

# 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)

Trifluridin/Tipiracil (neues Anwendungsgebiet: Kolorektalkarzinom, nach 2 Vortherapien, Kombination mit Bevacizumab)

Vom 15. Februar 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. Februar 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 18. Januar 2024 (BAnz AT 06.03.2024 B2) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

**I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Trifluridin/Tipiracil gemäß dem Beschluss vom 1. Oktober 2020 nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

## **Trifluridin/Tipiracil**

Beschluss vom: 15. Februar 2024  
In Kraft getreten am: 15. Februar 2024  
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

### **Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 26. Juli 2023):**

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

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. Februar 2024):**

Siehe neues Anwendungsgebiet laut Zulassung.

### **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Erwachsene mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (KRK), die zuvor bereits zwei Tumorthérapien erhalten haben; diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin-, Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF-Substanzen und/oder Anti-EGFR-Substanzen

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

- Trifluridin/Tipiracil

#### **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Trifluridin/Tipiracil in Kombination mit Bevacizumab gegenüber Trifluridin/Tipiracil:**

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

### Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>1</sup>

Erwachsene mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (KRK), die zuvor bereits zwei Tumorthérapien erhalten haben; diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin-, Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF-Substanzen und/oder Anti-EGFR-Substanzen

### Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑↑	Vorteil im Gesamtüberleben.
Morbidität	↑	Vorteil beim Gesundheitszustand.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↔	Insgesamt keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede; Vorteil bei der körperlichen Funktion.
Nebenwirkungen	↑	Vorteil im Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

### Studie SUNLIGHT:

Trifluridin/Tipiracil in Kombination mit Bevacizumab vs. Trifluridin/Tipiracil

Studiendesign: RCT, offen

Datenschnitt: 19.07.2022

---

<sup>1</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A23-85) und dem Addendum (A24-09) sofern nicht anders indiziert.

**Mortalität**

Endpunkt	Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab		Trifluridin/Tipiracil		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Überlebenszeit in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio <sup>a</sup> [95 %-KI] p-Wert Absolute Differenz (AD) <sup>b</sup>
<b>Gesamtüberleben</b>					
	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 AD = + 3,3 Monate

**Morbidität**

<b>Progressionsfreies Überleben (PFS)<sup>c</sup></b>					
	264	5,6 [4,5; 5,9] 206 (83,7)	246	2,4 [2,1; 3,2] 236 (95,9)	0,44 [0,36; 0,54]; < 0,0001 AD = + 3,2 Monate
<b>Symptomatik (EORTC QLQ-C30 – Zeit bis zur 1. Verschlechterung<sup>d</sup>)</b>					
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
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
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
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
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
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
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
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
<b>Gesundheitszustand (EQ-5D VAS – Zeit bis zur 1. Verschlechterung<sup>e</sup>)</b>					
	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

(Fortsetzung)

**Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

<b>EORTC QLQ-C30 (Zeit bis zur 1. Verschlechterung<sup>f</sup>)</b>					
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
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 AD = 1,9 Monate
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
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
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
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

**Nebenwirkungen<sup>g</sup>**

Endpunkt	Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab		Trifluridin/Tipiracil		Intervention vs. Kontrolle
	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Median in Monaten [95 %-KI] <i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio <sup>h</sup> [95 %-KI] p-Wert
<b>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)</b>					
	246	n. e. 45 (18,3)	246	11,1 [8,8; n. e.] 50 (20,3)	0,59 [0,39; 0,89]; 0,012
<b>Schwere unerwünschte Ereignisse (CTCAE-Grad ≥ 3)</b>					
	246	3,7 [2,8; 4,8] 144 (58,5)	246	2,8 [2,1; 3,3] 133 (54,1)	0,83 [0,65; 1,05]; 0,125
<b>Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen</b>					
	246	n. e. 22 (8,9)	246	n. e. 7 (2,8)	2,09 [0,87; 4,99]; 0,091
<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 Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung.</p> <p>c Daten aus Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (Modul 4D) vom 18. August 2023.</p> <p>d 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>e Der pharmazeutische Unternehmer beschreibt in Modul 4 A, dass die ursprünglichen Skalenergebnisse für die vorliegenden Analysen transformiert wurden, so dass der niedrigste Skalenergebniswert 0 den bestmöglichen</p>					

Gesundheitszustand und der höchste Skalenwert 100 den schlechtesten Gesundheitszustand abbildet. Eine Zunahme des transformierten Scores auf der VAS um  $\geq 15$  Punkte im Vergleich zu Baseline wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100). Patientinnen und Patienten wurden zum Zeitpunkt des Todes zensiert.

- f Eine Abnahme des Scores EORTC QLQ-C30 um  $\geq 10$  Punkte im Vergleich zu Baseline wird als klinisch relevante Verschlechterung angesehen (Skalenspannweite 0 bis 100). Patientinnen und Patienten wurden zum Zeitpunkt des Todes zensiert.
- g Unerwünschte Ereignisse, die nach Einschätzung der Prüferin bzw. des Prüfers im Zusammenhang mit der Progression der Grunderkrankung standen, wurden nicht berücksichtigt.
- h Effekt und KI: unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: unstratifizierter Log-Rank-Test.

Verwendete Abkürzungen:

AD: Absolute Differenz; 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; RAS: Rat Sarcoma viral oncogene homolog; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; VAS: visuelle Analogskala; vs.: versus

## **2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Erwachsene mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (KRK), die zuvor bereits zwei Tumorthérapien erhalten haben; diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin-, Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF-Substanzen und/oder Anti-EGFR-Substanzen

ca. 3 530 – 6 230 Patientinnen und Patienten

## **3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Lonsurf (Wirkstoff: Trifluridin/Tipiracil) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 6. Februar 2024):

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lonsurf-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lonsurf-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Therapie mit Trifluridin/Tipiracil soll nur durch in der Therapie von Patientinnen und Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom erfahrene Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärztinnen und Fachärzte für Innere Medizin und Gastroenterologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärztinnen und Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (KRK), die zuvor bereits zwei Tumorthérapien erhalten haben; diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin-, Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF-Substanzen und/oder Anti-EGFR-Substanzen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Trifluridin/Tipiracil	43 986,54 €
Bevacizumab	38 260,25 €
<b>Gesamt:</b>	<b>82 246,79 €</b>
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Trifluridin/Tipiracil	43 986,54 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

##### Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Bevacizumab	Herstellung von parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	26,1	2 610 €

**5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können**

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (KRK), die zuvor bereits zwei Tumorthérapien erhalten haben; diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin-, Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF-Substanzen und/oder Anti-EGFR-Substanzen

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 15. Februar 2024 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 15. Februar 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken