

# Trifluridin/Tipiracil (Kolorektalkarzinom; Kombination mit Bevacizumab)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the middle of the bar.

**DOSSIERBEWERTUNG**

Projekt: A23-85

Version: 1.0

Stand: 13.11.2023

IQWiG-Berichte – Nr. 1673

DOI: 10.60584/A23-85

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## Thema

Trifluridin/Tipiracil (Kolorektalkarzinom; Kombination mit Bevacizumab) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

## Datum des Auftrags

15.08.2023

## Interne Projektnummer

A23-85

## DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A23-85>

## 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](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Zitiervorschlag**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Trifluridin/Tipiracil (Kolorektalkarzinom; Kombination mit Bevacizumab); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A23-85>.

### **Schlagwörter**

Trifluridin, Tipiracil, Bevacizumab, Kolorektale Tumoren, Nutzenbewertung, NCT04737187

### **Keywords**

Trifluridine, Tipiracil, Bevacizumab, Colorectal Neoplasms, Benefit Assessment, NCT04737187

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Ingo Schmidt-Wolf, Universitätsklinikum Bonn

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

### **Beteiligung von Betroffenen**

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Bent Müller
- Benjamin Becker
- Simone Heß
- Petra Kohlepp
- Regine Potthast
- Felix Schwarz
- Volker Vervölgyi
- Pamela Wronski

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>1</b>	<b>Hintergrund..... 1</b>
<b>1.1</b>	<b>Zugelassenes Anwendungsgebiet ..... 1</b>
<b>1.2</b>	<b>Verlauf des Projekts ..... 1</b>
<b>1.3</b>	<b>Verfahren der frühen Nutzenbewertung ..... 2</b>
<b>1.4</b>	<b>Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2</b>
<b>2</b>	<b>Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) ..... 4</b>
<b>Teil I:</b>	<b>Nutzenbewertung ..... I.1</b>
<b>Teil II:</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1</b>

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet**

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

Trifluridin/Tipiracil wird angewendet in Kombination mit Bevacizumab zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (KRK), die zuvor bereits 2 Krebstherapien erhalten haben. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und / oder Anti-EGFR-Substanzen.

### **1.2 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 (in Kombination mit Bevacizumab) 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.

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

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

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

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

entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

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.

### 1.3 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](http://www.g-ba.de)).

### 1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Teil I – Nutzenbewertung</b>	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
<b>Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]).

Kommentare zum Dossier und 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 Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.



## 2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

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

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Schmidt-Wolf, Ingo	ja	nein	nein	nein	ja	nein	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

## Teil I: Nutzenbewertung

# I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis .....	I.3
I Abbildungsverzeichnis .....	I.5
I Abkürzungsverzeichnis .....	I.7
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung .....	I.8
I 2 Fragestellung.....	I.14
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool .....	I.15
I 3.1 Eingeschlossene Studien .....	I.16
I 3.2 Studiencharakteristika .....	I.16
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....	I.31
I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte .....	I.31
I 4.2 Verzerrungspotenzial .....	I.34
I 4.3 Ergebnisse .....	I.36
I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren.....	I.41
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.46
I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....	I.46
I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen .....	I.49
I 6 Literatur .....	I.52
I Anhang A Suchstrategien.....	I.54
I Anhang B Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zu Nebenwirkungen .....	I.55
I Anhang C Kaplan-Meier-Kurven.....	I.62
I Anhang C.1 Mortalität.....	I.62
I Anhang C.2 Morbidität.....	I.62
I Anhang C.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität .....	I.67
I Anhang C.4 Kaplan-Meier-Kurven nach Subgruppen .....	I.70
I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	I.73

## I Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab .....	I.8
Tabelle 3: Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	I.13
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab .....	I.14
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab vs. Trifluridin/Tipiracil .....	I.16
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab vs. Trifluridin/Tipiracil .....	I.17
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab vs. Trifluridin/Tipiracil .....	I.19
Tabelle 8: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab vs. Trifluridin/Tipiracil .....	I.21
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab vs. Trifluridin/Tipiracil .....	I.22
Tabelle 10: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab vs. Trifluridin/Tipiracil .....	I.25
Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien ( $\geq 1\%$ der Patientinnen und Patienten in $\geq 1$ Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab vs. Trifluridin/Tipiracil) .....	I.27
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab vs. Trifluridin/Tipiracil.....	I.29
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab vs. Trifluridin/Tipiracil .....	I.32
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab vs. Trifluridin/Tipiracil .....	I.35
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab vs. Trifluridin/Tipiracil).....	I.37
Tabelle 16: Subgruppen (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab vs. Trifluridin/Tipiracil) .....	I.43
Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab vs. Trifluridin/Tipiracil .....	I.47
Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab im Vergleich zu Trifluridin/Tipiracil .....	I.50
Tabelle 19: Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	I.51

Tabelle 20: Ergänzend dargestellte Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab vs. Trifluridin/Tipiracil) .....	I.55
Tabelle 21: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab vs. Trifluridin/Tipiracil .....	I.57
Tabelle 22: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab vs. Trifluridin/Tipiracil .....	I.59
Tabelle 23: Häufige schwere UEs (CTCAE $\geq$ 3) – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab vs. Trifluridin/Tipiracil .....	I.60
Tabelle 24: Abbruch wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab vs. Trifluridin/Tipiracil .....	I.61

## I **Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesamtüberleben .....	I.62
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) .....	I.62
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte).....	I.63
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) .....	I.63
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) .....	I.64
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) .....	I.64
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) .....	I.65
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) .....	I.65
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) .....	I.66
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 15$ Punkte) .....	I.66
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte) .....	I.67
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte).....	I.67
Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte).....	I.68
Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte).....	I.68
Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte).....	I.69
Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte).....	I.69
Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen der Subgruppe Frauen (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte).....	I.70
Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen der Subgruppe Männer (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um $\geq 10$ Punkte).....	I.70



Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Schmerzen der Subgruppe Frauen  
(EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte) ..... I.71

Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Schmerzen der Subgruppe Männer  
(EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte) ..... I.71

Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesundheitszustand der Subgruppe Männer (EQ-  
5D VAS, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte) ..... I.72

**I Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
BRAF	Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EGFR	epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung
mKRK	metastasiertes Kolorektalkarzinom
MSI	Mikrosatelliteninstabilität
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire – Core 30
RAS	Rat Sarcoma viral oncogene homolog
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala
VEGF	vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor

## 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 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-Regime 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.



## I 2 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 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: 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. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

### I 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 22.06.2023)
- bibliografische Recherche zu Trifluridin/Tipiracil (letzte Suche am 26.06.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Trifluridin/Tipiracil (letzte Suche am 26.06.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Trifluridin/Tipiracil (letzte Suche am 26.06.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Trifluridin/Tipiracil (letzte Suche am 22.08.2023),  
Suchstrategien siehe I Anhang A

Durch die Überprüfung des Studienpools wurde neben der vom pU herangezogenen und in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Studie CL3-95005-007 (SUNLIGHT) zusätzlich die Studie IIT-95005-006-DNK [2] als potenziell relevante Studie identifiziert.

#### **Studie IIT-95005-006-DNK**

Die Studie IIT-95005-006-DNK ist eine Investigator-initiierte Studie, die nach Angaben in Modul 4 A vom pU unterstützt wurde. Der pU identifiziert die Studie IIT-95005-006-DNK, schließt diese jedoch aus dem Studienpool aus. Er begründet dies damit, dass das Einschlusskriterium „Population“ nicht erfüllt sei. Den konkreten Grund nennt der pU dabei nicht.

Die Einschlusskriterien der Studie IIT-95005-006-DNK entsprechen weitgehend denen der Studie SUNLIGHT, die der pU für die Nutzenbewertung einschließt. In die Studie IIT-95005-006-DNK wurden Erwachsene mit mKRK eingeschlossen, bei denen eine vorherige Therapie mit Fluoropyrimidin-, Irinotecan-, Oxaliplatin-basierten Chemotherapien, Cetuximab oder Panitumumab (nur bei Vorliegen des Rat Sarcoma viral oncogene homolog [RAS]-Wildtyps) versagt hatte oder die diese nicht vertrugen. Die Patientinnen und Patienten wurden einer Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil in Kombination mit Bevacizumab (N = 46) oder einer Trifluridin/Tipiracil Monotherapie (N = 47) zufällig zugeteilt. Gemäß den Einschlusskriterien der Studie IIT-95005-006-DNK gab es keine Einschränkungen in Bezug auf die Anzahl der Vortherapien im metastasierten Stadium.

Aus der Studie IIT-95005-006-DNK sind zumindest die Ergebnisse der Patientinnen und Patienten, die 2 vorangegangene Krebstherapien im metastasierten Stadium des Kolorektalkarzinoms erhalten haben, für die vorliegende Nutzenbewertung potenziell relevant. Informationen, wie viele der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten 2 vorangegangene Krebstherapien im metastasierten Stadium erhalten haben, liegen nicht vor. Die Studie ist allerdings selbst bei Betrachtung der Gesamtpopulation (93 Patientinnen und Patienten) weniger als ein Fünftel so groß (< 20 %) wie die Studienpopulation der Studie SUNLIGHT (N = 492). Es wird somit davon ausgegangen, dass der Einfluss auf die Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung gering ist.

Der pU schließt die Studie IIT-95005-006-DNK in Gänze aus. Dabei ist anzumerken, dass gemäß den Angaben in Modul 5 des Dossiers der pU zwar Einsicht in das Studienprotokoll und den Studienbericht (zur Gesamtpopulation) hat, weitere Daten oder Dokumente zur Studie dem pU jedoch nicht zur Verfügung gestellt werden. Gemäß diesen Angaben ist es dem pU nicht möglich, Ergebnisse einer potenziell relevanten Teilpopulation dieser Studie separat darzustellen.

### I 3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

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

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie <sup>a</sup> (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge <sup>b</sup> (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
Studie CL3-95005-007 (SUNLIGHT) <sup>c</sup>	ja	ja	nein	ja [3]	ja [4,5]	ja [6,7]
a. Studie, für die der pU Sponsor war b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse c. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

### I 3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab vs. Trifluridin/Tipiracil (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>
SUNLIGHT	RCT, offen, parallel	erwachsene Patientinnen und Patienten mit KRK (ECOG-PS ≤ 1) mit ≤ 2 vorhergehenden Chemotherapie-Regimes <sup>b</sup> zur Behandlung des fortgeschrittenen KRK mit <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tumorprogression nach der letzten Behandlung oder</li> <li>▪ Unverträglichkeit gegenüber der letzten Behandlung</li> </ul>	Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab (N = 246) Trifluridin/Tipiracil (N = 246)	Screening: ≤ 28 Tage  Behandlung: bis Krankheitsprogression, nicht akzeptabler Toxizität, Protokollverletzung, Rücknahme der Einwilligungserklärung, Therapieabbruch nach Entscheidung des Prüfarztes, Schwangerschaft oder Studienende  Beobachtung <sup>c</sup> : endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod oder Studienende <sup>d</sup>	99 Zentren in Belgien, Brasilien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Italien, Österreich, Polen, Russland, Spanien, Ukraine, Ungarn, USA  11/2020 bis 09/2023  Datenschnitt vom 05.07.2022: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ klinische Daten außer Gesamtüberleben</li> </ul> Datenschnitt vom 19.07.2022: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Gesamtüberleben</li> </ul>	primär: Gesamtüberleben sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, 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. Die vorherigen Therapien mussten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin-, Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und / oder Anti-EGFR-Substanzen bei Vorliegen des RAS-Wildtyp des Kolorektalkarzinoms beinhalten.</p> <p>c. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 8 beschrieben.</p> <p>d. Das Studienende ist 19 Monate nach der 1. Einnahme der Studienmedikation der letzten randomisierten Patientin / des letzten randomisierten Patienten geplant und definiert als das Datum der letzten Nachuntersuchung der letzten Patientin / des letzten Patienten oder das Datum des letzten Kontaktversuchs, wenn die Patientin / der Patient als "lost to follow-up" erklärt wurde.</p>						

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab vs. Trifluridin/Tipiracil (mehrseitige Tabelle)

<b>Studie</b>	<b>Studiendesign</b>	<b>Population</b>	<b>Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)</b>	<b>Studiendauer</b>	<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte<sup>a</sup></b>
ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; KRK: Kolorektalkarzinom; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RAS: Rat Sarcoma viral oncogene homolog; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab vs. Trifluridin/Tipiracil

Studie	Intervention	Vergleich
SUNLIGHT	35 mg Trifluridin / 14,33 mg Tipiracil pro m <sup>2</sup> KOF oral, 2-mal täglich an den Tagen 1–5 und 8–12 jedes 28-Tage-Zyklus + 5 mg / kg Bevacizumab, i. v., an den Tagen 1 und 15 jedes 28-Tage-Zyklus	35 mg Trifluridin / 14,33 mg Tipiracil pro m <sup>2</sup> KOF oral, 2-mal täglich an den Tagen 1–5 und 8–12 jedes 28-Tage-Zyklus
<p><b>Dosisanpassung</b> Dosisreduktion / -unterbrechung gemäß Fachinformation</p> <p><b>Vorbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ ≤ 2 vorangegangene Chemotherapie-Regimes zur Behandlung eines mKRK mit folgenden Wirkstoffen: <ul style="list-style-type: none"> <li>▫ Fluoropyrimidin, Irinotecan, Oxaliplatin, einen monoklonalen Anti-VEGF-Antikörper und / oder einen monoklonalen Anti-EGFR-Antikörper (bei Vorliegen des RAS-Wildtyps)</li> </ul> </li> <li>▪ eine adjuvante / neoadjuvante Chemotherapie konnte als Therapieregime bei mKRK mitgezählt werden, falls während der Therapie oder innerhalb von sechs Monaten nach ihrem Ende ein Rezidiv auftrat</li> </ul> <p><b>Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Prüfpräparate oder andere Antikrebstherapie zur Behandlung des mKRK innerhalb von 4 Wochen vor Randomisierung und während der Studie</li> <li>▪ systemische Immunsuppressiva (außer Steroide zur Prophylaxe oder in einer dauerhaft niedrigen Dosierung [entspricht 20 mg Prednison-Äquivalent / Tag]) oder kurzzeitige Gabe von Steroiden in einer höheren Tagesdosis als gemäß Protokoll für die Akutversorgung zulässig</li> <li>▪ Strahlentherapie innerhalb 4 Wochen vor Randomisierung<sup>a</sup></li> </ul>		
<p>a. Kurzzeittherapie zur Symptomlinderung vor Randomisierung und palliative Strahlentherapie während der Studie waren erlaubt</p> <p>EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; i. v.: intravenös; KOF: Körperoberfläche; mKRK: metastasiertes Kolorektalkarzinom; RAS: Rat Sarcoma viral oncogene homolog; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor</p>		

## Studiendesign

Bei der Studie SUNLIGHT 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 RAS-Mutationsstatus.

Die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mussten mit ≤ 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. Adjuvante und neoadjuvante Chemotherapien konnten als ein Regime gezählt werden, wenn die Patientinnen und Patienten innerhalb von 6 Monaten nach der adjuvanten / neoadjuvanten Chemotherapie einen Rückfall erlitten hatten. Eine Darstellung der Vorbehandlungen der Studienpopulation ist in Tabelle 9 zu finden.

Die Patientinnen und Patienten sollten zu Studienbeginn einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von  $\leq 1$  aufweisen, weshalb sich aus der Studie SUNLIGHT keine Aussagen zu Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS  $\geq 2$  ableiten lassen.

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. Stratifizierungsfaktoren waren der RAS-Mutationsstatus (Wildtyp vs. Mutation), die Zeit seit der Diagnose der 1. Metastase (< 18 Monate vs.  $\geq 18$  Monate) sowie die geografische Region (Nordamerika vs. Europäische Union vs. Rest der Welt).

Die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil als Monotherapie sowie in Kombination mit Bevacizumab erfolgte gemäß der Zulassung [8,9].

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

### **Datenschnitte**

Für die Studie SUNLIGHT war eine Auswertung nach 331 Todesereignissen geplant. Im Studienbericht finden sich Ergebnisse für die klinischen Daten (außer Gesamtüberleben) zum 05.07.2022 und für das Gesamtüberleben zum 19.07.2022.

Der pU legt in Modul 4 A dar, dass der 19.07.2022 der für die Nutzenbewertung maßgebliche Datenschnitt ist und stellt für alle Endpunkte der Studie Ergebnisse zu diesem Datenschnitt dar. Für die klinischen Endpunkte (außer Gesamtüberleben) liegen im Studienbericht nur Auswertungen zum 05.07.2022 vor. Es ist unklar, ob der pU speziell für die Nutzenbewertung zusätzliche Auswertungen zu den klinischen Endpunkten (außer Gesamtüberleben) zum 19.07.2022 durchgeführt hat. Dies bleibt für die vorliegende Nutzenbewertung ohne Konsequenz.

### **Geplante Dauer der Nachbeobachtung**

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

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

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
<b>SUNLIGHT</b>	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Studienende
Morbidität	
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	bis 4 Wochen nach Abbruch der Behandlung und vor Gabe einer Folgetherapie oder bis zum Zeitpunkt der primären Analyse
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)	bis 4 Wochen nach Abbruch der Behandlung und vor Gabe einer Folgetherapie oder bis zum Zeitpunkt der primären Analyse
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis 30 Tage nach Abbruch der Behandlung <sup>a</sup>
a. SUEs, die in Zusammenhang mit der Medikation (Studienmedikation, Nicht-Studienmedikation, experimentelle Medikation) standen, konnten bis Studienende nachbeobachtet werden	
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala	

Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen sind systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 4 Wochen für Endpunkte der Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität bzw. 30 Tage für Nebenwirkungen) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage 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.

### Studienpopulation

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



Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab vs. Trifluridin/Tipiracil (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab N <sup>a</sup> = 246	Trifluridin/Tipiracil N <sup>a</sup> = 246
<b>SUNLIGHT</b>		
Alter [Jahre], MW (SD)	61 (11)	62 (11)
Geschlecht [w / m], %	50 / 50	46 / 54
Geografische Region; n (%)		
Nordamerika	8 (3)	8 (3)
Europäische Union	158 (64)	157 (64)
Rest der Welt	80 (33)	81 (33)
Primärdiagnose (Adenokarzinom), n (%)		
Kolon	180 (73)	181 (74)
Rektum	66 (27)	65 (26)
Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe, n (%)		
1–2	152 (62)	141 (57)
≥ 3	94 (38)	105 (43)
Metastasenlokalisation, n (%)		
Leber	194 (79)	188 (76)
Lunge	157 (64)	154 (63)
Lymphknoten	95 (39)	101 (41)
Peritoneum	60 (24)	60 (24)
Weichteilgewebe	9 (4)	9 (4)
Knochen	22 (9)	30 (12)
Gehirn	2 (< 1)	0 (0)
Haut	0 (0)	1 (< 1)
Andere	31 (13)	38 (15)
ECOG-PS, n (%)		
0	119 (48)	106 (43)
1	127 (52)	139 (57)
2	0 (0)	1 (< 1)
RAS-Status, n (%)		
mutiert <sup>b</sup>	174 (71)	173 (70)
Wildtyp <sup>b</sup>	71 (29)	71 (29)
nicht bewertbar <sup>b</sup>	1 (< 1)	2 (< 1)
Kreatinin-Clearance (ml/min), n (%)		
< 60 ml/min <sup>c</sup>	30 (12)	28 (11)
≥ 60 ml/min <sup>c</sup>	215 (88)	218 (89)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab vs. Trifluridin/Tipiracil (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab N <sup>a</sup> = 246	Trifluridin/Tipiracil N <sup>a</sup> = 246
Anzahl an medikamentösen Vorbehandlungen für die metastasierende Erkrankung <sup>d</sup> n (%)		
1	11 (4)	15 (6)
2	229 (93)	224 (91)
≥ 3	6 (2)	7 (3)
Vortherapien für die metastasierte Erkrankung <sup>d</sup>		
Fluoropyrimidin	246 (100)	246 (100)
Irinotecan	246 (100)	245 (100)
Oxaliplatin	241 (98)	243 (99)
Anti-VEGF monoklonaler Antikörper	178 (72)	176 (72)
Anti-EGFR monoklonaler Antikörper	67 (27 <sup>e</sup> )	66 (27 <sup>e</sup> )
Therapieabbruch, n (%) <sup>f</sup>	214 (87)	242 (98)
Studienabbruch, n (%) <sup>g</sup>	145 (59)	169 (69)
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet.</p> <p>b. Der RAS-Test wurde bei sämtlichen Patientinnen und Patienten beider Behandlungsarme durchgeführt.</p> <p>c. Prozentangaben beziehen sich im Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab-Arm auf n = 245 Patientinnen und Patienten und im Trifluridin/Tipiracil-Arm auf n = 246 Patientinnen und Patienten.</p> <p>d. vorangegangene medikamentöse Behandlung, die im Rahmen eines palliativen Settings oder im Rahmen eines adjuvanten / neoadjuvanten Settings durchgeführt wurde und bei der während oder innerhalb von 6 Monaten nach Abschluss der medikamentösen Behandlung eine Progression auftrat</p> <p>e. eigene Berechnung</p> <p>f. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm waren: Krankheitsprogression (78 % vs. 89 %) und UE (7 % vs. 7 %)</p> <p>g. Der häufigste Grund für den Studienabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm war: Tod (58 % vs. 67 %)</p> <p>ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; m: männlich; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RAS: Rat Sarcoma viral oncogene homolog; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor; w: weiblich</p>		

Die Patientencharakteristika sind zwischen beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Die Patientinnen und Patienten sind im Mittel ca. 62 Jahre alt, etwa die Hälfte von ihnen ist weiblich und bei ca. 29 % lag ein RAS-Wildtyp des metastasierten Kolorektalkarzinoms vor.

Es ist anzumerken, dass das zu bewertende Anwendungsgebiet ausschließlich Patientinnen und Patienten mit 2 Vortherapien im metastasierten Stadium umfasst. In der Studie SUNLIGHT gab es diese Einschränkung nicht, jedoch erhielten ca. 92 % 2 medikamentöse Vortherapien

im metastasierten Stadium. Daher bleibt diese Abweichung ohne Konsequenz für die vorliegende Nutzenbewertung.

Zudem kommt die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab gemäß Zulassung für alle Tumortypen des mKRK infrage [9]. In der Studie SUNLIGHT wurden jedoch nur Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinom eingeschlossen, welches mit über 95 % den überwiegenden Anteil der Kolorektalkarzinome in der Versorgung ausmacht [10]. Daten zu Patientinnen und Patienten mit anderen Tumortypen liegen für die vorliegende Nutzenbewertung nicht vor.

### **Behandlungs- und Beobachtungsdauer**

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

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

Studie Dauer Studienphase Endpunktkategorie	Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab N = 246	Trifluridin/Tipiracil N = 246
<b>SUNLIGHT</b>		
Behandlungsdauer [Monate]		
Median [Q1; Q3]	5,0 [2,1; 8,9]	2,1 [1,8; 4,4]
Mittelwert (SD)	6,1 (4,3)	3,4 (2,5)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben <sup>a</sup>		
Median [Min; Max]	14,2 [0,1; 18,9]	13,6 [0,6; 19,1]
Mittelwert (SD)	k. A.	k. A.
Morbidity		
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)		
Median [Min; Max]	4,8 [0,0; 17,6]	2,2 [0,0; 14,3]
Mittelwert (SD)	5,8 (4,3)	3,2 (2,6)
Symptomatik (EORTC QLQ-C30)		
Median [Min; Max]	4,8 [0,0; 17,6]	2,2 [0,0; 14,3]
Mittelwert (SD)	5,8 (4,2)	3,3 (2,6)
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)		
Median [Min; Max]	4,8 [0,0; 17,6]	2,2 [0,0; 14,3]
Mittelwert (SD)	5,8 (4,2)	3,3 (2,6)
Nebenwirkungen		
_b		
a. Mediane Nachbeobachtungsdauer berechnet nach inverser Kaplan-Meier Methode.		
b. Laut Angaben in Modul 4 A werden UEs bis 30 Tage nach Abbruch der Behandlung beobachtet (siehe auch Tabelle 8 der vorliegenden Bewertung). Die in Anhang 4-G des Moduls 4 A angegebenen Nachbeobachtungszeiten der UEs sind jedoch deutlich länger (8,7 vs. 6,8 Monate) (siehe auch nachfolgenden Fließtext).		
EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl Patientinnen und Patienten; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; VAS: visuelle Analogskala		

Die mediane Behandlungsdauer war mit 5 Monaten im Interventionsarm deutlich länger als im Vergleichsarm mit 2,1 Monaten.

Die Beobachtungszeit für das Gesamtüberleben lag im Median bei 14,2 Monaten im Interventionsarm und bei 13,6 Monaten im Vergleichsarm. Für die Endpunkte zur Morbidity, zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zu UEs waren die Beobachtungsdauern an das Behandlungsende gekoppelt und dadurch im Vergleichsarm deutlich kürzer als im Interventionsarm.

Für die UEs ist zudem anzumerken, dass die Nachbeobachtung bis zu 30 Tage nach Behandlungsende geplant war (siehe Tabelle 8). Bei einer medianen Behandlungsdauer von 5,0 vs. 2,1 Monaten im Interventionsarm vs. Vergleichsarm sind die vom pU in Modul 4 A angegebenen medianen Beobachtungsdauern von 8,7 vs. 6,8 Monaten im Interventionsarm vs. Vergleichsarm nicht plausibel.

### **Folgetherapien**

Tabelle 11 zeigt, welche Folgetherapien Patientinnen und Patienten nach Absetzen der Studienmedikation erhalten haben.

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien ( $\geq 1$  % der Patientinnen und Patienten in  $\geq 1$  Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab vs. Trifluridin/Tipiracil) (mehrseitige Tabelle)

Studie Therapeutische Hauptgruppe Pharmakologische Untergruppe Therapeutische Untergruppe Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%) <sup>a</sup>	
	Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab	Trifluridin/Tipiracil
	N = 246	N = 246
<b>SUNLIGHT</b>		
Gesamt	108 (43,9)	113 (45,9)
Antineoplastische Mittel	101 (41,1)	107 (43,5)
Antimetaboliten	69 (28,0)	67 (27,2)
Pyrimidin-Analoga	67 (27,2)	65 (26,4)
Fluorouracil	45 (18,3)	42 (17,1)
Capecitabin	20 (8,1)	28 (11,4)
Tipiracil hydrochlorid, Trifluridin	4 (1,6)	2 (0,8)
Folsäure-Analoga	2 (0,8)	3 (1,2)
Raltitrexed	2 (0,8)	3 (1,2)
Andere antineoplastische Mittel	57 (23,2)	58 (23,6)
Oxaliplatin	37 (15,0)	40 (16,3)
Monoklonale Antikörper	34 (13,8)	31 (12,6)
Bevacizumab	19 (7,7)	18 (7,3)
Cetuximab	7 (2,8)	5 (2,0)
Panitumumab	5 (2,0)	5 (2,0)
Trastuzumab	1 (0,4)	3 (1,2)
Andere antineoplastische Mittel	2 (0,8)	6 (2,4)
Aflibercept	2 (0,8)	3 (1,2)
Proteinkinase-Inhibitoren	40 (16,3)	51 (20,7)
Regorafenib	36 (14,6)	47 (19,1)
VEGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren	4 (1,6)	3 (1,2)
Fruquintinib	4 (1,6)	3 (1,2)
Pflanzliche Alkaloide und andere natürliche Mittel	38 (15,4)	26 (10,6)
TOP-1 -Inhibitoren	38 (15,4)	26 (10,6)
Irinotecan	37 (15,0)	26 (10,6)
Zytotoxische Antibiotika und verwandte Substanzen	0 (0)	6 (2,4)
Mitomycin	0 (0)	6 (2,4)
Anthracycline und verwandte Substanzen	0 (0)	3 (1,2)
Epirubicin	0 (0)	3 (1,2)

Tabelle 11: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien ( $\geq 1$  % der Patientinnen und Patienten in  $\geq 1$  Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab vs. Trifluridin/Tipiracil) (mehreseitige Tabelle)

Studie Therapeutische Hauptgruppe Pharmakologische Untergruppe Therapeutische Untergruppe Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%) <sup>a</sup>	
	Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab	Trifluridin/Tipiracil
	N = 246	N = 246
Alle anderen therapeutischen Mittel	38 (15,4)	33 (13,4)
Folinsäure	21 (8,5)	17 (6,9)
Calciumfolinat	15 (6,1)	12 (4,9)
Prüfpräparate	10 (4,1)	14 (5,7)
Neue Strahlentherapie zur Behandlung des KRK	12 (4,9)	13 (5,3)
a. Prozentangaben beziehen sich auf die Gesamtpopulation		
n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TOP-1: Topoisomerase-1; VEGFR: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktorrezeptor		

In der Studie SUNLIGHT gab es keine Einschränkungen zur Gabe von Folgetherapien. Die Anteile der als Folgetherapie eingesetzten Wirkstoffe sind zwischen den Behandlungsarmen weitgehend ausgeglichen. Insgesamt erhielten 43,9 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 45,9 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine antineoplastische Folgetherapie. Die am häufigsten eingesetzten Wirkstoffe waren Fluorouracil (18,3 % vs. 17,1 %), Oxaliplatin (15 % vs. 16,3 %), Regorafenib (14,6 % vs. 19,1 %) und Irinotecan (15 % vs. 10,6 %). Die Dritt- bzw. Viertlinientherapie soll gemäß Leitlinienempfehlung patientenindividuell erfolgen und ist abhängig von der Vortherapie, dem Therapieziel, dem Rapidly accelerated Fibrosarcoma – Isoform B (BRAF)- sowie dem RAS-Status und dem Mikrosatelliteninstabilität (MSI)-Status [10].

Es bleibt unklar, wie viele der Patientinnen und Patienten keine Folgetherapie erhalten haben, obwohl diese für sie infrage gekommen wäre. So haben insgesamt 87 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 98 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm die Therapie abgebrochen (siehe Tabelle 9), eine Folgetherapie erhalten hat nur knapp die Hälfte der Patientinnen und Patienten.

### Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 12 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab vs. Trifluridin/Tipiracil

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
SUNLIGHT	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig
RCT: randomisierte kontrollierte Studie							

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

Einschränkungen, die sich durch das offene Studiendesign ergeben, sind in Abschnitt I 4.2 beim endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial beschrieben.

### Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Der pU gibt an, dass die Studie SUNLIGHT die für die europäische Zulassung relevante Studie sei und die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten daher der in Europa bzw. Deutschland gültigen Zulassung entsprechen würden.

Weiter führt er aus, dass entgegen der Zulassung auch Patientinnen und Patienten mit nur 1 Vortherapie bzw. mit > 2 Vortherapien eingeschlossen wurden. Entsprechende Subgruppenanalysen (Anzahl an medikamentösen Vorbehandlungen für metastasierende Erkrankung [1 vs.  $\geq$  2]) zeigten nach Angaben des pU jedoch keine signifikanten Interaktionen. Der pU merkt an, dass insgesamt ca. 89 % der in die Studie SUNLIGHT eingeschlossenen Patientinnen und Patienten die Kriterien der durch die Zulassung definierten Population erfüllten. Auch eine Sensitivitätsanalyse basierend auf der zulassungskonformen Studienpopulation sei für den Endpunkt Gesamtüberleben durchgeführt worden. So sieht der pU die Übertragbarkeit der Studienergebnisse der Gesamtpopulation auf die zugelassene Patientenpopulation als insgesamt gewährleistet an.

Weiter führt der pU aus, dass das Behandlungsschema und die Dosierung in den Studien der europäischen bzw. deutschen Fachinformation entsprechen würden. Der Anteil der Frauen in der Studie SUNLIGHT würde mit 48 % weitgehend dem Frauenanteil mit Darmkrebs in Deutschland entsprechen. Das mediane Alter der Patientinnen und Patienten in der Studie würde mit 62 Jahren (Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab) bzw. 64 Jahren (Trifluridin/Tipiracil) etwas unter dem in Deutschland liegen, wo mehr als die Hälfte der Patientinnen und Patienten jenseits des 70. Lebensjahrs erkranken würden. Jedoch seien insgesamt 126 Patientinnen und



Patienten  $\geq 70$  Jahren in der Studie eingeschlossen. Da die Subgruppenanalysen für das Merkmal Alter bei keinem Endpunkt eine fazitrelevante Effektmodifikationen zeigen würde, könne davon ausgegangen werden, dass die Wirkung von Trifluridin/Tipiracil in Kombination mit Bevacizumab vom Alter unabhängig sei.

Da die meisten eingeschlossenen Patientinnen und Patienten aus der Europäischen Union stammen geht der pU von einer guten Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext aus. Subgruppenanalysen für das Merkmal der geographischen Region würden ebenfalls keine fazitrelevante Effektmodifikation zeigen.

Der pU beschreibt weiter, dass laut Einschlusskriterien der Studie SUNLIGHT nur Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS 0-1 an der Studie teilnehmen konnten. Jedoch würden Daten aus dem Härtefallprogramm zu Trifluridin/Tipiracil und der nicht-randomisierten vergleichenden Studie TALLISUR [11] zeigen, dass in der deutschen Versorgungspraxis nur wenige Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS  $\geq 2$  jenseits der Zweitlinie behandelt werden würden. Damit sei der Anteil der Patientinnen und Patienten mit ECOG-PS  $\geq 2$  in dieser Therapiesituation so niedrig, dass in Bezug auf den ECOG-PS die Daten der Studie SUNLIGHT auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar seien.

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

## I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

### I 4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
  - Gesamtüberleben
- Morbidität
  - Symptomatik, erhoben anhand des European Organisation for Research and Treatment of Cancer – Quality of Life Questionnaire Core-30 (EORTC QLQ-C30)
  - Gesundheitszustand erhoben mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - erhoben anhand des EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
  - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
  - schwere UEs (Common Terminology Criteria for Adverse Events [CTCAE] Grad  $\geq 3$ )
  - Abbruch wegen UEs
  - Myelosuppression, operationalisiert als Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (Systemorganklasse [SOC], schwere UEs)
  - gastrointestinale Toxizität, operationalisiert als Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs)
  - Blutung (bevorzugter Begriff [PT], schwere 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 heranzieht.

Tabelle 13 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

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

Studie	Endpunkte										
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs <sup>a</sup>	Abbruch wegen UEs	Myelosuppression <sup>a,b</sup>	gastrointestinale Toxizität <sup>a, c</sup>	Blutung (PT, schwere UEs) <sup>a</sup>	weitere spezifische UEs
SUNLIGHT	ja	ja	ja	ja	nein <sup>d</sup>	nein <sup>d</sup>	nein <sup>d</sup>	nein <sup>d</sup>	nein <sup>d</sup>	nein <sup>d</sup>	nein <sup>d</sup>
<p>a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad <math>\geq 3</math>.</p> <p>b. operationalisiert als Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs)</p> <p>c. operationalisiert als Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs)</p> <p>d. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe nachfolgenden Fließtext</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; 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; VAS: visuelle Analogskala</p>											

### Patientenberichtete Endpunkte zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Der pU legt in seinem Dossier für den EORTC QLQ-C30 die im Studienprotokoll präspezifizierten Auswertungen für die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte vor (Skalenspannweite 0 – 100). Die dauerhafte Verschlechterung war definiert als eine Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte, ohne dass im weiteren Studienverlauf eine Verbesserung über diesen Schwellenwert hinaus beobachtet wird. Ergänzend legt der pU Analysen zur Zeit bis zur 1. Verschlechterung vor. Analysen zur dauerhaften Verschlechterung sind inhaltlich sinnvoll, wenn die Beobachtungszeit lang genug ist, um eine dauerhafte Verschlechterung zu erreichen und wenn die Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsarmen hinreichend ähnlich sind. In der Studie SUNLIGHT sind die Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsarmen jedoch stark verschieden. Daher wird

für die vorliegende Nutzenbewertung die Analysen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte herangezogen.

Für den Gesundheitszustand erhoben mittels der VAS des EQ-5D legt der pU nicht präspezifizierte Analysen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte und ergänzend Analysen zur Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte vor. Analog zu den Auswertungen zum EORTC QLQ-C30, werden auch für die VAS des EQ-5D die Analysen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte herangezogen.

### **Nebenwirkungen**

Die vom pU vorgelegten Daten zu UEs sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet. Dies wird nachfolgend erläutert.

Für eine Bewertung der Nebenwirkungen von Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab sind Analysen erforderlich, in denen eindeutig erkrankungsbezogene Ereignisse (z. B. Progression) nicht berücksichtigt sind. Die nicht berücksichtigten Ereignisse sollten hierfür klar definiert werden.

Der pU beschreibt zu den Ergebnissen der UEs in Modul 4 A zwar, dass UEs, die nach Einschätzung der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes im Zusammenhang mit der Progression der Grunderkrankung standen, in den Auswertungen der Gesamtraten nicht berücksichtigt wurden. Weitere Angaben dazu, um welche Ereignisse es sich bei den aus den Gesamtraten herausgerechneten Ereignissen konkret handelt, macht der pU nicht.

Zudem finden sich für die im Studienbericht dargestellten Ergebnisse zu den UEs in den Studienunterlagen keine Angaben, dass Ereignisse im Zusammenhang mit der Progression der Grunderkrankung in den dargestellten Ergebnissen nicht berücksichtigt wurden. Dennoch sind die Ergebnisse der Gesamtraten für SUEs und für Abbruch wegen UEs zwischen Modul 4 A und dem Studienbericht identisch.

Lediglich für den Endpunkt der schweren UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) unterscheiden sich die Ergebnisse der Gesamtraten sowie auch die Ergebnisse auf der SOC/PT-Ebene zwischen Modul 4 (Modul 4 A) und Studienbericht. So sind nach Angaben im Studienbericht 178 (72,4 %) vs. 171 (69,5 %) schwere UEs im Interventionsarm vs. Vergleichsarm aufgetreten. In Modul 4 A sind hingegen 154 (62,6 %) vs. 156 (63,4 %) Ereignisse für die jeweiligen Behandlungsarme angegeben. Inwieweit sich dieser Unterschied allerdings allein durch das Herausrechnen von Ereignissen im Zusammenhang mit der Grunderkrankung ergibt bzw. worauf der Unterschied zwischen Angaben im Studienbericht und Modul 4 A zurückzuführen ist, ist unklar.

Zusätzlich bestehen – wie in Abschnitt I 3.2 beschrieben – Unklarheiten bezüglich der Nachbeobachtung der UEs.

Insgesamt führen diese Aspekte (potenzielle Inkonsistenz zwischen den Angaben in Modul 4 A und den Studienunterlagen bezogen auf die Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse in den UE-Gesamtraten sowie unplausible Dauer der Nachbeobachtung) dazu, dass die Relevanz der Ergebnisse zu den UEs der Studie SUNLIGHT unklar ist und diese somit nicht zur Nutzenbewertung herangezogen werden können.

Unter der Annahme, dass die in Modul 4 A dargestellten Ergebnisse herangezogen werden können, wären folgende Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen für die vorliegende Nutzenbewertung relevant:

- SUEs
- schwere UEs (CTCAE Grad  $\geq 3$ )
- Abbruch wegen UEs
- Myelosuppression, operationalisiert als Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs)
- gastrointestinale Toxizität, operationalisiert als Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs)
- Blutung (PT, schwere UEs)
- Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs)
- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs)
- Hypertonie (PT, schwere UEs)

Ergebnisse zu diesen Endpunkten sind ergänzend in I Anhang B dargestellt. Die Relevanz dieser Daten ist ohne weitere Informationen zur Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse sowie zum Erhebungszeitraum der in die Auswertung eingegangenen UEs unklar.

#### **I 4.2 Verzerrungspotenzial**

Tabelle 14 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab vs. Trifluridin/Tipiracil

Studie	Studienebene	Endpunkte										
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC QLQ-C30)	Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30)	SUEs	Schwere UEs <sup>a</sup>	Abbruch wegen UEs	Myelosuppression <sup>a,b</sup>	gastrointestinale Toxizität <sup>a, c</sup>	Blutung (PT, schwere UEs) <sup>a</sup>	weitere spezifische UEs <sup>a</sup>
SUNLIGHT	N	N	H <sup>d</sup>	H <sup>d</sup>	H <sup>d</sup>	L <sup>e</sup>	L <sup>e</sup>	L <sup>e</sup>	L <sup>e</sup>	L <sup>e</sup>	L <sup>e</sup>	L <sup>e</sup>

a. Schwere UEs sind operationalisiert als CTCAE-Grad  $\geq 3$ .  
b. operationalisiert als Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs)  
c. operationalisiert als Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs)  
d. fehlende Verblindung bei subjektiver Endpunkterhebung und unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen bei unterschiedlichen Nachbeobachtungen  
e. keine geeigneten Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1

CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; 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; VAS: visuelle Analogskala

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

Für die patientenberichteten Endpunkte der Symptomatik (EORTC QLQ-C30), des Gesundheitszustands (EQ-5D VAS) 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 I 4.1), daher entfällt die Einschätzung zum Verzerrungspotenzial für Ergebnisse dieser Endpunkte.

### **I 4.3 Ergebnisse**

Tabelle 15 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab mit Trifluridin/Tipiracil 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 I Anhang C dargestellt. Ergebnisse zu UEs, SUEs, schweren UEs und Abbrüchen wegen UEs sind ergänzend in I Anhang B dargestellt.

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab vs. Trifluridin/Tipiracil) (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab		Trifluridin/Tipiracil		Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab vs. Trifluridin/Tipiracil HR [95 %-KI]; p-Wert
	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 (%)	
<b>SUNLIGHT</b>					
<b>Mortalität</b>					
Gesamtüberleben	246	10,8 [9,4; 11,8] 148 (60,2)	246	7,5 [6,3; 8,6] 183 (74,4)	0,61 [0,49; 0,77]; < 0,001 <sup>a</sup>
<b>Morbidität</b>					
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung <sup>b</sup> )					
Fatigue	246	3,3 [2,7; 4,5] 141 (57,3)	246	2,3 [1,9; 3,0] 145 (58,9)	0,79 [0,62; 1,01]; 0,060 <sup>a</sup>
Übelkeit und Erbrechen	246	6,5 [4,7; n. b.] 109 (44,3)	246	6,9 [3,7; n. b.] 96 (39,0)	0,95 [0,72; 1,26]; 0,724 <sup>a</sup>
Schmerzen	246	4,6 [3,7; 6,0] 129 (52,4)	246	3,3 [2,8; 5,1] 123 (50,0)	0,87 [0,67; 1,12]; 0,285 <sup>a</sup>
Dyspnoe	246	n. e. [9,0; n. b.] 79 (32,1)	246	9,7 [5,8; n. b.] 82 (33,3)	0,76 [0,55; 1,04]; 0,087 <sup>a</sup>
Schlaflosigkeit	246	10,6 [8,3; n. b.] 87 (35,4)	246	8,1 [6,9; n. b.] 82 (33,3)	0,88 [0,64; 1,20]; 0,408 <sup>a</sup>
Appetitverlust	246	4,7 [3,8; 7,5] 125 (50,8)	246	4,6 [3,7; 6,9] 105 (42,7)	0,97 [0,74; 1,27]; 0,828 <sup>a</sup>
Verstopfung	246	n. e. [8,8; n. b.] 87 (35,4)	246	n. e. [10,6; n. b.] 68 (27,6)	1,13 [0,82; 1,56]; 0,459 <sup>a</sup>
Diarrhö	246	n. e. [6,5; n. b.] 91 (37,0)	246	n. e. [5,8; n. b.] 77 (31,3)	1,03 [0,75; 1,40]; 0,858 <sup>a</sup>
Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung <sup>c</sup> )	246	n. e. [8,1; n. b.] 85 (34,6)	246	7,8 [4,5; n. b.] 87 (35,4)	0,70 [0,51; 0,95]; 0,023 <sup>a</sup>



Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab vs. Trifluridin/Tipiracil) (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab		Trifluridin/Tipiracil		Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab vs. Trifluridin/Tipiracil HR [95 %-KI]; p-Wert
	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 (%)	
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>					
EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung <sup>d</sup>					
globaler Gesundheitsstatus	246	5,6 [4,2; 9,5] 120 (48,8)	246	5,5 [3,7; 6,7] 109 (44,3)	0,84 [0,64; 1,10]; 0,201 <sup>a</sup>
körperliche Funktion	246	6,9 [4,6; 11,3] 108 (43,9)	246	5,0 [3,3; 6,1] 115 (46,7)	0,73 [0,55; 0,95]; 0,020 <sup>a</sup>
Rollenfunktion	246	5,0 [3,8; 8,8] 123 (50,0)	246	4,4 [3,3; 6,5] 117 (47,6)	0,80 [0,62; 1,05]; 0,107 <sup>a</sup>
emotionale Funktion	246	n. e. [8,3; n. b.] 84 (34,1)	246	7,9 [6,9; n. b.] 83 (33,7)	0,83 [0,61; 1,14]; 0,252 <sup>a</sup>
kognitive Funktion	246	8,1 [5,5; n. b.] 101 (41,1)	246	6,9 [4,7; n. b.] 87 (35,4)	0,94 [0,70; 1,26]; 0,675 <sup>a</sup>
soziale Funktion	246	6,9 [4,8; 13,2] 107 (43,5)	246	5,8 [4,4; 9,7] 102 (41,5)	0,84 [0,63; 1,11]; 0,225 <sup>a</sup>
<b>Nebenwirkungen</b>					
UEs (ergänzend dargestellt)			keine geeigneten Daten vorhanden <sup>f</sup>		
SUEs			keine geeigneten Daten vorhanden <sup>f</sup>		
schwere UEs <sup>e</sup>			keine geeigneten Daten vorhanden <sup>f</sup>		
Abbruch wegen UEs			keine geeigneten Daten vorhanden <sup>f</sup>		
Myelosuppression, operationalisiert als Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs) <sup>e</sup>			keine geeigneten Daten vorhanden <sup>f</sup>		
gastrointestinale Toxizität, operationalisiert als Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs) <sup>e</sup>			keine geeigneten Daten vorhanden <sup>f</sup>		
Blutung (PT, schwere UEs) <sup>e</sup>			keine geeigneten Daten vorhanden <sup>f</sup>		
weitere spezifische UEs			keine geeigneten Daten vorhanden <sup>f</sup>		

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab vs. Trifluridin/Tipiracil) (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab		Trifluridin/Tipiracil		Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab vs. Trifluridin/Tipiracil HR [95 %-KI]; p-Wert
	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 (%)	
<p>a. Effekt und KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: Log-Rank-Test. Jeweils stratifiziert nach RAS-Status (mutiert vs. Wildtyp), der Zeit seit Diagnose der ersten Metastase (&lt; 18 Monate versus ≥ 18 Monate) sowie nach Region (Nordamerika vs. Europäische Union vs. Rest der Welt).</p> <p>b. Eine Zunahme des Scores EORTC-QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte im Vergleich zu Baseline wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100). Patientinnen und Patienten wurden zum Zeitpunkt des Todes zensiert.</p> <p>c. Der pU beschreibt in Modul 4 A, dass die ursprünglichen Skalenwerte für die vorliegenden Analysen transformiert wurden, so dass der niedrigste Skalenwert 0 den bestmöglichen Gesundheitszustand und der höchste Skalenwert 100 den schlechtesten Gesundheitszustand abbildet. Eine Zunahme des transformierten Scores auf der VAS um ≥ 15 Punkte im Vergleich zu Baseline wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100). Patientinnen und Patienten wurden zum Zeitpunkt des Todes zensiert.</p> <p>d. Eine Abnahme des Scores EORTC-QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte im Vergleich zu Baseline wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100). Patientinnen und Patienten wurden zum Zeitpunkt des Todes zensiert.</p> <p>e. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3</p> <p>f. zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung.</p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; RAS: Rat Sarcoma viral oncogene homolog; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>					

Auf Basis der verfügbaren Informationen kann für den Endpunkt Gesamtüberleben maximal ein Hinweis, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden. Für alle anderen Endpunkte können maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

## 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 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Allerdings liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Frauen ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab im Vergleich zu Trifluridin/Tipiracil, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Für Männer ergibt sich für den Endpunkt Übelkeit und Erbrechen hingegen ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab im Vergleich zu Trifluridin/Tipiracil (siehe Abschnitt I 4.4).

### *Schmerzen*

Für den Endpunkt Schmerzen zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Allerdings liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Frauen 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 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab im Vergleich zu Trifluridin/Tipiracil. Dieser Unterschied ist jedoch nicht mehr als geringfügig (siehe Abschnitt I 4.4). Für Männer 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 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab. Allerdings liegt eine Effektmodifikation durch das Merkmal Geschlecht vor. Für Frauen ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab im Vergleich zu Trifluridin/Tipiracil, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt. Für Männer ergibt sich für den Gesundheitszustand hingegen ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab im Vergleich zu Trifluridin/Tipiracil (siehe Abschnitt I 4.4).

## **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)***

Für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen liegen jeweils keine geeigneten Daten vor. 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.

## **I 4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren**

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind folgende Subgruppenmerkmale relevant:

- Alter (< 65 vs. ≥ 65)
- Geschlecht (weiblich vs. männlich)

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 mindestens 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.

Tabelle 16 fasst die Subgruppenergebnisse zum Vergleich von Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab mit Trifluridin/Tipiracil bei Patientinnen und Patienten mit mKRK zusammen. Kaplan-Meier-Kurven zu den dargestellten Ereigniszeitanalysen sind in I Anhang C.4 dargestellt.

Tabelle 16: Subgruppen (Morbidity) – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab vs. Trifluridin/Tipiracil (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab		Trifluridin/Tipiracil		Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab vs. Trifluridin/Tipiracil	
	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] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<b>SUNLIGHT</b>						
<b>Symptomatik (EORTC QLQ-C30, Übelkeit und Erbrechen – Zeit bis zur 1. Verschlechterung<sup>c</sup>)</b>						
Geschlecht						
Weiblich	124	3,3 [2,3; 4,7] 71 (57,3)	112	n. e. [3,7; n. b.] 41 (36,6)	1,46 [0,99; 2,17]	0,056
Männlich	122	n. e. [8,8; n. b.] 38 (31,1)	134	6,9 [3,2; n. b.] 55 (41,0)	0,54 [0,35; 0,83]	0,004
Gesamt					Interaktion <sup>d</sup> :	< 0,001
<b>Symptomatik (EORTC QLQ-C30, Schmerzen – Zeit bis zur 1. Verschlechterung<sup>c</sup>)</b>						
Geschlecht						
Weiblich	124	3,8 [2,4; 5,6] 69 (55,6)	112	4,6 [3,0; n. b.] 51 (45,5)	1,14 [0,79; 1,64]	0,499
Männlich	122	5,4 [4,2; 8,8] 60 (49,2)	134	3,0 [2,1; 4,5] 72 (53,7)	0,65 [0,46; 0,93]	0,016
Gesamt					Interaktion <sup>d</sup> :	0,048
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung<sup>e</sup>)</b>						
Geschlecht						
Weiblich	124	7,2 [4,4; n. b.] 53 (42,7)	112	7,9 [4,7; n. b.] 37 (33,0)	1,04 [0,67; 1,59]	0,873
Männlich	122	n. e. [10,2; n. b.] 32 (26,2)	134	6,9 [4,4; n. b.] 50 (37,3)	0,47 [0,30; 0,73]	< 0,001
Gesamt					Interaktion <sup>d</sup> :	0,010
a. Effekt und KI: Unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell						
b. p-Wert: Unstratifizierter Log-Rank-Test						
c. Eine Zunahme des Scores EORTC-QLQ-C30 um ≥ 10 Punkte im Vergleich zu Baseline wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100). Patientinnen und Patienten wurden zum Zeitpunkt des Todes zensiert.						
d. Interaktionstest aus Cox-Proportional-Hazards-Regressionsmodell mit Behandlung, Subgruppe und Interaktionsterm zwischen Behandlung und Subgruppe						

Tabelle 16: Subgruppen (Morbidity) – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab vs. Trifluridin/Tipiracil (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab		Trifluridin/Tipiracil		Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab vs. Trifluridin/Tipiracil	
	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] <sup>a</sup>	p-Wert <sup>b</sup>
<p>e. Der pU beschreibt in Modul 4 A, dass die ursprünglichen Skalenwerte für die vorliegenden Analysen transformiert wurden, so dass der niedrigste Skalenwert 0 den bestmöglichen Gesundheitszustand und der höchste Skalenwert 100 den schlechtesten Gesundheitszustand abbildet. Eine Zunahme des transformierten Scores um <math>\geq 15</math> Punkte im Vergleich zu Baseline wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100). Patientinnen und Patienten wurden zum Zeitpunkt des Todes zensiert.</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala</p>						

## Morbidity

### Symptomatik (EORTC QLQ-C30)

#### 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.



## **I 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 [12].

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.

### **I 5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene**

Ausgehend von den in Kapitel I 4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 17).

#### **Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik**

Für die nachfolgenden Endpunkte zur Symptomatik geht aus dem Dossier nicht hervor, ob diese schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung begründet.

#### ***Symptomatik***

*Übelkeit und Erbrechen und Schmerzen (EORTC QLQ-C30), Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)*

Für die Endpunkte Übelkeit und Erbrechen und Schmerzen (EORTC QLQ-C30) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) liegen keine ausreichenden Informationen zur Einordnung der Schweregradkategorie vor, die eine Einstufung als schwerwiegend / schwer erlauben. Die Endpunkte Gesundheitszustand, Übelkeit und Erbrechen sowie Schmerzen werden daher der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen zugeordnet.

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab vs. Trifluridin/Tipiracil (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab vs. Trifluridin/Tipiracil Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
<b>Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer</b>		
<b>Mortalität</b>		
Gesamtüberleben	10,8 vs. 7,5 HR = 0,61 [0,49; 0,77]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Hinweis	Endpunktkategorie: Mortalität KI <sub>0</sub> < 0,85 Zusatznutzen, Ausmaß: erheblich
<b>Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer</b>		
<b>Morbidität</b>		
Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)		
Fatigue	3,3 vs. 2,3 HR = 0,79 [0,62; 1,01]; p = 0,060	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Übelkeit und Erbrechen Geschlecht weiblich	3,3 vs. n. e. HR = 1,46 [0,99; 2,17]; p = 0,056	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
männlich	n. e. vs. 6,9 HR = 0,54 [0,35; 0,83]; p = 0,004 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,80 ≤ KI <sub>0</sub> < 0,90 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Schmerzen Geschlecht weiblich	3,8 vs. 4,6 HR = 1,14 [0,79; 1,64]; p = 0,499	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
männlich	5,4 vs. 3,0 HR = 0,65 [0,46; 0,93] p = 0,016 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen 0,90 ≤ KI <sub>0</sub> < 1,00 geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt <sup>c</sup>
Dyspnoe	n. e. vs. 9,7 HR = 0,76 [0,55; 1,04]; p = 0,087	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab vs. Trifluridin/Tipiracil (mehrseitige Tabelle)

<b>Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe</b>	<b>Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab vs. Trifluridin/Tipiracil Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit<sup>a</sup></b>	<b>Ableitung des Ausmaßes<sup>b</sup></b>
Schlaflosigkeit	10,6 vs. 8,1 HR = 0,88 [0,64; 1,20]; p = 0,408	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Appetitverlust	4,7 vs. 4,6 HR = 0,97 [0,74; 1,27]; p = 0,828	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Verstopfung	n. e. vs. n. e. HR = 1,13 [0,82; 1,56]; p = 0,459	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Diarrhö	n. e. vs. n. e. HR = 1,03 [0,75; 1,40]; p = 0,858	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung)</b>		
Geschlecht		
weiblich	7,2 vs. 7,9 HR = 1,04 [0,67; 1,59]; P = 0,873	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
männlich	n. e. vs. 6,9 HR = 0,47 [0,30; 0,73]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI <sub>0</sub> < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>		
<b>EORTC-QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung</b>		
globaler Gesundheitsstatus	5,6 vs. 5,5 HR = 0,84 [0,64; 1,10]; p = 0,201	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
körperliche Funktion	6,9 vs. 5,0 HR = 0,73 [0,55; 0,95]; p = 0,020 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: gesundheitsbezogene Lebensqualität 0,90 ≤ KI <sub>0</sub> < 1,00 Zusatznutzen, Ausmaß: gering
Rollenfunktion	5,0 vs. 4,4 HR = 0,80 [0,62; 1,05]; p = 0,107	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab vs. Trifluridin/Tipiracil (mehrseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab vs. Trifluridin/Tipiracil Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit <sup>a</sup>	Ableitung des Ausmaßes <sup>b</sup>
emotionale Funktion	n. e. vs. 7,9 HR = 0,83 [0,61; 1,14]; p = 0,252	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
kognitive Funktion	8,1 vs. 6,9 HR = 0,94 [0,70; 1,26]; p = 0,675	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
soziale Funktion	6,9 vs. 5,8 HR = 0,84 [0,63; 1,11]; p = 0,225	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
<b>Nebenwirkungen</b>		
SUEs	keine geeigneten Daten vorhanden	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
schwere UEs	keine geeigneten Daten vorhanden	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	keine geeigneten Daten vorhanden	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Myelosuppression (schwere UEs)	keine geeigneten Daten vorhanden	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
gastrointestinale Toxizität (schwere UEs)	keine geeigneten Daten vorhanden	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Blutung (schwere UEs)	keine geeigneten Daten vorhanden	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI<sub>o</sub>)</p> <p>c. Das Ausmaß des Effekts war bei diesem nicht schwerwiegenden / nicht schweren Endpunkt nicht mehr als geringfügig.</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI<sub>o</sub>: obere Grenze des Konfidenzintervalls; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

## I 5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

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

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

Positive Effekte	Negative Effekte
<b>Endpunkte mit Beobachtung über die gesamte Studiendauer</b>	
Mortalität ▪ Gesamtüberleben: Hinweis auf einen Zusatznutzen – Ausmaß: erheblich	–
<b>Endpunkte mit verkürzter Beobachtungsdauer</b>	
nicht schwerwiegende / schwere Symptome / Folgekomplikationen ▪ Übelkeit und Erbrechen: Geschlecht (männlich): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering ▪ Gesundheitszustand: Geschlecht (männlich): Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich	–
Gesundheitsbezogene Lebensqualität ▪ körperliche Funktion: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: gering	–
Für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen liegen keine geeigneten Daten vor.	

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

Tabelle 19: 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 mKRR <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; mKRR: metastasiertes Kolorektalkarzinom; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen Zusatznutzen mit mindestens beträchtlichem Ausmaß ableitet.

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

## I 6 Literatur

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Pfeiffer P, Yilmaz M, Moller S et al. TAS-102 with or without bevacizumab in patients with chemorefractory metastatic colorectal cancer: an investigator-initiated, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21(3): 412-420. [https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30827-7](https://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30827-7).
3. Institut de Recherches Internationales Servier, Taiho Oncology, Les Laboratoires Servier et al. An open-label, randomised, phase III study comparing trifluridine/tipiracil in combination with bevacizumab to trifluridine/tipiracil monotherapy in patients with refractory metastatic colorectal cancer (SUNLIGHT study); study CL3-95005-007; clinical study report [unveröffentlicht]. 2022.
4. Taiho Oncology. Phase III Study of Trifluridine/Tipiracil in Combination With Bevacizumab vs Trifluridine/Tipiracil Single Agent in Patients With Refractory Metastatic Colorectal Cancer (SUNLIGHT) [online]. 2023 [Zugriff: 30.08.2023]. URL: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04737187>.
5. Institut de Recherches Internationales Servier. An open-label, randomised, phase III study comparing trifluridine/tipiracil in combination with bevacizumab to trifluridine/tipiracil monotherapy in patients with refractory metastatic colorectal cancer [online]. [Zugriff: 30.08.2023]. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2020-001976-14](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001976-14).
6. Prager GW, Taieb J, Fakih M et al. Trifluridine-Tipiracil and Bevacizumab in Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2023; 388(18): 1657-1667. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2214963>.
7. Tabernero J, Taieb J, Prager GW et al. Trifluridine/tipiracil plus bevacizumab for third-line management of metastatic colorectal cancer: SUNLIGHT study design. *Future Oncol* 2021; 17(16): 1977-1985. <https://dx.doi.org/10.2217/fon-2020-1238>.
8. Organon. Aybintio [online]. 2023 [Zugriff: 23.08.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
9. Servier Deutschland. Fachinformation Lonsurf, Stand Juli. 2023.

10. Dgho. Kolonkarzinom – Leitlinie – Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Stand: Juli 2022 [online]. 2022 [Zugriff: 19.06.2023]. URL:

<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@@guideline/html/index.html>.

11. Servier Deutschland. Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf) - Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Monotherapie mit Trifluridin/Tipiracil zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind; Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen; Modul 4 A [online]. 2020 [Zugriff: 21.06.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3629/2020-03-30\\_Modul4A\\_Trifluridin-Tipiracil.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3629/2020-03-30_Modul4A_Trifluridin-Tipiracil.pdf).

12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 27.01.2022]. URL:

<https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf>.



## I Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### *Suche zu Trifluridin/Tipiracil*

##### **1. ClinicalTrials.gov**

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <https://classic.clinicaltrials.gov/>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

<b>Suchstrategie</b>
( trifluridine OR tipiracil OR TAS-102 ) AND ( bevacizumab OR ABP-215 )

##### **2. EU Clinical Trials Register**

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
(trifluridine* OR tipiracil* OR TAS-102 OR TAS102 OR (TAS 102)) AND (bevacizumab* OR ABP-215 OR ABP215 OR (ABP 215))

##### **3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal**

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

<b>Suchstrategie</b>
(trifluridine OR tipiracil OR TAS-102 OR TAS102 OR TAS 102) AND (bevacizumab OR ABP-215 OR ABP215 OR ABP 215)

**I Anhang B Ergänzende Darstellung der Ergebnisse zu Nebenwirkungen**Tabelle 20: Ergänzend dargestellte Ergebnisse<sup>a</sup> (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab vs. Trifluridin/Tipiracil (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab		Trifluridin/Tipiracil		Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab vs. Trifluridin/Tipiracil HR [95 %-KI]; p-Wert
	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 (%)	
<b>SUNLIGHT</b>					
<b>Nebenwirkungen</b>					
UEs	246	0,5 [0,3; 0,5] 241 (98,0)	246	0,5 [0,4; 0,5] 241 (98,0)	–
SUEs	246	n. e. [12,9; n. b.] 61 (24,8)	246	8,7 [5,8; n. b.] 77 (31,3)	0,51 [0,36; 0,72]; < 0,001 <sup>b</sup>
schwere UEs <sup>c</sup>	246	3,0 [2,6; 4,1] 154 (62,6)	246	2,1 [1,9; 2,8] 156 (63,4)	0,74 [0,59; 0,93]; 0,010 <sup>b</sup>
Abbruch wegen UEs	246	n. e. 36 (14,6)	246	n. e. [11,7; n. b.] 31 (12,6)	0,75 [0,46; 1,24]; 0,268 <sup>b</sup>
Myelosuppression, operationalisiert als Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs) <sup>c</sup>	246	9,2 [5,9; n. b.] 97 (39,4)	246	4,2 [3,3; n. b.] 89 (36,2)	0,87 [0,65; 1,17]; 0,357 <sup>b</sup>
Anämie (PT, schwere UEs) <sup>c</sup>	246	n. e. 2 (0,8)	246	n. e. 12 (4,9)	0,10 [0,02; 0,49]; < 0,001 <sup>b</sup>
Neutropenie (PT, schwere UEs) <sup>c</sup>	246	9,2 [5,9; n. b.] 95 (38,6)	246	n. e. [4,2; n. b.] 72 (29,3)	1,09 [0,80; 1,49]; 0,584 <sup>b</sup>
gastrointestinale Toxizität, operationalisiert als Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs) <sup>c</sup>	246	n. e. 22 (8,9)	246	n. e. 23 (9,3)	0,71 [0,39; 1,29]; 0,258 <sup>b</sup>
Blutung (PT, schwere UEs) <sup>c</sup>				k. A.	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs)	246	n. e. 18 (7,3)	246	n. e. 20 (8,1)	0,48 [0,24; 0,93]; 0,028 <sup>b</sup>
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs) <sup>c</sup>	246	n. e. 9 (3,7)	246	n. e. [10,09; n. b.] 20 (8,1)	0,30 [0,13; 0,69]; 0,003 <sup>b</sup>

Tabelle 20: Ergänzend dargestellte Ergebnisse<sup>a</sup> (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab vs. Trifluridin/Tipiracil (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab		Trifluridin/Tipiracil		Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab vs. Trifluridin/Tipiracil HR [95 %-KI]; p-Wert
	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 (%)	
Hypertonie (PT, schwere UEs) <sup>c</sup>	246	n. e. 13 (5,3)	246	n. e. 3 (1,2)	3,59 [1,01; 12,74]; 0,035 <sup>b</sup>

a. Daten sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet; zur Begründung siehe Abschnitt I 4.1 der vorliegenden Dossierbewertung.  
b. Effekt und KI: unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: unstratifizierter Log-Rank-Test  
c. operationalisiert als CTCAE-Grad  $\geq 3$

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

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) 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 (z. B. CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) 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 eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs werden alle Ereignisse dargestellt, die bei mindestens 2 der Patientinnen und Patienten auftraten.

Tabelle 21: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab vs. Trifluridin/Tipiracil (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab N = 246	Trifluridin/Tipiracil N = 246
<b>SUNLIGHT</b>		
<b>Gesamtrate UEs<sup>c</sup></b>	241 (98,0)	241 (98,0)
Blood and lymphatic system disorders	182 (74,0)	170 (69,1)
Neutropenia	153 (62,2)	126 (51,2)
Anaemia	71 (28,9)	78 (31,7)
Thrombocytopenia	42 (17,1)	28 (11,4)
Leukopenia	16 (6,5)	21 (8,5)
Lymphopenia	3 (1,2)	10 (4,1)
Gastrointestinal disorders	156 (63,4)	132 (53,7)
Nausea	91 (37,0)	67 (27,2)
Diarrhoea	51 (20,7)	46 (18,7)
Vomiting	46 (18,7)	36 (14,6)
Abdominal pain	29 (11,8)	27 (11,0)
Constipation	27 (11,0)	28 (11,4)
Stomatitis	27 (11,0)	9 (3,7)
Abdominal pain upper	22 (8,9)	10 (4,1)
General disorders and administration site conditions	122 (49,6)	116 (47,2)
Asthenia	60 (24,4)	55 (22,4)
Fatigue	53 (21,5)	40 (16,3)
Pyrexia	12 (4,9)	15 (6,1)
Oedema peripheral	4 (1,6)	11 (4,5)
Investigations	98 (39,8)	73 (29,7)
Neutrophil count decreased	34 (13,8)	17 (6,9)
Platelet count decreased	22 (8,9)	5 (2,0)
Alanine aminotransferase increased	21 (8,5)	14 (5,7)
Aspartate aminotransferase increased	21 (8,5)	14 (5,7)
Weight decreased	20 (8,1)	12 (4,9)
Blood bilirubin increased	14 (5,7)	14 (5,7)
White blood cell count decreased	11 (4,5)	3 (1,2)
Blood alkaline phosphatase increased	8 (3,3)	11 (4,5)
Infections and infestations	76 (30,9)	59 (24,0)
COVID-19	17 (6,9)	8 (3,3)
Urinary tract infection	11 (4,5)	7 (2,8)

Tabelle 21: Häufige UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab vs. Trifluridin/Tipiracil (mehreseitige Tabelle)

Studie  SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab	Trifluridin/Tipiracil
	N = 246	N = 246
Metabolism and nutrition disorders	65 (26,4)	61 (24,8)
Decreased appetite	50 (20,3)	38 (15,4)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	52 (21,1)	35 (14,2)
Arthralgia	17 (6,9)	6 (2,4)
Back pain	16 (6,5)	13 (5,3)
Nervous system disorders	44 (17,9)	28 (11,4)
Headache	20 (8,1)	9 (3,7)
Dysgeusia	10 (4,1)	4 (1,6)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	35 (14,2)	31 (12,6)
Vascular disorders	29 (11,8)	8 (3,3)
Hypertension	25 (10,2)	5 (2,0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	28 (11,4)	22 (8,9)
Renal and urinary disorders	27 (11,0)	13 (5,3)
Proteinuria	15 (6,1)	3 (1,2)
Hepatobiliary disorders	25 (10,2)	28 (11,4)
Hyperbilirubinaemia	10 (4,1)	7 (2,8)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	16 (6,5)	22 (8,9)
Malignant neoplasm progression	6 (2,4)	11 (4,5)
Psychiatric disorders	15 (6,1)	14 (5,7)
Injury, poisoning and procedural complications	13 (5,3)	6 (2,4)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen		
COVID-19: Coronavirus-Krankheit 2019; 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 22: Häufige SUEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab vs. Trifluridin/Tipiracil

Studie SOC <sup>b</sup> PT <sup>b</sup>	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab N = 246	Trifluridin/Tipiracil N = 246
<b>SUNLIGHT</b>		
<b>Gesamtrate SUEs</b>	61 (24,8)	77 (31,3)
Gastrointestinal disorders	22 (8,9)	16 (6,5)
Infections and infestations	18 (7,3)	20 (8,1)
Hepatobiliary disorders	12 (4,9)	11 (4,5)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	10 (4,1)	18 (7,3)
Malignant neoplasm progression	6 (2,4)	11 (4,5)
Blood and lymphatic system disorders	5 (2,0)	15 (6,1)
General disorders and administration site conditions	2 (0,8)	10 (4,1)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen		
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 23: Häufige schwere UEs<sup>a</sup> (CTCAE ≥ 3) – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab vs. Trifluridin/Tipiracil

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab N = 246	Trifluridin/Tipiracil N = 246
<b>SUNLIGHT</b>		
<b>Gesamtrate schwere UEs (CTCAE ≥ 3)</b>	154 (62,6)	156 (63,4)
Blood and lymphatic system disorders	97 (39,4)	89 (36,2)
Neutropenia	95 (38,6)	72 (29,3)
Anaemia	2 (0,8)	12 (4,9)
Investigations	30 (12,2)	21 (8,5)
Neutrophil count decreased	19 (7,7)	12 (4,9)
Gastrointestinal disorders	22 (8,9)	23 (9,3)
Infections and infestations	18 (7,3)	18 (7,3)
Vascular disorders	15 (6,1)	4 (1,6)
Hypertension	13 (5,3)	3 (1,2)
Hepatobiliary disorders	11 (4,5)	14 (5,7)
General disorders and administration site conditions	9 (3,7)	20 (8,1)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	9 (3,7)	16 (6,5)
Malignant neoplasm progression	6 (2,4)	10 (4,1)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	6 (2,4)	10 (4,1)
a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen		
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		

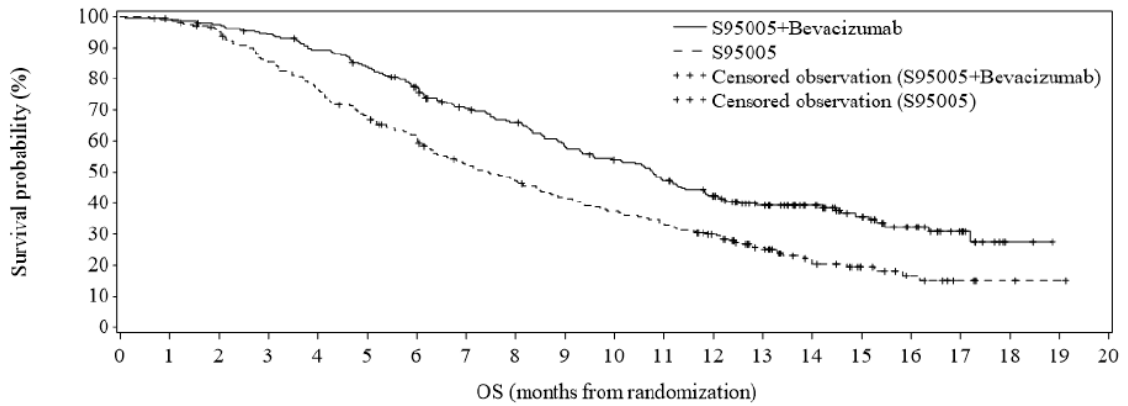
Tabelle 24: Abbruch wegen UEs<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab vs. Trifluridin/Tipiracil

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab N = 246	Trifluridin/Tipiracil N = 246
<b>SUNLIGHT</b>		
<b>Gesamtrate Abbruch wegen UEs<sup>c</sup></b>	36 (14,6)	31 (12,6)
General disorders and administration site conditions	9 (3,7)	4 (1,6)
Asthenia	8 (3,3)	1 (0,4)
Pain	2 (0,8)	0 (0)
Fatigue	1 (0,4)	2 (0,8)
Gastrointestinal disorders	6 (2,4)	6 (2,4)
Intestinal obstruction	1 (0,4)	2 (0,8)
Hepatobiliary disorders	4 (1,6)	5 (2,0)
Jaundice	2 (0,8)	2 (0,8)
Biliary dilatation	2 (0,8)	0 (0)
Infections and infestations	4 (1,6)	0 (0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	3 (1,2)	3 (1,2)
Pulmonary embolism	2 (0,8)	1 (0,4)
Blood and lymphatic system disorders	2 (0,8)	2 (0,8)
Anaemia	1 (0,4)	2 (0,8)
Investigations	2 (0,8)	1 (0,4)
Blood bilirubin increased	2 (0,8)	0 (0)
Metabolism and nutrition disorders	2 (0,8)	3 (1,2)
Decreased appetite	2 (0,8)	1 (0,4)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	2 (0,8)	4 (1,6)
Malignant neoplasm progression	1 (0,4)	2 (0,8)
Metastases to central nervous system	0 (0)	2 (0,8)
Renal and urinary disorders	2 (0,8)	0 (0)
Proteinuria	2 (0,8)	0 (0)
Nervous system disorders	1 (0,4)	2 (0,8)
Injury, poisoning and procedural complications	0 (0)	3 (1,2)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	0 (0)	3 (1,2)
<p>a. Ereignisse, die bei <math>\geq 2</math> Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind.  b. MedDRA-Version 25.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen  c. UEs, die zum Abbruch von Trifluridin/Tipiracil oder Bevacizumab führten.</p> <p>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</p>		



## I Anhang C Kaplan-Meier-Kurven

### I Anhang C.1 Mortalität



N at Risk:

S95005	246	242	230	205	184	163	143	120	108	95	85	76	63	44	24	16	10	5	2	1	0
S95005+Bevacizumab	246	244	239	230	217	203	183	160	149	131	119	104	88	69	52	37	24	13	2	0	0

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Gesamtüberleben

### I Anhang C.2 Morbidität

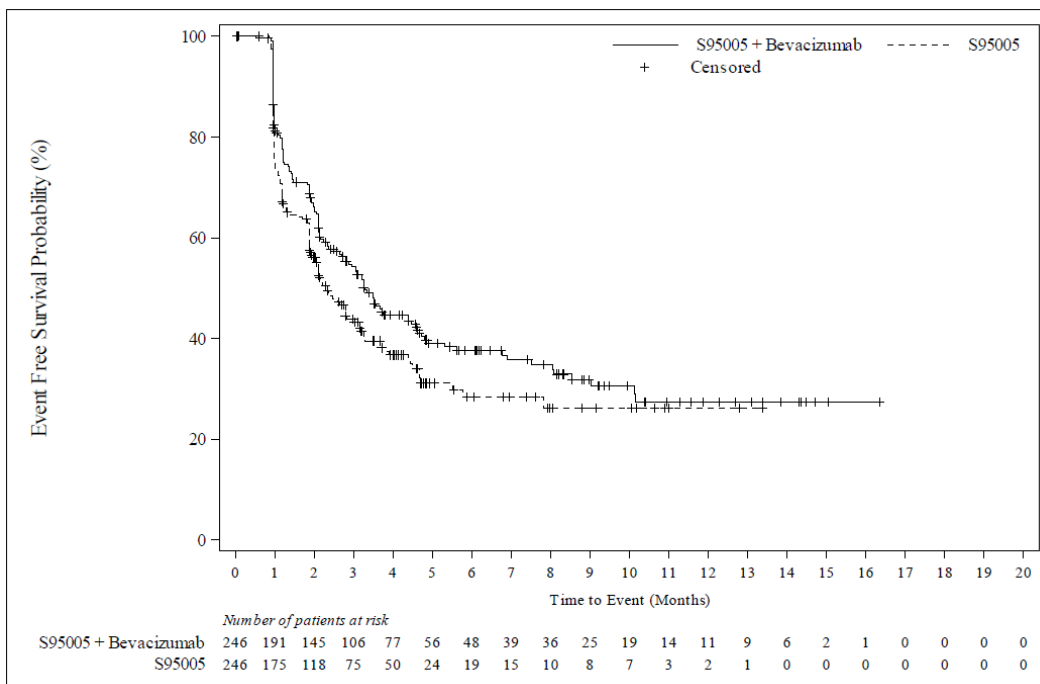


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Fatigue (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

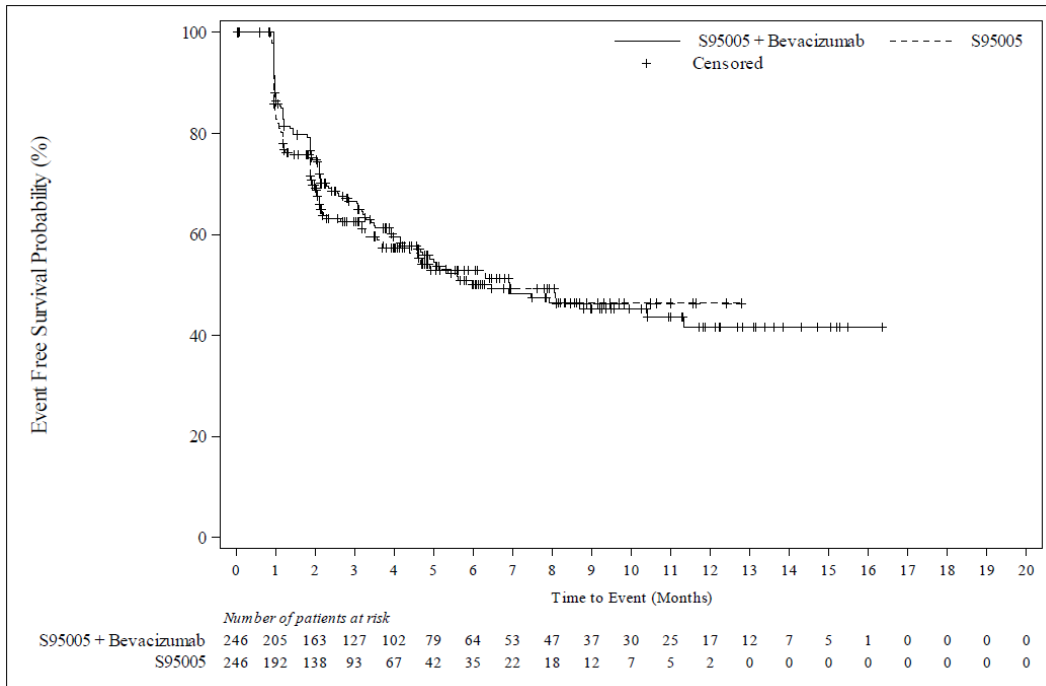


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

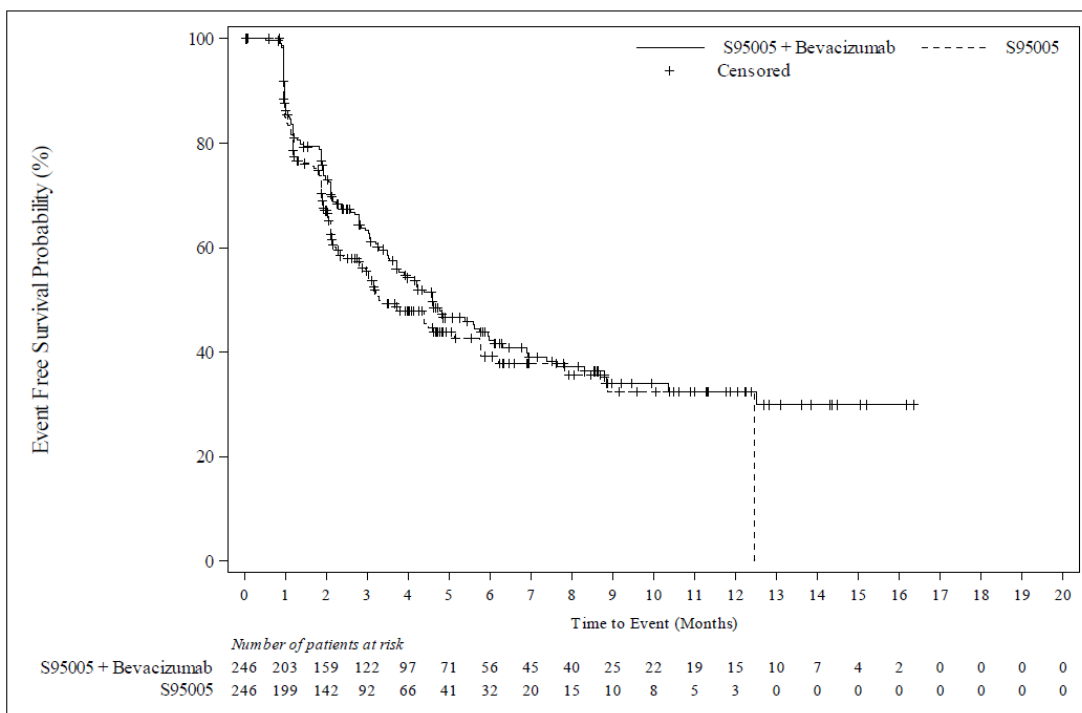


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Schmerzen (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

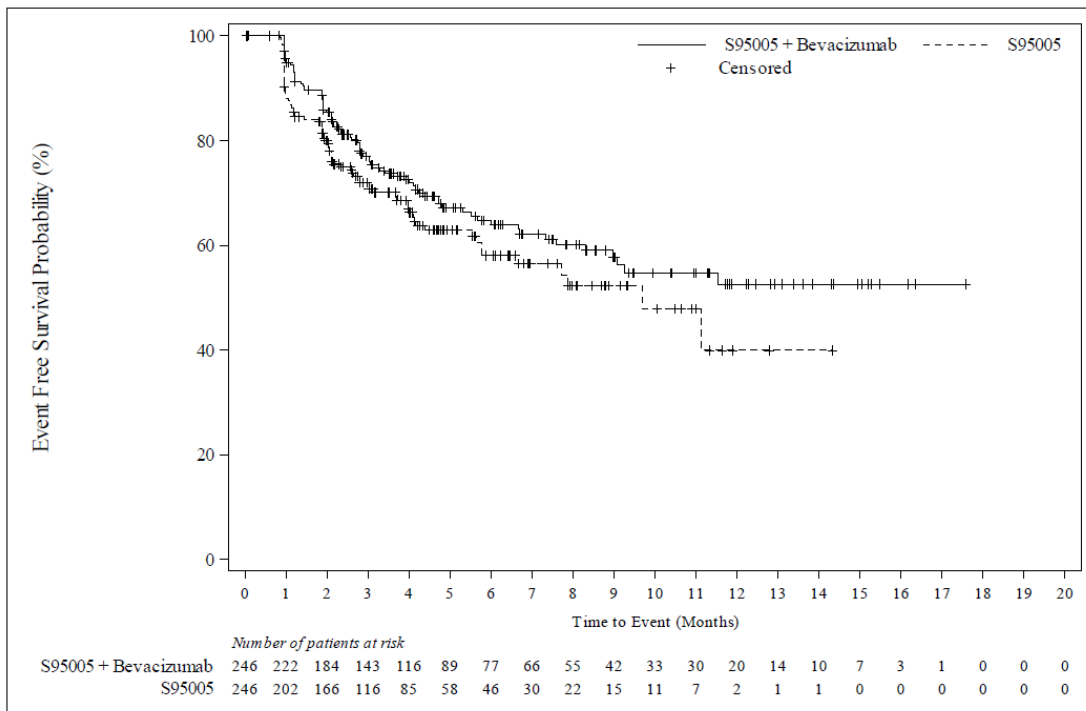


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Dyspnoe (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

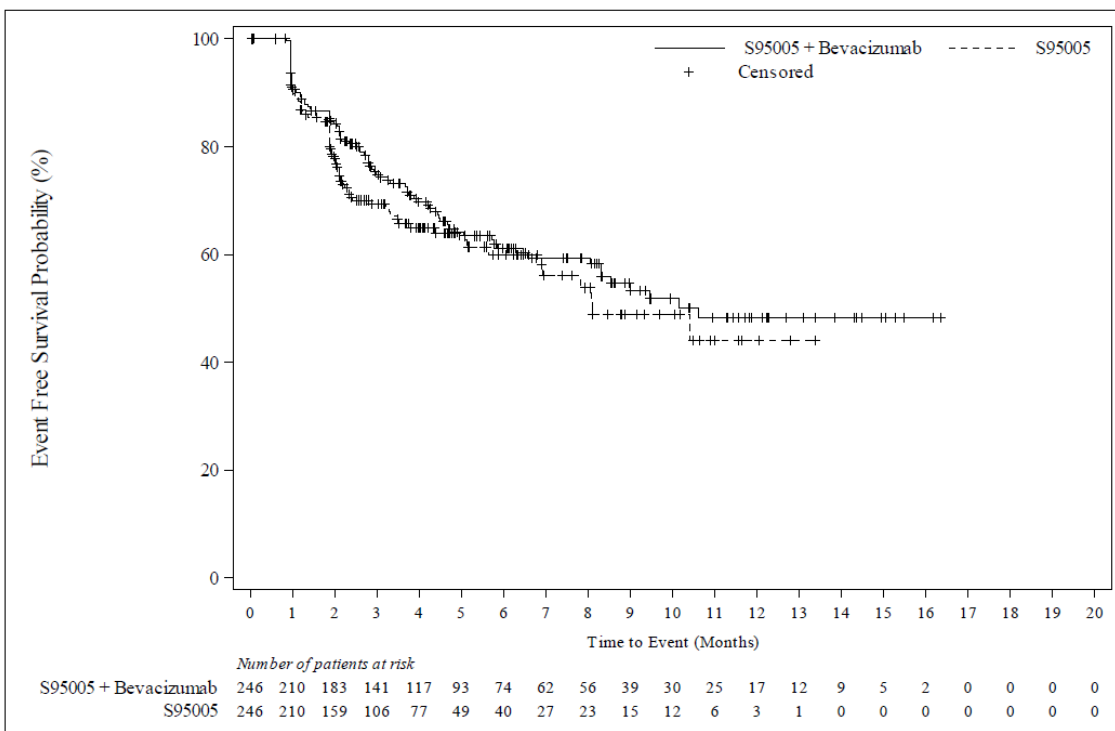


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Schlaflosigkeit (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

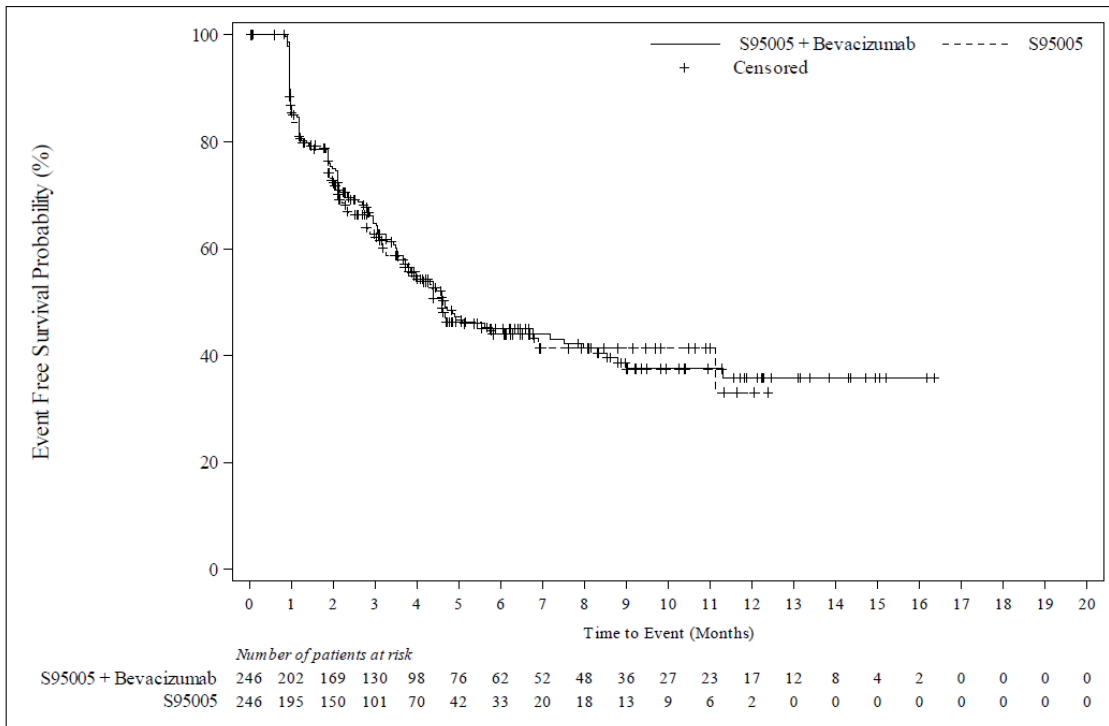


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Appetitverlust (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

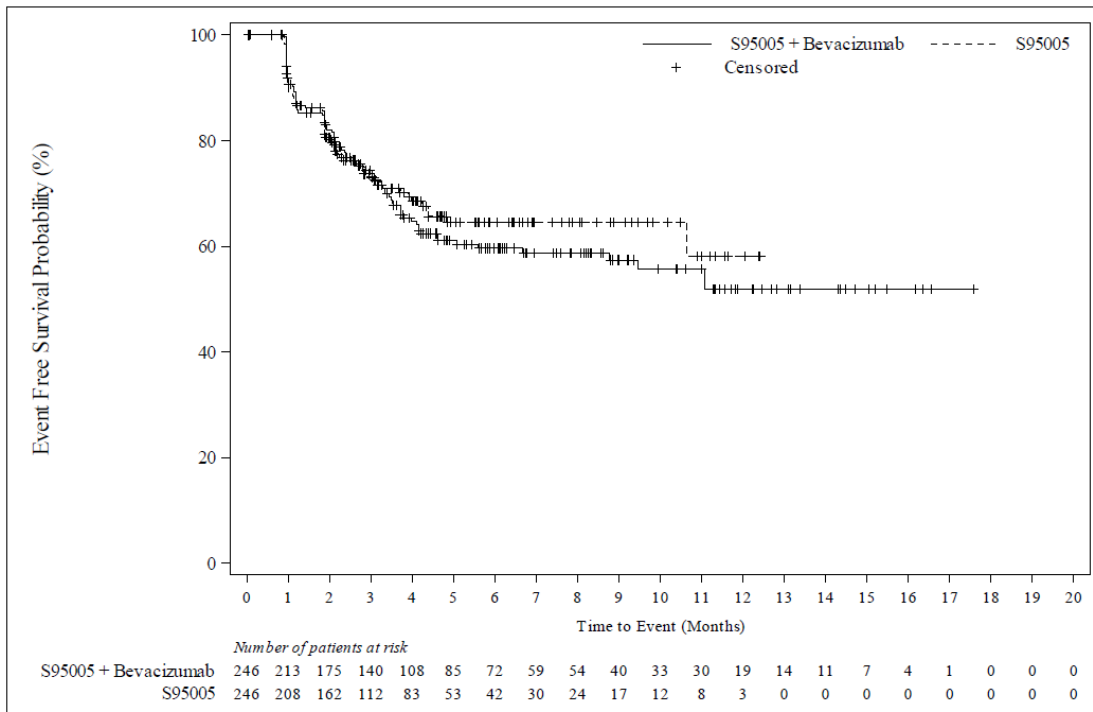


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Verstopfung (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

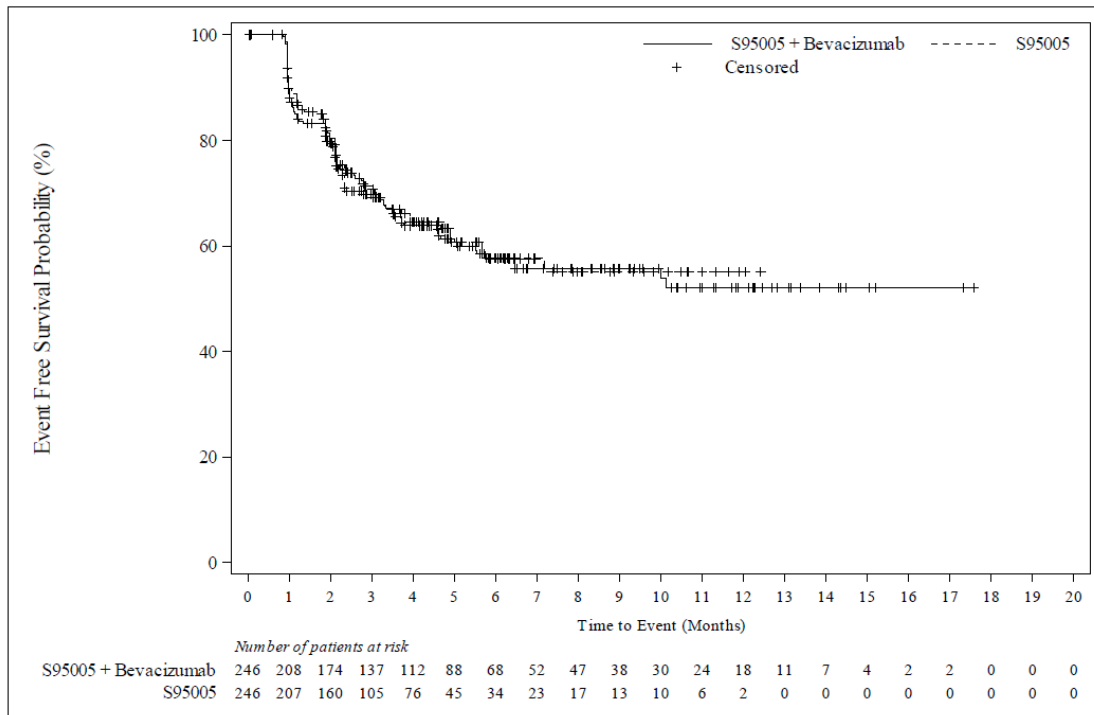


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Diarrhö (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

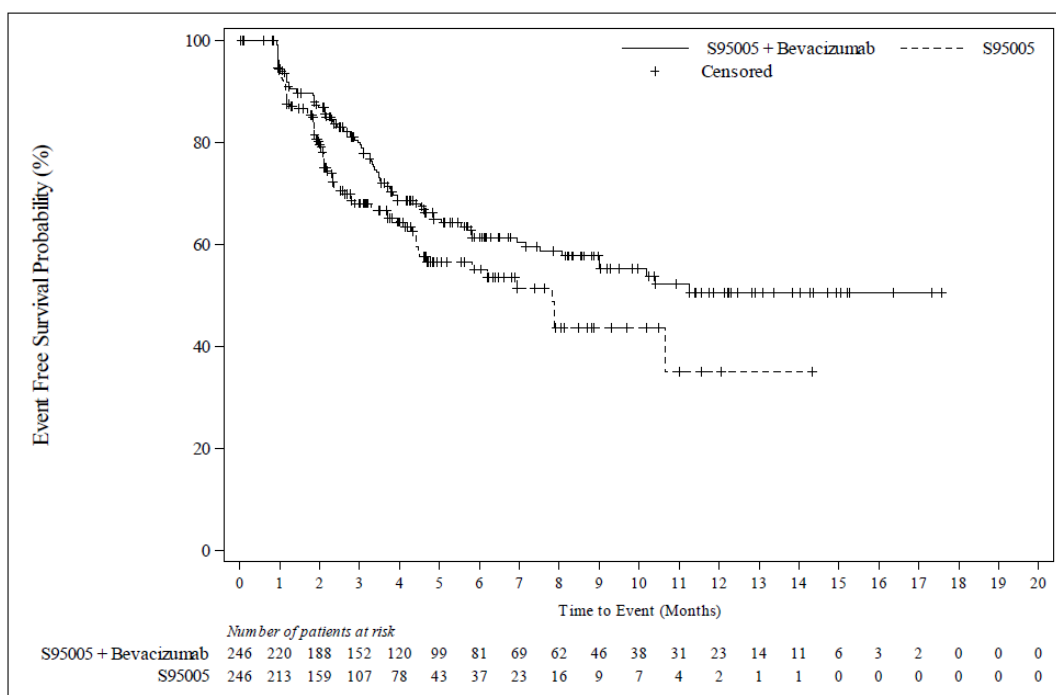


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesundheitszustand (EQ-5D VAS, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte)

**I Anhang C.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

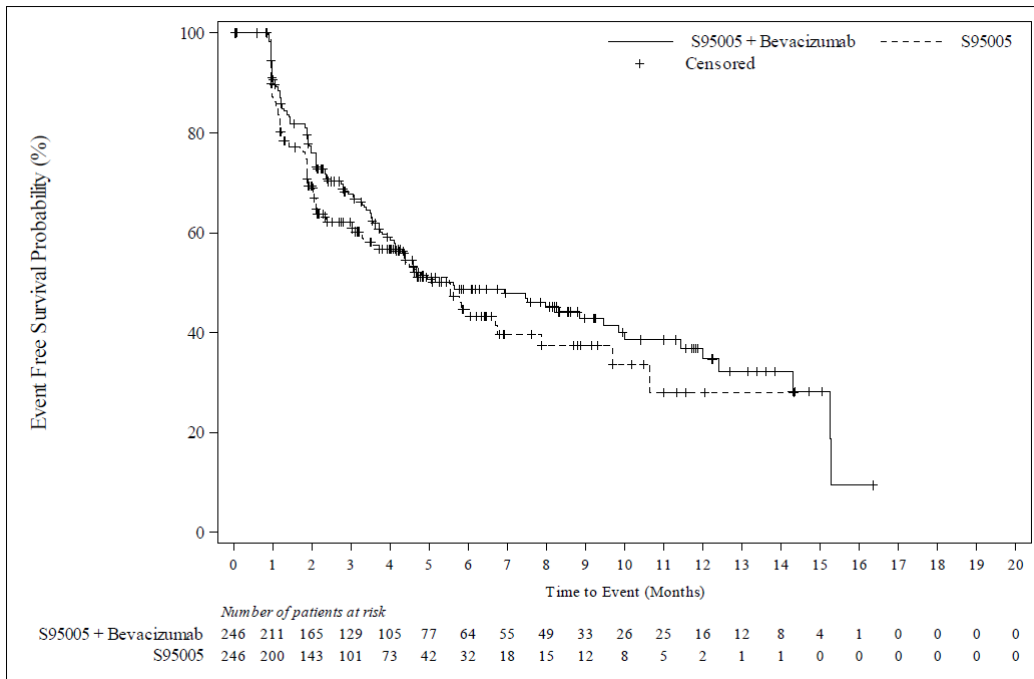


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt globaler Gesundheitsstatus (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

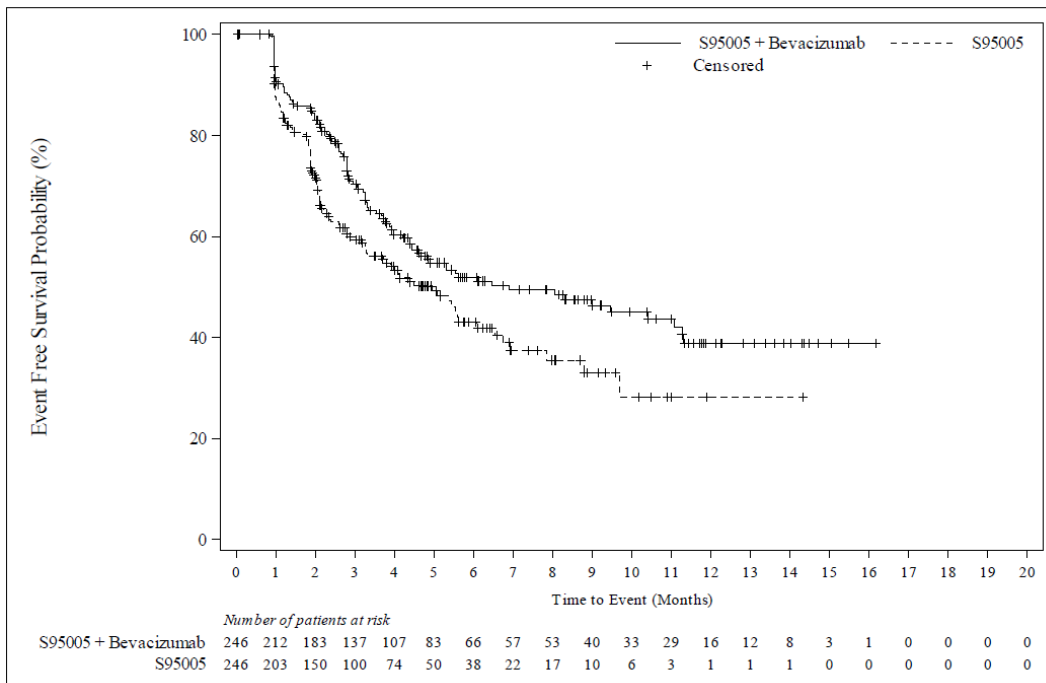


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt körperliche Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

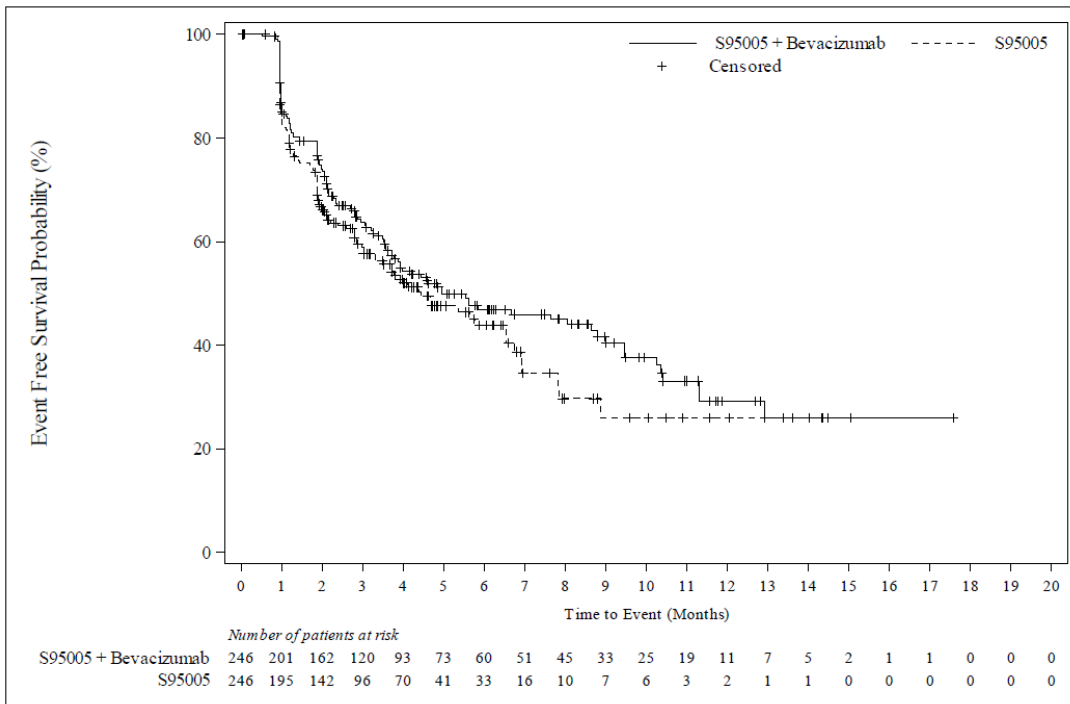


Abbildung 13: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Rollenfunktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

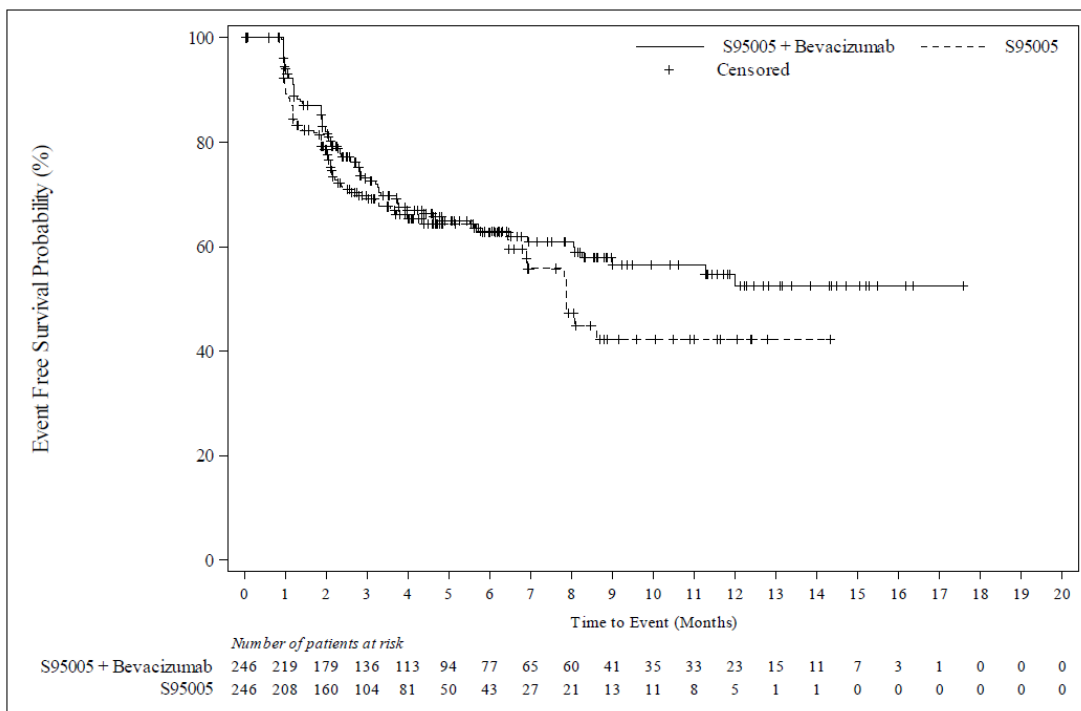


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt emotionale Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

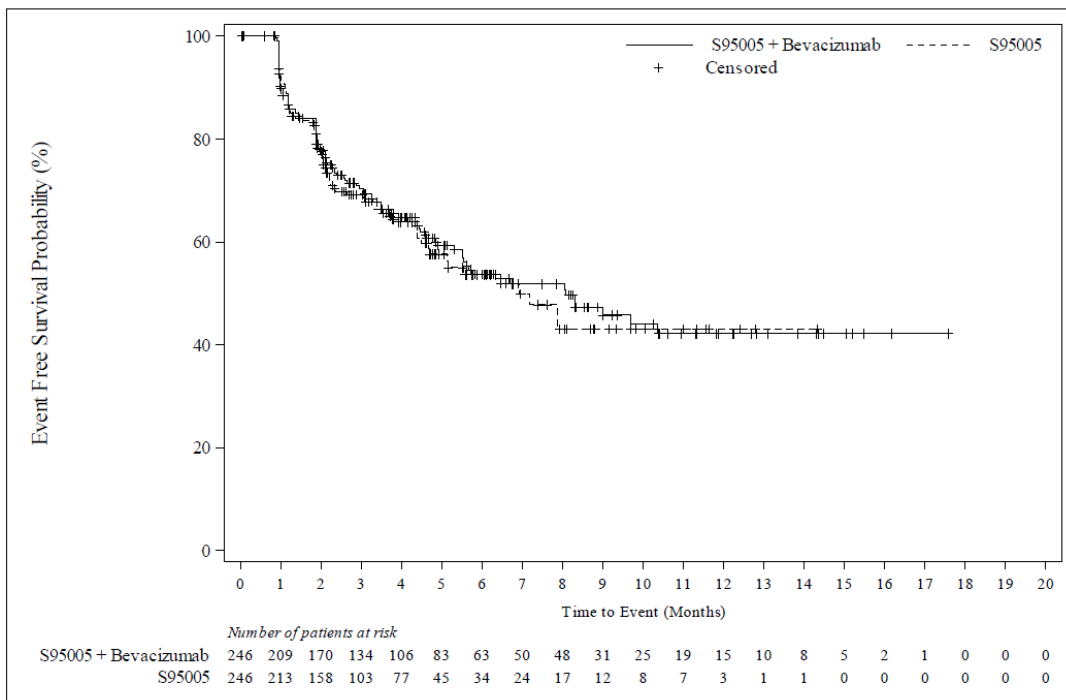


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt kognitive Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

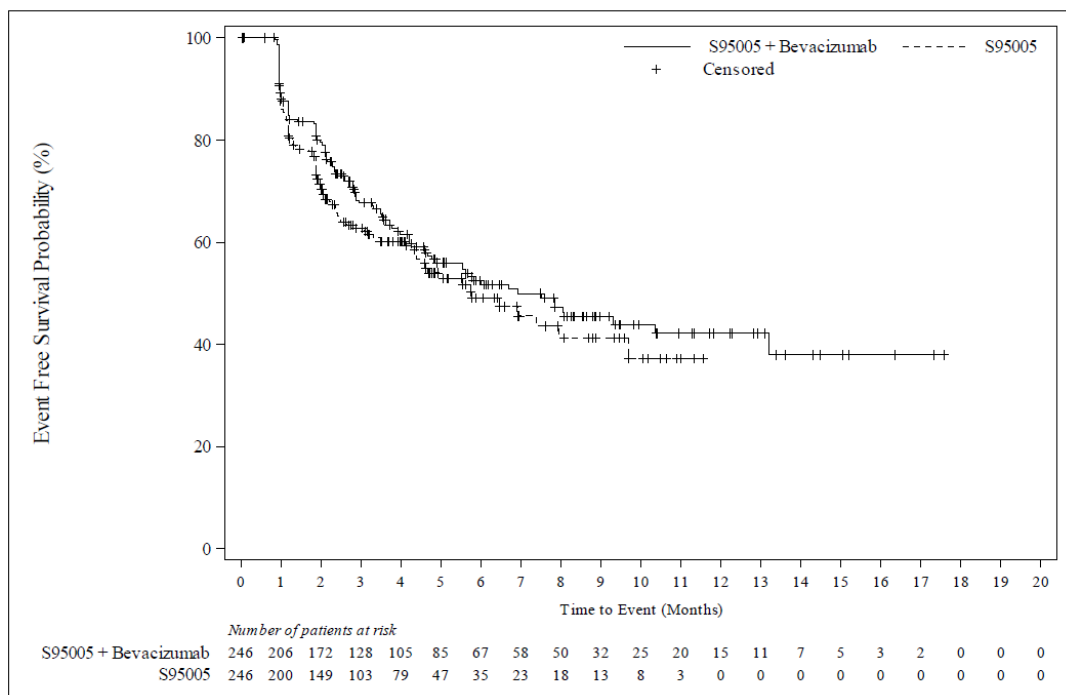


Abbildung 16: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt soziale Funktion (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)



**I Anhang C.4 Kaplan-Meier-Kurven nach Subgruppen**

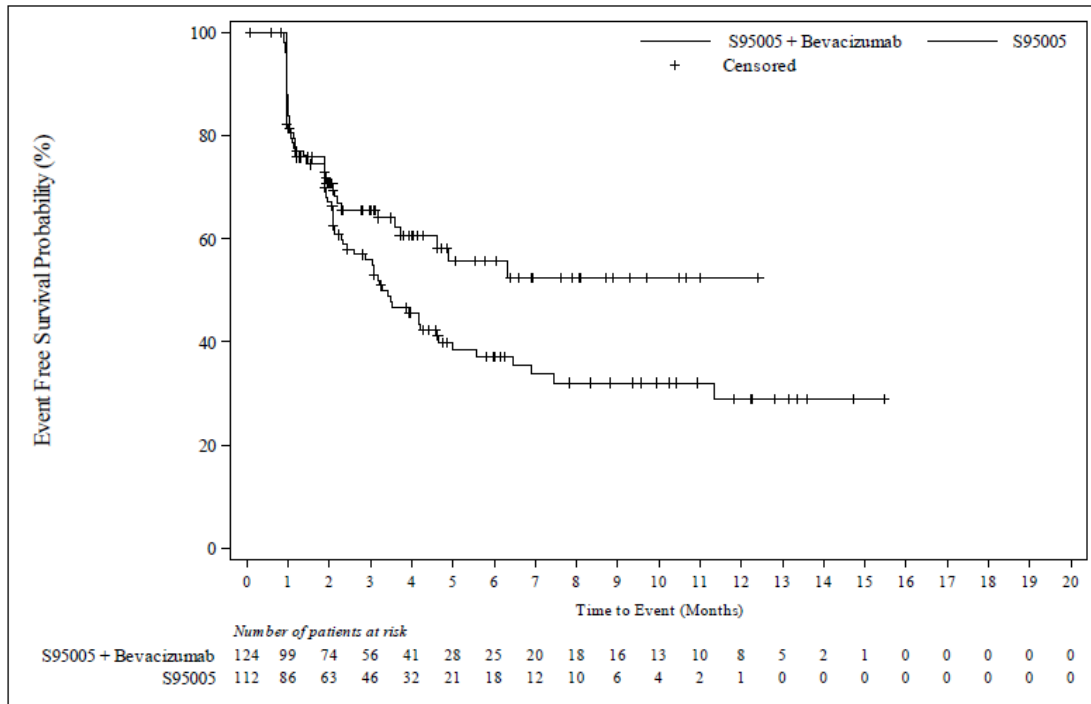


Abbildung 17: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen der Subgruppe Frauen (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

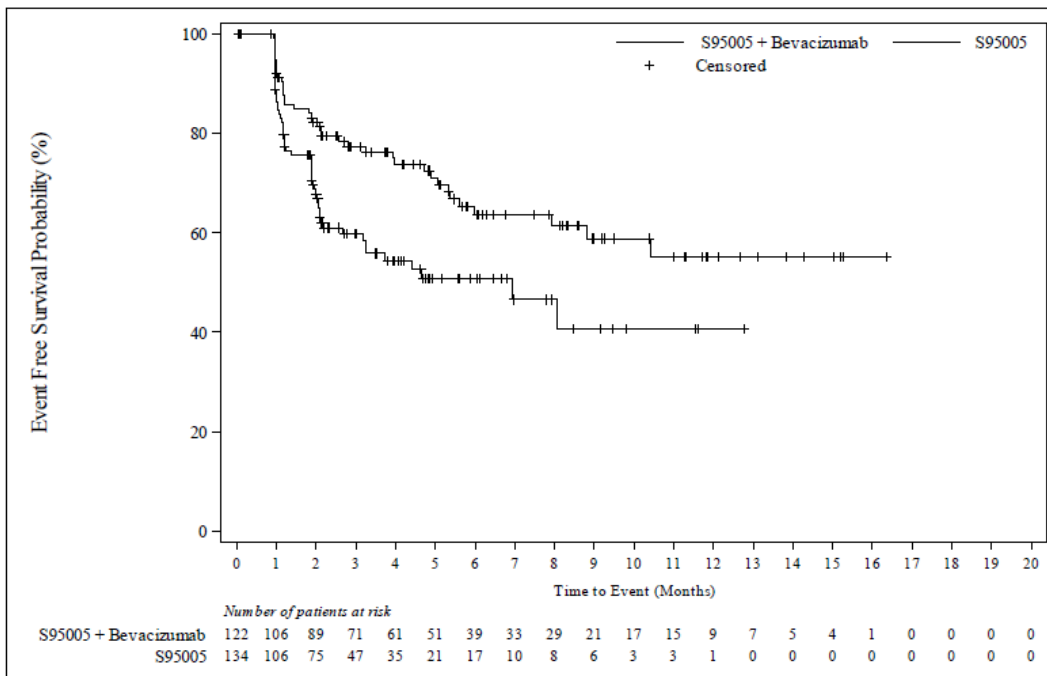


Abbildung 18: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Übelkeit und Erbrechen der Subgruppe Männer (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

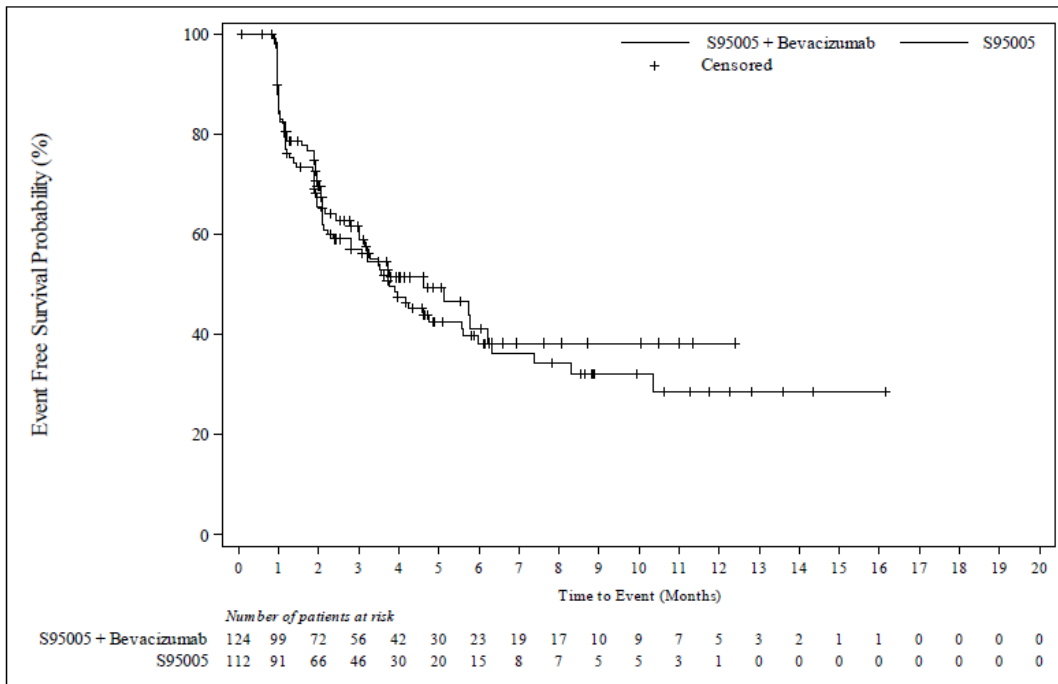


Abbildung 19: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Schmerzen der Subgruppe Frauen (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

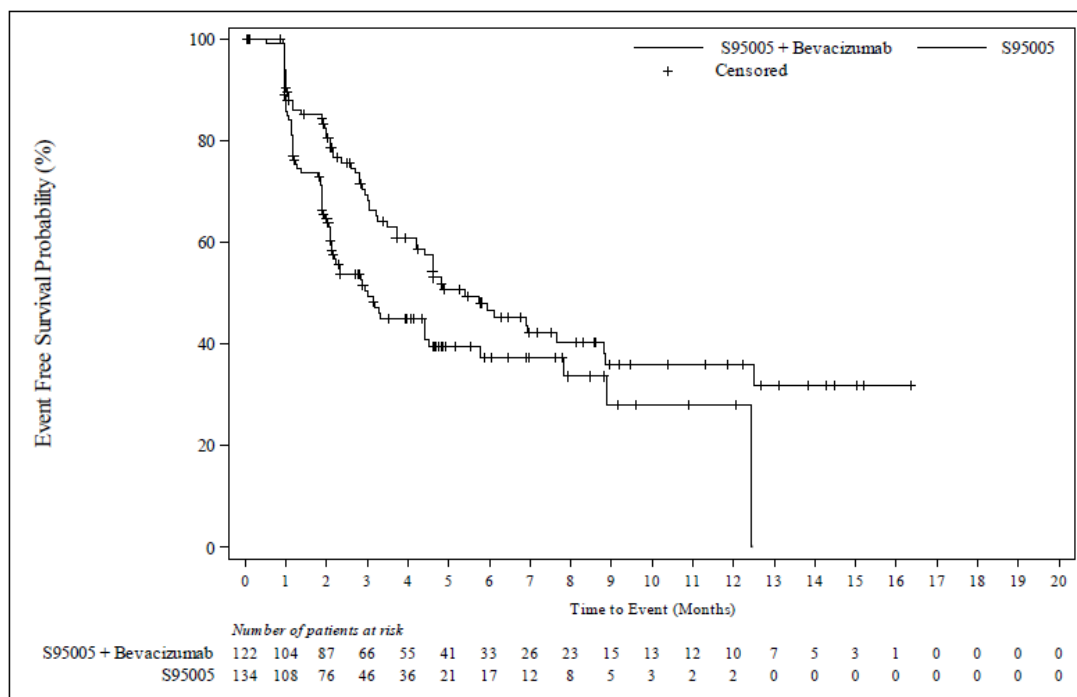


Abbildung 20: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Schmerzen der Subgruppe Männer (EORTC QLQ-C30, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 10$  Punkte)

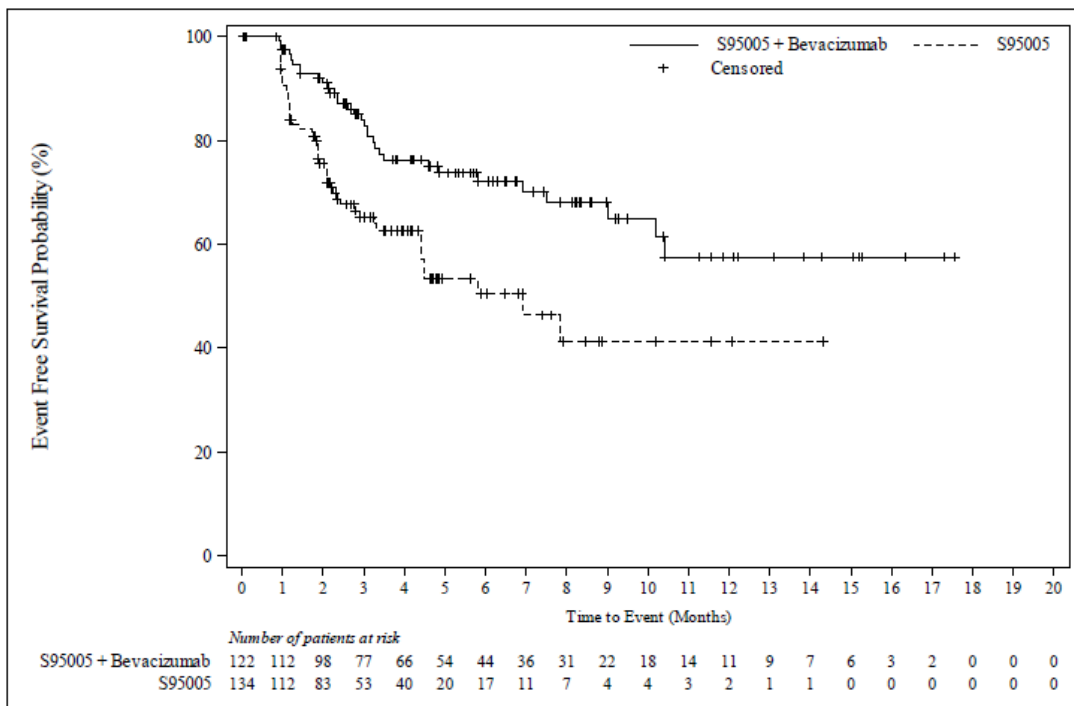


Abbildung 21: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesundheitszustand der Subgruppe Männer (EQ-5D VAS, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte)

Die Kaplan-Meier-Kurve zum Gesundheitszustand der Subgruppe Frauen (EQ-5D VAS, Zeit bis zur 1. Verschlechterung um  $\geq 15$  Punkte) liegt nicht vor.

## I Anhang D 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/m<sup>2</sup>/Dosis zweimal täglich oral an den Tagen 1 bis 5 und 8 bis 12 von jedem 28-Tagezyklus, solange ein Nutzen beobachtet wird, es zu einem Krankheitsprogress kommt 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 Dosis darf 80 mg/Dosis nicht überschreiten. Wenn eine Dosis versäumt oder ausgelassen wurde, darf der Patient die versäumte Dosis nicht nachholen.*

*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 leichter bis moderater Nierenfunktionsstörung nicht empfohlen. Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung wird eine Anfangsdosis von 20 mg/m<sup>2</sup> zweimal täglich empfohlen. Eine Dosisreduktion auf eine Minimaldosis von 15 mg/m<sup>2</sup> ist, basierend auf der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit, erlaubt. Eine Dosisescalation nach einer erfolgten Dosisreduktion ist nicht erlaubt. Die Anwendung bei Patienten mit 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 zu Behandlungsbeginn (National Cancer Institute [NCI] Kriterien-Gruppe C und D definiert als Gesamtbilirubin > 1,5 x ULN) 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  $\geq 65$  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 Nucleoside 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. 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.*

*Vor Beginn der Behandlung mit Lonsurf® sollten Patienten, die einen Kinderwunsch haben, bzgl. einer Kryokonservierung von Gameten (Eizellen oder Spermien) beraten werden bzw. auf eine entsprechende Beratung zum Thema Fortpflanzung hingewiesen werden.*

### **Bedingungen oder Einschränkungen**

*Es wurde kein Annex IV des EPAR 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. Eine Zusammenfassung des RMP ist im EPAR (Assessment Report – Variation) veröffentlicht und enthält folgende Punkte:*

- Wichtige identifizierte Risiken: Anwendung bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Einschränkung der Nierenfunktion*
- Wichtige potenzielle Risiken: Entwicklungstoxizität/Anwendung in der Schwangerschaft*
- Fehlende Informationen: Anwendung bei Patienten in schlechterem Zustand als ECOG 0-1*

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

## **Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

## II Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>II Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>II.3</b>
<b>II Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>II.4</b>
<b>II Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) .....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....</b>	<b>II.6</b>
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU .....	II.9
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.10
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.10
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung .....	II.11
<b>II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...</b>	<b>II.12</b>
<b>II 2.1 Behandlungsdauer .....</b>	<b>II.12</b>
<b>II 2.2 Verbrauch.....</b>	<b>II.12</b>
<b>II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....</b>	<b>II.13</b>
<b>II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....</b>	<b>II.13</b>
<b>II 2.5 Jahrestherapiekosten.....</b>	<b>II.14</b>
<b>II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung .....</b>	<b>II.15</b>
<b>II 2.7 Versorgungsanteile .....</b>	<b>II.16</b>
<b>II 3 Literatur.....</b>	<b>II.17</b>



## II Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.11
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	II.15

## II      **Abbildungsverzeichnis**

**Seite**

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in  
der GKV-Zielpopulation ..... II.7

## II Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor)
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)
KRK	Kolonrektalkarzinom
mKRK	metastasiertes Kolonrektalkarzinom
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RKI	Robert Koch-Institut
SGB	Sozialgesetzbuch
UICC	Union for International Cancer Control
VEGF	Vascular endothelial Growth Factor (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)
ZfKD	Zentrum für Krebsregisterdaten

## **II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)**

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

### **II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Das metastasierte Kolorektalkarzinom (mKRK) stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert er korrekt gemäß der Fachinformation. Demnach wird Trifluridin/Tipiracil gemäß dem neu zugelassenen Anwendungsgebiet in Kombination mit Bevacizumab für die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit mKRK, die zuvor bereits 2 Krebstherapien erhalten haben, angewendet. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-vaskulärer-endothelialer-Wachstumsfaktor(VEGF)- und / oder Anti-epidermaler-Wachstumsfaktorrezeptor(EGFR)-Substanzen [1].

Es wird gemäß Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) davon ausgegangen, dass keine Indikation für eine Behandlung mit kurativer Zielsetzung besteht bzw. eine primäre oder sekundäre Resektabilität vorliegt.

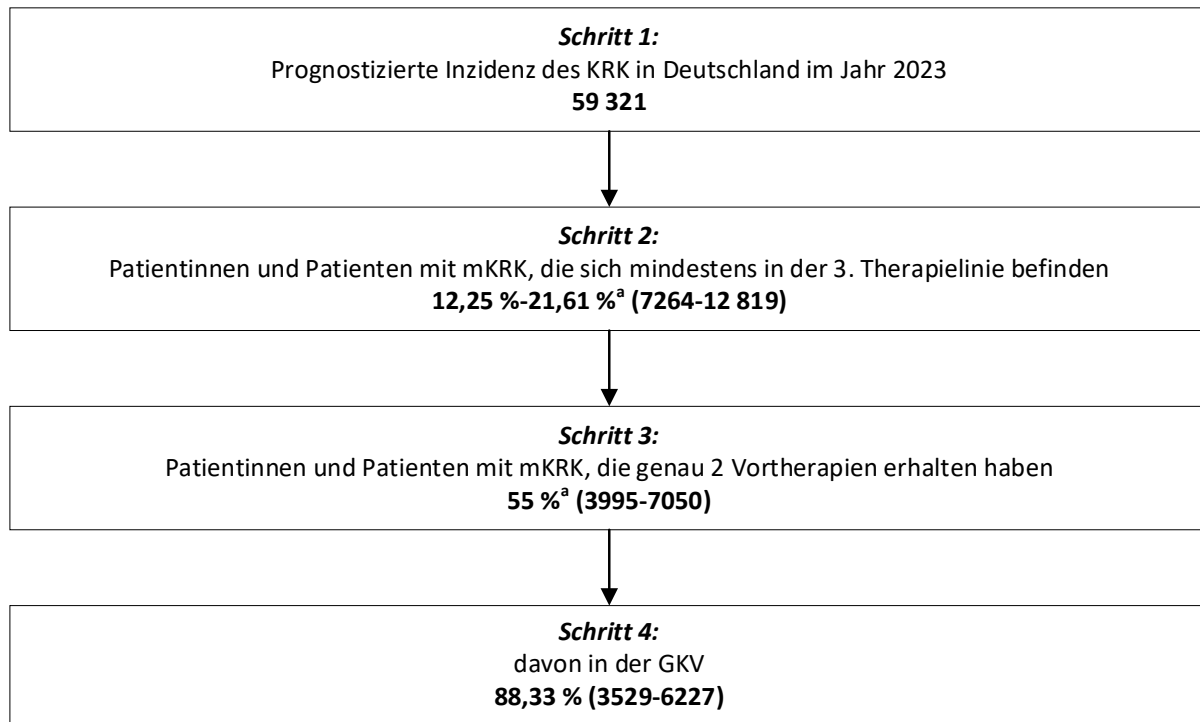
### **II 1.2 Therapeutischer Bedarf**

Der therapeutische Bedarf liegt laut pU in zusätzlichen Therapieoptionen für vorbehandelte Patientinnen und Patienten, die eine Drittlinientherapie erhalten können. Zudem soll für die Patientinnen und Patienten, denen keine andere Behandlungsmöglichkeit mehr bleibt, das Überleben verlängert und Symptome gelindert oder vermieden werden.

### **II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

#### **II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU**

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl der Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern; Abweichungen rundungsbedingt

a. eigene Berechnung auf Basis der Angaben des pU in Modul 3 A; gerundet

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; KRK: Kolorektalkarzinom; mKRK: metastasiertes Kolorektalkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer;

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

### **Schritt 1: Prognostizierte Inzidenz des Kolorektalkarzinoms (KRK) in Deutschland im Jahr 2023**

Der pU entnimmt zunächst der Datenbank des Zentrums für Krebsregisterdaten (ZfKD) am Robert Koch-Institut (RKI) mit Datenstand vom 13.09.2022 [2] für Frauen und Männer getrennt die zugehörige Inzidenz des KRK als rohe Rate pro 100 000 Einwohner in Deutschland für die Jahre 2015 bis 2019. Die Angaben basieren auf den Diagnosecodes C18 bis C20 (C18: Bösartige Neubildung des Kolons; C19: Bösartige Neubildung am Rektosigmoid, Übergang; C20: Bösartige Neubildung des Rektums) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (ICD-10).

Anschließend prognostiziert der pU auf Basis der Daten der Jahre 2015 bis 2019 mittels linearer Regression für das Jahr 2023 eine Inzidenz des KRK von 61,26 pro 100 000 Frauen und 79,48 pro 100 000 Männer in Deutschland.

Durch Multiplikation der Inzidenzraten mit den vom Statistischen Bundesamt für das Jahr 2023 durch das Schätzverfahren G2-L2-W2 (moderate Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung

bei Geburt und Wanderungssaldo) vorausgerechneten Bevölkerungszahlen [3] prognostiziert der pU eine Inzidenz von 26 292 Patientinnen und 33 029 Patienten und somit in Summe eine Anzahl von 59 321 an KRK neu erkrankte Patientinnen und Patienten in Deutschland im Jahr 2023.

### **Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit mKRK, die sich mindestens in der 3. Therapielinie befinden**

Der pU stützt sich bei der Bestimmung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mKRK auf das frühere Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Regorafenib aus dem Jahr 2015 in einem verwandten Anwendungsgebiet (Erwachsene mit mKRK, die zuvor mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind) [4-6]. Er geht davon aus, dass diese Patientinnen und Patienten mindestens 3 oder mehr Therapielinien erhalten haben.

Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation von Regorafenib [5] wurde bestimmt, indem ausgehend von der Inzidenz des KRK des Jahres 2014 (63 900 Patientinnen und Patienten) zunächst den Anteil derjenigen ermittelt wurde, bei denen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits ein mKRK (Stadium IV nach Union for International Cancer Control [UICC]) vorlag. Zusätzlich wurde der Anteil derjenigen Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die bereits in den Vorjahren an einem KRK in den Stadien II und III nach UICC erkrankt sind und jährlich neu ins Stadium IV kommen. Dann wurde die Prävalenz des mKRK bestimmt, indem die Anzahl inzidenter Patientinnen und Patienten mit mKRK mit der mittleren Überlebenszeit (18 Monate) multipliziert wurde. Anschließend wurde die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit mKRK auf diejenigen eingegrenzt, die sich in der 3. Therapielinie befinden (26 % bis 32,3 %) und so vor Berücksichtigung des GKV-Anteils 7825 bis 13 808 Patientinnen und Patienten berechnet.

Der pU dividiert jeweils die Angabe zur unteren und oberen Grenze der Zielpopulation für das Jahr 2014 aus Modul 3 A des Dossiers zu Regorafenib (7825 bis 13 808 Patientinnen und Patienten vor Berücksichtigung des GKV-Anteils) mit der damals herangezogenen Inzidenz des KRK im Jahr 2014 (63 900 Patientinnen und Patienten) und übernimmt implizit die gesamten Herleitungsschritte aus Modul 3 A des Dossiers zu Regorafenib [5]. Die daraus resultierenden ungerundeten Anteilswerte (circa 12,25 % [untere Grenze] bzw. 21,61 % [obere Grenze] [jeweils eigene Berechnung]) multipliziert der pU mit der Patientenzahl aus Schritt 1. Als Ergebnis gibt er eine Spanne von 7264 bis 12 819 Patientinnen und Patienten mit mKRK an, die sich seiner Aussage nach in der 3. oder in einer späteren Therapielinie befinden.

### **Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit mKRK, die genau 2 Vortherapien erhalten haben**

In diesem Schritt grenzt der pU die Zielpopulation gemäß des Anwendungsgebiets von Trifluridin/Tipiracil auf diejenigen mit genau 2 Vortherapien ein. Zur Bestimmung des Anteils

der Patientinnen und Patienten mit genau 2 Vortherapien unter jenen, die sich nach Aussage des pU mindestens in der 3. Therapielinie befinden, zieht der pU 6 Publikationen (3 aus Deutschland, jeweils 1 aus Italien, USA, Kanada) [7-12] heran. Hiervon berichten 2 der Publikationen [7,8] die Anzahl von Patientinnen und Patienten nach genau 2 Vortherapien. Bei den übrigen 4 Publikationen [9-12] wurden Studienpopulationen in der 3. Therapielinie untersucht. Der pU errechnet anhand der 6 Studien mit insgesamt 4443 (60 bis 2490) Patientinnen und Patienten einen gewichteten Mittelwert und gibt an, dass 55 % der Patientinnen und Patienten mit mKRK, die sich mindestens in der 3. Therapielinie befinden, genau 2 Vortherapien erhalten haben.

Übertragen auf die Patientenzahlen aus Schritt 2 ergibt sich somit eine Zielpopulation von 3995 bis 7050 Patientinnen und Patienten.

#### **Schritt 4: Patientinnen und Patienten der GKV-Zielpopulation**

Der pU gibt für den Stichtag 01.12.2021 einen Anteil von 88,33 % der GKV-Versicherten an der bundesdeutschen Gesamtbevölkerung an [13].

Angewendet auf die Patientenzahl aus Schritt 3 ergibt sich somit eine GKV-Zielpopulation von 3529 bis 6227 Patientinnen und Patienten mit mKRK, die zuvor bereits 2 Krebstherapien erhalten haben.

#### **II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten ist insgesamt unterschätzt. Die maßgeblichen Gründe für diese Bewertung werden im Folgenden dargestellt.

#### **Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit mKRK, die sich mindestens in der 3. Therapielinie befinden**

Durch die Operationalisierung von vortherapierten Erwachsenen mit mKRK als jene mit 3 Therapielinien im Dossier zu Regorafenib [5] werden Patientinnen und Patienten aus späteren Therapielinien nicht in ausreichendem Maß berücksichtigt. Zudem bleiben Patientinnen und Patienten unberücksichtigt, die gemäß Fachinformation für eine Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil in Kombination mit Bevacizumab infrage kommen [1]. Dies sind Patientinnen und Patienten, die 2 Vortherapien jedoch noch keine 3. Therapielinie erhalten haben.

Das vom pU herangezogene Dossier zu Regorafenib stammt zudem aus dem Jahr 2015 [5]. Bereits in der entsprechenden Bewertung [6] wurde die eingeschränkte Aktualität zugrunde liegender Quellen thematisiert und auch vom pU in Modul 3 A des Dossiers aufgegriffen. Eine aktuellere Datengrundlage würde der heutigen Therapiesituation in stärkerem Maße Rechnung tragen.

Die im Verfahren zu Regorafenib im Jahr 2015 auf Grundlage der Studien von Knopf et al (2013) [14] und Strohbach et al (2011) [15] bestimmten Anteilswerte (26,0 % bis 32,3 %) vortherspielter Patientinnen und Patienten mit mKRK sind mit Unsicherheit behaftet. Für beide Publikationen liegen keine Volltexte vor. Der Anteilswert der oberen Grenze entstammt einem Poster und umfasst auch Patientinnen und Patienten ohne Fernmetastasen [15]. Für die US-amerikanische Publikation der unteren Grenze liegt nur ein Kongressabstrakt vor, der sich nicht auf den deutschen Versorgungskontext bezieht [14]. Darüber hinaus lassen sich einigen der vom pU herangezogenen Studien aus Schritt 3 [9-12] höhere Anteilswerte für vortherspierte Patientinnen und Patienten entnehmen, allerdings sind diese ebenfalls mit Unsicherheit behaftet (siehe Bewertung zu Schritt 3).

### **Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit mKRK, die genau 2 Vortherspien erhalten haben**

Die Anwendung des gewichteten Mittelwerts (55 %) auf die Population aus Schritt 2 führt zu einer Unterschätzung der Zielpopulation, da die Population aus Schritt 2, wie aus dem Dossier zu Regorafenib [5] hervorgeht, nur Patientinnen und Patienten umfasst, die sich in der 3. Therapielinie befinden.

Zudem bestehen Unsicherheiten in Bezug auf die verwendeten Quellen: Beispielsweise liegt die Publikation von Schnell et al (2017) nur als Abstract vor [9], sodass abschließende Aussagen über das methodische Vorgehen und die Art der Vortherspien nicht getroffen werden können. Etwa 30 % der Patientinnen und Patienten dieser Studie befanden sich zudem nicht im metastasierten Stadium. Die Publikationen von Abrams et al (2014) und Kennecke et al (2019) weisen eine eingeschränkte Aktualität auf [11,12].

### **II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

### **II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

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

Der pU schätzt, wie bereits in Abschnitt II 1.3.1 (Schritt 1) beschrieben, auf Basis der Daten des ZfKD am RKI der Jahre 2015 bis 2019 [2] und der Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamts mit der Annahme G2-L2-W2 (moderate Geburtenhäufigkeit, Lebenserwartung bei Geburt und Wanderungssaldo, [3]) mittels linearer Regression die



Fallzahlen für die Inzidenz (59 321 im Jahr 2023 und 58 295 im Jahr 2028). Analog zu dieser Vorgehensweise ermittelt er eine 5-Jahres-Prävalenz von 191 193 Patientinnen und Patienten im Jahr 2023 und 180 523 im Jahr 2028.

### II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Trifluridin/Tipiracil in Kombination mit Bevacizumab	Erwachsene mit mKRR, die zuvor bereits 2 Krebstherapien erhalten haben; diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin-, Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF-Substanzen und / oder Anti-EGFR-Substanzen	3529–6227	Die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten ist unterschätzt.
<p>a. Angabe des pU  EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor); GKV: gesetzliche Krankenversicherung; mKRR: metastasiertes Kolorektalkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VEGF: Vascular endothelial Growth Factor (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)</p>			

## **II 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 für Trifluridin/Tipiracil in Kombination mit Bevacizumab benannt:

- Trifluridin/Tipiracil

### **II 2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen den Fachinformationen [1,16].

Trifluridin/Tipiracil wird in Kombination mit Bevacizumab 2-mal täglich oral an den Tagen 1 bis 5 und 8 bis 12 von jedem 28-Tagezyklus verabreicht [1].

In Kombination mit Trifluridin/Tipiracil wird Bevacizumab intravenös in der Dosierung 5 mg/kg Körpergewicht 1-mal alle 2 Wochen verabreicht [1].

Für Bevacizumab rundet der pU die Anzahl der Zyklen pro Jahr auf volle Zyklen ab und berechnet daraus die Anzahl der Behandlungstage pro Jahr. Bei Berechnung der Anzahl der Zyklen auf 1 Nachkommastelle gerundet und auf Grundlage von 365 Tagen pro Jahr ergibt sich für Bevacizumab eine entsprechend höhere Anzahl der Behandlungstage pro Jahr.

Da in den Fachinformationen [1,16] keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert ist, wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Behandlungsdauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

### **II 2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen den Fachinformationen [1,16]. Für Bevacizumab veranschlagt er pro Gabe ganze Packungen. Dies ist bei Berücksichtigung der Haltbarkeit nach Anbruch der Flaschen nachvollziehbar.

Der Verbrauch von Trifluridin/Tipiracil richtet sich nach der Körperoberfläche. Der pU legt für seine Berechnungen die DuBois-Formel und die durchschnittlichen Körpermaße gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [17] zugrunde.

Der Fachinformation von Trifluridin/Tipiracil ist entsprechend der Körperoberfläche die tablettengenaue Verabreichung pro Dosis zu entnehmen [1]. Die Tabletten werden mit einer Wirkstoffstärke von 15 mg / 6,14 mg bzw. 20 mg / 8,19 mg Trifluridin/Tipiracil angeboten. Bei einer KOF von 1,84 bis 1,98 m<sup>2</sup> werden 65 mg 2-mal täglich eingenommen. Die Dosis pro Gabe

wird erreicht durch 3 Tabletten mit einer Dosierung von 15 mg / 6,14 mg und 1 Tablette mit einer Dosierung von 20 mg / 8,19 mg Trifluridin/Tipiracil.

Der pU legt für den Jahresverbrauch 13 Packungen mit jeweils 60 Tabletten (15 mg / 6,14 mg Trifluridin/Tipiracil pro Tablette) sowie 4,33 Packungen mit jeweils 60 Tabletten (20 mg / 8,19 mg Trifluridin/Tipiracil pro Tablette) zugrunde. Wird von einer über 1 Jahr hinausgehenden Behandlung ausgegangen, so können – entsprechend des Vorgehens des pU – ausschließlich Packungen zu je 60 Tabletten veranschlagt werden.

Der Verbrauch von Bevacizumab richtet sich nach dem Körpergewicht [1,16]. Der pU legt für seine Berechnungen das durchschnittliche Körpergewicht von 77,7 kg gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [17] zugrunde. Dies ist nachvollziehbar.

### **II 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 01.06.2023 wieder.

Für die Bestimmung der Kosten von Bevacizumab berücksichtigt der pU einen Rabatt (58,5 %) auf den Apothekeneinkaufspreis. Nach Aufschlag der Mehrwertsteuer und Abzug des Herstellerrabatts weist der pU Kosten in Höhe von 475,21 € pro Packung aus. Die Berechnung des pU basiert auf dem Stand der Lauer-Taxe vom 01.06.2023. Laut Dossievorlage sind ausschließlich Rabatte gemäß § 130 und § 130a Sozialgesetzbuch (SGB) V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte zu berücksichtigen. Die vom pU pro Jahr angegebenen Arzneimittelkosten sind daher unterschätzt.

### **II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU gibt ausschließlich zusätzlich notwendige GKV-Leistungen für Bevacizumab an. Er argumentiert gegen eine Berücksichtigung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen für Trifluridin/Tipiracil, da diese sowohl bei dem zu bewertenden Arzneimittel als auch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie anfallen. Es sei daher nicht von regelhaften Unterschieden in der Inanspruchnahme der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen auszugehen. Dies ist nachvollziehbar.

Für Bevacizumab veranschlagt der pU ausschließlich Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern gemäß Hilfstaxe in Höhe von 100 € pro Gabe. Diese Kosten können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [18,19]. Es können zusätzlich Kosten für die Verabreichung der Infusion angesetzt werden [1,16].

## II 2.5 Jahrestherapiekosten

Für Trifluridin/Tipiracil als zu bewertendes Arzneimittel und als zweckmäßige Vergleichstherapie in der Monotherapie ermittelt der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 42 230,98 €. Sie bestehen ausschließlich aus Arzneimittelkosten und sind plausibel.

Für Bevacizumab als Kombinationspartner des zu bewertenden Arzneimittels Trifluridin/Tipiracil ermittelt der pU Jahrestherapiekosten in Höhe von 14 955,46 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten Arzneimittelkosten und Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe. Die Arzneimittelkosten sind wegen des nicht zu veranschlagenden Rabatts unterschätzt. Es können Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angesetzt werden.

## II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahrestherapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>						
Trifluridin/Tipiracil	Erwachsene mit mKRK, die zuvor bereits 2 Krebstherapien erhalten haben; diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin-, Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF-Substanzen und / oder Anti-EGFR-Substanzen	42 230,98	0	0	42 230,98	Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten und sind plausibel.
Bevacizumab		12 355,46	0	2600,00	14 955,46	Die Arzneimittelkosten sind wegen des nicht zu veranschlagenden Rabatts unterschätzt. Es können Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen angesetzt werden.
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>						
Trifluridin/Tipiracil	Erwachsene mit mKRK, die zuvor bereits 2 Krebstherapien erhalten haben; diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin-, Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF-Substanzen und / oder Anti-EGFR-Substanzen	42 230,98	0	0	42 230,98	Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten und sind plausibel.
<p>a. Angaben des pU  EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor (epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor); GKV: gesetzliche Krankenversicherung; mKRK: metastasiertes Kolorektalkarzinom; pU: pharmazeutischer Unternehmer; VEGF: Vascular endothelial Growth Factor (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)</p>						

## II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass nach Durchlaufen aller empfohlenen Therapieoptionen in Deutschland neben Trifluridin/Tipiracil in Kombination mit Bevacizumab nur Trifluridin/Tipiracil als Monotherapie sowie die Teilnahme an klinischen Studien oder Best Supportive Care zur Verfügung stehen. 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 Fachinformation [1] entnimmt.

Der pU erwartet auf Basis der Studie SUNLIGHT [20] für Trifluridin/Tipiracil in Kombination mit Bevacizumab eine mittlere Behandlungsdauer von etwa 5 Monaten und geht daher davon aus, dass die Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient eine Überschätzung der tatsächlichen GKV-Kosten darstellen.

### II 3 Literatur

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

1. Servier Deutschland. Lonsurf [online]. 2023 [Zugriff: 18.10.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
2. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenbankabfrage zu Inzidenz und Prävalenz (Fallzahlen und Rohe Rate) bei ICD-10 C18–C20 in Deutschland. Jahre 2015–2019, Datenstand: 13.09.2022 [online]. 2023 [Zugriff: 21.06.2023]. URL: [https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage\\_stufe1\\_node.html](https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Datenbankabfrage/datenbankabfrage_stufe1_node.html).
3. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre. 2022–2028. Modellannahme: G2-L2-W2 [online]. 2023 [Zugriff: 03.07.2023]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12421-0002&bypass=true&levelindex=0&levelid=1684834365912>.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Regorafenib. Vom 17. März 2016 [online]. 2016 [Zugriff: 21.06.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2530/2016-03-17\\_AM-RL-XII\\_Regorafenib\\_2015-10-01-D-189\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2530/2016-03-17_AM-RL-XII_Regorafenib_2015-10-01-D-189_BAnz.pdf).
5. Bayer Vital. Regorafenib (Stivarga); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2015 [Zugriff: 18.10.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/195/#tab/dossier>.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Regorafenib – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2015 [Zugriff: 18.10.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a15-43\\_regorafenib\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v.pdf](https://www.iqwig.de/download/a15-43_regorafenib_nutzenbewertung-35a-sgb-v.pdf).
7. Kröning H, Göhler T, Decker T et al. Effectiveness, safety and quality of life of trifluridine/tipiracil in pretreated patients with metastatic colorectal cancer: Real-world data from the noninterventional TACTIC study in Germany. *Int J Cancer* 2023; 1-14. <https://dx.doi.org/10.1002/ijc.34603>.
8. Weiss L, Karthaus M, Riera-Knorrenschild J et al. Efficacy, safety and quality-of-life data from patients with pre-treated metastatic colorectal cancer receiving trifluridine/tipiracil: results of the TALLISUR trial. *ESMO Open* 2022; 7(1): 100391. <https://dx.doi.org/10.1016/j.esmoop.2022.100391>.

9. Schnell R, Uhlig J, Eggers E et al. P587: Systemic palliative treatment and outcome in later lines in patients with metastatic colorectal cancer – Real-life data from the clinical Tumour Registry Colorectal Cancer (TKK). *Oncol Res Treat* 2017; 40(suppl 3): 1–168.
10. Tampellini M, Di Maio M, Baratelli C et al. Treatment of Patients With Metastatic Colorectal Cancer in a Real-World Scenario: Probability of Receiving Second and Further Lines of Therapy and Description of Clinical Benefit. *Clin Colorectal Cancer* 2017; 16(4): 372-376. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clcc.2017.03.019>.
11. Abrams TA, Meyer G, Schrag D et al. Chemotherapy Usage Patterns in a US-Wide Cohort of Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106(2). <https://dx.doi.org/10.1093/jnci/djt371>.
12. Kennecke H, Berry S, Maroun J et al. A retrospective observational study to estimate the attrition of patients across lines of systemic treatment for metastatic colorectal cancer in Canada. *Curr Oncol* 2019; 26(6): e748-e754. <https://dx.doi.org/10.3747/co.26.4861>.
13. G. K. V. Spitzenverband. Kennzahlen der gesetzlichen Krankenversicherung (zuletzt aktualisiert: Juni 2023) [online]. 2023 [Zugriff: 24.07.2023]. URL: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/grafiken/gkv\\_kennzahlen/kennzahlen\\_gkv\\_2023\\_q1/20230706\\_GKV\\_Kennzahlen\\_Booklet\\_Q1-2023\\_300dpi\\_barrierefrei.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/grafiken/gkv_kennzahlen/kennzahlen_gkv_2023_q1/20230706_GKV_Kennzahlen_Booklet_Q1-2023_300dpi_barrierefrei.pdf).
14. Knopf KB, Iqbal SU, Thompson SF et al. Survival outcomes in U.S. patients with metastatic colorectal cancer: A retrospective database analysis. *J Clin Oncol* 2013; 31(15 Suppl): e14576. [https://dx.doi.org/10.1200/jco.2013.31.15\\_suppl.e14576](https://dx.doi.org/10.1200/jco.2013.31.15_suppl.e14576).
15. Strohbach F. Subgruppenanalyse des metastasierten kolorektalen Karzinoms in der ambulanten Versorgung (3937 Patienten) [online]. 2011 [Zugriff: 25.09.2023]. URL: <https://www.rgb-onkologie.de/publikationen/alle-downloads/file/64ec2ea0f4e34367323756b9a18d6939/?eID=downloadManager>.
16. Organon. Aybintio [online]. 2023 [Zugriff: 18.10.2023]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
17. Statistisches Bundesamt. Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2021 (Endergebnisse) - Stand 27. März 2023 [online]. 2023 [Zugriff: 04.07.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#104708>.
18. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2022 [Zugriff: 22.06.2023]. URL: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301\\_Hilfstaxe\\_Redaktionelle\\_Gesamtfassung\\_Anlage\\_3.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf).



19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Relugolix (Prostatakarzinom, fortgeschritten, hormonsensitiv) [online]. 2023 [Zugriff: 22.06.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9414/2023-04-06\\_AM-RL-XII\\_Relugolix\\_D-873\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9414/2023-04-06_AM-RL-XII_Relugolix_D-873_TrG.pdf).
20. Institut de Recherches Internationales Servier, Taiho Oncology. Studienbericht - SUNLIGHT. 2022.