

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trifluridin/Tipiracil + BSC. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu BSC.

Schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE]-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Trifluridin/Tipiracil + BSC. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu BSC.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trifluridin/Tipiracil + BSC. Es liegt jedoch eine

Effektmodifikation durch das Alter beim Studieneinschluss (< 65 Jahre vs. \geq 65 Jahre) vor. Zur Ableitung des Zusatznutzens werden die Ergebnisse aus der Subgruppenanalyse herangezogen. Daraus ergibt sich für die Patientinnen und Patienten im Alter von < 65 Jahren kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu BSC. Ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt. Für Patientinnen und Patienten im Alter von \geq 65 Jahren ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu BSC.

Myelosuppression

Die Nebenwirkung Myelosuppression wurde in der vorliegenden Datensituation als schwere UEs (CTCAE-Grad \geq 3) der SOC Erkrankungen des Bluts und des Lymphsystems operationalisiert und dabei die bevorzugten Begriffe (PTs) Anämie, febrile Neutropenie, Leukopenie und Neutropenie als häufige Manifestationen der Myelosuppression betrachtet.

Auf der Ebene der SOC Erkrankungen des Bluts und des Lymphsystems zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Trifluridin/Tipiracil + BSC. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu BSC. Der höhere Schaden zeigt sich auch in den 4 Manifestationen der Myelosuppression, zum Teil aber in geringerer Aussagesicherheit.

Für den PT Anämie zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Alter (< 65 Jahre vs. \geq 65 Jahre). Zur Ableitung des Zusatznutzens werden jeweils die Ergebnisse der Subgruppenanalyse herangezogen. Daraus ergibt sich für die Patientinnen und Patienten im Alter von \geq 65 Jahren ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden. Für die Patientinnen und Patienten im Alter von < 65 Jahren hingegen ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu BSC. Damit ist ein höherer oder geringerer Schaden für die Patientinnen und Patienten im Alter von < 65 Jahren für den PT Anämie nicht belegt.

Gastrointestinale Toxizität

Die Nebenwirkung gastrointestinale Toxizität wurde in der vorliegenden Datensituation als UEs der SOC gastrointestinale Erkrankungen operationalisiert und dabei die PTs Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen als häufige Manifestationen der gastrointestinalen Toxizität betrachtet.

Für die SOC gastrointestinale Erkrankungen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Trifluridin/Tipiracil + BSC. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu BSC. Der höhere Schaden zeigt sich auch in den 3 Manifestationen der gastrointestinalen Toxizität.

Weitere spezifische UEs

Psychiatrische Erkrankungen (SOC, UEs)

Für den Endpunkt psychiatrische Erkrankungen (SOC, UEs) liegen Ergebnisse in der Studie RECOURSE aber nicht in der Studie TERRA vor. Daher wird der Zusatznutzen allein auf Basis der Studie RECOURSE abgeleitet.

In der Studie RECOURSE zeigt sich für den Endpunkt psychiatrische Erkrankungen (SOC, UEs) ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trifluridin/Tipiracil + BSC. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu BSC.

Hypertonie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])

Für den Endpunkt Hypertonie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) liegen Ergebnisse in der Studie RECOURSE aber nicht in der Studie TERRA vor. Daher wird der Zusatznutzen allein auf Basis der Studie RECOURSE abgeleitet.

In der Studie RECOURSE zeigt sich für den Endpunkt Hypertonie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trifluridin/Tipiracil + BSC. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu BSC.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Für die vorliegende Nutzenbewertung liegen nur verwertbare Daten zu den Endpunktkategorien Mortalität und Nebenwirkungen vor. Die Analysen zu den Nebenwirkungen schließen jedoch auch Ereignisse ein, die auf die Progression und Symptomatik der Grunderkrankung zurückzuführen sind. Die Endpunkte werden daher als Mischung aus Progression / Symptomatik sowie Nebenwirkung interpretiert. Da für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität keine verwertbaren Daten vorliegen, erfolgt somit keine Mehrfachbewertung der Symptomatik.

In der Gesamtschau ergeben sich positive und negative Effekte von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu BSC, die mit Ausnahme der Endpunkte Myelosuppression und seiner Manifestation Neutropenie sowie gastrointestinale Toxizität (jeweils Hinweis) die Wahrscheinlichkeit eines Anhaltspunkts haben.

Da die Ergebnisse für den einzigen Nutzenendpunkt auf der positiven Seite eine relevante Effektmodifikation durch die Anzahl vorangegangener Therapieregimes zeigen, werden für die

Patientinnen und Patienten mit 2 vorangegangenen Therapieregimes und für Patientinnen und Patienten mit mindestens 3 vorangegangenen Therapieregimes getrennte Aussagen gemacht.

Patientinnen und Patienten mit 2 vorangegangenen Therapieregimes

Für die Patientinnen und Patienten mit 2 vorangegangenen Therapieregimes liegt für das Gesamtüberleben kein Zusatznutzen vor. Daher beschränken sich die positiven und negativen Effekte auf die Endpunkte der Nebenwirkungen.

Bei den Endpunkten der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ergibt sich auf der positiven Seite jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden durch SUEs und das spezifische UE Hypertonie jeweils beträchtlichen Ausmaßes. Zudem ergibt sich bei den Endpunkten der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden beträchtlichen Ausmaßes beim Endpunkt psychiatrische Erkrankungen sowie für Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren beim Endpunkt Abbruch wegen UEs.

Demgegenüber steht auf der negativen Seite ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) beträchtlichen Ausmaßes. Darin enthalten ist die Ausprägung Myelosuppression mit einem Hinweis auf einen höheren Schaden erheblichen Ausmaßes. Zusätzlich zeigt sich in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ein Hinweis auf einen höheren Schaden mit dem Ausmaß beträchtlich für den Endpunkt gastrointestinale Toxizität.

In der Zusammenschau überwiegen die negativen Effekte nicht nur qualitativ durch die Art der aufgetretenen Ereignisse (z. B. Erbrechen und Durchfall im Vergleich zu Schlafstörungen), sondern auch quantitativ durch die deutlich höhere Anzahl von betroffenen Patientinnen und Patienten.

Zusammenfassend wird für Patientinnen und Patienten mit mKRR, die mit 2 vorangegangenen Therapieregimes behandelt worden sind, ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC abgeleitet.

Patientinnen und Patienten mit mindestens 3 vorangegangenen Therapieregimes

Für die Patientinnen und Patienten mit mindestens 3 vorangegangenen Therapieregimes liegt auf der positiven Seite für das Gesamtüberleben ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen erheblichen Ausmaßes vor. Dazu kommen die gleichen positiven und negativen Effekte durch die Endpunkte der Nebenwirkungen wie für Patientinnen und Patienten mit 2 vorangegangenen Therapieregimes.

In der Gesamtschau des Zusatznutzens für das Gesamtüberleben und dem höheren Schaden für die Endpunkte der Nebenwirkungen ergibt sich ein Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu BSC. Da jedoch weiterhin keine Ergebnisse zu patientenrelevanten

Endpunkten der Morbidität oder zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vorliegen, bleibt unklar, ob und ggf. inwieweit der Vorteil durch das Gesamtüberleben in der vorliegenden palliativen Zielsetzung der Behandlung durch Nachteile in diesen Endpunkten eingeschränkt wird.

Insgesamt wird für Patientinnen und Patienten mit mKRK, die mit mindestens 3 vorangegangenen Therapieregimes behandelt worden sind, ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil + BSC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC abgeleitet.

Zusammenfassung

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit mKRK mit 2 vorangegangenen Therapieregimes einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen und für Patientinnen und Patienten mit mKRK mit mindesten 3 vorangegangenen Therapieregimes einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil + BSC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Trifluridin/Tipiracil.

Tabelle 3: Trifluridin/Tipiracil – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Subgruppe	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mKRK, die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder für die diese nicht geeignet sind. Diese Therapien beinhalten fluoropyrimidin-, oxaliplatin- und irinotecanbasierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen	BSC ^b	2 vorangegangene Therapieregimes	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen ^c
		≥ 3 vorangegangene Therapieregimes	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen ^c
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, Patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. c. In die Studien RECURSE und TERRA wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können. BSC: Best supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; 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 mit Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und 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 irinotecanbasierte Chemotherapien, Anti-vaskulärer-endothelialer-Wachstumsfaktor(VEGF)- und Anti-epidermaler-Wachstumsfaktorrezeptor(EGFR)-Substanzen.

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
Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mKRK, die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder für die diese nicht geeignet sind. Diese Therapien beinhalten fluoropyrimidin-, oxaliplatin- und irinotecanbasierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen	BSC ^b
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, Patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. BSC: Best supportive Care; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; mKRK: metastasiertes Kolorektalkarzinom; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor	

Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist der G-BA von einem fortgeschrittenen Behandlungsstadium ausgegangen, 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 wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

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 10.02.2020)
- bibliografische Recherche zu Trifluridin/Tipiracil (letzte Suche am 10.02.2020)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Trifluridin/Tipiracil (letzte Suche am 10.02.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Trifluridin/Tipiracil (letzte Suche am 10.02.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Trifluridin/Tipiracil (letzte Suche am 08.04.2020)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung werden die in der folgenden Tabelle aufgelisteten Studien eingeschlossen.

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

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
TPU-TAS-102-301 (RECOURSE ^d)	ja	nein ^e	ja	ja [2] ^f	ja [3-6]	ja [7-13]
10040090 (TERRA ^d)	ja	nein ^e	ja	nein ^g	ja [14]	ja [15]

a. Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
c. Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
e. 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.
f. Der Studienbericht wurde im Rahmen der Vollständigkeitsprüfung über die Webseite der EMA identifiziert (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lonsurf>).
g. Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU.
BSC: Best supportive Care; EMA: European Medicines Agency; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschluss;
RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Trifluridin/Tipiracil besteht aus den RCTs TPU-TAS-102-301 (RECOURSE) und 10040090 (TERRA). Dieser Studienpool weicht vom Studienpool des pU ab, der zusätzlich die nicht randomisierte vergleichende Studie IC4-95005-183-DEU (TALLISUR) enthält.

Im Folgenden wird erläutert, weshalb die Studie TALLISUR nicht zur Ableitung des Zusatznutzens eingeschlossen wird. Die RCTs RECOURSE und TERRA werden in den Abschnitten 2.3.2 und 2.4 dargestellt und in Abschnitt 2.5 zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Beschreibung der Studie TALLISUR

Die Tabellen zu den Studien-, Interventions- und Patientencharakteristika der Studie TALLISUR sind in Anhang D dargestellt.

Die Studie TALLISUR [16-18] ist eine in Deutschland durchgeführte nicht randomisierte Studie zum Vergleich von Trifluridin/Tipiracil + BSC mit BSC. Der pU führt diese Studie durch, um die Befristungsaufgabe des G-BA aus der Erstbewertung im Jahre 2016 [11] zu erfüllen. In der Befristungsaufgabe hat der G-BA Daten angefordert, die im Gegensatz zu den 2016 vorgelegten Nachweisen auch Aussagen zur krankheitsspezifischen Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen erlauben (siehe Abschnitt 2.5.2).

Der pU begründet die Wahl des nicht randomisierten Designs mit ethischen Bedenken. Die Durchführung einer RCT mit Placebo als Vergleich hätte laut pU dazu geführt, dass einem Teil der Patientinnen und Patienten eine erwiesenermaßen wirksame Therapie vorenthalten worden wäre und dadurch die „Gleichwertigkeit“ zwischen den beiden alternativen medizinischen Interventionen als die zentrale ethische Voraussetzung für eine RCT (Equipoise-Prinzip) nicht erfüllt gewesen wäre.

Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren mit mKRRK, die eine Behandlung aufgrund der Progression des mKRRK benötigten, wobei keine Einschränkungen zum EOCG-PS gemacht wurden. Die Patientinnen und Patienten mussten bereits mit verfügbaren Therapien behandelt worden oder die verfügbaren Therapien für sie nicht geeignet sein. Diese Therapien beinhalten fluoropyrimidin-, oxaliplatin- und irinotecanbasierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen.

Die Zuweisung der Patientinnen und Patienten zum jeweiligen Behandlungsarm erfolgte laut pU entsprechend der üblichen onkologischen Praxis nach eingehender Beratung und gemäß Patientenwunsch im Sinne einer partizipativen Entscheidung der Ärztin / des Arztes und der Patientin / des Patienten. Diese Zuweisung führte dazu, dass 185 Patientinnen und Patienten im Trifluridin/Tipiracil + BSC-Arm und 9 Patientinnen und Patienten im BSC-Arm behandelt wurden. Neben dem großen Ungleichgewicht in den Patientenzahlen ergaben sich zusätzlich große Unterschiede in den Patientencharakteristika, z. B. dem mittleren Alter (67 Jahre im

Trifluridin/Tipiracil + BSC-Arm vs. 78 Jahre im BSC-Arm), der medianen Dauer der Erkrankung (34 vs. 50 Monate) und dem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS); z. B. hatten 40 vs. 0 % der Patientinnen und Patienten einen ECOG-PS von 0 (siehe Tabelle 35 in Anhang D).

Die Daten zur Morbidität und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden mit dem European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire – Core 30 (QLQ-C30) und der visuellen Analogskala (VAS) des European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions (EQ-5D) erhoben.

Bewertung der Studie TALLISUR

Da für die Endpunkte des Gesamtüberlebens und der Nebenwirkungen Ergebnisse aus den RCTs RECURSE und TERRA vorliegen, braucht für sie nicht auf die Ergebnisse der nicht randomisierten Studie TALLISUR zurückgegriffen werden. Die folgenden Ausführungen werden daher auf die Interpretierbarkeit der Ergebnisse zur Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität beschränkt.

Aufgrund der nicht randomisierten Zuteilung der Patientinnen und Patienten und den daraus hinsichtlich der Patientencharakteristika resultierenden großen Unterschieden zwischen den Behandlungsarmen könnte auf Basis der Ergebnisse der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nur dann ein Zusatznutzen abgeleitet werden, wenn die beobachteten Effekte so groß wären, dass sie nicht allein auf systematischer Verzerrung beruhen können; dies ist jedoch nicht der Fall. Der pU sieht in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.2.2.2) die Interpretierbarkeit der Daten ebenfalls stark eingeschränkt, da sich die „Patienten im Behandlungsarm hinsichtlich ihres Gesundheitszustands deutlich von den Patienten im Vergleichsarm unterscheiden, so dass ein Vergleich der beiden Behandlungsgruppen nicht sinnvoll ist.“ Daher interpretiert der pU die Ergebnisse der Studie TALLISUR nur deskriptiv und stellt die Ergebnisse der statistischen Tests zum Vergleich der beiden Studienarme nur ergänzend im Anhang des Modul 4 A dar.

Zusätzlich sind die Rücklaufquoten zu den verwendeten Instrumenten gering. So haben beim Beginn der Studienbehandlung nur 126 der 185 Patientinnen und Patienten im Trifluridin/Tipiracil + BSC-Arm bzw. 6 der 9 Patientinnen und Patienten im BSC-Arm die Fragebogen ausgefüllt. Dies entspricht bereits zu diesem frühen Zeitpunkt einer Rücklaufquote von weniger als 70 %. Bei der nächsten Untersuchung (Beginn des Zyklus 2) sank die Rücklaufquote bezogen auf die 126 vs. 6 Patientinnen und Patienten mit einem Fragebogen beim Behandlungsbeginn auf 59 vs. 67 %, und bezogen auf die 185 vs. 9 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten auf 39 vs. 44 %. Bei einer so geringen Rücklaufquote wären die Ergebnisse selbst dann nicht interpretierbar, wenn die oben beschriebenen verzerrenden Faktoren nicht vorgelegen hätten, z. B. wenn die Daten in einer doppelblinden RCT erhoben worden wären.

Schließlich sind die deskriptiven Auswertungen des pU für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet. Das Vorgehen des pU bei der qualitativen Betrachtung der mittleren Veränderungen seit Studienbeginn des EORTC QLQ-C30 und der VAS des EQ-5D im Trifluridin/Tipiracil + BSC-Arm ist nicht sachgerecht. Der pU trägt dazu die mittleren Veränderungen seit Studienbeginn in Verlaufskurven im Vergleich zur Minimal important Difference (MID) von 10 Punkten ab und schließt daraus, dass diese Betrachtung einen Erhalt der Lebensqualität unter der Therapie mit Trifluridin/Tipiracil zeige. Diese Herangehensweise ist nicht sachgerecht, da in den vom pU vorgelegten Responderanalysen der Zeit bis zur Verschlechterung um ≥ 10 Punkte je nach Domäne bei 40 bis 70 % der Patientinnen und Patienten ein Ereignis, also eine relevante Verschlechterung der Symptomatik oder der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, auftrat, und somit nicht auf den Erhalt der Symptomatik oder der gesundheitsbezogenen Lebensqualität geschlossen werden kann. Darüber hinaus eignen sich MIDs, die – wie die vom pU zugrunde gelegte MID von ≥ 10 Punkten – auf individueller Ebene bestimmt wurden, nicht als Relevanzkriterium für die Interpretation von Mittelwertveränderungen auf Gruppenebene (siehe z. B. de Vet 2010 [19]).

Zusammenfassend sind die Ergebnisse zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus der Studie TALLISUR nicht verwertbar. In den beiden eingeschlossenen Studien RECURSE und TERRA wurden keine patientenrelevanten Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität erhoben (siehe Abschnitt 2.4.1). Somit ist die Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Symptomatik der Erkrankung (Morbidität) von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC auch nach Ablauf der Befristung nicht möglich.

2.3.2 Studiencharakteristika

2.3.2.1 Studien- und Interventionscharakteristika der Studien RECURSE und TERRA

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
RECOURSE	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mKRRK (ECOG-PS ≤ 1) mit ≥ 2 vorhergehenden Standardtherapieregimes: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tumorprogression nach jedem vorherigen Standardtherapieregime oder ▪ dessen Abbruch vor Tumorprogression wegen inakzeptabler Toxizität 	Trifluridin/Tipiracil + BSC (N = 534) Placebo + BSC (N = 266)	Screening: ≤ 28 Tage Behandlung ^b : bis Krankheitsprogression, nicht akzeptabler Toxizität, Beginn einer anderen Anti-Tumor-Behandlung oder Therapieabbruch nach Entscheidung des Arztes oder Rücknahme der Einwilligungserklärung Beobachtung ^c : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod oder Studienende ^d	101 Zentren in Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Großbritannien, Irland, Italien, Japan, Österreich, Schweden, Spanien, Tschechische Republik, USA 06/2012–05/2016 ^f 1. Datenschnitt: ▪ Gesamtüberleben 24.01.2014 ▪ weitere Endpunkte: 31.01.2014 2. Datenschnitt: ▪ Gesamtüberleben 08.10.2014	primär: Gesamtüberleben sekundär: UEs

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
TERRA	RCT, doppelblind, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mKRK (ECOG-PS ≤ 1) mit ≥ 2 vorhergehenden Standardtherapieregimes: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Tumorprogression nach jedem vorherigen Standardtherapieregime oder ▪ inakzeptabler Toxizität 	Trifluridin/Tipiracil + BSC (N = 271) Placebo + BSC (N = 135) Davon relevante Teilpopulation ^e : Trifluridin/Tipiracil + BSC (n = 61) Placebo + BSC (n = 33)	Screening: 28 Tage Behandlung: bis Krankheitsprogression, nicht akzeptabler Toxizität oder Therapieabbruch nach Entscheidung des Arztes oder Rücknahme der Einwilligungserklärung Beobachtung ^c : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod oder Studienende ^d	30 Zentren in China, Korea, Thailand 10/2013–06/2016 1. Datenschnitt: ▪ Zeit bis zum Therapieversagen und UEs 22.12.2015 2. Datenschnitt: ▪ Gesamtüberleben 16.02.2016	primär: Gesamtüberleben sekundär: UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Für die Patientinnen und Patienten im Kontrollarm bestand die Möglichkeit des Behandlungswechsels zu offenem Trifluridin/Tipiracil nach der positiven Primäranalyse.</p> <p>c. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>d. geplantes Studienende: nach Erreichen der für die Fallzahl geplanten Anzahl der Todesfälle (571. Todesfall in der Studie RECURSE und 288. Todesfall in der Studie TERRA) oder 12 Monate nach Einschluss der letzten Patientin bzw. des letzten Patienten (das zuletzt eingetretene Ereignis)</p> <p>e. laut pU Patientinnen und Patienten, die gemäß europäischer Zulassung vorbehandelt waren (siehe Abschnitt 2.3.2.1)</p> <p>f. Widersprüchliche Angaben zwischen dem Registereintrag unter https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01607957 und Modul 4 A; in Modul 4 A wird beschrieben, dass die Studie bis 01/2014 dauerte.</p> <p>BSC: Best supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; mKRK: metastasiertes Kolorektalkarzinom; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
RECOURSE	35 mg Trifluridin / 14,33 mg Tipiracil pro m ² KOF oral, 2-mal täglich an den Tagen 1–5 und 8–12 jedes 28-Tage-Zyklus	Placebo oral, 2-mal täglich an den Tagen 1–5 und 8–12 jedes 28-Tage-Zyklus
	+	+
	BSC	BSC
Dosisreduktion / -unterbrechung gemäß Fachinformation		
Vorbehandlung		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 2 Standardtherapieregimes mit allen der folgenden Wirkstoffe unter Berücksichtigung der landesspezifischen Zulassung: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Fluoropyrimidin, Oxaliplatin, Irinotecan ▫ Bevacizumab ▫ Cetuximab oder Panitumumab Vorliegen des KRAS-Wildtyps ▪ adjuvante Chemotherapie konnte als Therapieregime mitgezählt werden, falls während der Therapie oder innerhalb von sechs Monaten nach ihrem Ende ein Rückfall auftrat 		
Nicht erlaubte Vorbehandlung:		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ große chirurgische Eingriffe innerhalb 4 Wochen vor Studienbeginn ▪ Antikrebstherapie innerhalb 3 Wochen vor Studienbeginn, Bevacizumab innerhalb von 4 Wochen vor Studienbeginn ▪ ausgedehnte Flächenbestrahlung innerhalb 4 Wochen oder begrenzte Flächenbestrahlung innerhalb von 2 Wochen vor Studienbeginn 		
Erlaubte Begleitbehandlung		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ hämatologische Unterstützungstherapien (Bluttransfusion, Blutzellen-stimulierende Wirkstoffe) ▪ Antidiarrhoika (z. B. Loperamid) ▪ orale Antibiotika zur Infektionsprophylaxe bei andauernder Diarrhö über 24 Stunden ▪ Antiemetika ▪ antivirale Thymidinkinase-Substrate (z. B. Stavudin, Zidovudin, Telbivudin) mit Vorsicht anwenden 		
Verbotene Begleitbehandlung:		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ palliative Radiotherapie ▪ medikamentöse Krebstherapien einschließlich Chemotherapie, Immuntherapie, BRMs, pflanzliche Medikamente oder endokrine Therapie 		

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
TERRA	35 mg Trifluridin / 14,33 mg Tipiracil pro m ² KOF oral, 2-mal täglich an den Tagen 1–5 und 8–12 jedes 28-Tage-Zyklus + BSC	Placebo oral, 2-mal täglich an den Tagen 1–5 und 8–12 jedes 28-Tage-Zyklus + BSC
Dosisreduktion / -unterbrechung gemäß Fachinformation		
Vorbehandlung		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ ≥ 2 Standardchemotherapieeregimes mit allen der folgenden Wirkstoffe unter Berücksichtigung der landesspezifischen Zulassung: Fluoropyrimidin, Oxaliplatin und Irinotecan ▪ adjuvante Chemotherapie: konnte als Therapieregime mitgezählt werden, falls während der Therapie oder innerhalb von sechs Monaten nach ihrem Ende ein Rückfall auftrat 		
Nicht erlaubte Vorbehandlung:		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ große chirurgische Eingriffe innerhalb 4 Wochen vor Studienbeginn ▪ Antikrebstherapie innerhalb 3 Wochen vor Studienbeginn, Bevacizumab innerhalb von 4 Wochen oder Mitomycin C 6 Wochen vor Studienbeginn ▪ ausgedehnte Flächenbestrahlung innerhalb 4 Wochen oder begrenzte Flächenbestrahlung innerhalb von 2 Wochen vor Studienbeginn 		
Erlaubte Begleitbehandlung		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ hämatologische Unterstützungstherapien (Bluttransfusion, blutzellenstimulierende Wirkstoffe) ▪ Antidiarrhoika (z. B. Loperamid) ▪ orale Antibiotika zur Infektionsprophylaxe bei andauernder Diarrhö über 24 Stunden ▪ Antiemetika ▪ antivirale Thymidinkinase-Substrate (z. B. Stavudin, Zidovudin, Telbivudin) mit Vorsicht anwenden 		
Verbotene Begleitbehandlung:		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ palliative Radiotherapie, außer zur Schmerzlinderung von Knochenmetastasen ▪ medikamentösen Krebstherapien einschließlich Chemotherapie, Immunotherapie, BRMs, pflanzliche Medikamente oder endokrine Therapie 		
BRMs: Biological response modifiers; BSC: Best supportive Care; KOF: Körperoberfläche; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma viral oncogene homolog; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Studie *RECOURSE*

Die Studie *RECOURSE* ist eine multinationale, doppelblinde RCT zum Vergleich von Trifluridin/Tipiracil + BSC mit Placebo + BSC. Gemäß Einschlusskriterien mussten die Patientinnen und Patienten beim Studieneinschluss mindestens 18 Jahre alt sein und ein histologisch oder zytologisch bestätigtes metastasiertes Adenokarzinom des Kolons oder des Rektums mit bekanntem Mutationsstatus des Kirsten Rat Sarcoma viral oncogene homolog (KRAS) haben. Die Patientinnen und Patienten sollten mindestens 2 Standardtherapieregimes für das metastasierte Stadium erhalten haben. Nach jedem vorherigen Standardtherapieregime sollte eine Tumorprogression eingetreten oder die Therapie wegen inakzeptabler Toxizität vor Tumorprogression abgebrochen worden sein. Adjuvante Chemotherapie konnte als ein Regime gezählt werden, wenn die Patientinnen und Patienten innerhalb von 6 Monaten nach der adjuvanten Chemotherapie einen Rückfall erlitten hatten. Die Standardtherapieregimes 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) beinhalten; eine ausführliche Darstellung der Vorbehandlung der Studienpopulation ist Tabelle 22 in Anhang A zu entnehmen. Die Patientinnen und Patienten sollten zu Studienbeginn einen ECOG-PS von ≤ 1 aufweisen, weshalb sich aus der Studie RECURSE keine Aussagen zu Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 ableiten lassen.

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

Trifluridin/Tipiracil wurde in der Studie RECURSE zulassungskonform eingesetzt [20]. Die Patientinnen und Patienten im Placebo + BSC-Arm bekamen zu den gleichen Zeitpunkten identisch aussehende Tabletten. Zusätzlich erhielten alle Patientinnen und Patienten eine unterstützende Begleitbehandlung (BSC), die unter anderem hämatologische Unterstützungstherapien und Antiemetika umfassen konnte. Ausgeschlossen waren palliative (und implizit auch kurative) Radiotherapie sowie jegliche medikamentöse Krebstherapien (siehe Tabelle 7). Die Studienbehandlung erfolgte bis zum Eintreten von mindestens einem der folgenden Abbruchkriterien: Krankheitsprogression, inakzeptable Toxizität, Beginn einer anderen Anti-Tumor-Behandlung oder Rücknahme der Einwilligungserklärung. Nach dem Ende der randomisierten Studienbehandlung erhielten etwa 40 % der Patientinnen und Patienten eine Folgetherapie (siehe Abschnitt 2.3.2.5).

Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben. Darüber hinaus wurden patientenrelevante Endpunkte zu Nebenwirkungen erhoben. In der Studie RECURSE wurden weder patientenrelevante Endpunkte zur Morbidität und noch die gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben.

Für die Studie RECURSE liegen Ergebnisse zu 2 Datenschnitten vor. Der 1. Datenschnitt war für den Zeitpunkt des 571. Todesfalls geplant; dieser trat am 24.01.2014 ein. Für dieses Datum erfolgte der primäre Datenschnitt für das Gesamtüberleben. Der 2. Datenschnitt erfolgte am 08.10.2014 laut pU zur Übermittlung von Ergebnissen zum Gesamtüberleben an die Zulassungsbehörden. Nach dem 1. Datenschnitt und der Entblindung der Studie im Mai 2014 war zwar ein Treatment-Switching vom Placebo + BSC-Arm in den Trifluridin/Tipiracil + BSC-Arm erlaubt, doch dieses wurde nur in 2 Fällen genutzt (siehe Erstbewertung [13]). Für die vorliegende Nutzenbewertung werden die Ergebnisse vom 2. Datenschnitt zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

Die Studie RECURSE ist abgeschlossen.

Studie TERRA

Die Studie TERRA ist eine in Asien (China, Korea und Thailand) durchgeführte, doppelblinde RCT zum Vergleich von Trifluridin/Tipiracil + BSC mit Placebo + BSC.

Die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie TERRA entsprechen weitgehend den Ein- und Ausschlusskriterien der Studie RECURSE (siehe oben). Ein wichtiger Unterschied ist, dass die Behandlung mit einem anti-VEGF-monoklonalen Antikörper (Bevacizumab) sowie – bei Vorliegen eines KRAS-Wildtyps – mindestens einem anti-EGFR-monoklonalen Antikörper (Cetuximab oder Panitumumab) vorliegen durfte, aber nicht als Einschlusskriterium gefordert war.

Insgesamt wurden 406 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 2:1 randomisiert einer Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil + BSC (271 Patientinnen und Patienten) oder Placebo + BSC (135 Patientinnen und Patienten) zugeteilt. Stratifizierungsfaktoren waren der KRAS-Mutationsstatus (Wildtyp versus Mutation) und das Land (China, Korea und Thailand). Laut pU ist nur der Anteil der Studienpopulation für die frühe Nutzenbewertung relevant, der gemäß Zulassung in Europa vorbehandelt wurde. Dies sind laut pU Patientinnen und Patienten mit dem KRAS-Wildtyp, die vor dem Studieneinschluss mit Cetuximab oder Panitumumab und mit Aflibercept oder Bevacizumab oder Ramucirumab behandelt worden waren, sowie Patientinnen und Patienten mit mutiertem KRAS, die vor dem Studieneinschluss mit Aflibercept oder Bevacizumab oder Ramucirumab behandelt worden waren. Damit hat der pU die Ergebnisse von 94 Patientinnen und Patienten berücksichtigt. Dies sind 61 Patientinnen und Patienten im Trifluridin/Tipiracil + BSC-Arm und 33 Patientinnen und Patienten im Placebo + BSC-Arm.

Angaben, die die Bildung der relevanten Teilpopulation der Studie TERRA nachvollziehbar machen, legt der pU in Modul 4 A des Dossiers nicht vor. Auch die Angaben in der Publikation der Studie TERRA (Xu 2018 [15]) machen das Vorgehen nur teilweise nachvollziehbar. Es bleibt somit eine Unsicherheit, die bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt wird.

Die randomisierte Studienbehandlung und die Einschränkungen bei der Begleitbehandlung waren ähnlich wie in der Studie RECURSE (siehe Tabelle 7); eine palliative Radiotherapie war aber – anders als in der Studie RECURSE – nicht gänzlich ausgeschlossen, sondern zur Schmerzlinderung von Knochenmetastasen erlaubt. Es wurden die gleichen Endpunkte wie in der Studie RECURSE erhoben. Nach dem Ende der randomisierten Studienbehandlung erhielt ein unbekannter Anteil der Patientinnen und Patienten eine Folgetherapie (siehe Abschnitt 2.3.2.5).

Für die Studie TERRA liegen Ergebnisse zu 2 Datenschnitten vor. Der 1. Datenschnitt war für den Zeitpunkt des 288. Todesfalls geplant; dieser trat am 22.12.2015 ein. Nach diesem Datum wurde die Erhebung der Daten zu Nebenwirkungen eingestellt. Die Datenerhebung für das Gesamtüberleben endete am 16.02.2016 (2. Datenschnitt), als 316 Todesfälle eingetreten waren. In Modul 4 A, dem Studienprotokoll und der Publikation Xu 2018 liegen keine Angaben

vor, nach welchen Kriterien der 2. Datenschnitt erfolgte. Der pU legt die Ergebnisse zu Nebenwirkungen für den 1. Datenschnitt und die Ergebnisse zum Gesamtüberleben für den 2. Datenschnitt vor. In der Dossierbewertung werden die beiden Datenschnitte entsprechend berücksichtigt. In der vorliegenden Situation werden die Ergebnisse zum Gesamtüberleben aufgrund der zeitlichen Nähe zum 1. Datenschnitt herangezogen, da unwahrscheinlich ist, dass die ungeplante Durchführung des 2. Datenschnitts einen relevanten Einfluss auf das Ergebnis für diesen Endpunkt hat. Um der Unsicherheit beim Zustandekommen des 2. Datenschnitts Rechnung zu tragen, wird jedoch für das Gesamtüberleben in der Studie TERRA ein hohes Verzerrungspotenzial angenommen.

Die Studie TERRA ist abgeschlossen.

2.3.2.2 Geplante Nachbeobachtung in den Studien RECURSE und TERRA

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

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

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
RECURSE	
Mortalität:	
Gesamtüberleben	bis zum Tod oder Studienende ^a
Morbidität	keine patientenrelevanten Endpunkte dieser Kategorie erhoben
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	nicht erhoben
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis 30 Tage nach Ende der Studienmedikation
TERRA	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod oder Studienende ^a
Morbidität	keine patientenrelevanten Endpunkte dieser Kategorie erhoben
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	nicht erhoben
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis 30 Tage nach Ende der Studienmedikation
a. geplantes Studienende: nach Erreichen der für die Fallzahl geplanten Anzahl der Todesfälle (571. Todesfall in der Studie RECURSE und 288. Todesfall in der Studie TERRA) oder 12 Monate nach Einschluss der letzten Patientin bzw. des letzten Patienten (das zuletzt eingetretene Ereignis)	
BSC: Best supportive Care; RCT: randomisierte kontrollierte Studie	

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen sind in beiden Studien systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage) erhoben wurden. Um verlässliche Aussagen über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass auch diese Endpunkte – wie das Überleben – über den gesamten Zeitraum erhoben werden.

2.3.2.3 Charakterisierung der Populationen in den Studien REOURSE und TERRA

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in den eingeschlossenen Studien.

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

Studie Charakteristika Kategorie	RECOURSE		TERRA ^a	
	Trifluridin/ Tipiracil + BSC	Placebo + BSC	Trifluridin/ Tipiracil + BSC	Placebo + BSC
	N ^b = 534	N ^b = 266	N ^b = 61	N ^b = 33
Alter [Jahre], Median [Min; Max]	63 [27; 82]	63 [27; 82]	55 [32; 80]	56 [33; 75]
Geschlecht [w / m], %	39 / 61	38 / 62	43 / 57	39 / 61
Abstammung, n (%)				
kaukasisch	306 (57,3)	155 (58,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
asiatisch oder orientalisch	184 (34,5)	94 (35,3)	61 (100)	33 (100)
schwarz oder afroamerikanisch	4 (0,7)	5 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)
nicht erhoben	40 (7,5)	12 (4,5)	0 (0,0)	0 (0,0)
Region, n (%)				
Europa	271 (50,7)	132 (49,6)	0 (0,0)	0 (0,0)
Australien	21 (3,9)	11 (4,1)	0 (0,0)	0 (0,0)
Nordamerika	64 (12,0)	35 (13,2)	0 (0,0)	0 (0,0)
Asien	178 (33,3) ^c	88 (33,1) ^c	61 (100) ^d	33 (100)
ECOG-PS, n (%)				
0	301 (56,4)	147 (55,3)	12 (19,7)	6 (18,2)
1	233 (43,6)	119 (44,7)	49 (80,3)	27 (81,8)
≥ 2	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Krankheitsdauer: Zeit seit Krebsdiagnose bis Randomisierung [Monate], Median [Min; Max]	31 [5; 172]	32 [8; 154]	26,2 [5,2; 100,4]	33 [5,3; 77,3]
KRAS-Mutationsstatus (eCRF), n (%)				
Wildtyp	260 (48,7)	134 (50,4)	25 (41,0)	19 (57,6)
mutiert	274 (51,3)	132 (49,6)	36 (59,0)	14 (42,4)
KRAS-Mutationsstatus (IWRS), n (%)				
Wildtyp	262 (49,1)	131 (49,2)	25 (41,0)	19 (57,6)
mutiert	272 (50,9)	135 (50,8)	36 (59,0)	14 (42,4)
Lokalisation des Primärtumors, n (%)				
Kolon	338 (63,3)	161 (60,5)	36 (59,0)	23 (69,7)
Rektum	196 (36,7)	105 (39,5)	25 (41,0)	10 (30,3)
Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe, n (%)				
1–2	324 (60,7)	153 (57,5)	34 (55,7)	15 (45,5)
≥ 3	210 (39,3)	113 (42,5)	27 (44,3)	18 (54,5)
Anzahl vorhergehender systemischer Therapien, n (%)				
2	95 (17,8)	45 (16,9)	8 (13,1)	5 (15,2)
3	119 (22,3)	54 (20,3)	17 (27,9)	5 (15,2)
≥ 4	320 (59,9)	167 (62,8)	36 (59,0)	23 (69,7)
Therapieabbruch, n (%)	528 (98,9)	266 (100)	61 (100)	33 (100)
Studienabbruch, n (%)	495 (92,7)	255 (95,9)	51 (83,6)	25 (75,8)

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

Studie Charakteristika Kategorie	RECOURSE		TERRA ^a	
	Trifluridin/ Tipiracil + BSC	Placebo + BSC	Trifluridin/ Tipiracil + BSC	Placebo + BSC
	N ^b = 534	N ^b = 266	N ^b = 61	N ^b = 33
<p>a. zulassungskonforme Teilpopulation b. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant. c. Patientinnen und Patienten aus Japan d. Patientinnen und Patienten aus China, Korea und Thailand</p> <p>BSC: Best supportive Care; eCRF: Electronic Case Report Form; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; IWRS: Interactive Voice/Web Response System; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma viral oncogene homolog; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; w: weiblich</p>				

Die Patientencharakteristika sind zwischen den Studien und zwischen den Behandlungsarmen in den beiden Studien weitgehend vergleichbar.

Das mediane Alter war 63 Jahre in der Studie RECOURSE und 56 Jahre in der Studie TERRA; die mediane Krankheitsdauer betrug in beiden Studien beim Studieneinschluss etwa 33 Monate.

Der Frauenanteil betrug etwa 40 % (siehe dazu auch Abschnitt 2.3.2.7). Bei etwa der Hälfte der Patientinnen und Patienten lag ein KRAS-Wildtyp vor. Mehr als 96 % der Patientinnen und Patienten in der Studie RECOURSE waren mit mindestens 2 systemischen Therapien im metastasierten Stadium vorbehandelt (siehe Tabelle 22 in Anhang A). In der Studie TERRA hatten alle Patientinnen und Patienten mindestens 2 systemische Vortherapien erhalten; es ist aber unklar, ob alle Patientinnen und Patienten wie in den Einschlusskriterien gefordert mindestens 2 systemische Vortherapien für das metastasierte Stadium erhalten haben. Angaben zur Verteilung der Wirkstoffe in der Vortherapie der Patientinnen und Patienten liegen in Modul 4 A nicht vor.

Die größten Unterschiede zwischen den Studien liegen bei der Abstammung und beim ECOG-PS zum Studieneinschluss vor. Der Unterschied in der Abstammung ergibt sich daraus, dass die Studie TERRA in Asien und die Studie RECOURSE auch in anderen Erdteilen durchgeführt wurde. Außerdem ist in der Studie RECOURSE der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 mit etwa 55 % deutlich höher als in der Studie TERRA, in der knapp 20 % der Patientinnen und Patienten einen ECOG-PS von 0 hatten. Diese Unterschiede werden nicht als so gravierend erachtet, dass sie einer Metaanalyse der beiden Studien entgegenstünden.

Obwohl die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil gemäß Zulassung für alle Tumortypen des mKRK infrage kommt [20], wurden in den beiden Studien nur Patientinnen und Patienten mit

Adenokarzinomen eingeschlossen. Dieser Tumortyp macht jedoch mit über 95 % den überwiegenden Anteil der Kolorektalkarzinome aus [21,22]. Darüber hinaus wurden in beiden Studien nur vorbehandelte Patientinnen und Patienten eingeschlossen, obwohl Trifluridin/Tipiracil laut Fachinformation auch Patienten und Patientinnen gegeben werden kann, für die die verfügbaren Therapien nicht geeignet sind.

Trotz dieser Einschränkungen wird davon ausgegangen, dass die Studien RECOURSE und TERRA das Anwendungsgebiet hinreichend abbilden.

2.3.2.4 Behandlungs- und Beobachtungsdauer in den Studien RECOURSE und TERRA

Tabelle 10 zeigt die mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Trifluridin/Tipiracil + BSC	Placebo + BSC
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie		
RECOURSE	N = 533	N = 265
Behandlungsdauer [Wochen]		
Median [Min; Max]	9,0 [k. A.]	8,0 [k. A.]
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Min; Max]	5,1 [0,3; 17,3] ^a	4,2 [0,7; 15,1] ^a
Nebenwirkungen		
Median [Min; Max]	2,5 [0,3; 24,5]	1,9 [0,1; 19,4]
TERRA	N = 61	N = 33
Behandlungsdauer [Wochen]		
Median [Min; Max]	8,3 [k. A.]	8,0 [k. A.]
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median [Min; Max]	7,1 [1,6; 21,8]	3,8 [1,0; 19,4]
Nebenwirkungen		
Median [Min; Max]	2,3 [0,3; 14,1]	1,8 [0,7; 5,3]
a. ITT Population (N = 800)		
BCS: Best supportive Care; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Die mediane Behandlungsdauer und die mediane Beobachtungsdauer für die Nebenwirkungen waren zwischen den beiden Studien vergleichbar. Die mediane Beobachtungsdauer für das Gesamtüberleben war im Trifluridin/Tipiracil + BSC-Arm der Studie RECOURSE etwas

kürzer als im Trifluridin/Tipiracil + BSC-Arm der Studie TERRA, während sie im Placebo + BSC-Arm der Studie RECURSE nur wenig länger war als im Placebo + BSC-Arm der Studie TERRA.

Die mediane Behandlungsdauer und die mediane Beobachtungsdauer waren jeweils im Trifluridin/Tipiracil + BSC-Arm etwas länger als im Placebo + BSC-Arm.

2.3.2.5 Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Gabe von Folgetherapien

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Wie bereits in Abschnitt 2.3.2.1 erwähnt, waren während der randomisierten Studienphase der Studien RECURSE und TERRA jegliche medikamentösen Krebstherapien ausgeschlossen. Palliative Radiotherapie war in der Studie RECURSE gänzlich und in der Studie TERRA außer zur Schmerzlinderung von Knochenmetastasen ausgeschlossen. Dieser Ausschluss steht im Widerspruch zur Leitlinie zur Palliativmedizin [23], die bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung hervorhebt, dass die Kontrolle und Linderung von belastenden Symptomen zentraler Bestandteil palliativmedizinischen Handelns ist. Dabei können symptomorientierte Maßnahmen allein oder gleichzeitig mit tumorbezogenen oder ursächlichen Therapien durchgeführt werden. Ein Entweder-oder ist laut Leitlinie nicht zielführend, weshalb eine Abwägung tumorspezifischer Maßnahmen (z. B. Strahlentherapie, operative Verfahren, medikamentöse Tumortherapien) mit dem primären oder alleinigen Therapieziel der Symptomlinderung erfolgen sollte. In der S3-Leitlinie zum kolorektalen Karzinom [24] und der Leitlinie der American Society of Clinical Oncology [25] finden sich wenige Angaben zur Behandlung im vorliegenden Anwendungsgebiet, in letzterer wird jedoch darauf hingewiesen, dass eine palliativ intendierte Chemoradiation oder kurze Radiotherapie des primären Tumors in bestimmten Fällen zur Linderung von Schmerz, Blutungen und Obstruktion erforderlich sein kann.

In den mündlichen Anhörungen zur Erstbewertung [26] und zur Zulassungserweiterung auf das vorbehandelte metastasiertes Magenkarzinom [27] wurde auch angegeben, dass diese Therapien bei der Symptomlinderung eine wichtige Rolle spielen. In der Anhörung zum Magenkarzinom wurde postuliert, dass diese Therapien keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben hätten, weshalb die protokollbedingten Einschränkungen bei der BSC vernachlässigbar seien. Es wurde jedoch nicht in Abrede gestellt, dass die palliative Anwendung einer Radiotherapie oder einer systemischen Krebstherapie die Morbidität oder die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen und Patienten hätten verbessern können.

Eine orientierende Suche nach Quellen zum Einfluss von BSC auf das Gesamtüberleben, ergab keine eindeutige Evidenz, weder in die eine noch in die andere Richtung (siehe z. B. [28-31]). Es kann also nicht ausgeschlossen werden, dass die protokollbedingten Einschränkungen bei der BSC einen Einfluss auf das Gesamtüberleben hatten.

Aus den obigen Angaben lässt sich für das vorliegende Anwendungsgebiet zusammenfassend ableiten, dass das Verbot von Chemo- und Radiotherapie eine Einschränkung der palliativen Therapie bedeutet. Somit war die BSC in den Studien RECURSE und TERRA nicht adäquat umgesetzt, und es lag potenziell eine Unterbehandlung vor.

Folgetherapien

Der pU hat in Modul 4 A keine Angaben zu Folgetherapien gemacht. Die Angaben aus der Erstbewertung der Studie RECURSE [12,13] zeigen, dass mehr als 40 % der Patientinnen und Patienten in der Gesamtpopulation nach Beendigung der Studienmedikation weitere Behandlungen erhalten haben (siehe Tabelle 23 in Anhang A). Es fehlt jedoch die Angabe, welche Wirkstoffe nach dem Ende der Studienbehandlung angewendet wurden.

Aus der Publikation der Studie TERRA [15] geht zwar hervor, dass ein Teil der Patientinnen und Patienten der Studie TERRA medikamentöse Krebstherapien als Folgetherapie erhielten, die nicht als Begleitbehandlung gegeben werden durften. Es liegen jedoch keine Angaben vor, wie hoch dieser Anteil in der vom pU betrachteten Teilpopulation war. Darüber hinaus liegen keine Angaben vor, ob nach dem Ende der randomisierten Studienbehandlung eine palliative Radiotherapie angewendet wurde und wie hoch der Anteil der Patientinnen und Patienten gegebenenfalls war.

Der hohe Anteil der Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie(n) zeigt, dass nach dem Ende der randomisierten Studienmedikation ein weiterer Behandlungsbedarf bestand und dass die Gabe zusätzlicher Therapieoptionen möglicherweise schon während der randomisierten Studienbehandlung angezeigt gewesen wäre.

Zusammenfassung

Die BSC wurde in den beiden Studien nicht adäquat umgesetzt. Dies führt bei der Ableitung des Zusatznutzens zu einer verringerten Aussagesicherheit (siehe Abschnitte 2.4.2 und 2.5.2).

2.3.2.6 Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 11 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 11: endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
RECOURSE	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
TERRA	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

BSC: Best supportive Care; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für beide Studien als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.3.2.7 Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU erörtert in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.1) und bei den einzelnen Endpunkten die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studien RECOURSE und TERRA auf den deutschen Versorgungskontext wie folgt.

Die Studie RECOURSE war die für die europäische Zulassung relevante Studie, weshalb die Patientinnen und Patienten der Zulassung entsprächen. Aus der Studie TERRA seien nur die Patientinnen und Patienten berücksichtigt worden, die zulassungskonform vorbehandelt waren.

Die Patientinnen und Patienten der beiden Studien seien zwar im Mittel jünger gewesen, als es dem medianen Erkrankungsalter entspricht. Allerdings sei das mediane Alter von Patientinnen und Patienten mit einem mKRK, die eine Drittlinientherapie beginnen, niedriger als das mediane Erkrankungsalter aller Patientinnen und Patienten mit mKRK. Somit liege das mediane Alter der Studienpatientinnen und -patienten relativ nahe am medianen Alter der entsprechenden Patientinnen und Patienten im Versorgungskontext. Darüber hinaus seien 191 Patientinnen und Patientinnen im Alter von ≥ 70 Jahren eingeschlossen worden, und die Subgruppenanalysen zeigten keine fazitrelevanten Effektmodifikationen durch das Alter.

Die Subgruppenanalysen zeigen keine Effektmodifikation durch die Abstammung oder die Region, so dass davon ausgegangen werden könne, dass in der vorliegenden Indikation zwischen Kaukasiern und Asiaten kein Unterschied bei der Wirksamkeit von Trifluridin/Tipiracil bestehe.

Der pU diskutiert des Weiteren, dass in den Studien RECOURSE und TERRA nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen wurden. Dabei gibt der pU unter Verweis auf die Charakteristika im Härtefallprogramm zu Trifluridin/Tipiracil [32] an,

dass der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 , für die eine Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil indiziert sei, in Deutschland nur knapp 10 % betrage. Dieser Anteil würde durch die Charakteristika der Studie TALLISUR bestätigt, in der keine Einschränkungen bezüglich des ECOG-PS vorlagen.

Schließlich seien die Endpunkte nach international gültigen, objektiven Kriterien erhoben worden, die im deutschen Versorgungsalltag in gleicher Weise angewandt würden.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - Myelosuppression, operationalisiert als Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Systemorganklasse [SOC], schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3) darunter als häufige Manifestation: Anämie, febrile Neutropenie, Leukopenie, Neutropenie (jeweils bevorzugter Begriff [PT], schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3)
 - gastrointestinale Toxizität, operationalisiert als Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs) darunter als häufige Manifestation: Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen (jeweils PT, UEs)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

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

Tabelle 12 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 12: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Endpunkte								
	Gesamtüberleben	Morbidität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Abbruch wegen UEs	Gastrointestinale Toxizität ^a	Myelosuppression ^b	Weitere spezifische UEs ^c
RECOURSE	ja	nein ^d	nein ^e	ja	ja	ja	ja	ja	ja
TERRA	ja	nein ^d	nein ^e	ja	ja	ja	ja	ja	ja

a. operationalisiert als Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UEs) darunter als häufige Manifestation: „Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen (jeweils PT, UEs)“
 b. operationalisiert als Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3) darunter als häufige Manifestation: „Anämie, febrile Neutropenie, Leukopenie, Neutropenie (jeweils PT, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3)“
 c. betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): „Psychiatrische Erkrankungen (SOC, UEs)“ und „Hypertonie (PT, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3)“
 d. keine patientenrelevanten Endpunkte dieser Kategorie erhoben
 e. Endpunkt nicht erhoben

BSC: Best Supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 13 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 13: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Studienebene	Endpunkte								
		Gesamtüberleben	Morbidität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Abbruch wegen UEs	Gastrointestinale Toxizität ^a	Myelosuppression ^b	Weitere spezifische UEs ^c
RECOURSE	N	N	– ^d	– ^e	H ^f	H ^f	N ^g	H ^f	H ^f	H ^f
TERRA	N	H ^h	– ^d	– ^e	H ^f	H ^f	N ^g	H ^f	H ^f	H ^f

a. operationalisiert als Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC UEs) darunter als häufige Manifestation: „Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen (jeweils PT, UEs)“
b. operationalisiert als Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3) darunter als häufige Manifestation: „Anämie, febrile Neutropenie, Leukopenie, Neutropenie (jeweils PT, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3)“
c. betrachtet werden die folgenden Ereignisse (codiert nach MedDRA): „Psychiatrische Erkrankungen (SOC, UEs)“ und „Hypertonie (PT, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3)“
d. keine patientenrelevanten Endpunkte dieser Kategorie erhoben
e. Endpunkt nicht erhoben
f. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen
g. Trotz niedrigen Verzerrungspotenzials wird für den Endpunkt Abbruch wegen UEs von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen.
h. Fehlende Angaben, nach welchen Kriterien der 2. Datenschnitt durchgeführt wurde. Ergebnisse zum geplanten (1.) Datenschnitt liegen nicht vor.

BSC: Best Supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; H: hoch; MedDRA: medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis

Das Verzerrungspotenzial für das Gesamtüberleben wird in der Studie RECOURSE als niedrig eingeschätzt. Dies entspricht der Einschätzung des pU. In der Studie TERRA hingegen wird das Verzerrungspotenzial für das Gesamtüberleben entgegen der Einschätzung des pU als hoch eingeschätzt, da keine Ergebnisse zum geplanten (1.) Datenschnitt vorliegen und unklar ist, nach welchen Kriterien der 2. Datenschnitt durchgeführt wurde.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte der Nebenwirkungen wird mit Ausnahme des Endpunkts Abbruch wegen UEs in beiden Studien als hoch eingeschätzt. Grund für das hohe Verzerrungspotenzial sind unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen infolge der nur 30 Tage dauernden Nachbeobachtung nach dem Ende der Studienbehandlung.

Der pU betrachtet das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen im Gesamten und bewertet es als niedrig.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ist trotz eines niedrigen Verzerrungspotenzials die Ergebnissicherheit in beiden Studien eingeschränkt, da ein Abbruch der Therapie aus anderen Gründen (z. B. Progression gemäß Response Evaluation Criteria In Solid Tumors [RECIST]) ein konkurrierendes Ereignis darstellt. Nach einem Abbruch aus anderen Gründen hätten zwar UEs, die zum Abbruch der Therapie geführt hätten, auftreten können, das Kriterium „Abbruch“ ist für diese jedoch nicht mehr erfassbar. Wie viele UEs das betrifft, ist nicht abschätzbar.

Zusammenfassende Einschätzung zur Aussagesicherheit

Zusammenfassend ist die Ergebnissicherheit der Ergebnisse zu allen Endpunkten basierend auf dem jeweiligen hohen Verzerrungspotenzial – außer den Endpunkten Gesamtüberleben in der Studie RECOURSE und Abbruch wegen UEs – als eingeschränkt einzustufen. Beim Endpunkt Abbruch wegen UEs ergibt sich jedoch eine Verringerung der Ergebnissicherheit, da unbekannt ist, wie viele Ereignisse durch das Eintreten konkurrierender Ereignisse (z. B. Progression) nicht beobachtet werden konnten. Für die Endpunkte gastrointestinale Toxizität und Myelosuppression und deren häufige Manifestation Neutropenie hingegen ist die Ergebnissicherheit trotz des hohen Verzerrungspotenzials nicht eingeschränkt (siehe Abschnitt 2.4.3).

Zusätzlich zu den Einschränkungen aufgrund des Verzerrungspotenzials gilt für alle Endpunkte, dass unsicher ist, ob die zweckmäßige Vergleichstherapie adäquat umgesetzt wurde (siehe Abschnitt 2.3.2.5). Daraus ergibt sich in beiden Studien für alle Endpunkte eine eingeschränkte Aussagesicherheit.

Für die Studie TERRA kommt als weiterer Unsicherheitsfaktor hinzu, dass die Bildung der vom pU berücksichtigten Teilpopulation nicht ausreichend beschrieben ist.

Somit können auf Basis der verfügbaren Daten maximal Hinweise, z. B. für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 14 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC bei Patientinnen und Patienten mit mKRK zusammen. Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Kaplan-Meier-Kurven zu den dargestellten Ereigniszeitanalysen sind in Anhang C. Die Tabellen mit den Ereignissen zu häufigen UEs, SUEs, schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbrüchen wegen UEs befinden sich in Anhang B. Forest Plots zu selbst berechneten Metaanalysen befinden sich in Anhang C.2.

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Mit / ohne Progression bzw. Manifestationen spezifischer UEs Studie	Trifluridin/Tipiracil + BSC		Placebo + BSC		Trifluridin/Tipiracil + BCS vs. Placebo + BCS
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
Mortalität					
Gesamtüberleben					
RECOURSE ^a	534	7,2 [6,6; 7,8] 463 (86,7)	266	5,2 [4,6; 5,9] 249 (93,6)	0,69 [0,59; 0,81]; < 0,001 ^b
TERRA ^c	61	8,0 [6,3; 9,2] 53 (86,9)	33	4,4 [3,2; 7,2] 29 (87,9)	0,69 [0,43; 1,10]; 0,118 ^d
Gesamt					0,70 [0,60; 0,81]; < 0,001 ^e
Morbidität keine patientenrelevanten Endpunkte dieser Kategorie erhoben					
Gesundheits- bezogene Lebens- qualität Endpunkt nicht erhoben					
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt)					
mit Progression der Grunderkrankung					
RECOURSE ^a	533	0,2 [0,2; 0,3] 524 (98,3)	265	0,4 [0,3; 0,4] 249 (94,0)	–
TERRA ^f	61	0,4 [0,3; 0,4] 61 (100)	33	0,4 [0,2; 0,9] 29 (87,9)	–
<i>ohne Progression der Grunderkrankung^g</i>					
RECOURSE ^a	533	0,3 [0,2; 0,3] 520 (97,6)	265	0,4 [0,4; 0,4] 244 (92,1)	–
SUEs					
mit Progression der Grunderkrankung					
RECOURSE ^a	533	11,6 [8,7; n. e.] 162 (30,4)	265	5,4 [5,1; n. e.] 89 (33,6)	0,72 [0,55; 0,94]; 0,014 ^b
TERRA ^f	61	n. e. [n. e.; n. e.] 15 (24,6)	33	n. e. [n. e.; n. e.] 12 (36,4)	0,53 [0,25; 1,14]; 0,098 ^d
Gesamt					0,69 [0,54; 0,89]; 0,004 ^e
<i>ohne Progression der Grunderkrankung^g</i>					
RECOURSE ^a	533	n. e. [n. e.; n. e.] 118 (22,1)	265	n. e. [n. e.; n. e.] 45 (17,0)	1,02 [0,72; 1,45]; 0,904 ^b

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Mit / ohne Progression bzw. Manifestationen spezifischer UEs Studie	Trifluridin/Tipiracil + BSC		Placebo + BSC		Trifluridin/Tipiracil + BCS vs. Placebo + BCS
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)					
mit Progression der Grunderkrankung					
RECOURSE ^a	533	1,5 [1,3; 1,8] 372 (69,8)	265	2,5 [2,0; 3,3] 138 (52,1)	1,44 [1,18; 1,77]; < 0,001 ^b
TERRA ^f	61	2,3 [1,9; 6,1] 34 (55,7)	33	1,4 [0,5; n. e.] 18 (54,5)	0,75 [0,42; 1,35]; 0,342 ^d
Gesamt					1,36 [1,12; 1,64]; 0,002 ^e
<i>ohne Progression der Grunderkrankung^g</i>					
RECOURSE ^a	533	1,8 [1,6; 2,0] 343 (64,4)	265	3,8 [2,8; 18,6] 110 (41,5)	1,74 [1,40; 2,17]; < 0,001 ^b
Abbruch wegen UEs					
mit Progression der Grunderkrankung					
RECOURSE ^a	533	n. e. [n. e.; n. e.] 57 (10,7)	265	n. e. [n. e.; n. e.] 36 (13,6)	0,63 [0,41; 0,96]; 0,030 ^b
TERRA ^f	61	n. e. [n. e.; n. e.] 5 (8,2)	33	n. e. [n. e.; n. e.] 7 (21,2)	0,36 [0,12; 1,15]; 0,072 ^d
Gesamt					0,59 [0,39; 0,87]; 0,009 ^e
<i>ohne Progression der Grunderkrankung^g</i>					
RECOURSE ^a	533	n. e. [n. e.; n. e.] 16 (3,0)	265	n. e. [n. e.; n. e.] 4 (1,5)	1,64 [0,54; 4,98]; 0,376 ^b
gastrointestinale Toxizität, operationalisiert als Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, UE) ^h					
RECOURSE ^a	533	0,5 [0,4; 0,5] 414 ^k (77,7)	265	1,5 [1,1; 1,9] 162 ^k (61,1)	1,62 [1,34; 1,95] ⁱ ; < 0,001 ^j
TERRA ^f	61	1,0 [0,4; 1,3] 43 (70,5)	33	1,8 [1,5; 5,1] 20 (60,6)	1,49 [0,85; 2,59] ⁱ ; 0,159 ^j
Gesamt					1,56 [1,31; 1,86]; < 0,001 ^e

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Mit / ohne Progression bzw. Manifestationen spezifischer UEs Studie	Trifluridin/Tipiracil + BSC		Placebo + BSC		Trifluridin/Tipiracil + BCS vs. Placebo + BCS
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
Diarrhö (PT, UE) ^{h,1}					
RECOURSE ^a	533	10,3 [7,7; 18,2] 173 (32,5)	265	n. e. [n. e.; n. e.] 33 (12,5)	2,58 [1,78; 3,76] ⁱ ; < 0,001 ^j
TERRA ^f	61	n. e. [n. e.; n. e.] 9 (14,8)	33	5,1 [5,1; n. e.] 3 (9,1)	1,42 [0,38; 5,31] ⁱ ; 0,598 ^j
Gesamt					2,50 [1,75; 3,59]; < 0,001 ^e
Übelkeit (PT, UE) ^{h,1}					
RECOURSE ^a	533	3,4 [2,2; 13,5] 261 (49,0)	265	17,7 [n. e.; n. e.] 64 (24,2)	2,38 [1,81; 3,14] ⁱ ; < 0,001 ^j
TERRA ^f	61	5,3 [1,3; n. e.] 28 (45,9)	33	n. e. [n. e.; n. e.] 5 (15,2)	3,47 [1,34; 9,00] ⁱ ; 0,006 ^j
Gesamt					2,41 [1,85; 3,14]; < 0,001 ^e
Erbrechen (PT, UE) ^h					
RECOURSE ^a	533	n. e. [n. e.; n. e.] 151 (28,3)	265	17,7 [n. e.; n. e.] 39 (14,7)	1,93 [1,35; 2,77] ⁱ ; < 0,001 ^j
TERRA ^f	61	n. e. [n. e.; n. e.] 15 (24,6)	33	n. e. [n. e.; n. e.] 6 (18,2)	1,26 [0,48; 3,29] ⁱ ; 0,633 ^j
Gesamt					1,78 [1,28; 2,49]; < 0,001 ^e
Myelosuppression, operationalisiert als Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, CTCAE-Grad ≥ 3) ^h					
RECOURSE ^a	533	6,9 [4,7; 9,7] 193 (36,2)	265	n. e. [n. e.; n. e.] 11 (4,2)	8,77 [4,77; 16,13] ⁱ ; < 0,001 ^j
TERRA ^f	61	n. e. [n. e.; n. e.] 17 (27,9)	33	n. e. [n. e.; n. e.] 5 (15,2)	1,57 [0,57; 4,30] ⁱ ; 0,377 ^j
Gesamt					5,57 [3,30; 9,38]; < 0,001 ^e
Anämie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3) ^h					
RECOURSE ^a	533	17,9 [15,8; n. e.] 92 (17,3)	265	n. e. [n. e.; n. e.] 7 (2,6)	5,49 [2,53; 11,89] ⁱ ; < 0,001 ^j
TERRA ^f	61	n. e. [n. e.; n. e.] 7 (11,5)	33	n. e. [n. e.; n. e.] 5 (15,2)	0,70 [0,22; 2,22] ⁱ ; 0,546 ^j
Gesamt					2,97 [1,56; 5,65]; 0,004 ^e

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Mit / ohne Progression bzw. Manifestationen spezifischer UEs Studie	Trifluridin/Tipiracil + BSC		Placebo + BSC		Trifluridin/Tipiracil + BCS vs. Placebo + BCS
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
febrile Neutropenie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3) ^h					
RECOURSE ^a	533	n. e. [n. e.; n. e.] 21 (3,9)	265	n. e. [n. e.; n. e.] 0 (0,0)	RR: 21,42 [1,30; 352,23]; 0,001 ^m
TERRA ^f	61	k. A.	33	k. A.	k. A.
Leukopenie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3) ^h					
RECOURSE ^a	533	n. e. [n. e.; n. e.] 15 (2,8)	265	n. e. [n. e.; n. e.] 0 (0,0)	RR: 15,44 [0,93; 257,08]; 0,006 ^m
TERRA ^f	61	k. A.	33	k. A.	k. A.
Neutropenie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3) ^h					
RECOURSE ^a	533	n. e. [n. e.; n. e.] 110 (20,6)	265	n. e. [n. e.; n. e.] 0 (0,0)	RR: 110,09 [6,87; 1764]; < 0,001
TERRA ^f	61	n. e. [n. e.; n. e.] 10 (16,4)	33	n. e. [n. e.; n. e.] 0 (0,0)	RR: 11,52 [0,70; 190,52]; 0,0878
Gesamt					RR: 61,61 [8,53; 445]; < 0,001 ⁿ
psychiatrische Erkrankungen (SOC, UE) ^h					
RECOURSE ^a	533	n. e. [n. e.; n. e.] 51 (9,6)	265	n. e. [n. e.; n. e.] 42 (15,8)	0,48 [0,32; 0,73] ⁱ ; < 0,001 ^j
TERRA ^f	61	k. A.	33	k. A.	k. A.
Hypertonie (PT, CTCAE-Grad ≥ 3) ^h					
RECOURSE ^a	533	n. e. [n. e.; n. e.] 8 (1,5)	265	n. e. [n. e.; n. e.] 10 (3,8)	0,33 [0,13; 0,86] ⁱ ; 0,017 ^j
TERRA ^f	61	k. A.	33	k. A.	k. A.

Tabelle 14: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt	Trifluridin/Tipiracil + BSC		Placebo + BSC		Trifluridin/Tipiracil + BCS vs. Placebo + BCS
Mit / ohne Progression bzw. Manifestationen spezifischer UEs Studie	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]; p-Wert
a. Datenschnitt 08.10.2014 b. Log-Rank-Test, stratifiziert nach KRAS-Status, Zeit seit Diagnose der ersten Metastase und Region c. Datenschnitt 16.02.2016 d. Log-Rank-Test, stratifiziert nach KRAS-Status und Land e. Modell mit festem Effekt auf Grundlage individueller Patientendaten, stratifiziert nach KRAS-Status f. Datenschnitt 23.12.2015 g. UEs, die nach Einschätzung des Prüfarztes im Zusammenhang mit der Progression der Grunderkrankung standen, wurden in den hier abgebildeten Auswertungen der Gesamtraten nicht berücksichtigt h. mit Progression der Grunderkrankung i. Effekt und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, adjustiert nach Region, ECOG-PS zu Studienbeginn und vorheriger Ramucirumab-Behandlung j. Log-Rank-Test, adjustiert nach Region, ECOG-PS zu Studienbeginn und vorheriger Ramucirumab-Behandlung k. Widersprüchliche Angaben zu Häufigkeiten. An anderer Stelle im Modul 4 A werden andere Häufigkeiten genannt (Trifluridin/Tipiracil + BCS: n = 413 vs. Placebo + BCS: n = 161). l. SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen m. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [33]) n. eigene Berechnung, Modell mit festem Effekt (Methode nach Mantel-Haenszel). Bei der Berechnung wurde in beiden Studien der Korrekturfaktor 0,5 zu jeder Zelhäufigkeit der Vierfeldertafel addiert. BCS: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group- Performance Status; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma viral oncogene homolog; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis					

Für den Endpunkt Gesamtüberleben lässt sich auf Basis der 2 vorliegenden RCTs maximal ein Hinweis, beispielsweise für einen Zusatznutzen, aussprechen.

Bei den Endpunkten der Endpunktkategorie Nebenwirkungen lassen sich zum Teil trotz des hohen Verzerrungspotenzials Hinweise, beispielsweise für einen höheren Schaden, aussprechen, da die Ergebnissicherheit teilweise aufgrund der hohen Zahl früh auftretender Ereignisse und des deutlichen Unterschieds zwischen den Behandlungsarmen nicht eingeschränkt ist. Weitere Angaben finden sich in Abschnitt 2.4.2 und bei der Beschreibung der Ergebnisse unten.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben hat sich im Addendum zur Erstbewertung [12] auf Basis der Studie RECURSE eine Effektmodifikation durch die Anzahl vorangegangener Therapieregimes (2 vs. ≥ 3) gezeigt. Zur Ableitung des Zusatznutzens werden die Ergebnisse aus der Subgruppenanalyse der Studie RECURSE herangezogen (siehe Abschnitt 2.4.4). Entsprechende Analysen zur Studie TERRA liegen nicht vor. Damit liegt für die interessierende Subgruppe keine für eine hohe Aussagesicherheit notwendige Bestätigung (Replikation) durch eine weitere Studie vor. Daher reduziert sich die maximale Aussagesicherheit für das Gesamtüberleben auf einen Anhaltspunkt.

Aus den Subgruppenanalysen ergibt sich für die Patientinnen und Patienten mit 2 vorangegangenen Therapieregimes kein Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu BSC, für diese Patientinnen und Patienten ist ein Zusatznutzen nicht belegt. Für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit ≥ 3 vorangegangenen Therapieregimes ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu BSC.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der zu diesem Subgruppenmerkmal keine Subgruppenergebnisse zur Ableitung des Zusatznutzens heranzieht und auf Basis der Metaanalysen der Gesamtpopulationen der beiden Studien einen Beleg für einen Zusatznutzen ableitet.

Morbidität

Patientenrelevante Endpunkte zur Morbidität wurden in den Studien RECURSE und TERRA nicht erhoben. Die Daten aus der Studie TALLISUR sind nicht interpretierbar (siehe Abschnitt 2.3.1). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis nicht patientenrelevanter Endpunkte einen Beleg für einen Zusatznutzen ableitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in den Studien RECURSE und TERRA nicht erhoben. Die Daten aus der Studie TALLISUR sind nicht interpretierbar. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Diese Einschätzung deckt sich mit der Einschätzung des pU insofern, dass der pU keine formale Ableitung des Zusatznutzens vornimmt. Für ihn zeigen die Ergebnisse der Studie TALLISUR einen Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unter der Therapie mit Trifluridin/Tipiracil, was die Relevanz der positiven Effekte im Gesamtüberleben stärkt. Eine Einschätzung der Interpretation des pU findet sich in Abschnitt 2.3.1.

Nebenwirkungen

In den Endpunkten zu den Gesamtraten der Nebenwirkungen – also UEs, SUEs, schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und Abbruch wegen UEs – sind neben therapiebezogenen UEs auch UEs enthalten, die auf eine Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind. Für diese Endpunkte legt der pU Auswertungen mit und ohne UEs vor, die auf eine Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind, und folgt damit den Kommentaren in der Dossierbewertung von Trifluridin/Tipiracil zur Behandlung des Magenkarzinoms [34]. Die Einschätzung, ob ein UE auf eine Progression der Grunderkrankung zurückzuführen ist, erfolgte in der Studie RECURSE durch die Prüffärztin / den Prüffarzt und wurde im elektronischen Fallberichtsbogen dokumentiert. Laut Studienprotokoll sollte in der Studie TERRA ebenso vorgegangen werden; für die vorgelegten Auswertungen erfolgte die Einteilung jedoch anhand einer Liste, die in Modul 4 A (Anhang G6.7) abgelegt ist. Der pU gibt in Modul 4 A nicht an, von wem diese Liste wann nach welchen Kriterien erstellt wurde. Da eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung durch dieses Vorgehen nicht auszuschließen ist, werden die Auswertungen der Studie TERRA ohne UEs, die auf eine Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind, nicht berücksichtigt.

Im Folgenden werden die Ergebnisse zu den Gesamtraten der Nebenwirkungen, die UEs beinhalten, die auf eine Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind, als Mischung aus Progression / Symptomatik und Nebenwirkungen interpretiert. Anhand der Ergebnisse ohne UEs, die auf eine Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind, wird deskriptiv untersucht, welcher der beiden Gesichtspunkte gegebenenfalls effekttreibend ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU in Modul 4 A.

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trifluridin/Tipiracil + BSC. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu BSC.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen Beleg für einen Zusatznutzen ableitet.

In der Auswertung der SUEs ohne Ereignisse, die auf eine Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind, zeigt sich auf Basis der Ergebnisse in der Studie RECURSE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Dies legt nahe, dass sich in der Studie RECURSE der Vorteil von Tipiracil/Trifluridin + BSC für den Endpunkt SUEs im Vergleich zu BSC maßgeblich durch Progressionsereignisse ergibt und nicht durch therapiebedingte UEs.

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Trifluridin/Tipiracil + BSC. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu BSC.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen ableitet.

In der Studie RECURSE ist die Effektschätzung zum Nachteil von Trifluridin/Tipiracil + BSC in der Auswertung der schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) ohne Ereignisse, die auf eine Verschlechterung der Grunderkrankung zurückzuführen sind, sogar höher. Dies legt nahe, dass sich in der Studie RECURSE der Nachteil von Tipiracil/Trifluridin + BSC für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) im Vergleich zu BSC vermutlich durch therapiebedingte UEs und nicht durch die Verhinderung von Progressionsereignissen ergibt.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trifluridin/Tipiracil + BSC.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt eine Effektmodifikation durch das Alter beim Studieneinschluss (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) vor. Zur Ableitung des Zusatznutzens werden die Ergebnisse aus der Subgruppenanalyse herangezogen (siehe Abschnitt 2.4.4). Daraus ergibt sich für die Patientinnen und Patienten im Alter von < 65 Jahren kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu BSC. Ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt. Für Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu BSC.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der auf Basis der Gesamtpopulation einen Beleg für einen Zusatznutzen ableitet.

In der Auswertung des Endpunkts Abbruch wegen UEs ohne Ereignisse, die auf eine Verschlechterung der Grunderkrankung zurückzuführen sind, zeigt sich auf Basis der Studie RECURSE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Dies legt nahe, dass sich der Vorteil von Tipiracil/Trifluridin + BSC für den Endpunkt Abbruch wegen UEs im Vergleich zu BSC in der Studie RECURSE maßgeblich durch Progressionsereignisse ergibt und nicht durch therapiebedingte UEs. Eine Effektmodifikation durch das Alter beim Studieneinschluss (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) liegt hier nicht vor.

Myelosuppression

Der Endpunkt Myelosuppression wurde in der vorliegenden Datensituation als schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) der SOC Erkrankungen des Bluts und des Lymphsystems operationalisiert

und dabei die PTs Anämie, febrile Neutropenie, Leukopenie und Neutropenie als häufige Manifestationen der Myelosuppression betrachtet.

Auf der Ebene der SOC Erkrankungen des Bluts und des Lymphsystems zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Trifluridin/Tipiracil + BSC. Daraus ergibt sich ein höherer Schaden von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu BSC. Der höhere Schaden zeigt sich auch in den 4 Manifestationen der Myelosuppression. Der beobachtete Effekt ist sehr groß, und es ist für den Kontrollarm sehr unwahrscheinlich, dass eine relevante Anzahl Ereignisse wegen Zensierung unbeobachtet blieb. Daher ergibt sich auf der Ebene der SOC und der häufigen Manifestation Neutropenie ein Hinweis auf einen höheren Schaden; für die häufigen Manifestationen febrile Neutropenie und Leukopenie ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden.

Für den PT Anämie zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre) (siehe Abschnitt 2.4.4). Zur Ableitung des Zusatznutzens werden jeweils die Ergebnisse der Subgruppenanalyse herangezogen. Daraus ergibt sich für die Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden. Für die Patientinnen und Patienten im Alter von < 65 Jahren hingegen ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu BSC. Damit ist ein höherer oder geringerer Schaden für diese Patientinnen und Patienten für den Endpunkt Anämie nicht belegt.

Diese Einschätzung weicht von der Einschätzung des pU ab, der die Daten zu diesem Endpunkt in der gewählten Operationalisierung zwar analysiert, die Ergebnisse bei der Ableitung des Zusatznutzens jedoch nicht betrachtet.

Gastrointestinale Toxizität

Der Endpunkt gastrointestinale Toxizität wurde in der vorliegenden Datensituation als UEs der SOC gastrointestinale Erkrankungen operationalisiert und dabei die PTs Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen als häufige Manifestationen der gastrointestinalen Toxizität betrachtet.

Die Ergebnissicherheit für den Endpunkt gastrointestinale Toxizität (SOC, UEs) ist in der Studie RECURSE trotz des hohen Verzerrungspotenzials nicht eingeschränkt: Wegen der hohen Zahl früh auftretender Ereignisse und des deutlichen Unterschieds zwischen den Behandlungsarmen ist nicht davon auszugehen, dass wegen unvollständiger Nachbeobachtung eine so bedeutsame Anzahl Ereignisse unberücksichtigt geblieben ist, dass der beobachtete Effekt infrage gestellt wird (siehe Abbildung 11). Somit kann für diesen Endpunkt ein Hinweis, z. B. auf einen höheren Schaden, abgeleitet werden.

Für die SOC gastrointestinale Erkrankungen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Trifluridin/Tipiracil + BSC. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu BSC. Der höhere Schaden

zeigt sich auch in den 3 Manifestationen der gastrointestinalen Toxizität, allerdings mit der Aussagesicherheit eines Anhaltspunkts.

Diese Einschätzung weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen Beleg für einen höheren Schaden ableitet und keine weitere Betrachtung der PTs vornimmt.

Weitere spezifische UEs

Psychiatrische Erkrankungen (SOC, UEs)

Für den Endpunkt psychiatrische Erkrankungen (SOC, UEs) wurde das Häufigkeitskriterium in der Studie RECURSE aber nicht in der Studie TERRA überschritten (siehe Anhang B), weshalb für die Studie TERRA keine Ergebnisse in Modul 4 A vorliegen. Daher wird der Zusatznutzen allein auf Basis der Studie RECURSE abgeleitet.

In der Studie RECURSE zeigt sich für den Endpunkt psychiatrische Erkrankungen (SOC, UEs) ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trifluridin/Tipiracil + BSC. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu BSC.

Hypertonie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])

Für den Endpunkt Hypertonie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) wurde das Häufigkeitskriterium in der Studie RECURSE aber nicht in der Studie TERRA überschritten (siehe Anhang B), weshalb für die Studie TERRA keine Ergebnisse in Modul 4 A vorliegen. Daher wird der Zusatznutzen allein auf Basis der Studie RECURSE abgeleitet.

In der Studie RECURSE zeigt sich für den Endpunkt Hypertonie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trifluridin/Tipiracil + BSC. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu BSC.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind folgende Subgruppenmerkmale relevant:

- Alter (< 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich, weiblich)

Zusätzlich wurde die Anzahl der vorangegangenen Therapieregimes (2 vs. ≥ 3) als Subgruppenmerkmal berücksichtigt, da im Addendum zur Erstbewertung [12] für das Gesamtüberleben ein statistisch signifikanter Subgruppeneffekt festgestellt und ein unterschiedlicher Zusatznutzen für diese beiden Subgruppen abgeleitet wurde.

Die in den Subgruppenanalysen des pU präsentierten p-Werte der Interaktionstests sind nicht in allen Fällen nachvollziehbar. Daher wurden für die berichtsrelevanten Endpunkte alle

Interaktionstests auf Grundlage der aggregierten Daten (Effektschätzungen und Konfidenzintervalle) der Subgruppen der jeweiligen Studien selbst berechnet und diese Ergebnisse verwendet.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert $< 0,05$) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt. Verfügbare Kaplan-Meier-Kurven zu den Subgruppenergebnissen befinden sich in Anhang C.3.

Tabelle 15 fasst die Subgruppenergebnisse der Metaanalyse der Studien RECURSE und TERRA zusammen.

Tabelle 15: Subgruppen (Gesamtüberleben, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC (mehrseitige Tabelle)

Endpunkt Merkmal	Trifluridin/Tipiracil + BSC		Placebo + BSC		Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]	p-Wert
Gesamtüberleben						
Anzahl vorangegangener Therapieregimes ^a						
RECOURSE						
2	95	6,2 [4,7; 7,3] 88 (92,6)	45	4,8 [3,7; 7,2] 39 (86,7)	1,03 [0,69; 1,53]	0,892
≥ 3	439	n. b. 375 (85,4) ^b	221	n. b. 210 (95,0) ^b	0,63 [0,53; 0,75] ^c	< 0,001 ^c
3	119	6,7 [5,9; 7,5] 107 (89,9)	54	5,1 [3,5; 6,7] 51 (94,4)	0,73 [0,52; 1,03]	0,073
≥ 4	320	7,8 [6,9; 9,2] 268 (83,8)	167	5,5 [4,5; 6,2] 159 (95,2)	0,60 [0,49; 0,73]	< 0,001
					Interaktion:	0,027 ^{b, d}
TERRA						
2				k. A.		
3				k. A.		
≥ 4				k. A.		
Therapieabbruch wegen UEs						
Alter						
RECOURSE						
< 65 Jahre	299	n. e. 36 (12,0)	147	n. e. 14 (9,5)	1,05 [0,56; 1,97]	0,876
≥ 65 Jahre	234	n. e. 21 (9,0)	118	n. e. 22 (18,6)	0,36 [0,19; 0,67]	0,001
TERRA						
< 65 Jahre	49	n. e. 5 (10,2)	28	n. e. 7 (25,0)	0,38 [0,12; 1,21] ^e	0,090
≥ 65 Jahre	12	n. e. 0 (0,0)	5	n. e. 0 (0,0)	n. b.	
Gesamt					Interaktion:	0,050 ^{f, g}
< 65 Jahre	348	41 (11,8) ^b	175	21 (12,0) ^b	0,85 [0,49; 1,48]	k. A.
≥ 65 Jahre	246	21 (8,5) ^b	123	22 (17,9) ^b	n. b.	k. A.

Tabelle 15: Subgruppen (Gesamtüberleben, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC (mehrseitige Tabelle)

Endpunkt Merkmal	Trifluridin/Tipiracil + BSC		Placebo + BSC		Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI]	p-Wert
Myelosuppression^h						
Alter						
RECOURSE						
< 65 Jahre	299	10,2 [6,1; n. e.] 85 (28,4)	147	n. e. 8 (5,4)	4,93 [2,38; 10,20] ^e	< 0,001
≥ 65 Jahre	234	4,0 [2,8; 7,4] 108 (46,2)	118	n. e. 3 (2,5)	19,52 [6,19; 61,61] ^e	< 0,001
TERRA						
< 65 Jahre	49	n. e. 12 (24,5)	28	n. e. 5 (17,9)	1,13 [0,39; 3,29] ^e	0,822
≥ 65 Jahre	12	n. e. 5 (41,7)	5	n. e. 0 (0,0)	n. b.	0,193
Gesamt					Interaktion:	0,005 ^f
< 65 Jahre	348	97 (27,9) ^b	175	13 (7,4) ^b	3,15 [1,73; 5,73]	k. A.
≥ 65 Jahre	246	113 (45,9) ^b	123	3 (2,4) ^b	n. b.	k. A.
Anämie (PT, schweres UE [CTCAE-Grad ≥ 3])ⁱ						
Alter						
RECOURSE						
< 65 Jahre	299	k. A. 33 (11,0)	147	k. A. 5 (3,4)	2,84 [1,10; 7,35] ^e	0,024
≥ 65 Jahre	234	11,8 [9,7; 17,9] 59 (25,2)	118	k. A. 2 (1,7)	12,86 [3,12; 52,95] ^e	< 0,001
TERRA						
< 65 Jahre	49	k. A. 4 (8,2)	28	k. A. 5 (17,9)	0,44 [0,12; 1,62] ^e	0,203
≥ 65 Jahre	12	k. A. 3 (25,0)	5	k. A. 0 (0,0)	n. b.	0,320
Gesamt					Interaktion:	0,009 ^f
< 65 Jahre	348	37 (10,6) ^b	175	10 (5,7) ^b	1,51 [0,70; 3,26]	k. A.
≥ 65 Jahre	246	62 (25,2) ^b	123	2 (1,6) ^b	n. b.	k. A.

Tabelle 15: Subgruppen (Gesamtüberleben, Nebenwirkungen, Zeit bis zum Ereignis) – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC (mehrseitige Tabelle)

Endpunkt Merkmal	Trifluridin/Tipiracil + BSC		Placebo + BSC		Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC	
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI]	HR [95 %-KI]	p-Wert
Studie Subgruppe		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)		

a. adjuvant, neoadjuvant und gegen die metastasierte Erkrankung
 b. eigene Berechnung
 c. eigene Berechnung (Metaanalyse) auf Grundlage der Angaben zu den Subgruppen zu 3 und ≥ 4 vorangegangenen Therapieregimes
 d. 2 versus ≥ 3 vorangegangene Therapieregimes
 e. Wald-Konfidenzgrenzen
 f. eigene Berechnung unter Verwendung der Effektschätzungen aus den jeweiligen Studien
 g. p-Wert = 0,049955
 h. operationalisiert als Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, CTCAE-Grad ≥ 3)
 i. Manifestation der Myelosuppression

BCS: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio;
 k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens) 1 Ereignis; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht;
 RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Studie RECURSE eine statistisch signifikante Interaktion für das Merkmal Anzahl vorangegangener Therapieregimes (2 vs. ≥ 3). Für die Studie TERRA liegt diese Subgruppenanalyse nicht vor. Daher wird der Zusatznutzen allein auf Basis der Studie RECURSE abgeleitet. Die fehlenden Subgruppenanalysen für die Studie TERRA erhöhen aber die Unsicherheit, weshalb für die Subgruppenergebnisse maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden können.

Für Patientinnen und Patienten mit 2 vorangegangenen Therapieregimes zeigt sich auf Basis der Studie RECURSE kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit 2 vorangegangenen Therapieregimes kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu BSC. Ein Zusatznutzen ist damit für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Für Patientinnen und Patienten mit ≥ 3 vorangegangenen Therapieregimes zeigt sich auf Basis der Studie RECURSE ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Trifluridin/Tipiracil + BSC. Daraus ergibt sich für die Patientinnen und Patienten mit ≥ 3 vorangegangenen Therapieregimes ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der im Anhang des Modul 4 A Subgruppenanalysen nach der Anzahl vorangegangener Therapieregimes für die Studie RECURSE, nicht aber für die Studie TERRA, vorlegt und auf Basis der Metaanalysen der Gesamtpopulationen der beiden Studien einen Beleg für einen Zusatznutzen ableitet.

Therapieabbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Therapieabbruch wegen UEs zeigt sich eine statistisch signifikante Interaktion für das Merkmal Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre).

Für die Patientinnen und Patienten im Alter von < 65 Jahren zeigt sich auf Basis der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten im Alter von < 65 Jahren kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu BSC. Ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Für Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren zeigt sich auf Basis der Ergebnisse der Studie RECURSE ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trifluridin/Tipiracil + BSC. In der Studie TERRA traten in dieser Subgruppe in keinem Behandlungsarm Ereignisse auf. Daraus ergibt sich für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren basierend auf den Ergebnissen der Studie RECURSE ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu BSC.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für die Gesamtpopulation einen Beleg für einen Zusatznutzen ableitet.

Myelosuppression

Für den Endpunkt Myelosuppression (operationalisiert als Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems [SOC, CTCAE-Grad ≥ 3]) zeigt sich eine statistisch signifikante Interaktion für das Merkmal Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre).

Für die Patientinnen und Patienten im Alter von < 65 Jahren zeigt sich auf Basis der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Trifluridin/Tipiracil + BSC. Daraus ergibt sich für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten im Alter von < 65 Jahren ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu BSC.

Für Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren zeigt sich auf Basis der Ergebnisse der Studie RECURSE ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Trifluridin/Tipiracil + BSC. Daraus ergibt sich für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu BSC.

Da sich in beiden Subgruppen ein Hinweis auf einen Schaden gleichen Ausmaßes ergibt, wird im Folgenden das Ergebnis der Gesamtpopulation bei der Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigt.

Dies deckt sich mit der Einschätzung des pU, der basierend auf den Ergebnissen der Gesamtpopulation einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen ableitet.

Anämie (SOC, CTCAE-Grad ≥ 3) als häufige Manifestation von Myelosuppression

Für den Endpunkt Anämie (SOC, CTCAE-Grad ≥ 3), einer häufigen Manifestation der Myelosuppression, zeigt sich eine statistisch signifikante Interaktion für das Merkmal Alter (< 65 Jahre vs. ≥ 65 Jahre).

Für die Patientinnen und Patienten im Alter von < 65 Jahren zeigt sich auf Basis der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Daraus ergibt sich für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten im Alter von < 65 Jahren kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu BSC. Ein höherer oder geringerer Schaden ist damit für diese Patientinnen und Patienten nicht belegt.

Für Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren zeigt sich auf Basis der Ergebnisse der Studie RECURSE ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Trifluridin/Tipiracil + BSC. Zwar zeigt sich für diese Patientinnen und Patienten ein großer Effekt, doch diese Subgruppenanalyse basiert nur auf der Studie RECURSE. Daraus ergibt sich für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu BSC.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der die Effektmodifikation durch das Alter wegen weniger Ereignisse in der Studie TERRA als irrelevant einstuft.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [35].

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

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 16).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur den Nebenwirkungen

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus dem Dossier hervor, ob sie schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend begründet.

Der Endpunkt Abbruch wegen UEs wird der Kategorie nicht schwerwiegend / nicht schwer zugeordnet, da keine Angaben dazu vorliegen, ob die jeweiligen Ereignisse überwiegend schwerwiegend / schwer waren.

Der Endpunkt gastrointestinale Toxizität und die häufigen Manifestationen Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen sowie der Endpunkt psychiatrische Erkrankungen werden der Kategorie nicht schwerwiegend / nicht schwer zugeordnet, da die Mehrheit der jeweiligen Ereignisse überwiegend nicht schwerwiegend / nicht schwer war.

Der Endpunkt Myelosuppression und die häufigen Manifestationen Anämie, febrile Neutropenie, Leukopenie und Neutropenie sowie der Endpunkt Hypertonie werden der Kategorie schwerwiegend / schwer zugeordnet, da jeweils nur schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) in der Operationalisierung berücksichtigt wurden.

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. BSC (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtüberleben Anzahl vorangegangener Therapieregimes		
2	Median: 6,2 vs. 4,8 Monate HR: 1,03 [0,69; 1,53] p = 0,892 ^c	Zusatznutzen nicht belegt
≥ 3	Median: n. b. HR: 0,63 [0,53; 0,75] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt ^c	Endpunktkategorie: Mortalität KI ₀ < 0,85 Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
Patientenrelevante Endpunkte der Morbidität		
keine verwertbaren Daten		geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
keine verwertbaren Daten		geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen		
SUEs, mit Progression der Grunderkrankung	Median: 11,6–n. e. vs. 5,4–n. e. Monate ^d HR: 0,69 [0,54; 0,89] p = 0,004 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI ₀ < 0,90 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
schwere UEs (CTCAE- Grad ≥ 3), mit Progression der Grunderkrankung	Median: 1,5–2,3 vs. 1,4–2,5 Monate ^d HR: 1,36 [1,12; 1,64] HR: 0,74 [0,61; 0,89] ^e p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI ₀ < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Abbruch wegen UEs, mit Progression der Grunderkrankung		
Alter		
< 65 Jahre	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,85 [0,49; 1,48] p = k. A.	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
≥ 65 Jahre	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,36 [0,19; 0,67] p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt ^c	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI ₀ < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. BSC (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
gastrointestinale Toxizität, mit Progression der Grunderkrankung	Median: 0,5–1,0 vs. 1,5–1,8 Monate ^d HR: 1,56 [1,31; 1,86] HR: 0,64 [0,54; 0,76] ^e p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Diarrhö	Median: 10,3–n. e. vs. 5,1–n. e. Monate ^d HR: 2,50 [1,75; 3,59] HR: 0,40 [0,28; 0,57] ^e p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Übelkeit	Median: 3,4–5,3 vs. 17,7–n. e. Monate ^d HR: 2,41 [1,85; 3,14] HR: 0,42 [0,32; 0,54] ^e p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erbrechen	Median: n. e. vs. 17,7–n. e. Monate ^d HR: 1,78 [1,28; 2,49] HR: 0,56 [0,40; 0,78] ^e p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Myelosuppression	Median: 6,9–n. e. vs. n. e. HR: 5,57 [3,30; 9,38] HR: 0,18 [0,11; 0,30] ^e p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75 und Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
Anämie Alter < 65 Jahre	Median: k. A. vs. k. A. HR: 1,51 [0,70; 3,26] p = k. A.	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen höherer / geringerer Schaden nicht belegt
≥ 65 Jahre	Median: k. A. vs. k. A. HR: 12,86 [3,12; 52,95] HR: 0,08 [0,02; 0,32] ^e p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt ^c	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75 und Risiko ≥ 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich

Tabelle 16: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. BSC (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI] p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
febrile Neutropenie	Median: n. e. vs. n. e. RR: 21,42 [1,30; 352,23] RR: 0,05 [$< 0,01$; 0,77] ^e p = 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt ^c	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 \leq KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Leukopenie	Median: n. e. vs. n. e. RR: 15,44 [0,93; 257,08] RR: 0,07 [$< 0,01$; 1,08] ^{e, f} p = 0,006 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt ^c	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen höherer Schaden, Ausmaß: gering
Neutropenie	Median: n. e. vs. n. e. RR: 61,61 [8,53; 445] RR: 0,02 [$< 0,01$; 0,12] ^e p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,75 und Risiko \geq 5 % höherer Schaden, Ausmaß: erheblich
psychiatrische Erkrankungen	Median: n. e. vs. n. e. HR: 0,48 [0,32; 0,73] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt ^c	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen KI _o < 0,80 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Hypertonie	Median: n. e. vs. n. e. 0,33 [0,13; 0,86] p = 0,017 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt ^c	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 \leq KI _o < 0,90 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
<p>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. basierend auf den Ergebnissen der Studie RECURSE d. minimale und maximale Mediane der Zeit bis zum Ereignis in den eingeschlossenen Studien e. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens f. Diskrepanz zwischen p-Wert (exakt) und KI (asymptotisch) aufgrund unterschiedlicher Berechnungsmethoden.</p> <p>BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. b.: nicht berichtet; n. e.: nicht erreicht; QLQ-C30: Quality of Life Questionnaire – Core 30; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 17 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 17: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu BSC

Positive Effekte	Negative Effekte
<p>Mortalität</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben <ul style="list-style-type: none"> ▫ Anzahl vorangegangener Therapieregimes: ≥ 3 <p>Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich</p>	–
<p>schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ SUEs: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Hypertonie: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich 	<p>schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3): Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich, darunter <ul style="list-style-type: none"> ▫ Myelosuppression: Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich als Manifestation der Myelosuppression: <ul style="list-style-type: none"> - Anämie Alter (≥ 65 Jahre) Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich - febrile Neutropenie: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich - Leukopenie: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering - Neutropenie: Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: erheblich
<p>nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Abbruch wegen UEs: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Alter (≥ 65 Jahre) <p>Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ psychiatrische Erkrankungen: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß beträchtlich 	<p>nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ gastrointestinale Toxizität: Hinweis auf einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich, darunter: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Diarrhö ▫ Übelkeit ▫ Erbrechen <p>jeweils Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: beträchtlich</p>
<p>patientenrelevante Endpunkte der Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität: In den Studien RECOURSE und TERRRA nicht erhoben</p>	
<p>BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>	

Für die vorliegende Nutzenbewertung liegen nur verwertbare Daten zu den Endpunktkategorien Mortalität und Nebenwirkungen vor. Die Analysen zu den Nebenwirkungen schließen jedoch auch Ereignisse ein, die auf die Progression und Symptomatik der Grunderkrankung zurückzuführen sind. Die Endpunkte werden daher als Mischung aus Progression / Symptomatik

sowie Nebenwirkung interpretiert. Da für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität keine verwertbaren Daten vorliegen, erfolgt somit keine Mehrfachbewertung der Symptomatik.

In der Gesamtschau ergeben sich positive und negative Effekte, die mit Ausnahme der Endpunkte gastrointestinale Toxizität sowie Myelosuppression und ihrer häufigen Manifestation Neutropenie (jeweils Hinweis) die Wahrscheinlichkeit eines Anhaltspunkts haben.

Da die Ergebnisse für das Gesamtüberleben eine relevante Effektmodifikation durch die Anzahl vorangegangener Therapieregimes zeigen, werden für die Patientinnen und Patienten mit 2 vorangegangenen Therapieregimes und für Patientinnen und Patienten mit mindestens 3 vorangegangenen Therapieregimes getrennte Aussagen gemacht.

Patientinnen und Patienten mit 2 vorangegangenen Therapieregimes

Für die Patientinnen und Patienten mit 2 vorangegangenen Therapieregimes liegt für das Gesamtüberleben kein Zusatznutzen vor. Daher beschränken sich die positiven und negativen Effekte auf die Endpunkte der Nebenwirkungen.

Bei den Endpunkten der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ergibt sich auf der positiven Seite jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden durch SUEs und das spezifische UE Hypertonie jeweils beträchtlichen Ausmaßes. Zudem ergibt sich bei den Endpunkten der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden beträchtlichen Ausmaßes beim Endpunkt psychiatrische Erkrankungen sowie für Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren beim Endpunkt Abbruch wegen UEs.

Demgegenüber steht auf der negativen Seite ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) beträchtlichen Ausmaßes. Darin enthalten ist die Ausprägung Myelosuppression mit einem Hinweis auf einen höheren Schaden erheblichen Ausmaßes. Zusätzlich zeigt sich in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ein Hinweis auf einen höheren Schaden mit dem Ausmaß beträchtlich für den Endpunkt gastrointestinale Toxizität.

In der Zusammenschau überwiegen die negativen Effekte nicht nur qualitativ durch die Art der aufgetretenen Ereignisse (z. B. Erbrechen und Durchfall im Vergleich zu Schlafstörungen), sondern auch quantitativ durch die deutlich höhere Anzahl von betroffenen Patientinnen und Patienten.

Zusammenfassend wird für Patientinnen und Patienten mit mKRR, die mit 2 vorangegangenen Therapieregimes behandelt worden sind, ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC abgeleitet.

Patientinnen und Patienten mit mindestens 3 vorangegangenen Therapieregimes

Für die Patientinnen und Patienten mit mindestens 3 vorangegangenen Therapieregimes liegt auf der positiven Seite für das Gesamtüberleben ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen erheblichen Ausmaßes vor. Dazu kommen die gleichen positiven und negativen Effekte durch die Endpunkte der Nebenwirkungen wie für Patientinnen und Patienten mit 2 vorangegangenen Therapieregimes.

In der Gesamtschau des Zusatznutzens für das Gesamtüberleben und dem höheren Schaden für die Endpunkte der Nebenwirkungen ergibt sich ein Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu BSC. Da jedoch weiterhin keine Ergebnisse zur patientenrelevanten Endpunkten der Morbidität oder zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vorliegen, bleibt unklar, ob und ggf. inwieweit der Vorteil durch das Gesamtüberleben in der vorliegenden palliativen Zielsetzung der Behandlung durch Nachteile in diesen Endpunkten eingeschränkt wird.

Insgesamt wird für Patientinnen und Patienten mit mKRK, die mit mindestens 3 vorangegangenen Therapieregimes behandelt worden sind, ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil + BSC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC abgeleitet.

Tabelle 18 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 18: Trifluridin/Tipiracil – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie^a	Subgruppe	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mKRK, die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder für die diese nicht geeignet sind. Diese Therapien beinhalten fluoropyrimidin-, oxaliplatin- und irinotecanbasierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen	BSC ^b	2 vorangegangene Therapieregimes	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen ^c
		≥ 3 vorangegangene Therapieregimes	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen ^c
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, Patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. c. In die Studien RECURSE und TERRA wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.</p> <p>BSC: Best supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; mKRK: metastasiertes Kolorektalkarzinom; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor</p>			

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für die Gesamtpopulation 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.

Ergänzende Informationen zur Umsetzung der Befristungsaufgaben

Der G-BA hat in den Tragenden Gründen zum Beschluss vom 02.02.2017 zu Trifluridin/Tipiracil [11] Folgendes ausgeführt:

„Für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf sollen Daten auf der Grundlage vergleichender klinischer Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie erhoben werden. Sofern eine Randomisierung nicht in Betracht kommt, soll eine bestmögliche Vergleichbarkeit bzw. Ähnlichkeit der Patientencharakteristika in den Behandlungsgruppen angestrebt werden. Es sollen Daten zu allen patientenrelevanten Endpunkten – Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen – vorgelegt werden, die im Vergleich zu den bisher vorgelegten Nachweisen zum Zusatznutzen von Trifluridin/ Tipiracil, neben der Mortalität und den Gesamt-Nebenwirkungen auch Aussagen zur krankheitsspezifischen Morbidität, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu Nebenwirkungen erlauben. Hierbei sollen die Daten zu den Nebenwirkungen insbesondere aussagekräftiger sein hinsichtlich der Erfassung von unerwünschten Ereignissen ohne Progressionssymptome, der Aufschlüsselung unerwünschter Ereignisse nach allen Schweregraden (CTCAE-Graden) sowie der Darstellung von spezifischen unerwünschten Ereignissen. Dabei soll die Studienpopulation der deutschen Versorgungsrealität hinreichend entsprechen, weshalb insbesondere auch Patienten mit einem ECOG-Performance Status von 2 oder höher zu berücksichtigen sind.“

Um diesen Anforderungen nachzukommen, hat der pU die nicht randomisierte kontrollierte Studie TALLISUR durchgeführt. Wie in Abschnitt 2.3.1 beschrieben, könnte auf Basis deren Ergebnisse der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nur dann ein Zusatznutzen abgeleitet werden, wenn die beobachteten Effekte so groß wären, dass sie nicht allein auf systematischer Verzerrung beruhen können; dies ist jedoch nicht der Fall. Für die Ableitung des Zusatznutzens auf Basis des Gesamtüberlebens und den Nebenwirkungen werden die Ergebnisse aus der Metaanalyse der RCTs RECURSE und TERRA herangezogen, da sie im Vergleich zu nicht randomisierten Studien ein geringeres Verzerrungspotenzial haben und damit aussagekräftiger sind.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

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

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und 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 des mKRRK nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Zulassung von Trifluridin/Tipiracil. Demnach wird Trifluridin/Tipiracil im vorliegenden Anwendungsgebiet als Monotherapie bei Erwachsenen mit mKRRK angewendet, die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder für die diese nicht geeignet sind. Diese Therapien beinhalten fluoropyrimidin-, oxaliplatin- und irinotecanbasierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen [20].

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der therapeutische Bedarf liegt laut pU in zusätzlichen Therapieoptionen für Patientinnen und Patienten, die aufgrund einer Tumoresistenz auf gängige evidenzbasierte Therapien nicht mehr ansprechen. Zudem soll das Überleben der Patientinnen und Patienten verlängert werden, denen keine andere Behandlungsmöglichkeit mehr bleibt.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte. Grundlage bildet eine Analyse von GKV-Abrechnungsdaten der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin (InGef) aus dem Jahr 2018 [36,37]. Auf Basis dieser Datenbank wurde für die Analyse eine nach Alter und Geschlecht stratifizierte Stichprobe, die ca. 4 Millionen Versicherte einschließt, extrahiert. Die Ergebnisse aus dieser Routinedatenanalyse wurden für jeden einzelnen Schritt nach Alter und Geschlecht stratifiziert und auf Basis der KM6-Statistik des jeweiligen Beobachtungsjahres auf die Anzahl der GKV-Versicherten in Deutschland im Jahr 2018 (Stand 01.07.) [38] hochgerechnet. Die einzelnen Schritte werden im Folgenden dargestellt.

Schritt 1) Erwachsene mit Kolorektalkarzinom (KRRK)

Zunächst wurden laut pU Erwachsene identifiziert, die durchgehend in den 2 Jahren vor dem jeweiligen Betrachtungsjahr (2015 bis 2018) versichert waren und in dem jeweiligen Betrachtungsjahr versichert waren oder verstarben. In die weitere Analyse wurden Patientinnen und Patienten mit der Diagnose KRRK eingeschlossen. Hierbei musste bei einer gesicherten ambulanten Diagnose über die Codes C18.- (bösartige Neubildung des Kolons) bis C20.- (bösartige Neubildung des Rektums) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der

Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10), zusätzlich eine 2. gesicherte ambulante Diagnose im Betrachtungsjahr oder den 2 Jahren zuvor vorliegen. Alternativ musste eine stationäre Diagnose vorliegen.

Der pU gibt unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien eine Anzahl von 422 440 Erwachsenen mit KRK in der GKV an.

Schritt 2) Erwachsene mit mKRK

Laut pU wurden Patientinnen und Patienten im metastasiertem Stadium mit in mindestens 1 Quartal gesicherten ambulanten oder stationären ICD-10-Diagnosecodes

- C77.- (sekundäre und nicht näher bezeichnete bösartige Neubildung der Lymphknoten),
- C78.- (sekundäre bösartige Neubildung der Atmungs- und Verdauungsorgane),
- C79.- (sekundäre bösartige Neubildung an sonstigen und nicht näher bezeichneten Lokalisationen) und
- C80.- (bösartige Neubildung ohne Angabe der Lokalisation)

für die Bestimmung der Anzahl von 124 454 Erwachsenen mit mKRK in der GKV berücksichtigt.

Schritt 3) Erwachsene mit mKRK und mindestens 3 medikamentösen Therapielinien

Die Zuordnung der Erstlinientherapie in der Analyse erfolgte laut pU über den Aufgriff des 1. verabreichten Wirkstoffs (Abgabedatum der Verordnung bzw. Datum des Operationen-und-Prozedurenschlüssel[OPS]-Codes) in einem Zeitraum von bis zu 3 Jahren (Betrachtungsjahr sowie 2 Jahre davor) und der weiteren innerhalb von 4 Wochen ab diesem Datum verabreichten Wirkstoffe.

Der Beginn jeder neuen Therapielinie wurde laut pU über die erstmalige Verordnung eines neuen Wirkstoffs, der nicht zu den Wirkstoffen der vorherigen Therapielinie gehörte, identifiziert. Dabei wurden folgende Wirkstoffe über die in Klammern angegebenen Anatomisch-therapeutisch-chemischen(ATC)-Codes¹ bzw. OPS-Codes berücksichtigt:

- Aflibercept (L01XX44 bzw. 6-007.2 und 6.007.3)
- Bevacizumab (L01XC07 bzw. 6-002.9)
- Capecitabin (L01BC06)
- Cetuximab (L01XC06 bzw. 6-001.a)
- Fluorouracil (L01BC02)

¹ Die Erstellung der Dossierbewertung erfolgte unter Verwendung der Datenträger der amtlichen Fassung der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen (DDD) des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Als Datengrundlage diente die Version des Jahres 2020 [39].

- Irinotecan (L01XX19 bzw. 6-001.3*)
- Mitomycin (L01DC03)
- Oxaliplatin (L01XA03)
- Panitumumab (L01XC08 bzw. 6-004.7)
- Ramucirumab (L01XC21 bzw. 6-007.m*)
- Regorafenib (L01XE21 bzw. 6-007.c*)
- Trifluridin, Kombinationen (L01BC59 bzw. 6-009.n)

Der pU gibt auf dieser Basis eine Anzahl von 6454 Erwachsenen mit mKRK und mindestens 3 medikamentösen Therapielinien – von denen sich die 2. und 3. von der jeweils vorigen unterscheidet – für die GKV-Zielpopulation an.

Bewertung des Vorgehens des pU

Ausgangspunkt für die Bewertung stellen ausschließlich die Informationen aus Modul 3 A des Dossiers dar.

In der vorliegenden Bewertung wird analog zum Beschluss des G-BA aus dem Jahr 2017 [11] in Bezug auf das vorliegende Anwendungsgebiet von einem fortgeschrittenen Behandlungsstadium ausgegangen, 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. Somit wird davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten der Zielpopulation mit allen im Anwendungsgebiet aufgeführten Wirkstoffen / Wirkstoffklassen behandelt wurden bzw. für diejenigen Wirkstoffe / Wirkstoffklassen, mit denen keine Behandlung erfolgte, nicht geeignet waren.

Das methodische Vorgehen des pU ist nur teilweise nachvollziehbar. In der Gesamtschau ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation unterschätzt. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

- Aus dem Anwendungsgebiet der Zulassung geht nicht hervor, wie viele Therapielinien die Patientinnen und Patienten zuvor durchlaufen haben müssen. Durch die Operationalisierung des pU über mindestens 3 Therapielinien bleiben Patientinnen und Patienten unberücksichtigt, die gemäß Zulassung für eine Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil infrage kommen [20]. Dies sind Patientinnen und Patienten,
 - die weniger Therapielinien durchlaufen haben und
 - für die im Anwendungsgebiet aufgeführten Therapien (fluoropyrimidin-, oxaliplatin- und irinotecanbasierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen) nicht geeignet waren.
- Zudem ist unklar, ob in jedem Fall einer Metastasierung das vom pU geforderte Kriterium einer dokumentierten ICD-10-Diagnose C77, C78, C79 oder C80 vorliegt.

Des Weiteren erfasst der pU über die Routinedatenanalyse für die GKV-Zielpopulation ausschließlich Patientinnen und Patienten, die innerhalb von 2 bis maximal 3 Jahren mindestens 3 antineoplastische Therapielinien durchlaufen haben. Es ist unklar, inwieweit dadurch in der Routinedatenanalyse Patientinnen und Patienten nicht erfasst werden, die zu berücksichtigende Therapien vor dem oben angegebenen Zeitraum erhalten haben.

Zwar liegen in einzelnen Schritten auch potenzielle Überschätzungen vor (Sterbefälle wurden nicht abgezogen, und nicht für alle Patientinnen und Patienten mit mindestens 3 Therapielinien ist gesichert, dass alle im Anwendungsgebiet aufgeführten Therapien berücksichtigt wurden). Jedoch wird insgesamt in der vorliegenden Bewertung davon ausgegangen, dass die eingangs beschriebene Unterschätzung stärker wiegt.

Da die vom pU ausgewiesene Anzahl von 6454 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation insgesamt eine Unterschätzung darstellt, stellt sie die vom G-BA zuletzt angegebene Anzahl von 6900 bis 12 200 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation [40] nicht infrage.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht davon aus, dass die Prävalenz und Inzidenz des Darmkrebses in den nächsten 5 Jahren leicht abnimmt.

Der pU schätzt auf Basis der Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten des Robert Koch-Instituts der Jahre 2012 bis 2016 [41] und der Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamts [42] mittels Extrapolation die Fallzahlen für die Inzidenz von 56 472 im Jahr 2019 auf 50 913 im Jahr 2025. Analog zu dieser Vorgehensweise ermittelt er eine 5-Jahres-Prävalenz von 192 437 im Jahr 2019 auf 162 201 im Jahr 2025.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 19 in Verbindung mit Tabelle 20.

In der Nutzenbewertung wurden Subgruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert (siehe Abschnitt 2.5). Dadurch werden die Patientinnen und Patienten der Zielpopulation durch die Anzahl vorangegangener Therapieregimes in 2 Gruppen unterteilt (Patientinnen und Patienten mit 2 bzw. mit mindestens 3 vorangegangenen Therapieregimes). In Modul 3 A liegen zum Anteil der Patientinnen und Patienten mit 2 vorangegangenen Therapieregimes keine Angaben vor. Für die Subgruppe mit mindestens 3 vorangegangenen Therapieregimen wird die vom pU angegebene Anzahl von 6454 herangezogen, da in der Herleitung ausschließlich Patientinnen und Patienten berücksichtigt wurden, die mindestens 3 Therapielinien durchlaufen haben. Für diese Subgruppe fällt 1 für die gesamte GKV-Zielpopulation angeführter maßgeblicher Grund zur Unterschätzung (Beschränkung auf Patientinnen und Patienten mit mindestens 3 Therapielinien) weg. Die

verbleibenden Bewertungsaspekte (siehe Abschnitt 3.1.3) können sowohl zu einer Unter- als auch einer Überschätzung der Anzahl von 6454 Patientinnen und Patienten in dieser Subgruppe führen. Somit ist die Angabe für diese Subgruppe mit Unsicherheit behaftet.

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

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

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- BSC

Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Der pU gibt an, dass die Kosten für BSC patientenindividuell unterschiedlich sind. Dies ist nachvollziehbar.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Trifluridin/Tipiracil entsprechen der Zulassung. Demnach wird Trifluridin/Tipiracil an den Tagen 1 bis 5 und 8 bis 12 eines jeden 28-Tagezyklus gegeben [20]. Der pU geht rechnerisch von einer Behandlungsdauer von 1 Jahr aus (13 Zyklen bzw. 130 Behandlungstage im Jahr). Dies ist nachvollziehbar, da in der Zulassung keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist und daher rechnerisch 1 Jahr als Behandlungsdauer angenommen wird, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich und / oder durchschnittlich kürzer ist.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Trifluridin/Tipiracil entsprechen der Zulassung [20]. Der Verbrauch von Trifluridin/Tipiracil richtet sich nach der Körperoberfläche. Für seine Berechnungen legt der pU die Du Bois-Formel und die durchschnittlichen Körpermaße gemäß der aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [43] zugrunde. Der pU berechnet den Verbrauch sowohl getrennt für Frauen und Männer als auch nicht geschlechtsspezifisch. Die vorliegende Darstellung und Bewertung erfolgt für die Berechnungen basierend auf den nicht geschlechtsspezifischen Körpermaßen.

Der Zulassung von Trifluridin/Tipiracil ist entsprechend der Körperoberfläche die tablettengenaue Verabreichung pro Dosis zu entnehmen [20]. Die Tabletten werden mit einer Wirkstoffstärke von 15 mg / 6,14 mg bzw. 20 mg / 8,19 mg Trifluridin/Tipiracil 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. Wird von einer über 1 Jahr hinausgehenden

Behandlung ausgegangen, so können – abweichend vom Vorgehen des pU – ausschließlich Packungen zu je 60 Tabletten veranschlagt werden.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Trifluridin/Tipiracil geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.01.2020 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU veranschlagt keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen. Er folgt dabei dem Vorgehen des G-BA zur Erstbewertung von Trifluridin/Tipiracil [11].

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Trifluridin/Tipiracil Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 44 008,63 €. Sie bestehen ausschließlich aus Arzneimittelkosten und sind – im Vergleich zu einer Veranschlagung von ausschließlich Packungen zu je 60 Tabletten (siehe Abschnitt 3.2.2) – in der Größenordnung plausibel. Es entstehen weitere Kosten durch eine Behandlung mit BSC.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie (BSC) gibt der pU an, dass die Jahrestherapiekosten patientenindividuell unterschiedlich sind. Dies ist plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass nach Durchlaufen aller empfohlenen Therapieoptionen in Deutschland neben Trifluridin/Tipiracil die Teilnahme an klinischen Studien oder BSC zur Verfügung steht. Er macht keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen von Trifluridin/Tipiracil. Der pU geht jedoch davon aus, dass sie konstant bleiben und erwartet keine wesentlichen Änderungen aufgrund von Therapieabbrüchen oder den von ihm angegebenen Gegenanzeigen, die er Abschnitt 4.3 der Zulassung [20] entnimmt. Es ist zu beachten, dass der Zulassung darüber hinaus weitere Kriterien zu entnehmen sind, bei denen die Anwendung von Trifluridin/Tipiracil nicht empfohlen wird (terminale Niereninsuffizienz, mäßige oder schwere Leberfunktionsstörung zu Behandlungsbeginn, bestimmte Blutwerte sowie Laktose-Intoleranz).

Der pU erwartet auf Basis der Studie RECURSE [9] eine mittlere Behandlungsdauer von 12,7 Wochen und gibt entsprechend niedrigere Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient (12 804,28 €) an.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

In der Zusammenschau ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation insbesondere aufgrund der ausschließlichen Berücksichtigung von

Patientinnen und Patienten, die innerhalb von 2 bis maximal 3 Jahren mindestens 3 antineoplastische Therapien erhalten haben, unterschätzt.

Die vom pU für Trifluridin/Tipiracil angegebenen Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient bestehen ausschließlich aus Arzneimittelkosten und sind in der Größenordnung plausibel.

Die Kosten einer Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Trifluridin/Tipiracil ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Trifluridin/Tipiracil wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von 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 irinotecanbasierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 19 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 19: Trifluridin/Tipiracil – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Subgruppe	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mKRK, die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder für die diese nicht geeignet sind. Diese Therapien beinhalten fluoropyrimidin-, oxaliplatin- und irinotecanbasierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen	BSC ^b	2 vorangegangene Therapieregimes	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen ^c
		≥ 3 vorangegangene Therapieregimes	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen ^c
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, Patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. c. In die Studien RECURSE und TERRA wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.</p> <p>BSC: Best supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; mKRK: metastasiertes Kolorektalkarzinom; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor</p>			

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

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

Tabelle 20: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Trifluridin/ Tipiracil	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mKRRK, die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder für die diese nicht geeignet sind. Diese Therapien beinhalten fluoropyrimidin-, oxaliplatin- und irinotecanbasierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen.	6454	Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist insbesondere aufgrund der ausschließlichen Berücksichtigung von Patientinnen und Patienten, die innerhalb von 2 bis maximal 3 Jahren mindestens 3 antineoplastische Therapien erhalten haben, unterschätzt.
	Patientinnen und Patienten mit 2 vorangegangenen Therapieregimes	keine Angabe	-
	Patientinnen und Patienten mit mindestens 3 vorangegangenen Therapieregimes	6454	Die Angabe ist mit Unsicherheit behaftet (siehe Abschnitt 3.1.4).

a. Angabe des pU

EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; mKRRK: metastasiertes Kolorektalkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 21: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Zu bewertendes Arzneimittel			
Trifluridin/Tipiracil	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mKRK, die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder für die diese nicht geeignet sind. Diese Therapien beinhalten fluoropyrimidin-, oxaliplatin- und irinotecanbasierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen.	44 008,63 ^a	Die Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.
BSC ^b		patientenindividuell unterschiedlich	Die Kosten einer Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
BSC ^b	erwachsene Patientinnen und Patienten mit mKRK, die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder für die diese nicht geeignet sind. Diese Therapien beinhalten fluoropyrimidin-, oxaliplatin- und irinotecanbasierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen.	patientenindividuell unterschiedlich	Die Kosten einer Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.
<p>a. Angabe des pU. Die Angabe beinhaltet ausschließlich die Arzneimittelkosten. b. Als Best supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BSC: Best supportive Care; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; mKRK: metastasiertes Kolorektalkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor</p>			

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 Anpassung dargestellt.

„Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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. Wenn eine Dosis versäumt oder ausgelassen wurde, darf der Patient die versäumte Dosis nicht nachholen.

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

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

Eine Anpassung der Anfangsdosis wird bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung nicht empfohlen. Die Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz wird nicht empfohlen, da keine Daten für diese Patienten vorliegen.

Eine Anpassung der Anfangsdosis wird bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung nicht empfohlen. Die Anwendung bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung wird nicht empfohlen, da bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung zu Behandlungsbeginn eine erhöhte Inzidenz von Hyperbilirubinämie Grad 3 und 4 beobachtet wurde, allerdings auf Basis sehr limitierter Daten.

Eine Anpassung der Anfangsdosis bei Patienten ≥ 65 Jahre oder aufgrund der ethnischen Herkunft des Patienten ist nicht erforderlich. Über die Anwendung von Lonsurf® bei diesen Patienten liegen nur begrenzt Daten vor.

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 Concentrative Nucleotide Transporter 1, Equilibrative Nucleoside Transporter (ENT) 1 und ENT2 interagieren*
- Substanzen, die den organischen Kationentransporter 2 oder Multidrug and Toxin Extrusion Member 1 inhibieren*
- Substrate der humanen Thymidin-Kinase, 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 sollen während der Einnahme von Lonsurf® und bis zu 6 Monate nach Behandlungsende eine Schwangerschaft vermeiden. Daher müssen Frauen im gebärfähigen Alter sehr zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden während sie Lonsurf® einnehmen und bis zu 6 Monate nach Behandlungsende. Männer mit einer Partnerin im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Lonsurf® und bis zu 6 Monate nach Behandlungsende zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden.

Lonsurf® darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Lonsurf® aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist. Das Stillen soll während der Behandlung mit Lonsurf® unterbrochen werden.

Bedingungen oder Einschränkungen

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

Informationen zum Risk Management Plan

Der Risk-Management-Plan (RMP) zu 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

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

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]. 09.08.2019 [Zugriff: 18.10.2019]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. 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 [online]. 20.11.2014 [Zugriff: 08.04.2020]. URL: <https://clinicaldata.ema.europa.eu>.
3. Taiho Oncology. Study of TAS-102 in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapies (RECOURSE): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 21.05.2019 [Zugriff: 20.04.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01607957>.
4. 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: 20.04.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-000109-66.
5. 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: clinical trial results [online]. In: EU Clinical Trials Register. 01.06.2017 [Zugriff: 20.04.2020]. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2012-000109-66/results>.
6. Taiho Oncology. Study of TAS-102 in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapies (RECOURSE): study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 21.05.2019 [Zugriff: 20.04.2020]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01607957>.
7. Van Cutsem E, Mayer RJ, Laurent S, Winkler R, Gravalos C, Benavides M et al. The subgroups of the phase III RECOURSE trial of trifluridine/tipiracil (TAS-102) versus placebo with best supportive care in patients with metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2018; 90: 63-72.
8. Tabernero J, Van Cutsem E, Ohtsu A, Amellal N, Cadour S, Fougerey R et al. QTWiST analysis of the RECOURSE trial of trifluridine/tipiracil in metastatic colorectal cancer. *ESMO Open* 2017; 2(5): e000284.
9. 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.

10. Servier Deutschland. Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 10.08.2017 [Zugriff: 19.05.2017]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/258/#tab/dossier>.
11. 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; Trifluridin/ Tipiracil [online]. 02.02.2017 [Zugriff: 07.05.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4189/2017-02-02_AM-RL-XII_Trifluridin-Tipiracil_D-252_TrG.pdf.
12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Trifluridin/Tipiracil (Kolorektalkarzinom): Addendum zum Auftrag A16-54; Auftrag A16-77 [online]. 13.01.2017 [Zugriff: 13.04.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 477). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-77_Trifluridin-Tipiracil_Addendum-zum-Auftrag-A16-54.pdf.
13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Trifluridin/Tipiracil (Kolorektalkarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A16-54 [online]. 11.11.2016 [Zugriff: 23.11.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 461). URL: https://www.iqwig.de/download/A16-54_Trifluridin-Tipiracil_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
14. Taiho Pharmaceutical. Study of TAS-102 in patients with metastatic colorectal cancer in asia (TERRA): study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 07.02.2018 [Zugriff: 20.04.2020]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01955837>.
15. Xu J, Kim TW, Shen L, Sriuranpong V, Pan H, Xu R et al. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of trifluridine/tipiracil (TAS-102) monotherapy in asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer: the TERRA study. J Clin Oncol 2018; 36(4): 350-358.
16. Servier Deutschland. Prospektive, multizentrische, offene Phase IV Studie mit Trifluridin/Tipiracil zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom [online]. In: Deutsches Register Klinischer Studien. [Zugriff: 20.04.2020]. URL: <http://www.drks.de/DRKS00012977>.
17. Servier Deutschland. Prospective, multicenter, open-label phase IV trial of trifluridine/tipiracil (FTD/TPI) to evaluate the health-related quality of life in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) [online]. In: ISRCTN Registry. 21.11.2018 [Zugriff: 20.04.2020]. URL: <http://www.isrctn.com/ISRCTN90009147>.
18. Servier Deutschland. Prospective, multicenter, open-label phase IV trial of trifluridine/tipiracil to evaluate the health-related quality of life in patients with metastatic colorectal cancer [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 20.04.2020]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000292-83.

19. De Vet HCW, Terluin B, Knol DL, Roorda LD, Mookink LB, Ostelo RWJG et al. Three ways to quantify uncertainty in individually applied “minimally important change” values. *J Clin Epidemiol* 2010; 63(1): 37-45.
20. Servier Deutschland. Lonsurf: Fachinformation [online]. 04.2020 [Zugriff: 05.05.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
21. Hofheinz RD, Arnold D, Borner M, Folprecht G, Ghadimi BM, Graeven U et al. Rektumkarzinom [online]. In: *Onkopedia Leitlinien*. 10.2018 [Zugriff: 12.05.2020]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/rektumkarzinom/@@pdf-latest?filename=rektumkarzinom.pdf>.
22. Hofheinz RD, Arnold D, Borner M, Folprecht G, Graeven U, Hebart H et al. Kolonkarzinom [online]. In: *Onkopedia Leitlinien*. 10.2018 [Zugriff: 12.05.2020]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@@pdf-latest?filename=kolonkarzinom.pdf>.
23. Leitlinienprogramm Onkologie. Erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung: Langversion 2.1 [online]. [Zugriff: 03.06.2020]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Palliativmedizin/Version_2/LL_Palliativmedizin_2.1_Langversion.pdf.
24. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom: Langversion 2.1 [online]. 01.2019 [Zugriff: 03.06.2020]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Kolorektales_Karzinom/Version_2/LL_KRK_Langversion_2.1.pdf.
25. Chiorean EG, Nandakumar G, Fadelu T, Temin S, Alarcon-Rozas AE, Bejarano S et al. Treatment of patients with late-stage colorectal cancer: ASCO resource-stratified guideline. *JCO Glob Oncol* 2020; 6: 414-438.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss. Trifluridin/Tipiracil: mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel, § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses; stenografisches Wortprotokoll [online]. 20.12.2016 [Zugriff: 17.04.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-258/2016-12-20_Wortprotokoll_Trifluridin-Tipiracil_D-252.pdf.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss. Wirkstoff Trifluridin/Tipiracil: mündliche Anhörung gemäß § 35a Abs. 3 S. 2 SGB V; stenografisches Wortprotokoll [online]. 24.02.2020 [Zugriff: 17.04.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-504/2020-02-24_Wortprotokoll_Trifluridin-Tipiracil_D-493.pdf.
28. Costi R, Leonardi F, Zanoni D, Violi V, Roncoroni L. Palliative care and end-stage colorectal cancer management: the surgeon meets the oncologist. *World J Gastroenterol* 2014; 20(24): 7602-7621.

29. Ferrell BR, Temel JS, Temin S, Alesi ER, Balboni TA, Basch EM et al. Integration of palliative care into standard oncology care: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2017; 35(1): 96-112.
30. Lee RT, Ramchandran K, Sanft T, Von Roenn J. Implementation of supportive care and best supportive care interventions in clinical trials enrolling patients with cancer. *Ann Oncol* 2015; 26(9): 1838-1845.
31. Nipp RD, Currow DC, Cherny NI, Strasser F, Abernethy AP, Zafar SY. Best supportive care in clinical trials: review of the inconsistency in control arm design. *Br J Cancer* 2015; 113(1): 6-11.
32. Kasper S, Kisro J, Fuchs M, Muller C, Schulz-Abelius A, Karthaus M et al. Safety profile of trifluridine/tipiracil monotherapy in clinical practice: results of the German compassionate-use program for patients with metastatic colorectal cancer. *BMC Cancer* 2018; 18(1): 1124.
33. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574.
34. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Trifluridin/Tipiracil (Magenkarzinom): Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Dossierbewertung; Auftrag A19-85 [online]. 13.01.2020 [Zugriff: 15.01.2020]. (IQWiG-Berichte; Band 864). URL: https://www.iqwig.de/download/A19-85_Trifluridin-Tipiracil_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
35. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden_Version-5-0.pdf.
36. W. I. G. GmbH. Projektbericht: metastasiertes kolorektales Karzinom in Deutschland; eine retrospektive Analyse auf Basis von Routinedaten der Gesetzlichen Krankenversicherung. 2020.
37. W. I. G. GmbH. Outputs: metastasiertes kolorektales Karzinom in Deutschland; eine retrospektive Analyse auf Basis von Routinedaten der Gesetzlichen Krankenversicherung. 2020.
38. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Monatswerte Januar-Dezember 2018 [online]. 2019 [Zugriff: 05.03.2020]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Dezember_2018.pdf.
39. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen: amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2020 [online]. [Zugriff: 08.05.2020]. URL: <https://www.dimdi.de/dynamic/.downloads/anzneimittel/atcddd/atc-ddd-amtlich-2020.pdf>.

40. 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; Trifluridin/Tipiracil [online]. 02.02.2017 [Zugriff: 06.05.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2852/2017-02-02_AM-RL-XII_Trifluridin-Tipiracil_D-252_BAnz.pdf.
41. Zentrum für Krebsregisterdaten. Datenbankabfrage zur Inzidenz und Prävalenz bei ICD-10 C18–C20 [online]. [Zugriff: 10.09.2019]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html.
42. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060: Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung (Hauptvarianten 1 bis 9) [online]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsvorausberechnung/_inhalt.html#sprg233474.
43. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2017: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung [online]. 2018 [Zugriff: 05.03.2020]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4.

**Anhang A – Weitere Angaben zur Vor- und Nachbehandlung in den Studien
RECOURSE und TERRA**

Tabelle 22: Anti-Tumor-Behandlung vor Randomisierung in der Studie RECOURSE – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC (mehrseitige Tabelle)

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

Tabelle 22: Anti-Tumor-Behandlung vor Randomisierung in der Studie RECURSE – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC (mehrseitige Tabelle)

Studie Behandlung Population Kategorie	Trifluridin/Tipiracil + BSC	Placebo + BSC
Anzahl der vorhergegangenen systemischen Anti-Tumor-Therapien im metastasierten Stadium, n (%)		
Gesamtpopulation	N = 534	N = 266
1	15 (2,8)	9 (3,4)
2	123 (23,0)	59 (22,2)
3	154 (28,8)	68 (25,6)
≥ 4	242 (45,3)	130 (48,9)
KRAS-Wildtyp^a	N = 262	N = 131
1	0 (0,0)	0 (0,0)
2	39 (14,9)	16 (12,2)
3	70 (26,7)	33 (25,2)
≥ 4	153 (58,4)	82 (62,6)
KRAS-Mutation^a	N = 272	N = 135
1	15 (5,5)	9 (6,7)
2	84 (30,9)	43 (31,9)
3	84 (30,9)	35 (25,9)
≥ 4	89 (32,7)	48 (35,6)
Anti-Tumor-Behandlung vor Randomisierung, n (%)		
Fluoropyrimidin	534 (100)	266 (100)
Oxaliplatin	534 (100)	266 (100)
Irinotecan	534 (100)	266 (100)
Anti-EGFR ^b	278 (52,1)	144 (54,1)
Anti-VEGF ^c	534 (100)	265 (99,6)
a. Daten basieren auf IVRS b. bestehend aus Cetuximab oder Panitumumab c. bestehend aus Bevacizumab BSC: Best supportive Care; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; IVRS: Interactive Voice Response System; KRAS: Kirsten Rat Sarcoma viral oncogene homolog; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor		

Tabelle 23: Anti-Tumor-Behandlung nach Beenden der Studienmedikation in der Studie RECOURSE – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Behandlung Population Kategorie	Trifluridin/Tipiracil + BSC	Placebo + BSC
RECOURSE	N = 534	N = 266
Radiotherapie, n (%)		
Gesamtpopulation	0 (0,0)	0 (0,0)
Anti-Tumor-Behandlung nach Beenden der Studienmedikation, n (%)		
Gesamtpopulation	N = 534	N = 266
≥ 1 systemische Therapie nach Beenden der Studienmedikation, n (%)	222 (41,6)	113 (42,5)
1	170 (31,8)	88 (33,1)
2	41 (7,7)	22 (8,3)
≥ 3	11 (2,1)	3 (1,1)
Teilpopulation mit 2 vorangegangenen systemischen Therapieregimes	N = 95	N = 45
≥ 1 systemische Therapie nach Beenden der Studienmedikation, n (%)	39 (41,1)	22 (48,9)
1	28 (29,5)	15 (33,3)
2	10 (10,5)	7 (15,6)
≥ 3	1 (1,1)	0 (0,0)
Teilpopulation mit 3 vorangegangenen systemischen Therapieregimes	N = 119	N = 54
≥ 1 systemische Therapie nach Beenden der Studienmedikation, n (%)	51 (42,9)	19 (35,2)
1	39 (32,8)	12 (22,2)
2	10 (8,4)	5 (9,3)
≥ 3	2 (1,7)	2 (3,7)
Teilpopulation mit ≥ 4 vorangegangenen systemischen Therapieregimes	N = 320	N = 167
≥ 1 systemische Therapie nach Beenden der Studienmedikation, n (%)	132 (41,3)	72 (43,1)
1	103 (32,2)	61 (36,5)
2	21 (6,6)	10 (6,0)
≥ 3	8 (2,5)	1 (0,6)
BSC: Best supportive Care; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Therapie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten (pro Teilpopulation); RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor;		

Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen in den Studien RECURSE und TERRA

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt für die Studie TERRA eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben. Für die Studie RECURSE hingegen beschränkt sich die Darstellung auf Ereignisse (SOCs / PTs), die für ≥ 1 % der Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 24: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC (RECOURSE) (mehrseitige Tabelle)

SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Trifluridin/Tipiracil + BSC N = 533	Placebo + BSC N = 265
Gesamtrate UEs (Datenschnitt Okt. 2014)	524 (98,3)	249 (94,0)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	308 (57,8)	29 (10,9)
Anaemie	218 (40,9)	22 (8,3)
Febrile Neutropenie	21 (3,9)	0 (0,0)
Leukopenie	31 (5,8)	0 (0,0)
Neutropenie	159 (29,8)	0 (0,0)
Thrombozytopenie	40 (7,5)	1 (0,4)
Herzerkrankungen	23 (4,3)	12 (4,5)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	11 (2,1)	1 (0,4)
Augenerkrankungen	20 (3,8)	5 (1,9)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	414 (77,7)	162 (61,1)
Bauch aufgetrieben	23 (4,3)	13 (4,9)
Abdominalschmerz	81 (15,2)	36 (13,6)
Schmerzen Oberbauch	39 (7,3)	12 (4,5)
Aszites	23 (4,3)	14 (5,3)
Obstipation	82 (15,4)	40 (15,1)
Diarrhoe	173 (32,5)	33 (12,5)
Mundtrockenheit	10 (1,9)	3 (1,1)
Dyspepsie	17 (3,2)	1 (0,4)
Uebelkeit	261 (49,0)	64 (24,2)
Stomatitis	43 (8,1)	16 (6,0)
Erbrechen	151 (28,3)	39 (14,7)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	377 (70,7)	143 (54,0)
Asthenie	100 (18,8)	30 (11,3)
Brustkorbschmerz	10 (1,9)	3 (1,1)
Ermuedung	191 (35,8)	63 (23,8)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	22 (4,1)	15 (5,7)
Unwohlsein	24 (4,5)	6 (2,3)
Schleimhautentzuendung	32 (6,0)	12 (4,5)
Oedem peripher	53 (9,9)	27 (10,2)
Schmerz	11 (2,1)	3 (1,1)
Fieber	104 (19,5)	38 (14,3)
Leber- und Gallenerkrankungen	56 (10,5)	28 (10,6)
Hyperbilirubinaemie	20 (3,8)	7 (2,6)

Tabelle 24: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC (RECOURSE) (mehrseitige Tabelle)

SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Trifluridin/Tipiracil + BSC N = 533	Placebo + BSC N = 265
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	150 (28,1)	44 (16,6)
Bronchitis	10 (1,9)	2 (0,8)
Nasopharyngitis	26 (4,9)	4 (1,5)
Infektion der oberen Atemwege	19 (3,6)	4 (1,5)
Harnwegsinfektion	19 (3,6)	6 (2,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	28 (5,3)	7 (2,6)
Untersuchungen	292 (54,8)	93 (35,1)
Alaninaminotransferase erhöht	26 (4,9)	15 (5,7)
Aspartataminotransferase erhöht	31 (5,8)	22 (8,3)
alkalische Phosphatase im Blut erhöht	47 (8,8)	26 (9,8)
Bilirubin im Blut erhöht	46 (8,6)	20 (7,5)
Kreatinin im Blut erhöht	18 (3,4)	7 (2,6)
Laktatdehydrogenase im Blut erhöht	10 (1,9)	6 (2,3)
C-reaktives Protein erhöht	16 (3,0)	5 (1,9)
Gamma-Glutamyltransferase erhöht	25 (4,7)	13 (4,9)
Lymphozytenzahl erniedrigt	26 (4,9)	5 (1,9)
Neutrophilenzahl erniedrigt	148 (27,8)	2 (0,8)
Thrombozytenzahl vermindert	83 (15,6)	7 (2,6)
Gewicht erniedrigt	43 (8,1)	27 (10,2)
Leukozytenzahl erniedrigt	146 (27,4)	2 (0,8)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	254 (47,7)	104 (39,2)
Appetit vermindert	212 (39,8)	78 (29,4)
Hyperglykaemie	17 (3,2)	9 (3,4)
Hypalbuminaemie	24 (4,5)	10 (3,8)
Hypokaliaemie	24 (4,5)	5 (1,9)
Hyponatriaemie	18 (3,4)	14 (5,3)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	122 (22,9)	55 (20,8)
Arthralgie	20 (3,8)	8 (3,0)
Rueckenschmerzen	46 (8,6)	18 (6,8)
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems	21 (3,9)	8 (3,0)
Schmerz im einer Extremitaet	18 (3,4)	7 (2,6)
Gutartige, boesartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	46 (8,6)	35 (13,2)
Tumorschmerzen	30 (5,6)	23 (8,7)

Tabelle 24: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC (RECOURSE) (mehrseitige Tabelle)

SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Trifluridin/Tipiracil + BSC N = 533	Placebo + BSC N = 265
Erkrankungen des Nervensystems	115 (21,6)	52 (19,6)
Schwindelgefühl	14 (2,6)	7 (2,6)
Geschmacksstörung	37 (6,9)	6 (2,3)
Kopfschmerz	29 (5,4)	13 (4,9)
Psychiatrische Erkrankungen	51 (9,6)	42 (15,8)
Angst	16 (3,0)	8 (3,0)
Schlaflosigkeit	24 (4,5)	25 (9,4)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	72 (13,5)	30 (11,3)
Haematurie	13 (2,4)	6 (2,3)
Proteinurie	22 (4,1)	5 (1,9)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	13 (2,4)	4 (1,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	147 (27,6)	80 (30,2)
Husten	59 (11,1)	30 (11,3)
Dyspnoe	56 (10,5)	34 (12,8)
Pleuraerguss	10 (1,9)	7 (2,6)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	129 (24,2)	48 (18,1)
Alopezie	36 (6,8)	3 (1,1)
trockene Haut	22 (4,1)	10 (3,8)
palmar-plantares Erythrodysesthesiesyndrom	12 (2,3)	6 (2,3)
Pruritus	23 (4,3)	13 (4,9)
Ausschlag	21 (3,9)	6 (2,3)
Gefaesserkrankungen	53 (9,9)	25 (9,4)
Hypertonie	19 (3,6)	14 (5,3)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 der Patientinnen und Patienten und bei ≥ 1 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind.		
b. MedDRA-Version 16.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
BSC: Best supportive Care; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 25: Häufige schwere UEs^a CTCAE-Grad ≥ 3 – RCT, direkter Vergleich:
 Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC (RECOURSE) (mehrseitige Tabelle)

SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Trifluridin/Tipiracil + BSC N = 533	Placebo + BSC N = 265
Gesamtrate UEs CTCAE-Grad ≥ 3 (Datenschnitt Okt. 2014)	372 (69,8)	138 (52,1)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	193 (36,2)	11 (4,2)
Anaemie	92 (17,3)	7 (2,6)
Febrile Neutropenie	21 (3,9)	0 (0,0)
Leukopenie	15 (2,8)	0 (0,0)
Neutropenie	110 (20,6)	0 (0,0)
Thrombozytopenie	12 (2,3)	1 (0,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	65 (12,2)	36 (13,6)
Abdominalschmerz	12 (2,3)	10 (3,8)
Diarrhoe	16 (3,0)	1 (0,4)
Uebelkeit	10 (1,9)	3 (1,1)
Erbrechen	11 (2,1)	1 (0,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	72 (13,5)	36 (13,6)
Asthenie	20 (3,8)	8 (3,0)
Ermuedung	22 (4,1)	15 (5,7)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	18 (3,4)	12 (4,5)
Leber- und Gallenerkrankungen	34 (6,4)	18 (6,8)
Hyperbilirubinaemie	11 (2,1)	4 (1,5)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	38 (7,1)	13 (4,9)
Untersuchungen	152 (28,5)	38 (14,3)
alkalische Phosphatase im Blut erhoeht	18 (3,4)	13 (4,9)
Bilirubin im Blut erhoeht	22 (4,1)	10 (3,8)
Gamma-Glutamyltransferase erhoeht	17 (3,2)	10 (3,8)
Lymphozytenzahl erniedrigt	11 (2,1)	3 (1,1)
Neutrophilenzahl erniedrigt	86 (16,1)	1 (0,4)
Thrombozytenzahl vermindert	13 (2,4)	0 (0,0)
Leukozytenzahl erniedrigt	55 (10,3)	1 (0,4)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	55 (10,3)	27 (10,2)
Appetit vermindert	19 (3,6)	13 (4,9)
Hypokaliaemie	13 (2,4)	2 (0,8)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	17 (3,2)	8 (3,0)
Rueckenschmerzen	10 (1,9)	2 (0,8)
Erkrankungen des Nervensystems	12 (2,3)	11 (4,2)

Tabelle 25: Häufige schwere UEs^a CTCAE-Grad ≥ 3 – RCT, direkter Vergleich:
 Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC (RECOURSE) (mehrseitige Tabelle)

SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Trifluridin/Tipiracil + BSC N = 533	Placebo + BSC N = 265
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	13 (2,4)	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)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 der Patientinnen und Patienten und bei ≥ 1 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 16.0; SOC- und PT-Schreibweise 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 Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 26: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC (RECOURSE)

SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Trifluridin/Tipiracil + BSC N = 533	Placebo + BSC N = 265
Gesamtrate SUEs (Datenschnitt Okt. 2014)	162 (30,4)	89 (33,6)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	28 (5,3)	0 (0,0)
Anaemie	10 (1,9)	0 (0,0)
Febrile Neutropenie	14 (2,6)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	40 (7,5)	26 (9,8)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	28 (5,3)	16 (6,0)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	15 (2,8)	11 (4,2)
Leber- und Gallenerkrankungen	20 (3,8)	13 (4,9)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	26 (4,9)	12 (4,5)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	12 (2,3)	0 (0,0)
Erkrankungen des Nervensystems	10 (1,9)	10 (3,8)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	13 (2,4)	2 (0,8)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum	15 (2,8)	12 (4,5)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 der Patientinnen und Patienten und bei $\geq 1\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 16.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen BSC: Best supportive Care; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 27: Häufige Abbrüche wegen UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC (RECOURSE)

SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Trifluridin/Tipiracil + BSC N = 533	Placebo + BSC N = 265
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs (Datenschnitt Okt. 2014)	57 (10,7)	36 (13,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	11 (2,1)	12 (4,5)
Abdominalschmerz	1 (0,2)	3 (1,1)
Aszites	2 (0,4)	5 (1,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	24 (4,5)	12 (4,5)
Asthenie	2 (0,4)	3 (1,1)
Ermuedung	6 (1,1)	2 (0,8)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	12 (2,3)	5 (1,9)
Leber- und Gallenerkrankungen	5 (0,9)	8 (3,0)
Untersuchungen	4 (0,8)	8 (3,0)
Bilirubin im Blut erhoehrt	1 (0,2)	6 (2,3)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	2 (0,4)	4 (1,5)
Appetit vermindert	1 (0,2)	4 (1,5)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	6 (1,1)	4 (1,5)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 1 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 16.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
BSC: Best supportive Care; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 28: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC (TERRA) (mehrseitige Tabelle)

SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Trifluridin/Tipiracil + BSC	Placebo + BSC
	N = 61	N = 33
Gesamtrate UEs (Datenschnitt 22.12.2015)	61 (100)	29 (87,9)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	34 (55,7)	10 (30,3)
Anaemie	27 (44,3)	10 (30,3)
Neutropenie	21 (34,4)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	43 (70,5)	20 (60,6)
Bauch aufgetrieben	5 (8,2)	4 (12,1)
Abdominalschmerz	9 (14,8)	7 (21,2)
Obstipation	8 (13,1)	6 (18,2)
Diarrhoe	9 (14,8)	3 (9,1)
Uebelkeit	28 (45,9)	5 (15,2)
Erbrechen	15 (24,6)	6 (18,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	28 (45,9)	14 (42,4)
Asthenie	7 (11,5)	2 (6,1)
Ermuedung	15 (24,6)	5 (15,2)
Oedem peripher	1 (1,6)	4 (12,1)
Fieber	4 (6,6)	4 (12,1)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	8 (13,1)	3 (9,1)
Untersuchungen	43 (70,5)	13 (39,4)
Aspartataminotransferase erhoehrt	9 (14,8)	5 (15,2)
alkalische Phosphatase im Blut erhoehrt	7 (11,5)	3 (9,1)
Bilirubin im Blut erhoehrt	10 (16,4)	2 (6,1)
Neutrophilenzahl erniedrigt	20 (32,8)	0 (0,0)
Thrombozytenzahl vermindert	10 (16,4)	0 (0,0)
Leukozytenzahl erniedrigt	26 (42,6)	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	24 (39,3)	17 (51,5)
Appetit vermindert	20 (32,8)	7 (21,2)
Hypalbuminaemie	1 (1,6)	7 (21,2)
Hyponatriaemie	0 (0,0)	4 (12,1)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	10 (16,4)	5 (15,2)
Erkrankungen des Nervensystems	9 (14,8)	6 (18,2)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	6 (9,8)	5 (15,2)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	12 (19,7)	8 (24,2)
Dyspnoe	4 (6,6)	4 (12,1)

Tabelle 28: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC (TERRA) (mehrseitige Tabelle)

SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Trifluridin/Tipiracil + BSC N = 61	Placebo + BSC N = 33
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 10\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 18.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen BSC: Best supportive Care; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 29: Häufige schwere UEs^a CTCAE-Grad ≥ 3 – RCT, direkter Vergleich:
 Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC (TERRA)

SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Trifluridin/Tipiracil + BSC N = 61	Placebo + BSC N = 33
Gesamtrate UEs CTCAE-Grad ≥ 3 (Datenschnitt 22.12.2015)	34 (55,7)	18 (54,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	17 (27,9)	5 (15,2)
Anaemie	7 (11,5)	5 (15,2)
Neutropenie	10 (16,4)	0 (0,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	4 (6,6)	7 (21,2)
Ileus	1 (1,6)	2 (6,1)
Darmobstruktion	0 (0,0)	2 (6,1)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (1,6)	3 (9,1)
Gallengangobstruktion	0 (0,0)	2 (6,1)
Untersuchungen	17 (27,9)	4 (12,1)
Aspartataminotransferase erhoecht	2 (3,3)	2 (6,1)
Bilirubin im Blut erhoecht	3 (4,9)	2 (6,1)
Gamma-Glutamyltransferase erhoecht	1 (1,6)	2 (6,1)
Neutrophilenzahl erniedrigt	9 (14,8)	0 (0,0)
Leukozytenzahl erniedrigt	8 (13,1)	0 (0,0)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	2 (3,3)	6 (18,2)
Hyponatriaemie	0 (0,0)	3 (9,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinum	2 (3,3)	3 (9,1)
Dyspnoe	1 (1,6)	2 (6,1)

a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind
 b. MedDRA-Version 18.1; SOC- und PT-Schreibweise 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 Patientinnen und
 Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter
 Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 30: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC (TERRA)

SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Trifluridin/Tipiracil + BSC N = 61	Placebo + BSC N = 33
Gesamtrate SUEs (Datenschnitt 22.12.2015)	15 (24,6)	12 (36,4)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (1,6)	2 (6,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	5 (8,2)	4 (12,1)
Ileus	1 (1,6)	2 (6,1)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (1,6)	3 (9,1)
Gallengangobstruktion	0 (0,0)	2 (6,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	1 (1,6)	2 (6,1)
Dyspnoe	0 (0,0)	2 (6,1)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 18.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen BSC: Best supportive Care; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

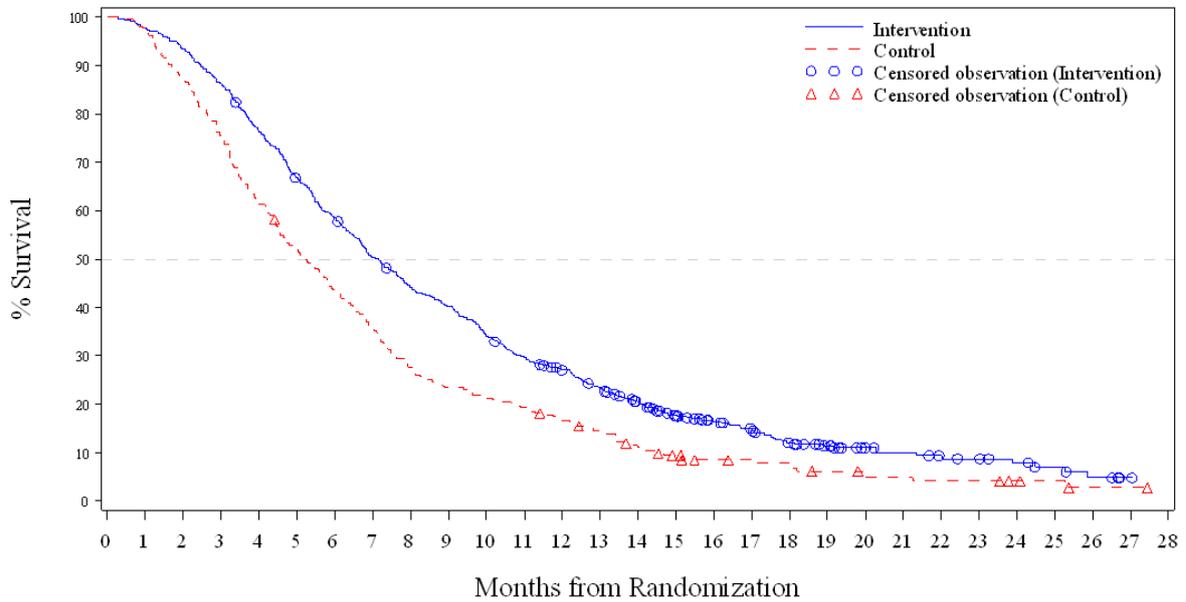
Tabelle 31: Häufige Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC (TERRA)

SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Trifluridin/Tipiracil + BSC N = 61	Placebo + BSC N = 33
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs (Datenschnitt 22.12.2015)	5 (8,2)	7 (21,2)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	0 (0,0)	1 (3,0)
Thrombozytopenie	0 (0,0)	1 (3,0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	2 (3,3)	2 (6,1)
Aszites	0 (0,0)	1 (3,0)
Darmobstruktion	0 (0,0)	1 (3,0)
Darmstenose	1 (1,6)	0 (0,0)
Duendarmobstruktion	1 (1,6)	0 (0,0)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	1 (1,6)	0 (0,0)
Ermuedung	1 (1,6)	0 (0,0)
Leber- und Gallenerkrankungen	1 (1,6)	1 (3,0)
Leberversagen	0 (0,0)	1 (3,0)
Leberverletzung	1 (1,6)	0 (0,0)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	0 (0,0)	1 (3,0)
Lungeninfektion	0 (0,0)	1 (3,0)
Untersuchungen	2 (3,3)	2 (6,1)
Aspartataminotransferase erhoelt	1 (1,6)	0 (0,0)
alkalische Phosphatase im Blut erhoelt	1 (1,6)	0 (0,0)
Bilirubin im Blut erhoelt	1 (1,6)	1 (3,0)
Urinausscheidung vermindert	0 (0,0)	1 (3,0)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	0 (0,0)	1 (3,0)
Tumorkompression	0 (0,0)	1 (3,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0 (0,0)	2 (6,1)
Dyspnoe	0 (0,0)	1 (3,0)
respiratorische Insuffizienz	0 (0,0)	1 (3,0)
a. MedDRA-Version 18.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen BSC: Best supportive Care; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Anhang C – Abbildungen aus den Studien RECURSE und TERRA

C.1 – Kaplan-Meier-Kurven

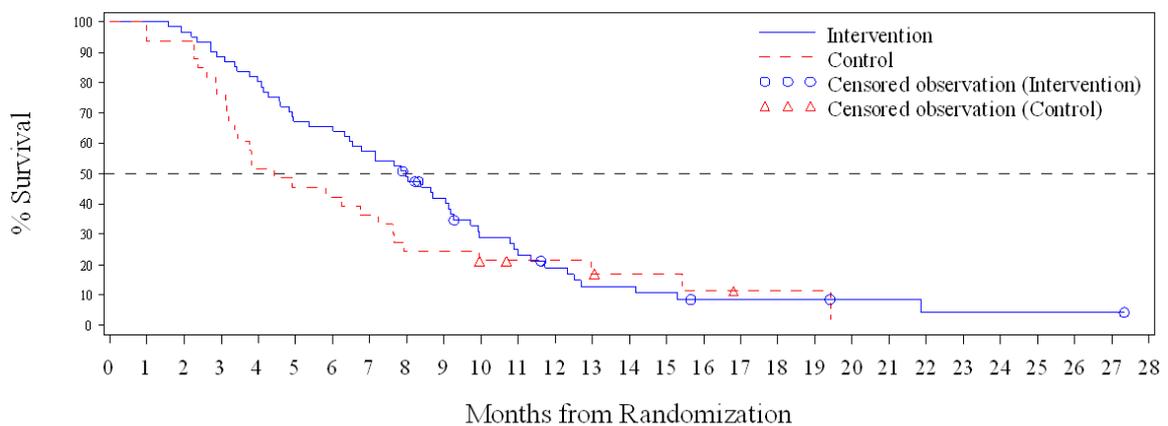
C.1.1 – Gesamtüberleben



N at Risk:

Intervention	534	522	499	460	408	355	311	267	233	212	180	156	139	117	95	74	60	52	39	30	21	18	15	13	10	7	4	1	0
Control	266	259	232	199	164	137	114	94	73	62	56	51	43	36	27	21	16	15	14	10	8	7	6	6	4	3	1	1	0

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben (Studie RECURSE, Datenschnitt 08.10.2014)



N at Risk:

Intervention	61	61	59	54	49	41	40	35	29	23	15	12	9	6	6	5	3	3	3	3	2	2	1	1	1	1	1	1	0
Control	33	31	31	25	17	15	14	12	8	8	6	5	5	4	3	3	2	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben (Studie TERRA, Datenschnitt 16.02.2016)

C.1.2 – Übergeordnete Endpunkte der Nebenwirkungen

C.1.2.1 – Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

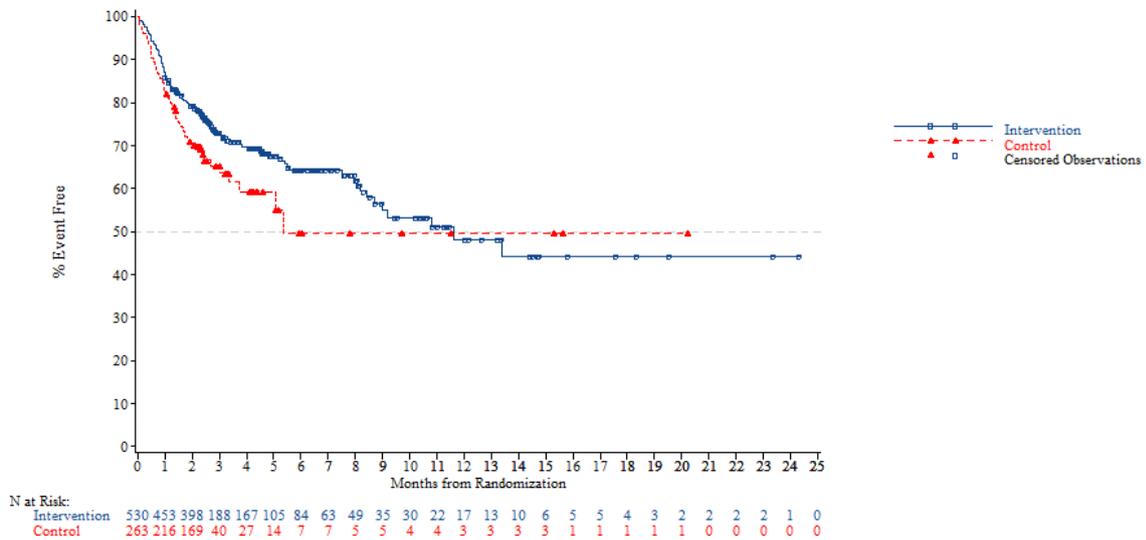


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zu SUEs (Studie RECURSE, Datenschnitt 08.10.2014, mit Ereignissen, die auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind)

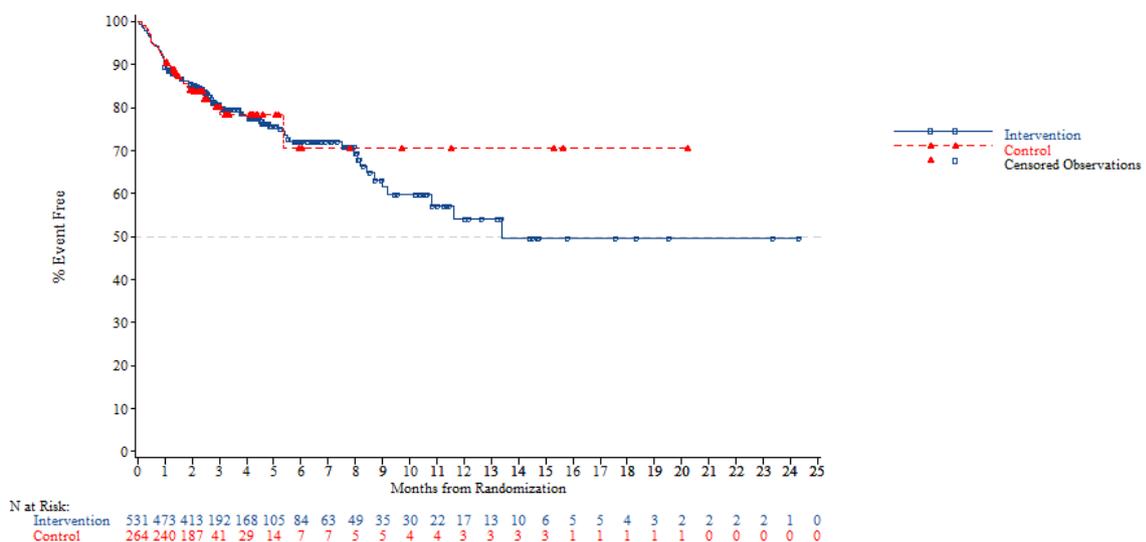


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zu SUEs (Studie RECURSE, Datenschnitt 08.10.2014, ohne Ereignisse, die auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind)

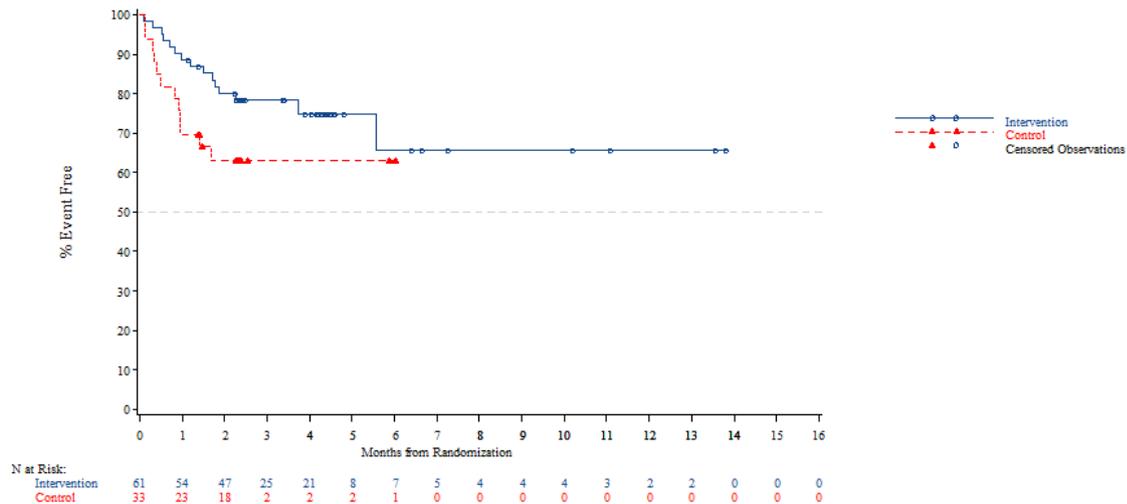


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zu SUEs (Studie TERRA, Datenschnitt 22.12.2015, mit Ereignissen, die auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind)

C.1.2.2 – Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

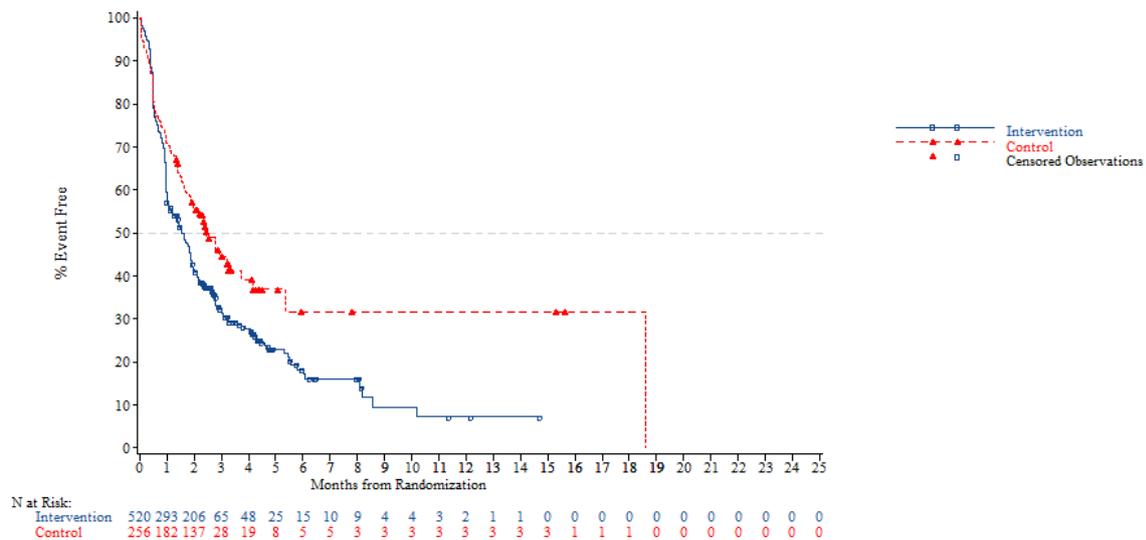


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zu schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) (Studie RECURSE, Datenschnitt 08.10.2014, mit Ereignissen, die auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind)

Abbildung 4-24 in Modul 4 A ist widersprüchlich zu den Ergebnissen in Tabelle 4-39 in Modul 4 A; daher wurden die Kaplan-Meier-Kurven zu schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) (Studie RECURSE, Datenschnitt 08.10.2014, ohne Ereignisse, die auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind) nicht dargestellt.

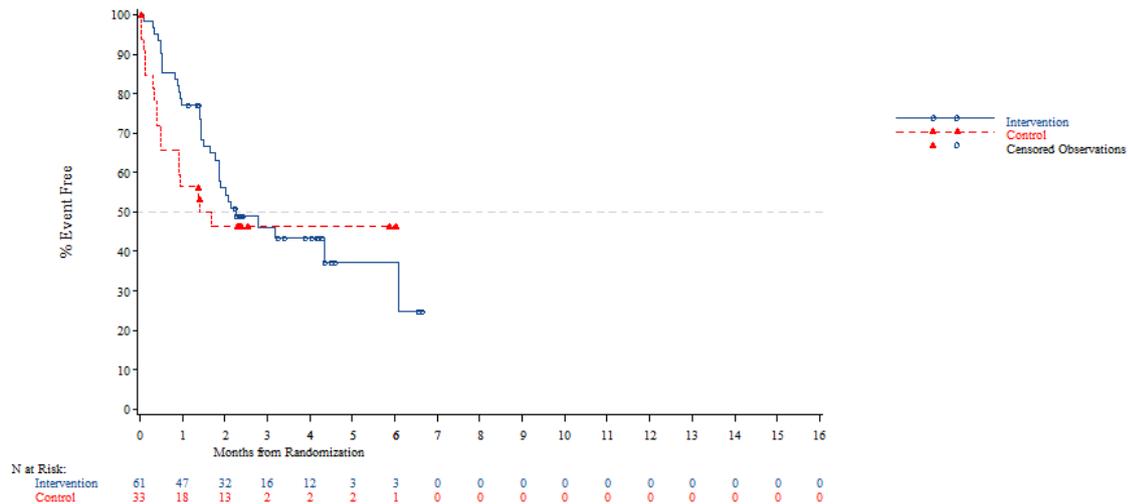


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zu schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) (Studie TERRA, Datenschnitt 22.12.2015, mit Ereignissen, die auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind)

C.1.2.3 – Therapieabbruch wegen UEs

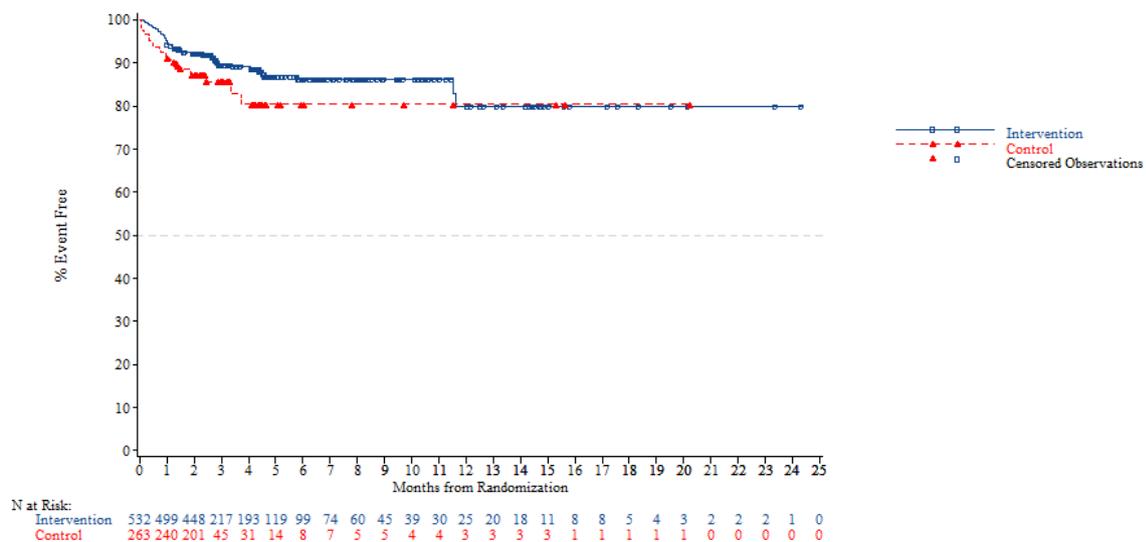


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zu Therapieabbruch wegen UEs (Studie RECURSE, Datenschnitt 08.10.2014, mit Ereignissen, die auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind)

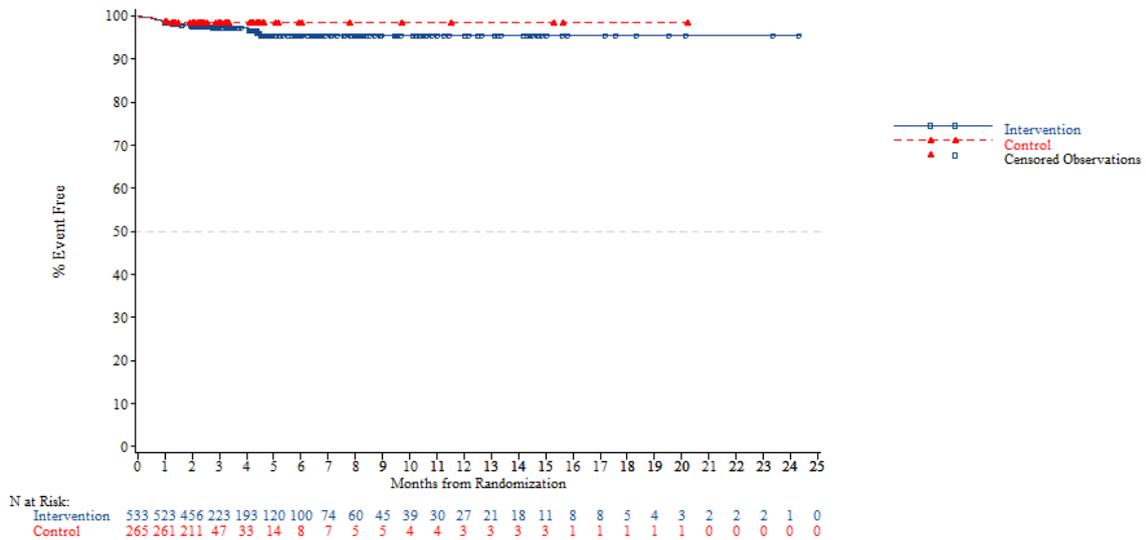


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zu Therapieabbruch wegen UEs (Studie RECOURSE, Datenschnitt 08.10.2014, ohne Ereignisse, die auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind)

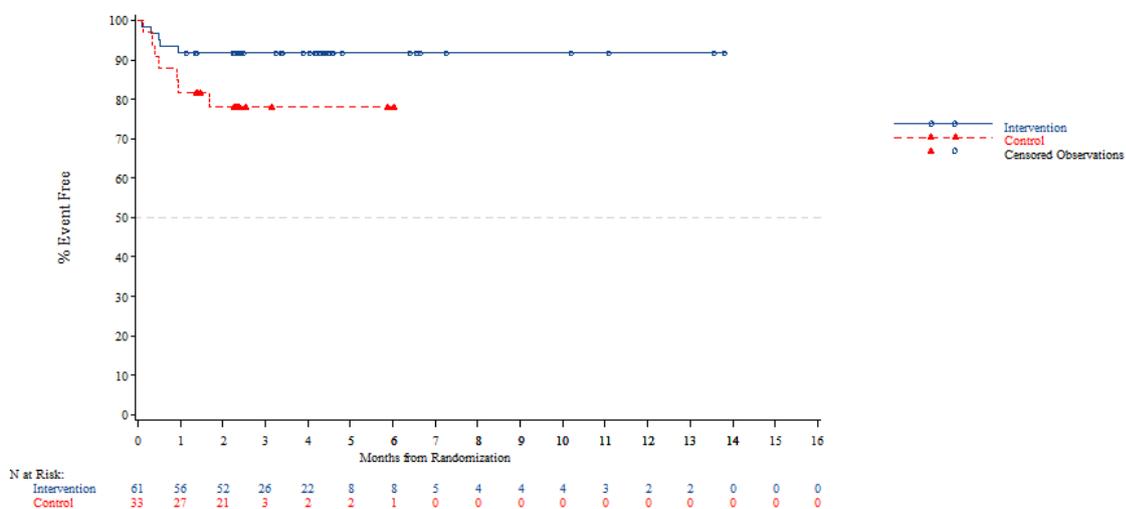


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zu Therapieabbruch wegen UEs (Studie TERRA, Datenschnitt 22.12.2015, mit Ereignissen, die auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind)

C.1.3 – Spezifische UEs

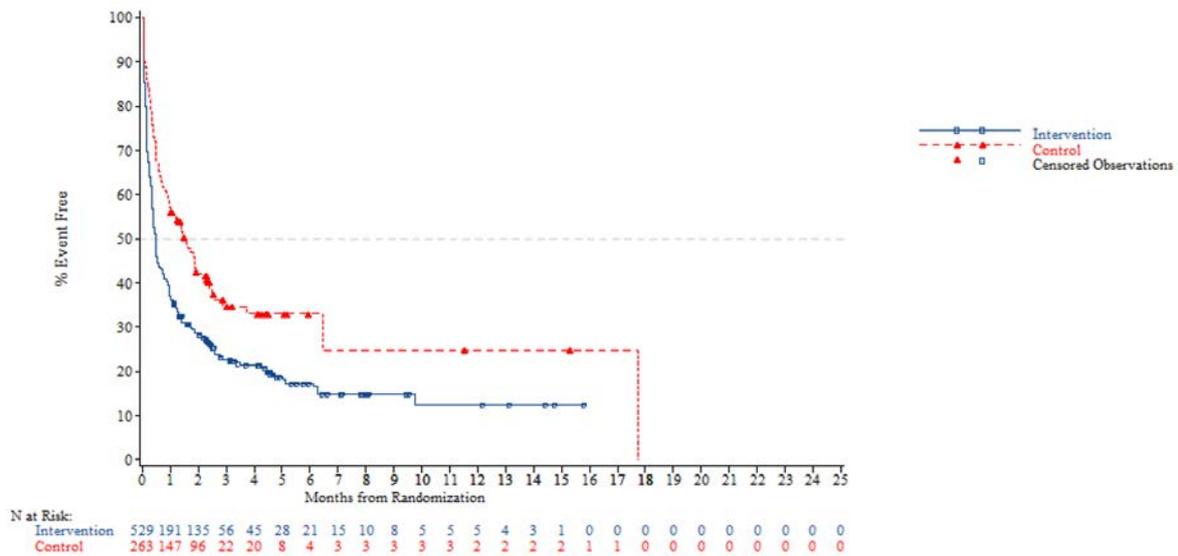


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zu gastrointestinaler Toxizität (operationalisiert als Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts SOC, UEs) (Studie RECURSE, Datenschnitt 08.10.2014, mit Ereignissen, die auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind)

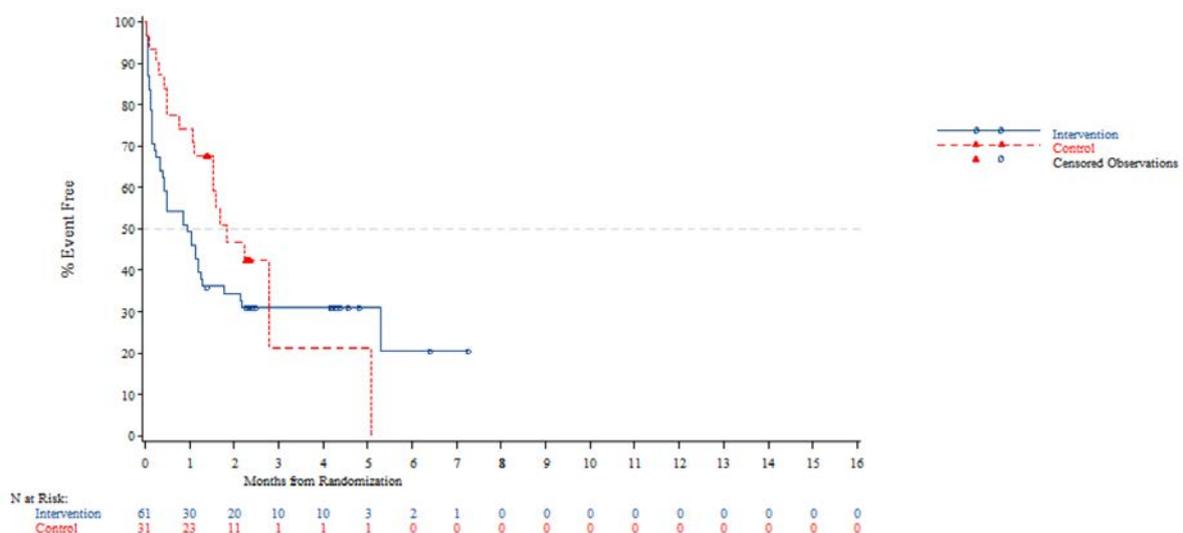


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zu gastrointestinaler Toxizität (operationalisiert als Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts SOC, UEs) (Studie TERRA, Datenschnitt 22.12.2015, mit Ereignissen, die auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind)

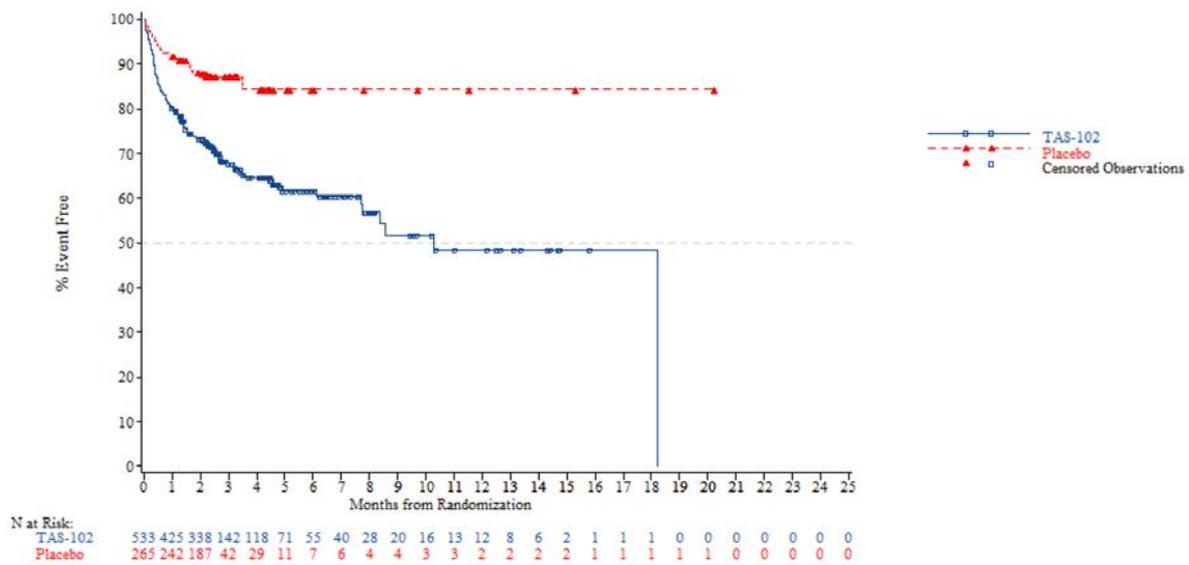


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurven zu Diarrhö (PT, UEs) – Manifestation der gastrointestinalen Toxizität – (Studie RECURSE, Datenschnitt 08.10.2014, mit Ereignissen, die auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind)

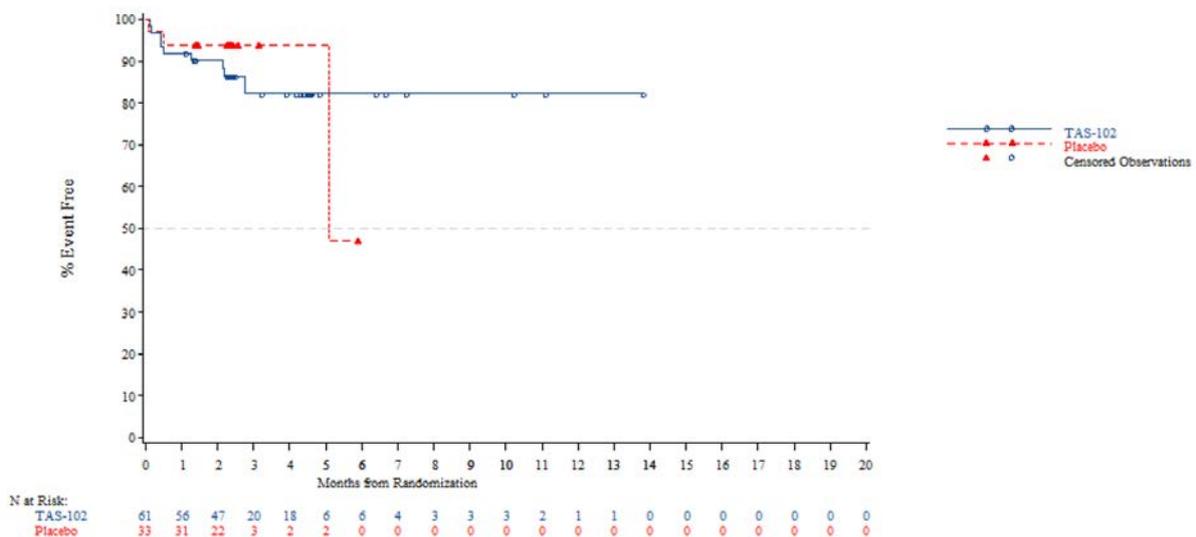


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurven zu Diarrhö (PT, UEs) – Manifestation der gastrointestinalen Toxizität – (Studie TERRA, Datenschnitt 22.12.2015, mit Ereignissen, die auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind)

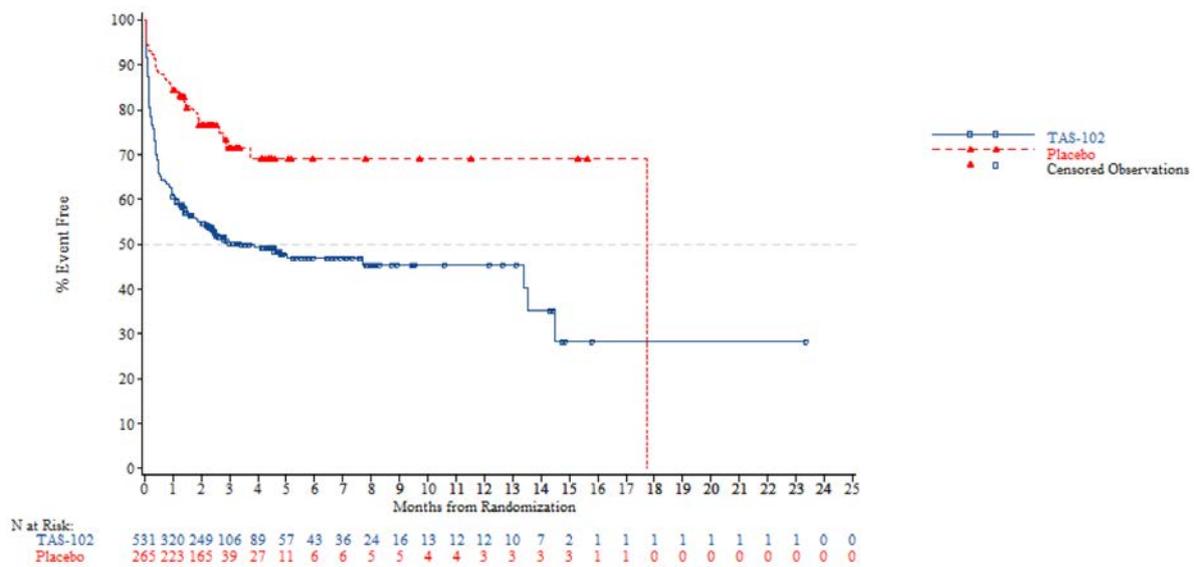


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zu Übelkeit (PT, UEs) – Manifestation der gastrointestinalen Toxizität – (Studie RECURSE, Datenschnitt 08.10.2014, mit Ereignissen, die auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind)

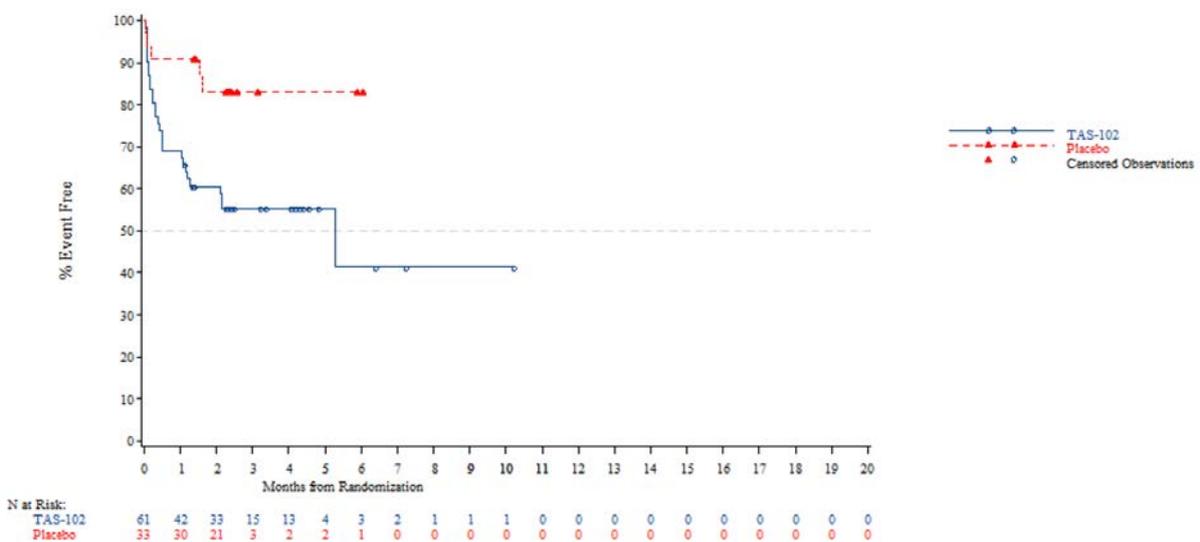


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurven zu Übelkeit (PT, UEs) – Manifestation der gastrointestinalen Toxizität – (Studie TERRA, Datenschnitt 22.12.2015, mit Ereignissen, die auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind)

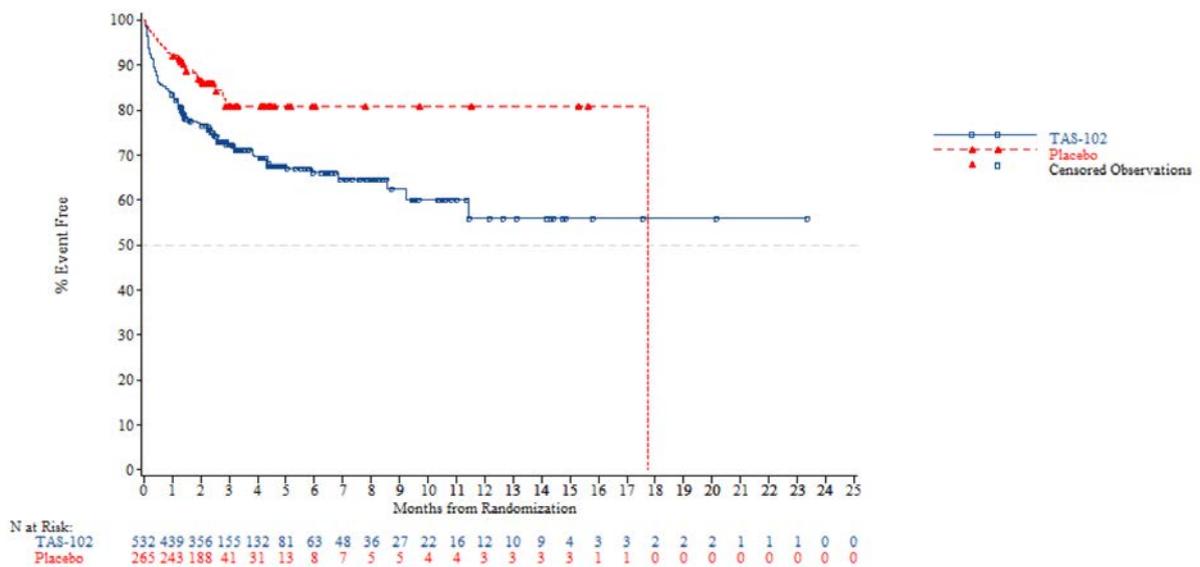


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurven zu Erbrechen (PT, UEs) – Manifestation der gastrointestinalen Toxizität – (Studie RECURSE, Datenschnitt 08.10.2014, mit Ereignissen, die auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind)

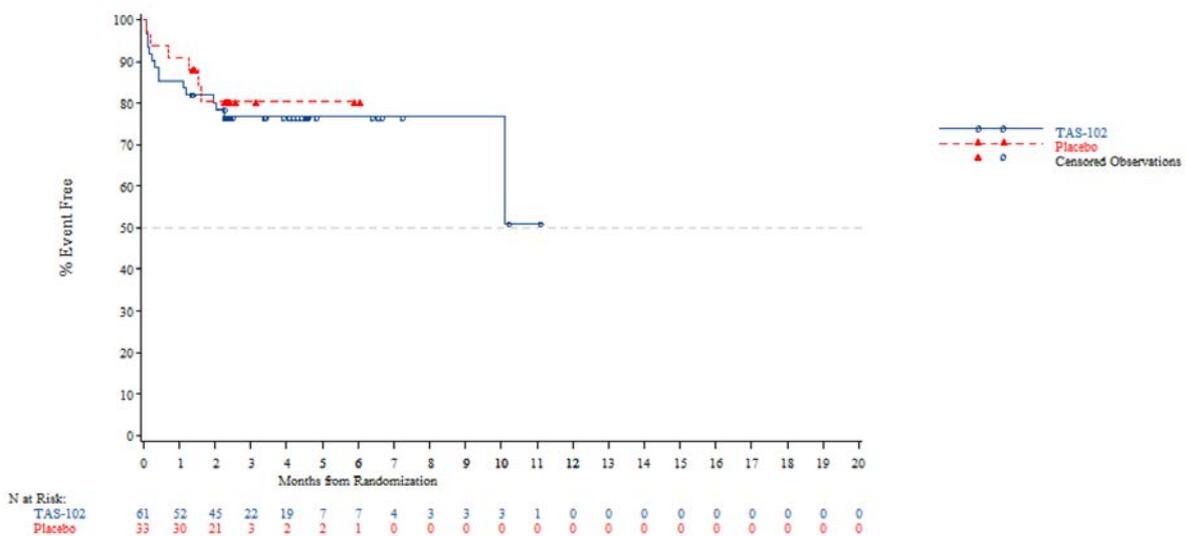


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurven zu Erbrechen (PT, UEs) – Manifestation der gastrointestinalen Toxizität – (Studie TERRA, Datenschnitt 22.12.2015, mit Ereignissen, die auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind)

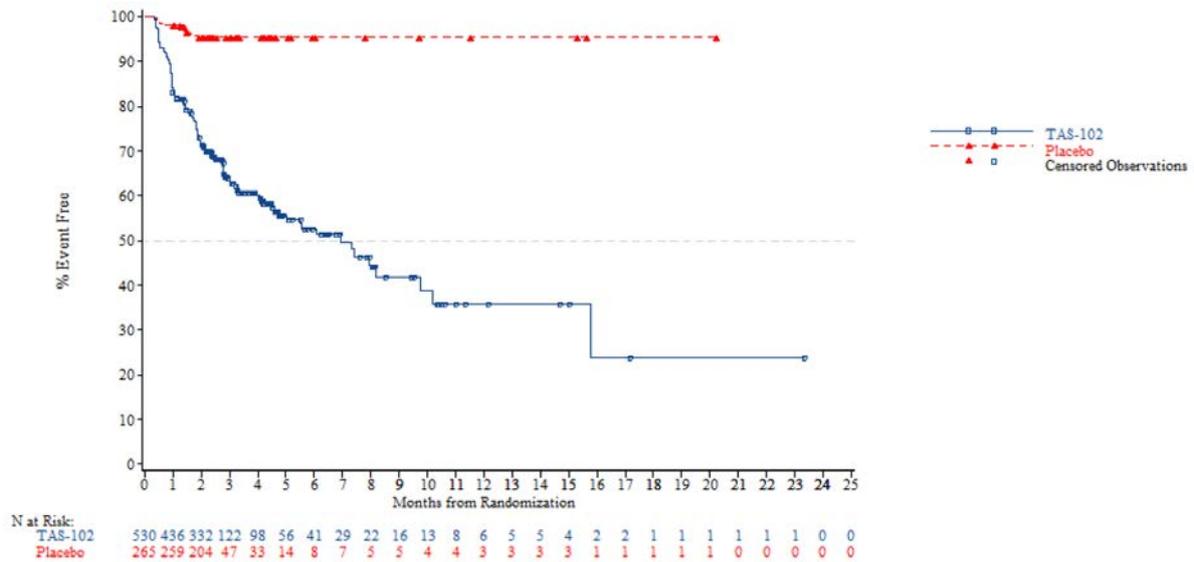


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurven zu Myelosuppression (operationalisiert als Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3) (Studie RECURSE, Datenschnitt 08.10.2014, mit Ereignissen, die auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind)

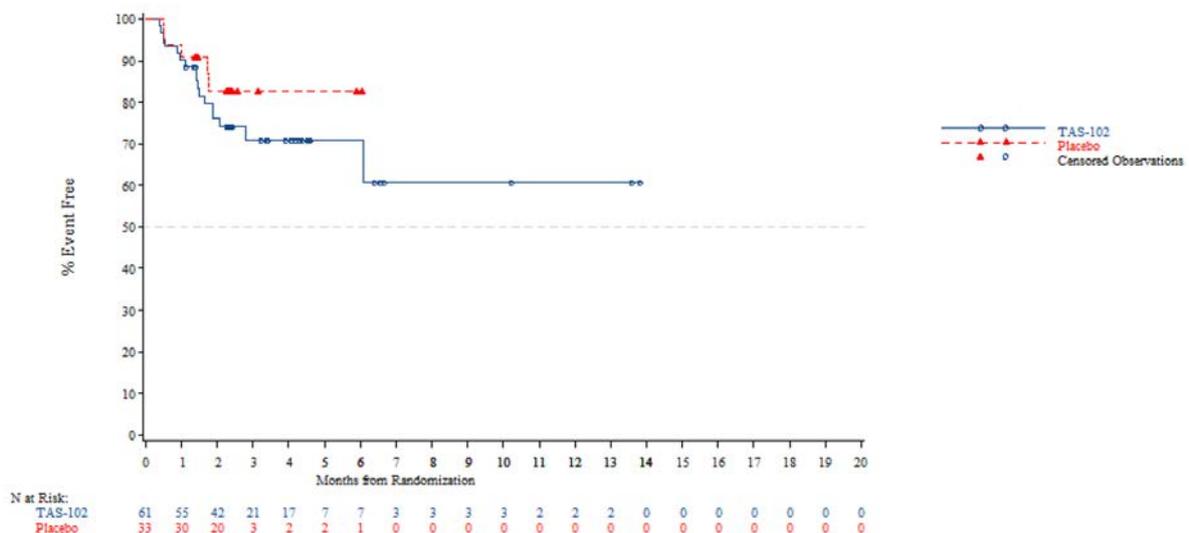


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurven zu Myelosuppression (operationalisiert als Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3) (Studie TERRA, Datenschnitt 22.12.2015, mit Ereignissen, die auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind)

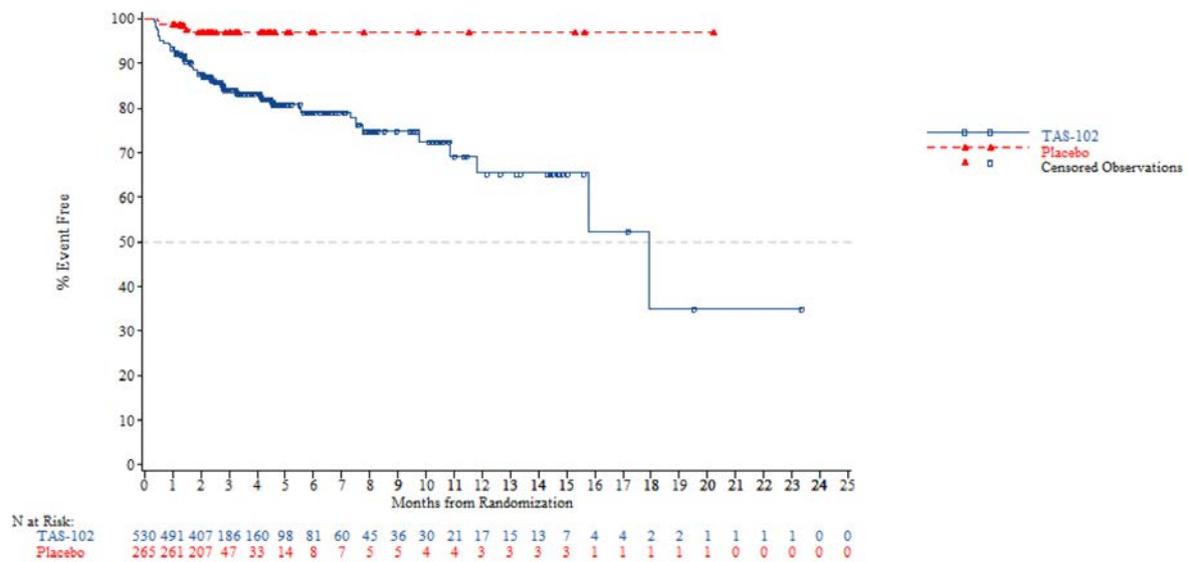


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurven zu Anämie (PT, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3) – Manifestation der Myelosuppression – (Studie RECOURSE, Datenschnitt 08.10.2014, mit Ereignissen, die auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind)

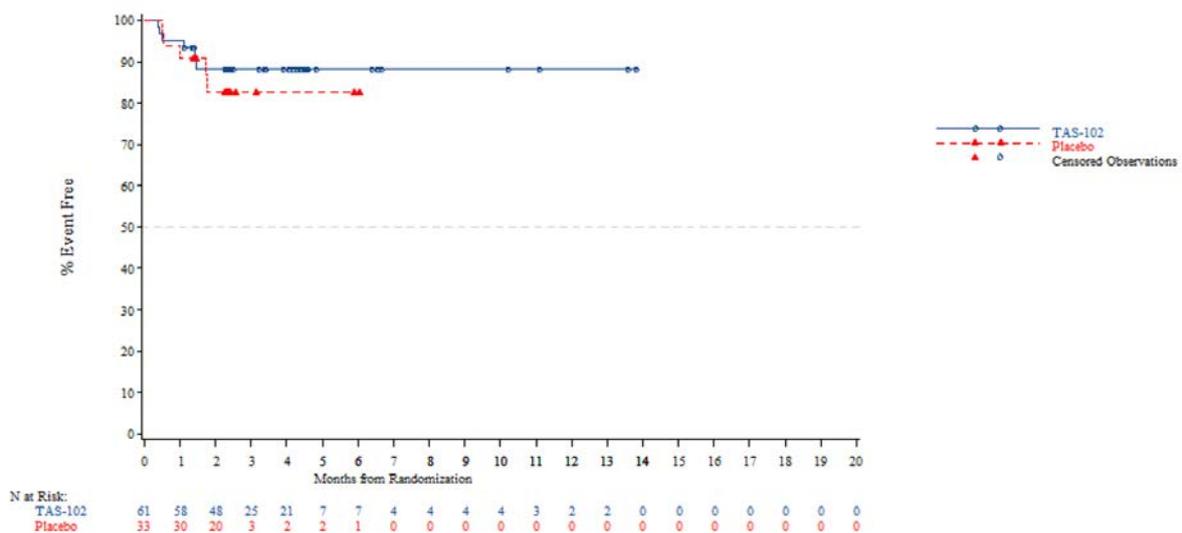


Abbildung 22: Kaplan-Meier-Kurven zu Anämie (PT, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3) – Manifestation der Myelosuppression – (Studie TERRA, Datenschnitt 22.12.2015, mit Ereignissen, die auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind)

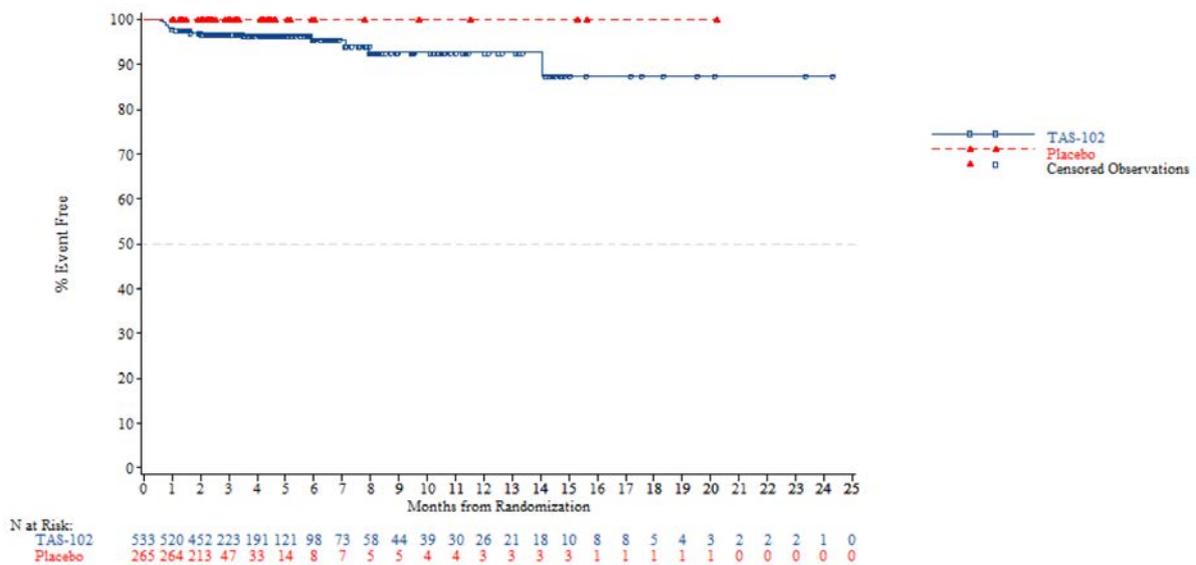


Abbildung 23: Kaplan-Meier-Kurven zu febriler Neutropenie (PT, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3) – Manifestation der Myelosuppression – (Studie RECURSE, Datenschnitt 08.10.2014, mit Ereignissen, die auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind)

Da zu wenige Ereignisse aufgetreten sind, liegt keine Grafik vor für Kaplan-Meier-Kurven zu febriler Neutropenie (PT, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3) – Manifestation der Myelosuppression (Studie TERRA, Datenschnitt 22.12.2015, mit Ereignissen, die auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind).

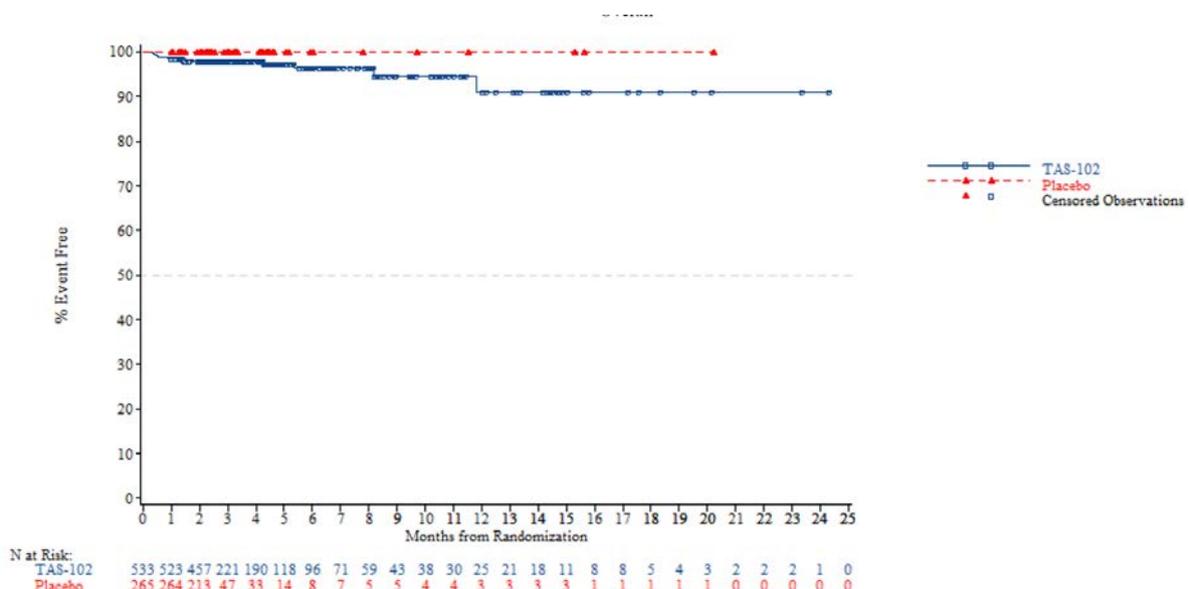


Abbildung 24: Kaplan-Meier-Kurven zu Leukopenie (PT, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3) – Manifestation der Myelosuppression – (Studie RECURSE, Datenschnitt 08.10.2014, mit Ereignissen, die auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind)

Da zu wenige Ereignisse aufgetreten sind, liegt keine Grafik vor für Kaplan-Meier-Kurven zu Leukopenie (PT, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3) – Manifestation der Myelosuppression (Studie TERRA, Datenschnitt 22.12.2015, mit Ereignissen, die auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind).

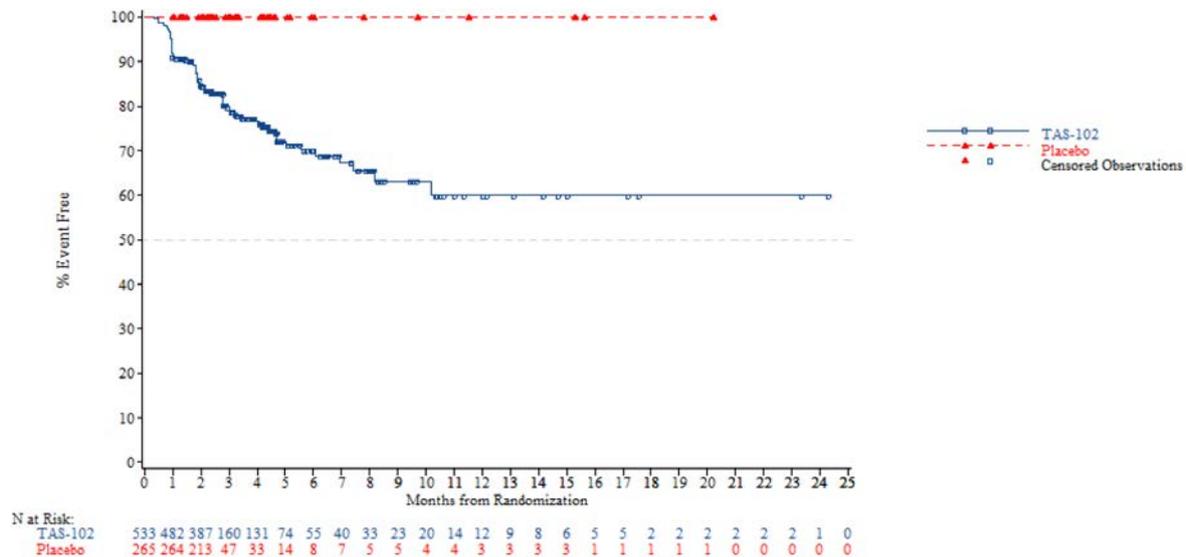


Abbildung 25: Kaplan-Meier-Kurven zu Neutropenie (PT, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3) – Manifestation der Myelosuppression – (Studie RECURSE, Datenschnitt 08.10.2014, mit Ereignissen, die auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind)

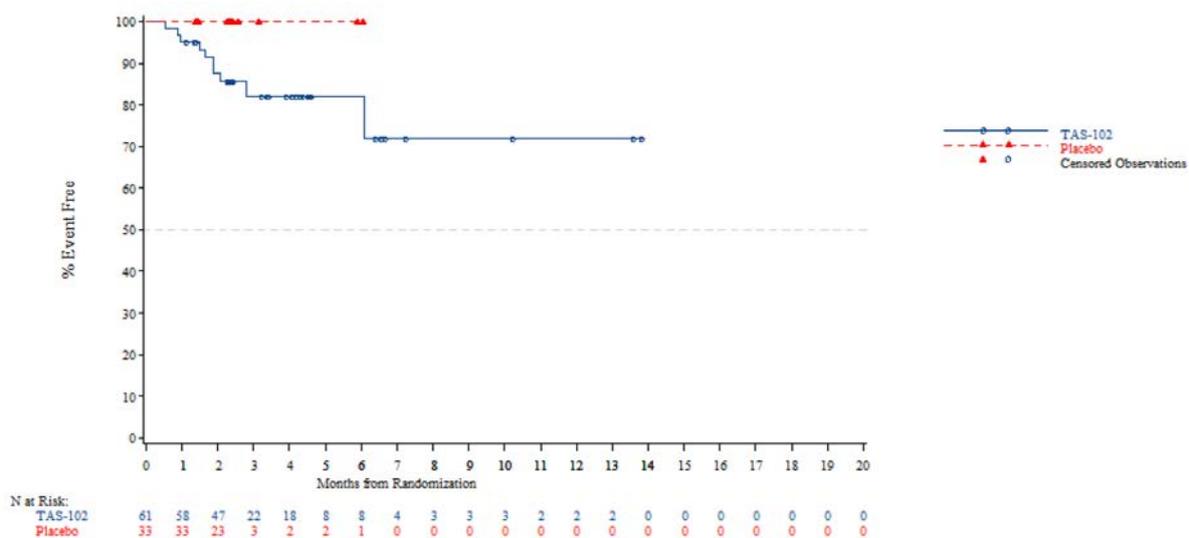


Abbildung 26: Kaplan-Meier-Kurven zu Neutropenie (PT, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3) – Manifestation der Myelosuppression – (Studie TERRA, Datenschnitt 22.12.2015, mit Ereignissen, die auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind)

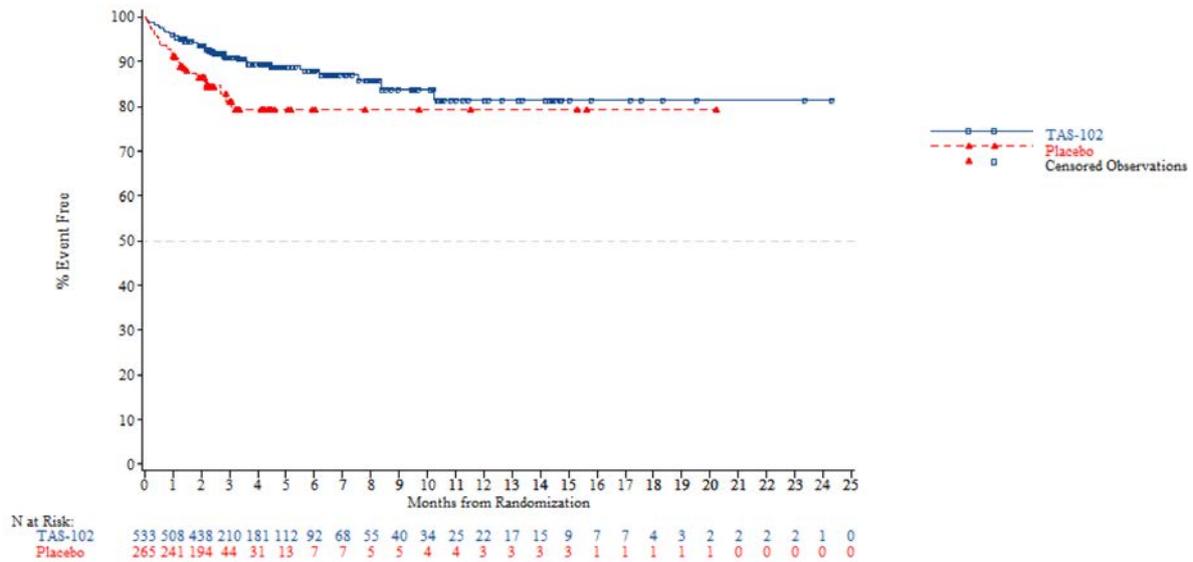


Abbildung 27: Kaplan-Meier-Kurven zu psychiatrischen Erkrankungen (SOC, UEs) (Studie RECURSE, Datenschnitt 08.10.2014, mit Ereignissen, die auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind)

Da zu wenige Ereignisse aufgetreten sind, liegt keine Grafik vor für Kaplan-Meier-Kurven zu psychiatrischen Erkrankungen (SOC, UEs) (Studie TERRA, Datenschnitt 22.12.2015, mit Ereignissen, die auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind).

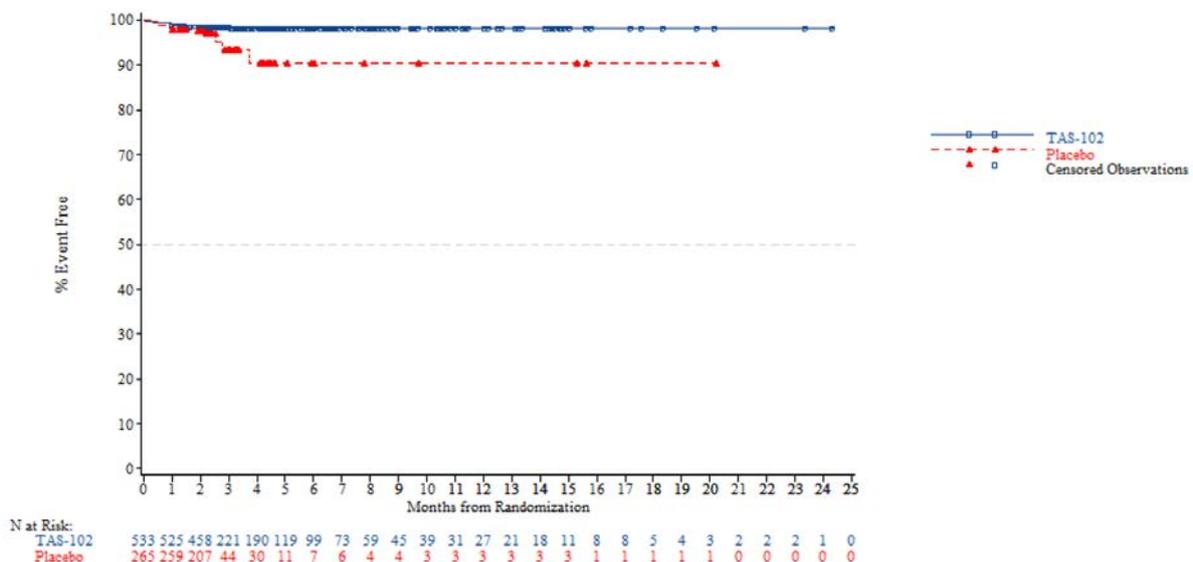


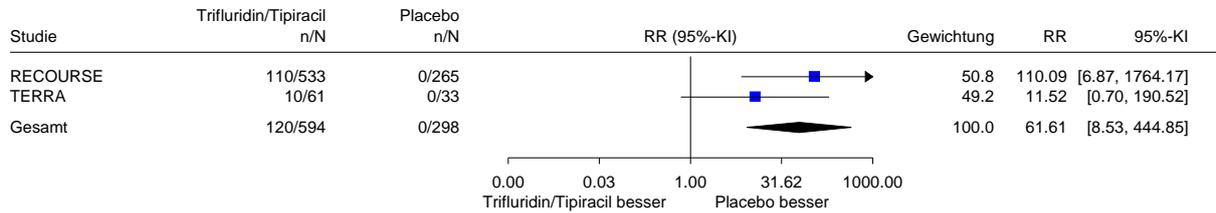
Abbildung 28: Kaplan-Meier-Kurven zu Hypertonie (PT, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3) (Studie RECURSE, Datenschnitt 08.10.2014, mit Ereignissen, die auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind)

Da zu wenige Ereignisse aufgetreten sind, liegt keine Grafik vor für Kaplan-Meier-Kurven zu Hypertonie (PT, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3) (Studie TERRA, Datenschnitt 22.12.2015, mit Ereignissen, die auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind).

C.2 – Forest Plots

Trifluridin/Tipiracil vs. Placebo
 Neutropenie - PT, CTCAE >= 3

Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel



Heterogenität: $Q=1.54, df=1, p=0.215, I^2=35.1\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=4.09, p<0.001$

Abbildung 29: Metaanalyse des relativen Risikos des Ereignisses Neutropenie (PT, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3) – Manifestation der Myelosuppression – mit Ereignissen, die auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind, aus RCT – Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC

C.3 – Abbildungen aus Subgruppenanalysen

C.3.1 – Kaplan-Meier-Kurven

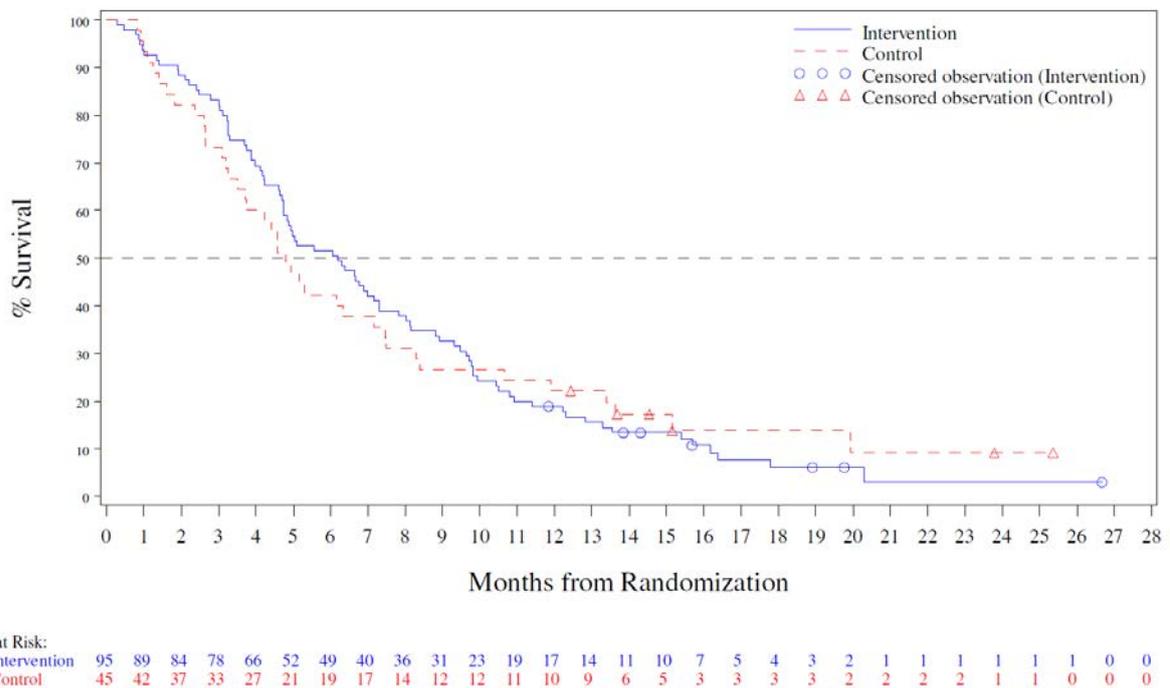


Abbildung 30: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben, Anzahl vorangegangener Therapieregimes = 2 (Studie RECOURSE, Datenschnitt 08.10.2014)

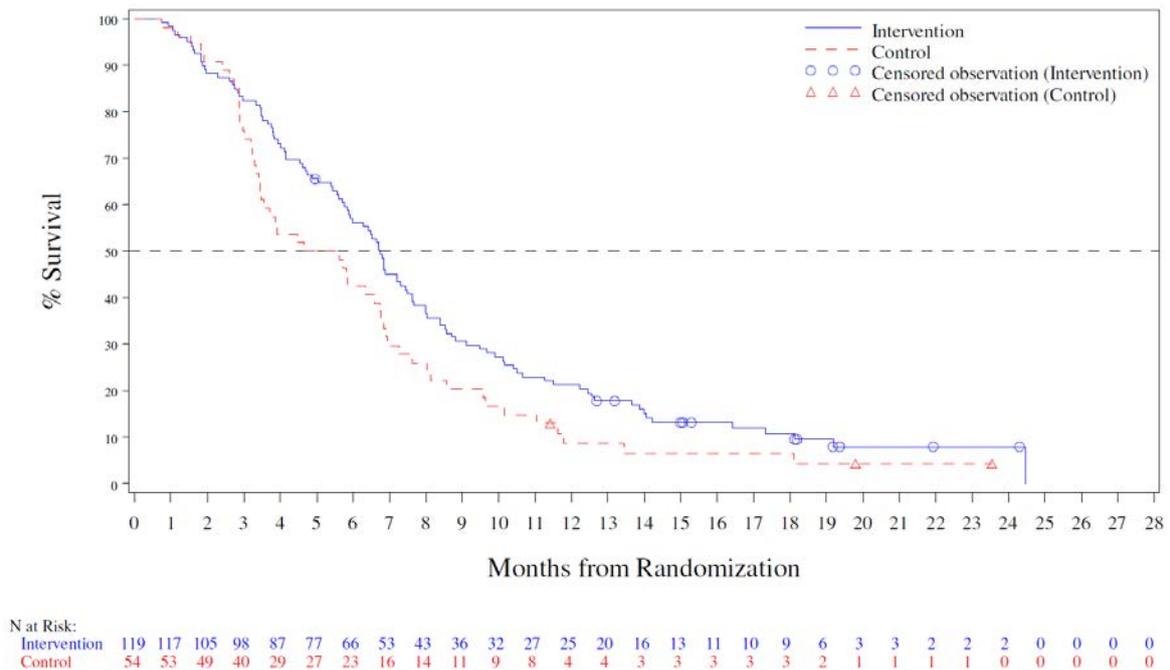


Abbildung 31: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben, Anzahl vorangegangener Therapieregimes = 3 (Studie RECOURSE, Datenschnitt 08.10.2014)

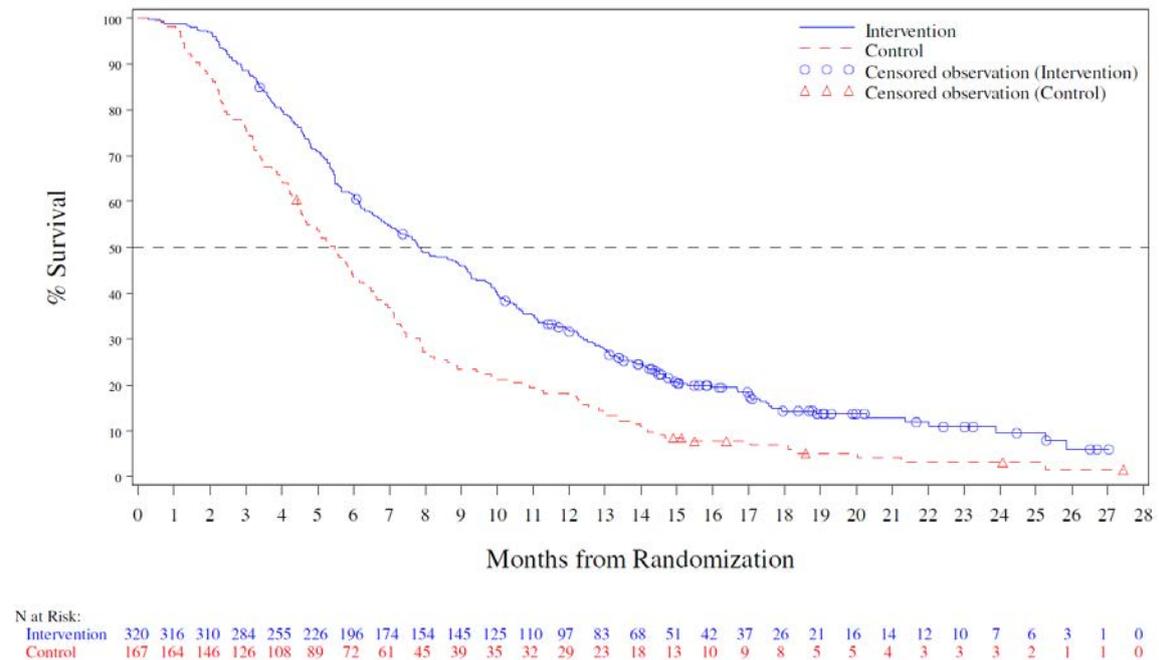


Abbildung 32: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben, Anzahl vorangegangener Therapieregimes ≥ 4 (Studie RECOURSE, Datenschnitt 08.10.2014)

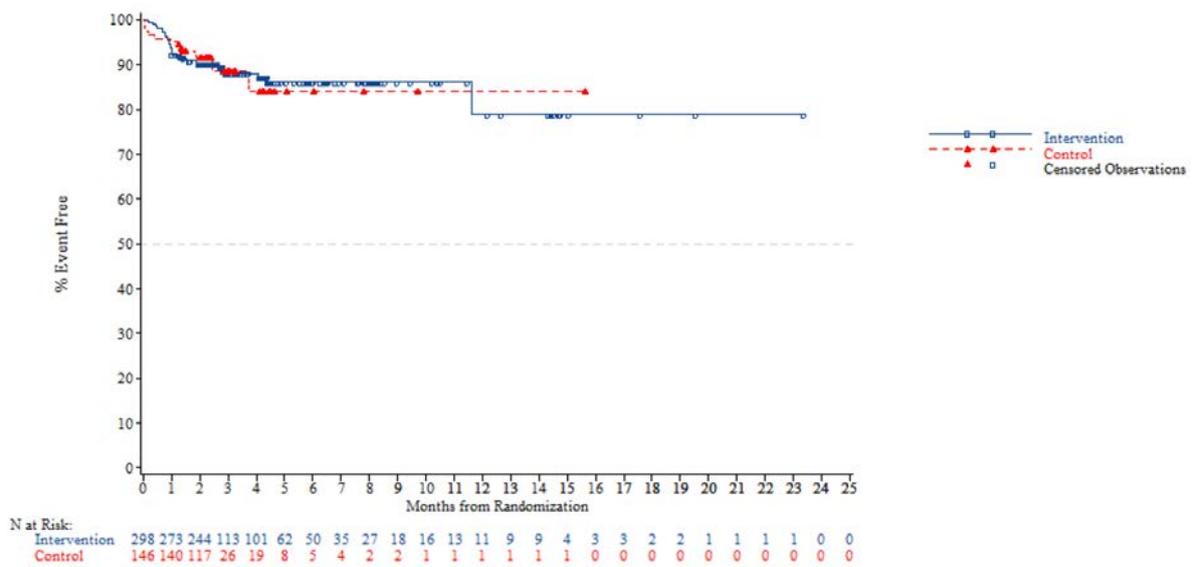


Abbildung 33: Kaplan-Meier-Kurven zu Therapieabbruch wegen UEs, Alter < 65 Jahre (Studie RECURSE, Datenschnitt 08.10.2014, mit Ereignissen, die auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind)

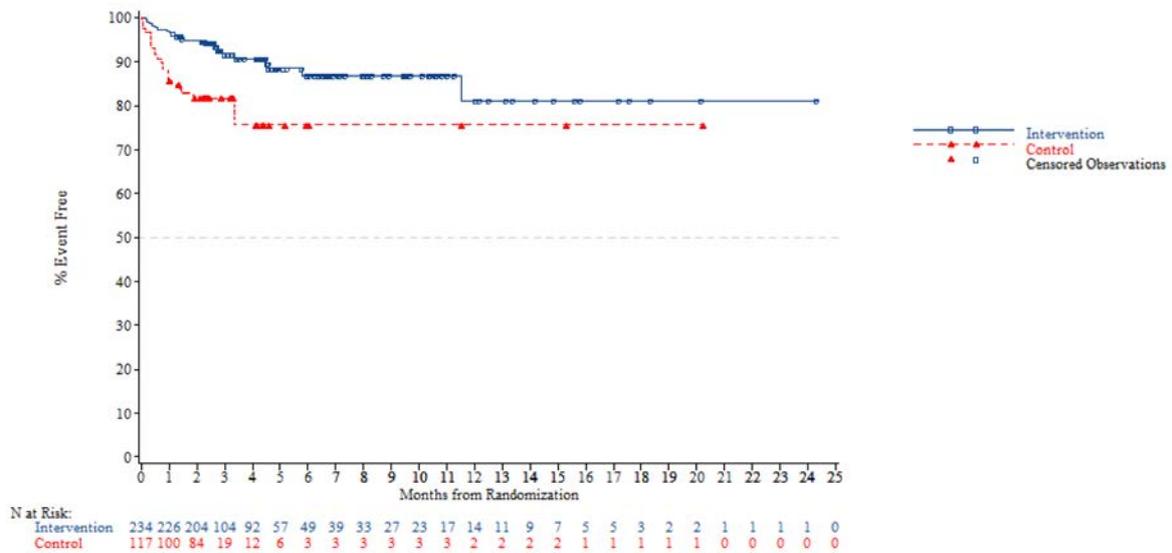


Abbildung 34: Kaplan-Meier-Kurven zu Therapieabbruch wegen UEs, Alter ≥ 65 Jahre (Studie RECURSE, Datenschnitt 08.10.2014, mit Ereignissen, die auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind)

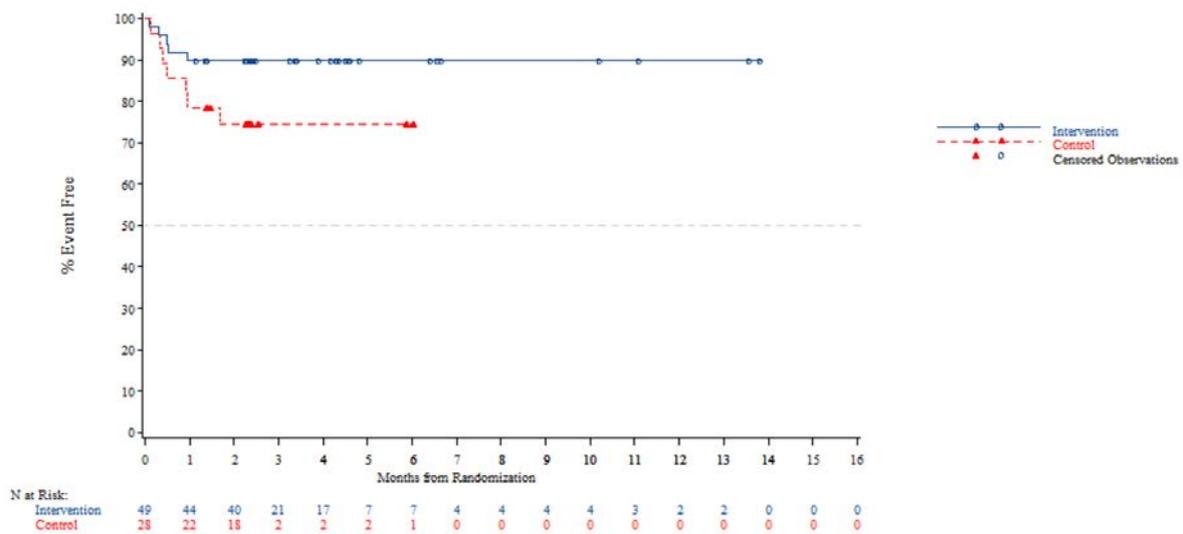


Abbildung 35: Kaplan-Meier-Kurven zu Therapieabbruch wegen UEs, Alter < 65 Jahre (Studie TERRA, Datenschnitt 22.12.2015, mit Ereignissen, die auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind)

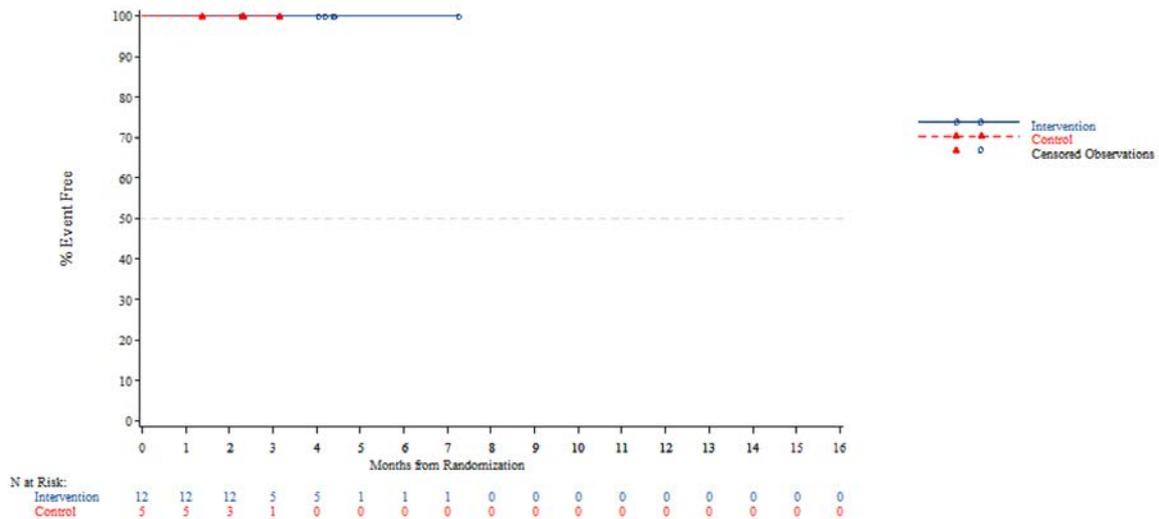


Abbildung 36: Kaplan-Meier-Kurven zu Therapieabbruch wegen UEs, Alter ≥ 65 Jahre (Studie TERRA, Datenschnitt 22.12.2015, mit Ereignissen, die auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind)

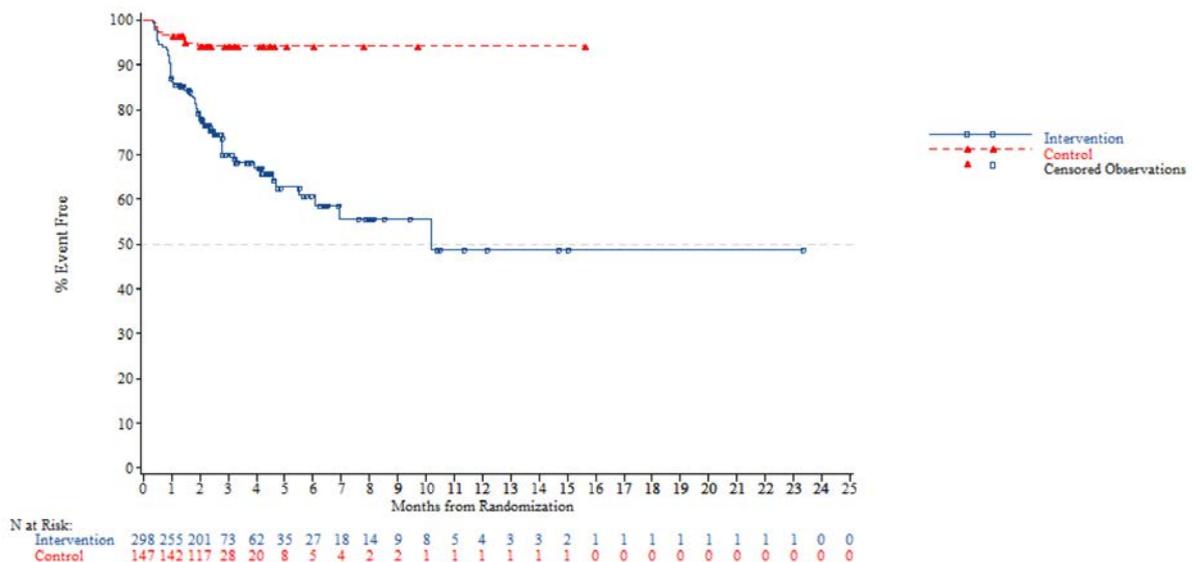


Abbildung 37: Kaplan-Meier-Kurven zu Myelosuppression (operationalisiert als Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3), Alter < 65 Jahre (Studie RECURSE, Datenschnitt 08.10.2014, mit Ereignissen, die auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind)

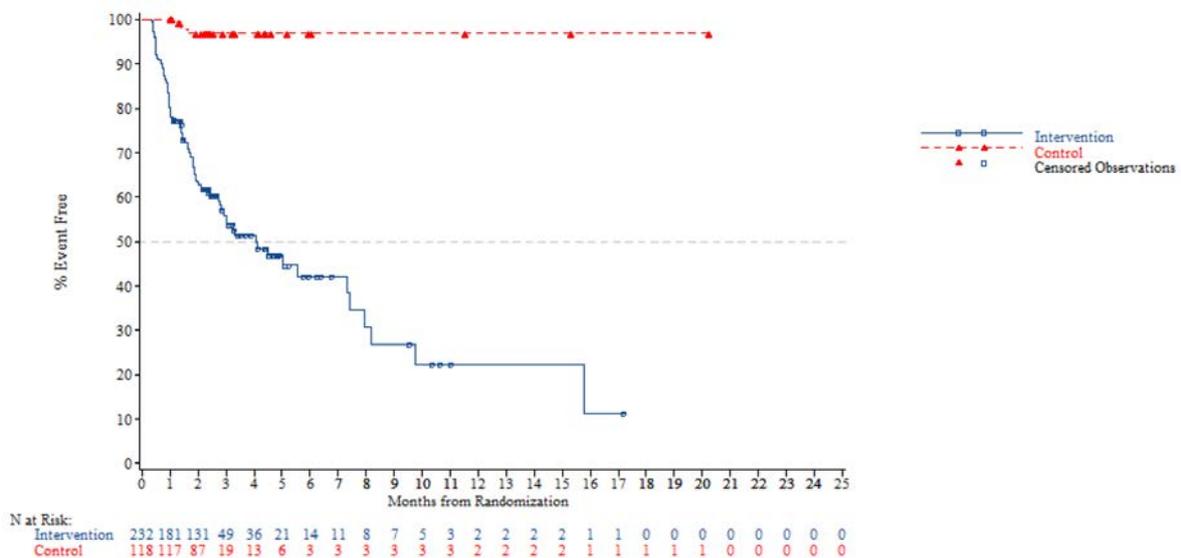


Abbildung 38: Kaplan-Meier-Kurven zu Myelosuppression (operationalisiert als Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3), Alter ≥ 65 Jahre (Studie RECURSE, Datenschnitt 08.10.2014, mit Ereignissen, die auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind)

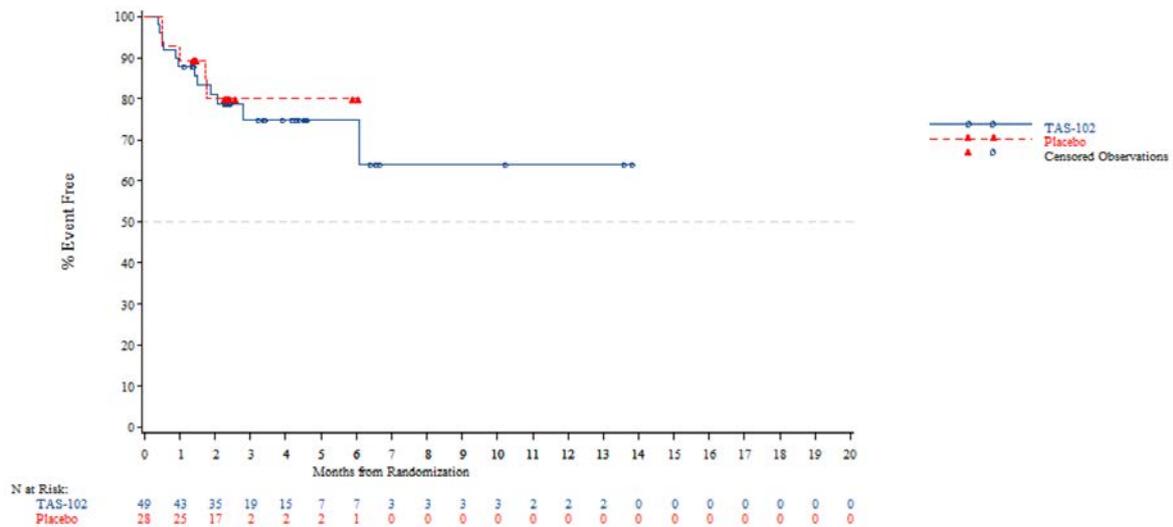


Abbildung 39: Kaplan-Meier-Kurven zu Myelosuppression (operationalisiert als Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3), Alter < 65 Jahre (Studie TERRA, Datenschnitt 22.12.2015, mit Ereignissen, die auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind)

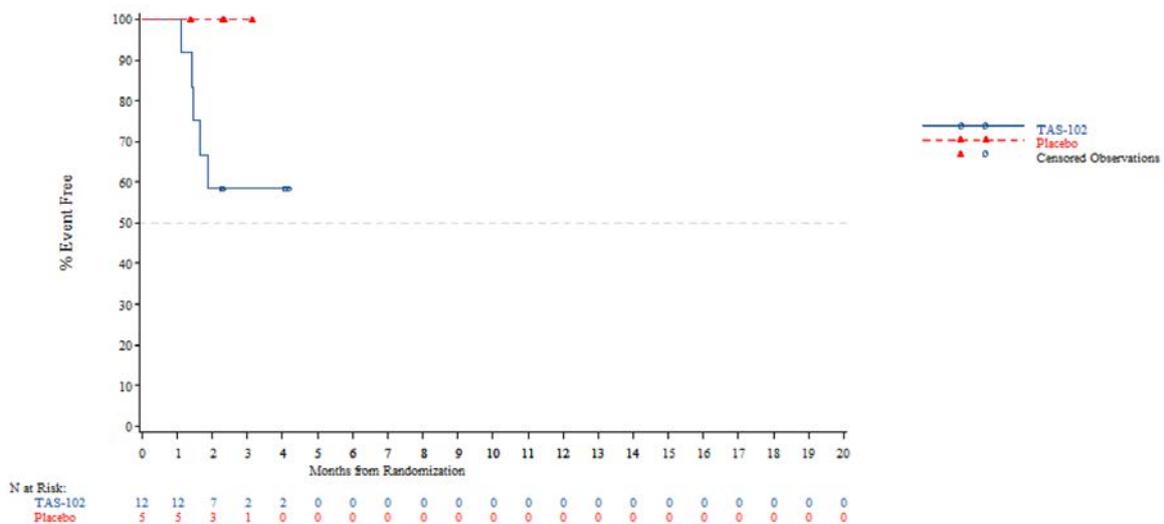


Abbildung 40: Kaplan-Meier-Kurven zu Myelosuppression (operationalisiert als Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3), Alter ≥ 65 Jahre (Studie TERRA, Datenschnitt 22.12.2015, mit Ereignissen, die auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind)

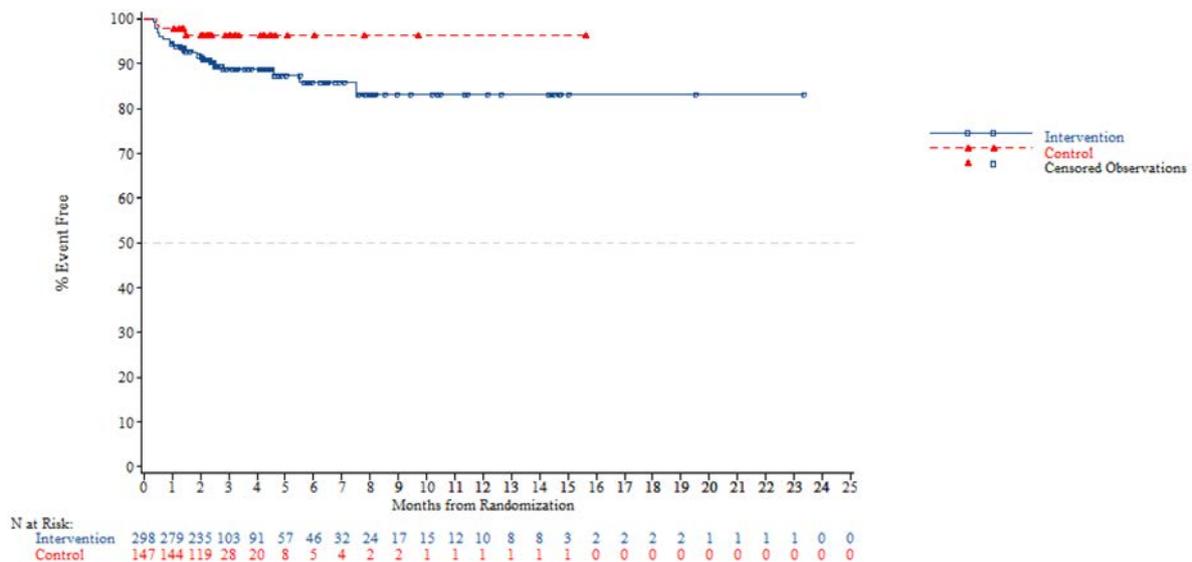


Abbildung 41: Kaplan-Meier-Kurven zu Anämie (PT, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3) – Manifestation der Myelosuppression – Alter < 65 Jahre (Studie RECURSE, Datenschnitt 08.10.2014, mit Ereignissen, die auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind)

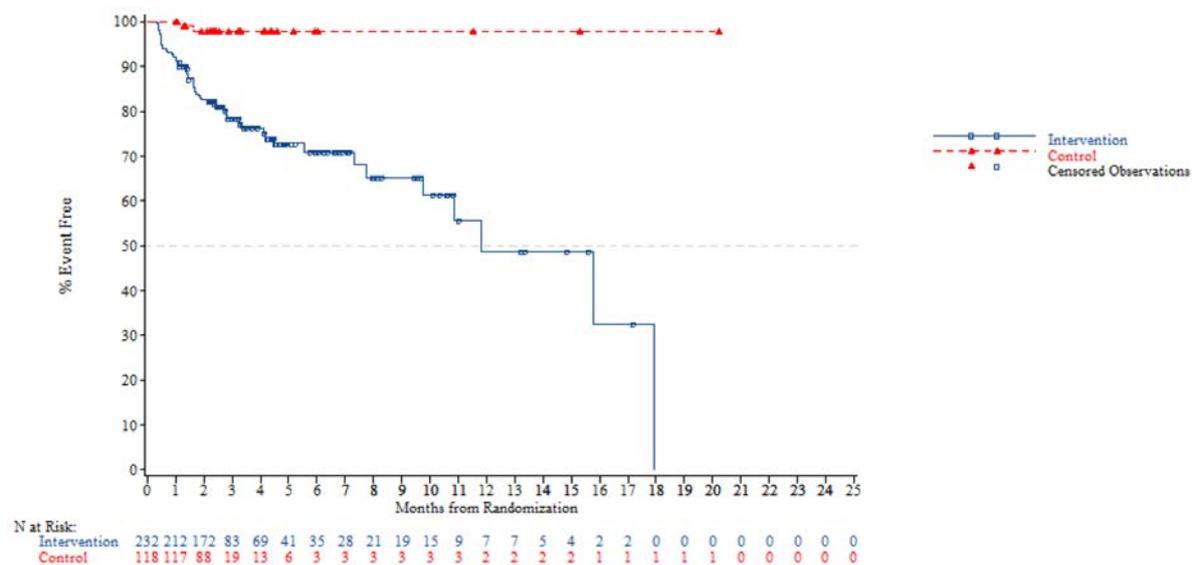


Abbildung 42: Kaplan-Meier-Kurven zu Anämie (PT, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3) – Manifestation der Myelosuppression – Alter ≥ 65 Jahre (Studie RECURSE, Datenschnitt 08.10.2014, mit Ereignissen, die auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind)

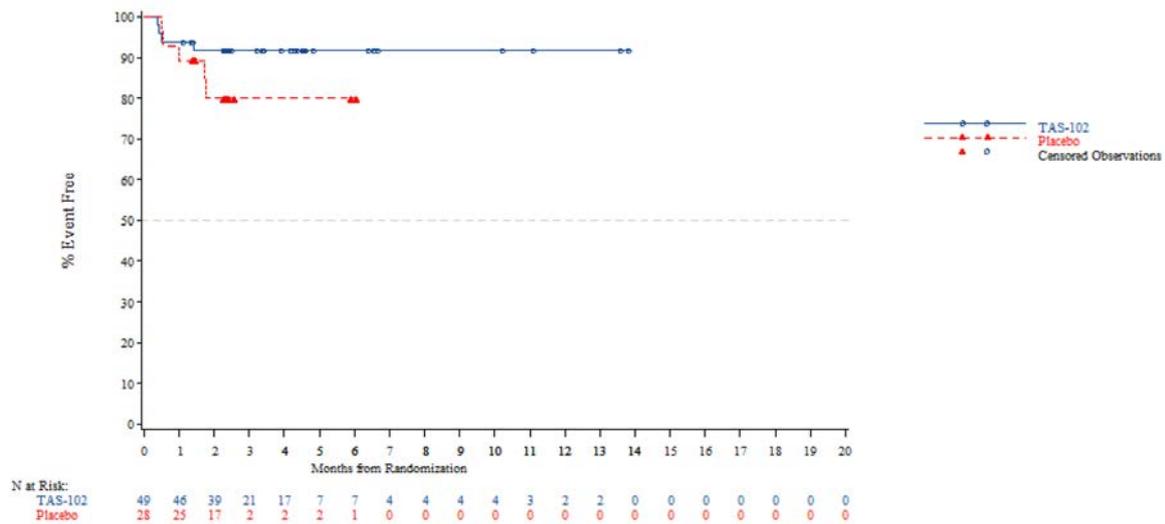


Abbildung 43: Kaplan-Meier-Kurven zu Anämie (PT, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3) – Manifestation der Myelosuppression – Alter < 65 Jahre (Studie TERRA, Datenschnitt 22.12.2015, mit Ereignissen, die auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind)

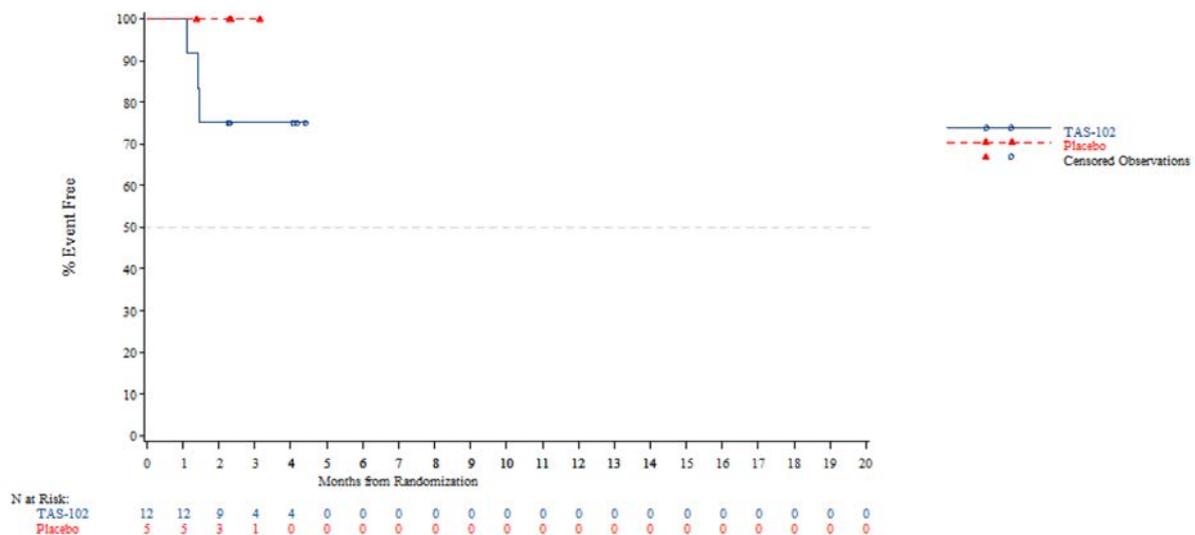


Abbildung 44: Kaplan-Meier-Kurven zu Anämie (PT, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3) – Manifestation der Myelosuppression – Alter ≥ 65 Jahre (Studie TERRA, Datenschnitt 22.12.2015, mit Ereignissen, die auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind)

C.3.2 – Forest Plots

Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC

Gesamtüberleben

Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz (zur Darstellung der Gewichte)

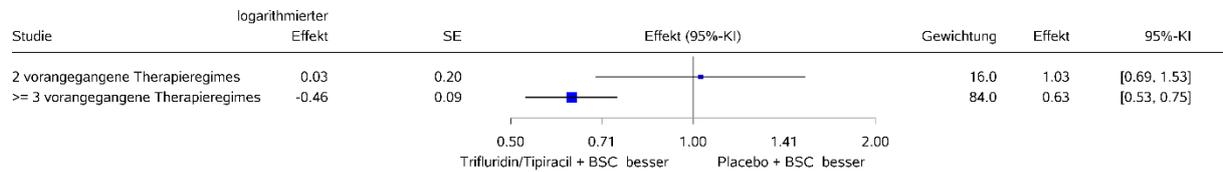


Abbildung 45: Subgruppenanalyse des Gesamtüberlebens nach Anzahl vorangegangener Therapieregimes (2 vs. ≥ 3) (Studie RECURSE, Datenschnitt 08.10.2014)

**Anhang D – Studien-, Interventions- und Patientencharakteristika in der Studie
 TALLISUR**

Tabelle 32: Studienpool des pU – Non-RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. BSC

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^c (ja / nein [Zitat])
IC4-95005-183-DEU (TALLISUR ^d)	nein	ja	nein	nein ^e	ja [18]	nein

a. Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
 b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.
 c. Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.
 d. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
 e. Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU.
 pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 33: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studie – Non-RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. BSC

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
TALLISUR	Non-RCT, offen, parallel	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit progredientem mKRK im UICC Stadium IV, mit verfügbaren Therapien vorbehandelt ^b oder verfügbare Therapie nicht geeignet	Trifluridin/Tipiracil + BSC (N = 185) BSC (N = 9)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: k. A. ▪ Behandlung bis zum Eintreten eines Abbruchkriteriums^c ▪ Beobachtung: bis zum Studienende (d. h. ≥ 1 Jahr nach der 1. Medikation im Interventionsarm oder des 1. Zyklus im Kontrollarm. 	45 Zentren in Deutschland 08/2017–laufend Datenschnitte: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 23.04.2018: Patientencharakteristika und Zahl der ausgefüllten Fragebogen ▪ 27.11.2018: primärer Endpunkt ▪ 26.08.2019: primäre und sekundäre Endpunkte ▪ finale Analyse: ausstehend 	primär: gesundheitsbezogene Lebensqualität sekundär: Gesamtüberleben, Symptomatik, UEs
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten aus den Angaben des pU im Dossier Modul 4.</p> <p>b. fluoropyrimidin-, oxaliplatin- und irinotecanbasierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen</p> <p>c. Abbruchkriterien: Krankheitsprogression, UE (irreversibel, therapiebedingt, Grad 4, klinisch relevant, nicht hämatologisch), inakzeptable Toxizität, Schwangerschaft, Rücknahme der Einwilligungserklärung, Entscheidung des Prüfarztes</p> <p>BSC: Best supportive Care; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; k. A.: keine Angabe; mKRK: metastasiertes Kolorektalkarzinom; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; UICC: Union for International Cancer Control; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor</p>						

Tabelle 34: Charakterisierung der Intervention – Non-RCT, direkter Vergleich:
Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. BSC

Studie	Intervention	Vergleich
TALLISUR	35 mg Trifluridin / 14,33 mg Tipiracil pro 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	BSC
<p>Vorbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> fluoropyrimidin-, oxaliplatin- und irinotecanbasierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen, es sei denn, eine Therapie war nicht angezeigt <p>Erlaubte Begleitbehandlung (BSC)</p> <ul style="list-style-type: none"> Hämatologische Unterstützung (z. B. Bluttransfusion, Blutprodukte, G-CSF) Antidiarrhoika auch als Prophylaxe Behandlung von Infektionen mit oralen Antibiotika Antiemetika Lokale Exzision von Basalzell- oder Plattenepithelkarzinomen der Haut, Carcinoma in situ geheilt durch eine angemessene Behandlung z. B. Gebärmutterhals-, Brust- oder Prostatakrebs Arzneimittel, die für das Wohl der Patientin bzw. des Patienten als notwendig erachtet werden und nicht die Beurteilung von Trifluridin/Tipiracil beeinträchtigen <p>Nicht erlaubte Begleitbehandlung:</p> <ul style="list-style-type: none"> Palliative Radiotherapie sowie alle medikamentösen Krebstherapien außer der erlaubten Begleitmedikation / BSC Arzneimittel, die humane Thymidinkinasesubstrate sind, z. B. Zidovudin 		
<p>BSC: Best supportive Care; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-CSF: Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor; KOF: Körperoberfläche; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor</p>		

Tabelle 35: Charakterisierung der Studienpopulation – Non-RCT, direkter Vergleich:
Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. BSC (mehreseitige Tabelle)

Studie	Trifluridin/Tipiracil + BSC	BSC
Charakteristika Kategorie		
TALLISUR	N ^a = 185	N ^a = 9
Alter [Jahre], Median [Min; Max]	67,0 [40,0; 88,0]	78,0 [54,0; 82,0]
Geschlecht [w / m], %	36,8 / 63,2	44,4 / 55,6
Abstammung, n (%)		
kaukasisch	184 (99,5)	8 (88,9)
hispanisch	1 (0,5)	0 (0,0)
andere	0 (0,0)	1 (11,1)
Region, n (%)		
Deutschland	185 (100,0)	9 (100,0)

Tabelle 35: Charakterisierung der Studienpopulation – Non-RCT, direkter Vergleich:
 Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. BSC (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristika Kategorie	Trifluridin/Tipiracil + BSC	BSC
ECOG-PS, n (%)		
0	73 (39,5)	0 (0,0)
1	92 (49,7)	4 (44,4)
2	16 (8,6)	3 (33,3)
3	0 (0,0)	1 (11,1)
unbekannt	4 (2,2)	1 (11,1)
Krankheitsdauer: Zeit seit Krebsdiagnose bis Randomisierung [Monate], Median [Min; Max]	33,6 [6,3; 188,5]	49,8 [14,6; 153,0]
RAS-Mutationsstatus, n (%)		
Wildtyp	72 (38,9)	4 (44,5)
mutiert	101 (54,6)	3 (33,3)
unbekannt	12 (6,5)	2 (22,2)
Lokalisation des Primärtumors, n (%)		
Kolon	100 (54,1)	4 (44,4)
Rektum	73 (39,5)	3 (33,3)
beide	10 (5,4)	2 (22,2)
unbekannt	2 (1,1)	0 (0,0)
Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe, n (%)		
1–2	98 (53,0)	4 (44,4)
≥ 3	86 (46,5)	4 (44,4)
unbekannt	1 (0,5)	1 (11,1)
Anzahl vorhergehender systemischer Therapien, n (%)		
0	4 (2,2)	3 (33,3)
1	25 (13,5)	1 (11,1)
2	71 (38,4)	3 (33,3)
3	53 (28,6)	0
≥ 4	32 (17,3)	2 (22,2)
Therapieabbruch, n (%)	170 (91,9)	9 (100)
Studienabbruch, n (%)	41 (22,2)	1 (11,1)
a. Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.		
BSC: Best supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; RAS: Rat Sarcoma-Protoonkogen; m: männlich; Max: Maximum; Min: Minimum; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; w: weiblich		