

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

6. Dezember 2023

Stellungnahme zur Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V

Trifluridin Tipiracil (neues Anwendungsgebiet: kolorektales Karzinom, mit Bevacizumab)

veröffentlicht am 15. November 2023

Vorgangsnummer 2025-08-15-D-968

IQWiG Bericht Nr. 1673

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Trifluridin / Tipiracil (Lonsurf®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreie Überlebenszeit / Remissionsrate
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported-Outcome
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. Bericht des IQWiG
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Kombinationstherapie
7. Diskussion
8. Literatur

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Trifluridin / Tipiracil (Lonsurf®) ist ein weiteres Verfahren der frühen Nutzenbewertung für ein neues Arzneimittel zur systemischen Therapie des kolorektalen Karzinoms. Trifluridin / Tipiracil wird jetzt auch angewendet in Kombination mit Bevacizumab zur Behandlung von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (KRK), die zuvor bereits zwei Linien der Krebstherapie erhalten haben. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und/oder Anti-EGFR-Substanzen. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Subgruppen, zweckmäßige Vergleichstherapie sowie Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Vorschläge zum Zusatznutzen von Trifluridin Tipiracil

Subgruppen	ZVT	pU		IQWiG	
		Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
Keine	Trifluridin / Tipiracil	beträchtlich	-	nicht quantifizierbar, mindestens beträchtlich	-

Legende: pU – pharmazeutischer Unternehmer, ZVT – zweckmäßige Vergleichstherapie

Unsere Anmerkungen sind:

- Die zweckmäßige Therapie entspricht unseren Empfehlungen bei Pat. ohne Option für gezielt wirksame Arzneimittel.
- Basis der frühen Nutzenbewertung ist SUNLIGHT, eine internationale, randomisierte, offene Phase-III-Studie zur Wirksamkeit von Trifluridin / Tipiracil + Bevacizumab versus Trifluridin / Tipiracil bei Pat. mit refraktärem, metastasiertem, kolorektalem Karzinom.
- Trifluridin / Tipiracil + Bevacizumab führte gegenüber Trifluridin / Tipiracil zur signifikanten Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit, nicht zur Steigerung der Ansprechraten.
- Trifluridin / Tipiracil + Bevacizumab führte ebenfalls zur Verlängerung der Zeit zur Verschlechterung von Parametern der Lebensqualität und des Patient-Reported-Outcome.
- Das Nebenwirkungsprofil von Trifluridin / Tipiracil + Bevacizumab entspricht den bisherigen Erfahrungen mit diesen beiden Arzneimitteln. Die Raten schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE-Grad 3/4 und die Therapieabbruchraten aufgrund unerwünschter Ereignisse waren in den beiden Studienarmen nicht unterschiedlich.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Trifluridin / Tipiracil auf der Basis von SUNLIGHT den Grad 4 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).

Trifluridin / Tipiracil + Bevacizumab ist der neue Standard bei Pat. mit refraktärem, metastasiertem, kolorektalem Karzinom und ersetzt Trifluridin / Tipiracil als bisherigem Therapiestandard.

2. Einleitung

Das kolorektale Karzinom ist bei Frauen der zweit- und bei Männern der dritthäufigste maligne Tumor in den deutschsprachigen Ländern. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 70-75 Jahren. Personen mit genetischer Belastung können schon im frühen Erwachsenenalter erkranken.

Die Prognose von Pat. mit Kolonkarzinom ist abhängig vom Krankheitsstadium bei Erstdiagnose und weiteren biologischen Risikofaktoren. Die Therapie orientiert sich an den Stadien. Für die Mehrzahl von

Pat. im Stadium IV ist das primäre Therapieziel die Kontrolle der Tumorerkrankung, d.h. die Linderung oder Vermeidung von Symptomen und die Verlängerung der Überlebenszeit.

Die Fortschritte in der Diagnostik und Therapie der kolorektalen Karzinome haben in den vergangenen 10 Jahren zu einer kontinuierlichen Abnahme der Sterblichkeit geführt.

3. Stand des Wissens

Auch nach unterschiedlichen und intensiven Vortherapien sind viele Pat. mit fortgeschrittenem, metastasiertem, kolorektalem Karzinom in einem guten Allgemeinzustand und haben einen Therapiewunsch [1, 2]. Die weitere Behandlung wird von der Art, Dauer und der Effektivität der Vortherapie, dem klinischen Therapieziel, dem Allgemeinzustand einschl. Komorbiditäten und von der (molekular)pathologischen Konstellation bestimmt. Auch bei Pat. mit metastasiertem, kolorektalem Karzinom nach Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierter Chemotherapie, Anti-VEGF-Therapie und Anti-EGFR-Therapie gibt es zugelassene Therapieoptionen. Dazu gehören Trifluridin/Tipiracil [3-5], Regorafenib [6, 7], Encorafenib / Cetuximab bei Pat. mit BRAF^{V600E}-Mutation [8], Nivolumab / Ipilimumab bei Pat. mit MSI-H-Tumoren [9], NTRK-Inhibitoren bei Nachweis einer NTRK-Fusion [10, 11] sowie RET-Inhibitoren bei Nachweis einer RET-Fusion [12, 13]. Bei Pat. mit HER2-Positivität kann Trastuzumab/Tucatinib [14] oder Trastuzumab-Deruxtecan im Off-Label-Use eingesetzt werden [15].

Trifluridin / Tipiracil ist ein chemotherapeutischer Wirkstoff. Es wird als Thymidin-Analogon in die DNS eingebaut und führt zu Doppelstrangbrüchen. Trifluridin ist in einem festen molekularen Verhältnis mit Tipiracil kombiniert. Tipiracil hemmt die Thymidinphosphorylase und verbessert damit die Bioverfügbarkeit der Wirksubstanz Trifluridin durch Hemmung des Abbaus. Jetzt wurde die Wirksamkeit in Kombination mit Bevacizumab getestet. Daten sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Therapie mit Trifluridin / Tipiracil in Kombination mit Bevacizumab beim kolorektalen Karzinom

Studie	Pat.	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜLZ ⁵ (HR ⁴)
SUNLIGHT [17], Dossier	Metastasiertes, refraktäres, kolorektales Karzinom	Trifluridin / Tipiracil	Trifluridin / Tipiracil + Bevacizumab	592	1,2 vs 6,1 ⁶ p = 0,004	2,40 vs 5,55 0,44 ⁷ p < 0,0001	7,46 vs 10,78 0,61 p < 0,0001

¹ N - Anzahl Pat.; ² RR - Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie;

4. Dossier und Bewertung von Trifluridin / Tipiracil

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Der G-BA hat Trifluridin / Tipiracil als ZVT festgelegt. Das ist nachvollziehbar. Ebenfalls für die Gesamtpopulation geeignet wäre Regorafenib.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist SUNLIGHT, eine internationale, randomisierte, offene, Phase III-Studie. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.

Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [16].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Mortalität

Die Gesamtüberlebenszeit ist der wichtigste Parameter bei Pat. mit rezidiviertem/refraktären, kolorektalen Karzinomen. Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit war primärer Endpunkt der Zulassungsstudie. Die Gesamtüberlebenszeit wurde signifikant verlängert (HR 0,61; Median 3,32 Monate). Die Kurven in der Kaplan-Meyer-Analyse divergieren schon nach 2 Monaten und konvergieren in der bisherigen Verlaufsbeobachtung nicht. Auch nach 18 Monaten liegt die Überlebensrate im Bevacizumab-Arm deutlich höher als im Kontrollarm.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate

Das progressionsfreie Überleben war ein sekundärer Endpunkt von SUNLIGHT. Sie wurde signifikant verlängert (HR 0,44; Median 3,15 Monate). Die Ansprechraten waren in beiden Behandlungsarmen sehr niedrig.

4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Daten zur Lebensqualität und zum Patient-Reported Outcome wurden mittels der visuellen Analog-Skala EQ-5D VAS und dem validierten Fragebogen EORTC QLQ-C30 erhoben.

Im EQ-5D zeigte sich ein signifikanter Unterschied zugunsten von Trifluridin / Tipiracil + Bevacizumab. Bei den Symptomskalen und den Einzelsymptomen des EORTC QLQ-C30 zeigte sich in der Zeit bis zu dauerhaften Verschlechterung ein signifikanter Unterschied zugunsten von Trifluridin / Tipiracil + Bevacizumab beim Endpunkt körperliche Funktion sowie in verschiedenen Symptomskalen: Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe und Schlaflosigkeit.

4. 3. 3. Nebenwirkungen

Schwere unerwünschte Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 wurden bei 72,4% der Pat. im Trifluridin / Tipiracil + Bevacizumab – Arm und bei 69,5% im Chemotherapie-Arm berichtet. Im Trifluridin / Tipiracil + Bevacizumab – Arm traten häufiger Hypertonie (alle Schweregrade 10,2%), Übelkeit (alle Schweregrade 37,0%) und Neutropenie (alle Schweregrade 62,2%) auf.

Die Rate von Therapieabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen lag in beiden Armen bei 12,6%. Die Nebenwirkungsraten sind in der Originalpublikation übersichtlich zusammengefasst, siehe Abbildung 1.

Abbildung 1: Nebenwirkungen in SUNLIGHT [17]

7. Diskussion

Bei Pat. mit metastasiertem, kolorektalem Karzinom nach Therapie mit Chemotherapie (Fluorpyrimidine, Oxaliplatin, Irinotecan), Anti-VEGF- und/oder Anti-EGFR-Substanzen besteht ein großer ungedeckter medizinischer Bedarf. Viele Pat. sind auch in dieser fortgeschrittenen Krankheitssituation für weitere Therapien geeignet und motiviert.

Trifluridin / Tipiracil ist eine der empfohlenen Therapieoptionen in dieser Situation. Jetzt wurde in SUNLIGHT gezeigt, dass die Kombination von Trifluridin / Tipiracil mit Bevacizumab zur signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit gegenüber der Therapie mit Trifluridin / Tipiracil führt.

Im Kontext dieser Nutzenbewertung zu diskutieren sind:

Endpunkte

Ziel der Therapie in dieser Behandlungsphase ist die Verlängerung der Überlebenszeit mit Verbesserung oder zumindest Erhalt der Lebensqualität. Das wird durch Trifluridin / Tipiracil + Bevacizumab erreicht. Die im IQWiG-Bericht thematisierten Inkonsistenzen der Datenerhebung müssen methodisch geklärt werden.

Die deutlichen Unterschiede in der Dauer der Datenerhebung sind ein rekurrendes und nicht lösbares Thema. Die sorgfältige Erhebung von Daten zur Lebensqualität in dieser Krankheitssituation muss dennoch in den Studien gewährleistet sein.

Die Remissionsraten liegen auch in der Kombination Trifluridin / Tipiracil + Bevacizumab sehr niedrig und zeigen den weiterhin bestehenden, medizinischen Bedarf an.

Nebenwirkungen

Das Spektrum der unerwünschten Ereignisse liegt im Rahmen der bisher beschriebenen Nebenwirkungen sowohl von Trifluridin / Tipiracil als auch von Bevacizumab. Letzteres führt zur erhöhten Hypertonie-Rate. Diese Komplikation ist zwischenzeitlich allgemein bekannt und wird durch engmaschige Überwachung und ggf. antihypertensiver Therapie beherrscht. Die identische Abbruchrate in beiden Studienarmen bestätigt das handhabbare Sicherheitsprofil der Kombination.

Die im IQWiG-Bericht identifizierten Effektmodifikationen durch das Geschlecht sind z. T. überraschend. Eine höhere Rate an hämatologischer und gastrointestinaler Toxizität bei Frauen unter Therapie mit Fluoropyrimidinen ist beschrieben [18], die Unterschiede beim Symptom Schmerzen sind uns nicht bekannt. Auch eine potenziell etwas niedrigere Wirksamkeit von Bevacizumab bei Frauen im Vergleich zu Männern wurde in einer Metaanalyse identifiziert [19]. Allerdings sind inzwischen weitere genetische Faktoren identifiziert worden, die die Rate an Bevacizumab-induzierter Hypertonie und Proteinurie beeinflussen, vor allem ein Single-Nukleotid-Polymorphismus im KCNAB1-Gen [20]. Hier sind weitere und differenzierte Untersuchungen erforderlich, bevor klinische Schlussfolgerungen gezogen werden.

Trifluridin / Tipiracil + Bevacizumab ist der neue Standard bei Pat. mit refraktärem, metastasiertem, kolorektalem Karzinom und ersetzt Trifluridin / Tipiracil.

8. Literatur

1. S3 - Leitlinie Kolorektales Karzinom, Januar 2019, <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/021-007OL.html>
2. Kolonkarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Juli 2022. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@_@guideline/html/index.html

3. Mayer R, Van Cutsem E, Falcone A et al.: Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 372:1909-1919, 2015. DOI: [10.1056/NEJMoa1414325](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1414325)
4. Xu J, Kim TW, Shen L et al.: Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Trial of Trifluridine/Tipiracil (TAS-102) Monotherapy in Asian Patients With Previously Treated Metastatic Colorectal Cancer: The TERRA Study. *J Clin Oncol* 36:350-358, 2018. DOI: [10.1200/JCO.2017.74.3245](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.3245)
5. Tabernero J, Van Cutsem E, Ohtsu A et al.: QTWiST analysis of the RECURSE trial of trifluridine/tipiracil in metastatic colorectal cancer. *ESMO Open* 22:000284, 2017. DOI: [10.1136/esmoopen-2017-000284](https://doi.org/10.1136/esmoopen-2017-000284)
6. Grothey A, van Cutsem E, Sobrero A et al.: Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 381:303-312, 2013. DOI: [10.1016/S0140-6736\(12\)61900-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61900-X)
7. Li J, Qin S, Xu R et al.: Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 16:619-629, 2015. DOI: [10.1016/S1470-2045\(15\)70156-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70156-7)
8. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R et al.: Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in *BRAF* V600E-Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 381:1632-1643, 2019. DOI: [10.1056/NEJMoa1908075](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908075)
9. Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, et al.: Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2018 Mar 10;36(8):773-779. DOI:[10.1200/JCO.2017.76.9901](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.9901)
10. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S et al.: Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med* 378:731-739, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1714448](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714448)
11. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L et al.: Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 21:271-282, 2020. DOI: [10.1016/S1470-2045\(19\)30691-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30691-6)
12. Subbiah V, Cassier PA, Siena S et al.: Pan-cancer efficacy of pralsetinib in patients with RET fusion-positive solid tumors from the phase 1/2 ARROW trial. *Nat Med* Aug 12, 2022. DOI: [10.1038/s41591-022-01931-y](https://doi.org/10.1038/s41591-022-01931-y)
13. Subbiah V, Wolf J, Konda B et al.: Tumour-agnostic efficacy and safety of selpercatinib in patients with RET fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid tumours (LIBRETTO-001): a phase 1/2, open-label, basket trial. *Lancet Oncol* 23:1261-1273, 2022. DOI: [10.1016/S1470-2045\(22\)00541-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00541-1)
14. Strickler JH, Cercek A, Siena S et al.: Tucatinib plus trastuzumab for chemotherapy-refractory, HER2-positive, RAS wild-type unresectable or metastatic colorectal cancer (MOUNTAINEER): a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol* 24:496-508, 2023. DOI: [10.1016/S1470-2045\(23\)00150-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00150-X)
15. Siena S, Di Bartolomeo M, Raghav K et al.: Trastuzumab deruxtecan (DS-8201) in patients with HER2-expressing metastatic colorectal cancer (DESTINY-CRC01): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 22:779-789, 2021. DOI: [10.1016/S1470-2045\(21\)00086-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00086-3)
16. Prager GW, Taieb J, Fakhri M et al.: Trifluridine-Tipiracil and Bevacizumab in Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 388:1657-1667, 2023. DOI: [10.1056/NEJMoa2214963](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2214963)
17. [ESMO-MCBS Scorecards | ESMO](#)
18. Abdel-Rahman O: Impact of Sex on Chemotherapy Toxicity and Efficacy Among Patients With Metastatic Colorectal Cancer: Pooled Analysis of 5 Randomized Trials. *Clin Colorectal Cancer* 18:110-115.e2, 2019. DOI: [10.1016/j.clcc.2018.12.006](https://doi.org/10.1016/j.clcc.2018.12.006)

19. Margalit O, Harmsen WS, Shmueli ES et al.: Evaluating sex as a predictive marker for response to bevacizumab in metastatic colorectal carcinoma: Pooled analysis of 3,369 patients in the ARCAD database. Eur J Cancer 178:162-170, 2023. DOI: [10.1016/j.ejca.2022.10.022](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.10.022)
20. Quintanilha JCF, Wang J, Sibley AB et al.: Bevacizumab-induced hypertension and proteinuria: a genome-wide study of more than 1000 patients. Br J Cancer 126:265-274, 2022. DOI: [10.1038/s41416-021-01557-w](https://doi.org/10.1038/s41416-021-01557-w)

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Dirk Arnold (Asklepios Tumorzentrum Hamburg) und Prof. Dr. Ralf-Dieter Hofheinz (Universitätsmedizin Mannheim, III. Medizinische Klinik, Mannheim) erarbeitet.