

## I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

### Hintergrund

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 erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.08.2023 übermittelt.

### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Trifluridin/Tipiracil in Kombination mit Bevacizumab (im Folgenden Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab) im Vergleich mit Trifluridin/Tipiracil als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom (mKRK), die zuvor bereits 2 Krebstherapien erhalten haben. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin-, Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-vaskulärer-endothelialer-Wachstumsfaktor(VEGF)-Substanzen und / oder Anti-epidermaler-Wachstumsfaktorrezeptor(EGFR)-Substanzen.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Kombinationstherapie mit Bevacizumab zur Behandlung von Erwachsenen mit mKRK <sup>b</sup> , die zuvor bereits 2 Krebstherapien erhalten haben. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin-, Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF-Substanzen und/oder Anti-EGFR-Substanzen.	Trifluridin/Tipiracil <sup>c</sup>
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass keine Indikation für eine Behandlung mit kurativer Zielsetzung besteht bzw. eine primäre oder sekundäre Resektabilität vorliegt. c. Es wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass eine antineoplastische Therapie für die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet angezeigt ist, weshalb Best-Supportive-Care nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen wurde. EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; mKRK: metastasiertes Kolorektalkarzinom; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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.

## **Studienpool und Studiendesign**

Der Studienpool für die vorliegende Bewertung besteht aus der Studie SUNLIGHT. Hierbei handelt es sich um eine offene randomisierte Studie zum Vergleich von Trifluridin/Tipiracil in Kombination mit Bevacizumab gegenüber Trifluridin/Tipiracil als Monotherapie. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit einem histologisch bestätigten inoperablen Adenokarzinom des Kolons oder des Rektums mit bekanntem *Rat Sarcoma viral oncogene homolog (RAS)*-Mutationsstatus.

Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mussten mit  $\leq 2$  Chemotherapie-Regimes zur Behandlung des fortgeschrittenen Kolorektalkarzinoms vorbehandelt worden sein und eine Progression oder Unverträglichkeit nach dem letzten Chemotherapie-Regimes gezeigt haben. Die vorherigen Therapien mussten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin-, Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und /oder bei Vorliegen eines RAS-Wildtyps Anti-EGFR-Substanzen beinhalten. Zusätzlich wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von  $\leq 1$  eingeschlossen.

Insgesamt wurden 492 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 1:1 einer Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil in Kombination mit Bevacizumab (N = 246) oder mit einer Trifluridin/Tipiracil Monotherapie (N = 246) zufällig zugeteilt.

Die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil als Monotherapie sowie in Kombination mit Bevacizumab erfolgte gemäß der Zulassung.

Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben. Patientenrelevante sekundäre Endpunkte waren Endpunkte zur Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und unerwünschten Ereignissen (UEs).

Für die Studie SUNLIGHT wurden 2 Datenschnitte durchgeführt. Ein Datenschnitt für die klinischen Daten (außer für das Gesamtüberleben) fand am 05.07.2022 statt. Für das Gesamtüberleben war ein Datenschnitt nach 331 Todesfällen geplant und wurde am 19.07.2022 durchgeführt. Nach Angaben des pU beziehen sich die in Modul 4 A dargestellten Ergebnisse zu allen relevanten Endpunkten auf den Datenschnitt vom 19.07.2022.

## **Verzerrungspotenzial**

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie SUNLIGHT als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse des Endpunkts Gesamtüberleben als niedrig eingestuft.

Für die patientenberichteten Endpunkte der Symptomatik (European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core-30 [EORTC QLQ-C30]), des Gesundheitszustands (visuelle Analogskale [VAS] des EQ-5D) sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30) ergibt sich ein hohes Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aus dem offenen Studiendesign. Zudem liegen aufgrund der an die Behandlungsdauer geknüpften Beobachtungsdauer und eines möglichen Zusammenhangs zwischen Endpunkt und Therapieabbruchgrund unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vor.

Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen liegen keine geeigneten Daten vor (siehe Abschnitt weiter unten), daher entfällt die Einschätzung zum Verzerrungspotenzial für Ergebnisse dieser Endpunkte.

## **Ergebnisse**

### ***Mortalität***

#### *Gesamtüberleben*

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab im Vergleich zu Trifluridin/Tipiracil. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab im Vergleich zu Trifluridin/Tipiracil.

### ***Morbidität***

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

#### *Fatigue, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung, Diarrhö*

Für die Endpunkte Fatigue, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Verstopfung und Diarrhö zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab im Vergleich zu Trifluridin/Tipiracil, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### *Übelkeit und Erbrechen*

Für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Für Frauen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab im Vergleich zu Trifluridin/Tipiracil, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für Männer zeigt sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab im Vergleich zu Trifluridin/Tipiracil.

### *Schmerzen*

Für den Endpunkt Schmerzen zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Für Frauen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab im Vergleich zu Trifluridin/Tipiracil, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für Männer zeigt sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab. Dieser Unterschied ist jedoch nicht mehr als geringfügig. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab im Vergleich zu Trifluridin/Tipiracil, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

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

Für den Endpunkt Gesundheitszustand zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht. Für Frauen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab im Vergleich zu Trifluridin/Tipiracil, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Für Männer zeigt sich hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab im Vergleich zu Trifluridin/Tipiracil.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

#### **EORTC QLQ-C30**

*Globaler Gesundheitsstatus, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion*

Für die Endpunkte globaler Gesundheitsstatus, Rollenfunktion, emotionale Funktion, kognitive Funktion und soziale Funktion zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab im Vergleich zu Trifluridin/Tipiracil, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

#### *Körperliche Funktion*

Für den Endpunkt körperliche Funktion zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab im Vergleich zu Trifluridin/Tipiracil.

### **Nebenwirkungen**

*SUEs, schwere UEs, Abbruch wegen UEs und spezifische UEs (Myelosuppression, gastrointestinale Toxizität, Blutung)*

Aufgrund unklarer Angaben zur Erhebung der UEs (Dauer der Nachbeobachtung sowie potenzielle Inkonsistenz zwischen den Angaben in Modul 4 A und den Studienunterlagen bezogen auf die Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse in den UE-Gesamtraten) sind die vom pU vorgelegten Daten für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab im Vergleich zu Trifluridin/Tipiracil, ein Zusatznutzen ist damit jeweils nicht belegt.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

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

In der Gesamtschau zeigen sich für Erwachsene mit mKRK, die zuvor bereits 2 Krebstherapien erhalten haben, ausschließlich positive Effekte von Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab im Vergleich zu Trifluridin/Tipiracil. Für das Gesamtüberleben ergibt sich ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. In der Kategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt sich für die körperliche Funktion ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Darüber hinaus zeigt sich für Männer ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen und ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für den Endpunkt Gesundheitszustand. Die Ergebnisse zu Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen sind für die vorliegende Nutzenbewertung aufgrund unklarer Angaben zur Erhebung (Dauer der Nachbeobachtung sowie potenzielle Inkonsistenz zwischen den Angaben in Modul 4 A und den Studienunterlagen bezogen auf die Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse in den UE-Gesamtraten) nicht geeignet. Aufgrund des erheblichen Ausmaßes des Zusatznutzens für den Endpunkt Gesamtüberleben wird nicht davon ausgegangen, dass die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen diesen Effekt vollständig infrage stellen würden. Eine Quantifizierung des Zusatznutzens ist aufgrund fehlender Eignung der vorliegenden Daten zu UEs jedoch nicht möglich. In der vorliegenden Situation wird dennoch davon ausgegangen, dass das Ausmaß des Zusatznutzens mindestens beträchtlich ist.

Zusammenfassend gibt es für erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mKRK, die zuvor bereits 2 Krebstherapien erhalten haben, einen Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren, mindestens beträchtlichen Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Trifluridin/Tipiracil.

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

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Kombinationstherapie mit Bevacizumab zur Behandlung von Erwachsenen mit mKRK <sup>b</sup> , die zuvor bereits 2 Krebstherapien erhalten haben. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin-, Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF-Substanzen und/oder Anti-EGFR-Substanzen.	Trifluridin/Tipiracil <sup>c</sup>	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen <sup>d, e</sup>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Es wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass keine Indikation für eine Behandlung mit kurativer Zielsetzung besteht bzw. eine primäre oder sekundäre Resektabilität vorliegt.</p> <p>c. Es wird gemäß G-BA davon ausgegangen, dass eine antineoplastische Therapie für die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet angezeigt ist, weshalb Best-Supportive-Care nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen wurde.</p> <p>d. In der Studie SUNLIGHT wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Des Weiteren war die Studie SUNLIGHT beschränkt auf Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS <math>\geq 2</math> bzw. mit anderen Tumortypen übertragen werden können.</p> <p>e. In der vorliegenden Situation wird davon ausgegangen, dass das Ausmaß des Zusatznutzens mindestens beträchtlich ist.</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; mKRK: metastasiertes Kolorektalkarzinom; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.