

## 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 Fruquintinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 10.07.2024 übermittelt.

### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Fruquintinib als Monotherapie im Vergleich mit Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit metastasierendem Kolonkarzinom, die bereits früher mit verfügbaren Standardtherapien, einschließlich Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierten Chemotherapien, Anti-vasculärer-endothelialer-Wachstumsfaktor(VEGF)-Arzneimitteln und Anti-epidermaler-Wachstumsfaktorrezeptor(EGFR)-Arzneimitteln, behandelt wurden und bei denen die Erkrankung nach der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib fortgeschritten ist, oder die diese Behandlung nicht vertragen.

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Fruquintinib

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit metastasierendem Kolorektalkarzinom, <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ die bereits früher mit verfügbaren Standardtherapien, einschließlich Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierten Chemotherapien, Anti-VEGF-Arzneimitteln und Anti-EGFR-Arzneimitteln, behandelt wurden und</li> <li>▪ bei denen die Erkrankung nach der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib<sup>b</sup> fortgeschritten ist, oder die diese Behandlung nicht vertragen<sup>c</sup></li> </ul>	BSC <sup>d</sup>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. in Deutschland außer Verkehr</p> <p>c. Der G-BA beschreibt, dass entsprechend der Einschlusskriterien der für die Zulassung maßgeblichen Studie die Patientinnen und Patienten bereits mit verfügbaren Therapien behandelt worden sein müssen, einschließlich Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierter Chemotherapie, Anti-VEGF-Therapie, Anti-EGFR-Therapie (bei RAS-Wildtyp), sowie Trifluridin/Tipiracil und / oder Regorafenib. Ferner wird gemäß G-BA vorausgesetzt, dass Patientinnen und Patienten mit einer BRAF V600E-Mutation mit einem BRAF-Inhibitor und Patientinnen und Patienten mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) mit einem Checkpointinhibitor behandelt wurden. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten alle genannten Therapien erhalten haben oder für diese nicht geeignet sind.</p> <p>d. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B; BSC: Best supportive Care; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; RAS: Rat Sarcoma viral oncogene homolog; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor</p>	

Der pU benennt BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung des G-BA.

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

Für die Nutzenbewertung wird die Studie FRESCO-2 herangezogen. Bei der Studie FRESCO-2 handelt es sich um eine multinationale, doppelblinde RCT zum Vergleich von Fruquintinib + BSC mit Placebo + BSC. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten, die mindestens 18 Jahre alt waren (in Japan mindestens 20 Jahre) und ein histologisch oder zytologisch bestätigtes metastasierendes Adenokarzinom des Kolons oder des Rektums aufwiesen. Die Patientinnen und Patienten sollten zu Studienbeginn einen guten Allgemeinzustand,

entsprechend einem Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 sowie eine erwartete Überlebenszeit von > 12 Wochen aufweisen.

Gemäß Einschlusskriterien sollten die Patientinnen und Patienten bereits mit allen Standardtherapien für das metastasierende Krankheitsstadium vorbehandelt sein und progredient unter Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib sein bzw. eine entsprechende Therapie nicht vertragen. Die Standardtherapieregime sollten dabei die Wirkstoffe Fluoropyrimidin, Oxaliplatin und Irinotecan beinhalten, sowie eine biologische Anti-VEGF-Therapie (z. B. Bevacizumab, Aflibercept, Ramucirumab) und bei Vorliegen eines RAS-Wildtyps eine Anti-EGFR-Therapie (z. B. Cetuximab oder Panitumumab). Die Patientinnen und Patienten sollten zudem bei Tumoren mit hochfrequenten Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) bereits einen Checkpoint-Inhibitor und bei BRAF-Mutation einen BRAF-Inhibitor erhalten haben, es sei denn diese waren nicht für die Patientinnen und Patienten geeignet.

Insgesamt wurden 691 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 2:1 randomisiert einer Behandlung mit Fruquintinib + BSC (461 Patientinnen und Patienten) oder Placebo + BSC (230 Patientinnen und Patienten) zugeteilt. Stratifizierungsfaktoren waren der RAS-Mutationsstatus (Wildtyp vs. Mutation), die Zeit seit Diagnose der ersten Metastase ( $\leq 18$  Monate vs.  $> 18$  Monate) sowie die Vortherapie mit Trifluridin/Tipiracil vs. Regorafenib vs. sowohl Trifluridin/Tipiracil als auch Regorafenib.

Die Behandlung mit Fruquintinib erfolgte weitgehend entsprechend den Vorgaben der Fachinformation. Patientinnen und Patienten im Interventionsarm erhielten 5 mg Fruquintinib einmal täglich an 21 aufeinanderfolgenden Tagen der 28-tägigen Behandlungszyklen. Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm erhielten entsprechende Placebo-Kapseln nach gleichem Verabreichungsschema. Zusätzlich erhielten alle Patientinnen und Patienten eine Begleitbehandlung, die unter anderem hämatologische Unterstützungstherapien, Antiemetika und palliative Strahlentherapien zur Symptomkontrolle umfassen konnte. Jegliche weiteren antineoplastischen Therapien einschließlich Chemotherapien waren als Begleitbehandlung dagegen nicht erlaubt. Die Studienbehandlung erfolgte bis zur Krankheitsprogression oder zum Auftreten inakzeptabler Toxizität. Ein Treatment-Switching vom Vergleichs- in den Interventionsarm war gemäß Studienplanung nicht vorgesehen. Nach dem Ende der randomisierten Studienbehandlung erhielten etwa 30 % der Patientinnen und Patienten eine Folgetherapie.

Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben. Darüber hinaus wurden patientenrelevante Endpunkte zu Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Die Studie FRESCO-2 weist mehrere Unsicherheiten auf, die für die vorliegende Nutzenbewertung relevant sind. Dies betrifft insbesondere eine hohe Anzahl an wichtigen Protokollverletzungen, die im Rahmen der Studiendurchführung aufgetreten sind, die notwendigen Vortherapien in der Population der vorliegenden Fragestellung sowie die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Diese werden nachfolgend erläutert.

## **Limitationen der Studie FRESCO-2**

### ***Studiendurchführung (Protokollverletzungen)***

Aus den Studienunterlagen geht hervor, dass im Studienverlauf bei 613 (89 %) der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mindestens 1 wichtige Protokollabweichung aufgetreten ist. Am häufigsten kam es im Verlauf der Studie zu wichtigen Protokollabweichungen bezüglich versäumter Studienprozeduren (53 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm vs. 44 % im Vergleichsarm), der Dosierung der Studienmedikation (51 % vs. 40 %), sowie der Ein- und Ausschlusskriterien (36 % vs. 35 %).

In Modul 4 A des Dossiers legt der pU keine Informationen zu Protokollabweichungen vor. Auf Basis der vorliegenden Informationen in Modul 5 des Dossiers bleibt unklar, inwiefern im Detail von der Studienplanung abgewichen wurde und wie sich die Abweichungen auf die Behandlung im Rahmen der Studie oder die Erhebung patientenrelevanter Endpunkte ausgewirkt haben. Darüber hinaus liegen in den Studienunterlagen auch keine Angaben dazu vor, wie eine wichtige Protokollverletzung definiert war. In den vorliegenden Angaben zeigen sich insbesondere bei den wichtigen Protokollabweichungen bezüglich der Dosierung der Studienmedikation und der versäumten Studienprozeduren Unterschiede im Anteil der Patientinnen und Patienten zwischen den Studienarmen. Da insgesamt unklar bleibt, ob sich die wichtigen Protokollabweichungen auf die vorliegenden Auswertungen der Studie FRESCO-2 auswirken wird diese Unsicherheit bei der Beurteilung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse berücksichtigt.

### ***Eignung der Studienpopulation für die vorliegende Nutzenbewertung***

Im vorliegenden Anwendungsgebiet müssen die Patientinnen und Patienten bereits mit verfügbaren Standardtherapien behandelt worden sein, einschließlich Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierten Chemotherapien sowie Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Arzneimitteln. Zusätzlich muss die Erkrankung nach der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib fortgeschritten sein, oder diese Behandlung nicht vertragen werden. Regorafenib ist gemäß Angabe des G-BA zum Zeitpunkt der vorliegenden Nutzenbewertung in Deutschland jedoch außer Verkehr. Eine Vorbehandlung mit Regorafenib entspricht im Gegensatz zur Vorbehandlung mit Trifluridin/Tipiracil folglich nicht dem deutschen Versorgungskontext. In der Studie FRESCO-2 war ein großer Anteil (48 %) der Patientinnen und Patienten auch mit Regorafenib vorbehandelt, darunter 8 % der Patientinnen und Patienten ausschließlich mit Regorafenib und nicht mit Trifluridin/Tipiracil. Dennoch hat der

überwiegende Anteil der Patientinnen und Patienten eine Vorbehandlung mit Trifluridin/Tipiracil erhalten. Der Anteil der Patientinnen und Patienten, die kein Trifluridin/Tipiracil erhalten haben, ist zwar gering, dennoch bleibt unklar, ob diese Patientinnen und Patienten von einer Therapie mit Trifluridin/Tipiracil noch hätten profitieren können.

Zu den weiteren gemäß Anwendungsgebiet vorgegebenen Vortherapien geht aus den vorliegenden Angaben zu Protokollverletzungen hervor, dass auch Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, ohne dass sie das Einschlusskriterium zur Vorbehandlung mit Anti-VEGF-Therapien vor Studienbeginn erfüllten. Mit etwa 96 % erhielt der Großteil der Studienpopulation jedoch eine entsprechende Vorbehandlung. Auch die weiteren erforderlichen Vortherapien gemäß der vorliegenden Fragestellung wurden beim überwiegenden Anteil der Patientinnen und Patienten verabreicht, im Falle von EGFR-, Immuncheckpoint- und BRAF-Inhibitoren bezogen auf die jeweilige Population, für die diese Therapien angezeigt sind (RAS Wildtyp, MSI-H und / oder dMMR, BRAF-Mutation).

Insgesamt bleibt unklar, ob die Ergebnisse der Studie FRESCO-2 aufgrund der zuvor beschriebenen Limitationen bei der Vortherapie uneingeschränkt auf Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Diese Unsicherheit wird bei der Beurteilung der Aussagesicherheit berücksichtigt.

### ***Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und Gabe von Folgetherapien***

Wie zuvor bereits beschrieben, erhielten die Patientinnen und Patienten in der Studie FRESCO-2 zwar eine unterstützende Begleitbehandlung, die unter anderem hämatologische Unterstützungstherapien, Antiemetika und palliative Strahlentherapien zur Symptomkontrolle umfassen konnte. Jegliche weiteren antineoplastischen Therapien einschließlich Chemotherapien waren als Begleitbehandlung jedoch nicht erlaubt. Dies steht im Widerspruch zur Leitlinie zur Palliativmedizin, die bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung hervorhebt, dass die Kontrolle und Linderung von belastenden Symptomen zentraler Bestandteil palliativmedizinischen Handelns ist. Dabei können symptomorientierte Maßnahmen allein oder gleichzeitig mit tumorbezogenen oder ursächlichen Therapien durchgeführt werden. Ein Entweder-oder ist laut Leitlinie nicht zielführend, weshalb eine Abwägung tumorspezifischer Maßnahmen (z. B. Strahlentherapie, operative Verfahren, medikamentöse Tumortherapien) mit dem primären oder alleinigen Therapieziel der Symptomlinderung erfolgen sollte. Der Ausschluss weiterer antineoplastischer Therapien einschließlich Chemotherapien in der Studie bedeutet damit potenziell eine Einschränkung der palliativen Therapie. Angaben zu Folgetherapien zeigen zudem, dass etwa ein Drittel der Patientinnen und Patienten mit Therapieabbruch mindestens eine weitere antineoplastische Folgetherapie erhalten haben, darunter auch Chemotherapien. Dieser hohe Anteil zeigt, dass nach dem Ende der randomisierten

Studienmedikation ein weiterer Behandlungsbedarf auch an systemischen Therapien bestand. Es bleibt unklar, ob die Gabe zusätzlicher Therapieoptionen im Vergleichsarm der Studie möglicherweise schon während der randomisierten Studienbehandlung angezeigt gewesen wäre. Vor diesem Hintergrund besteht insgesamt eine Unsicherheit, ob BSC in der Studie FRESCO-2 vollständig umgesetzt wurde oder potenziell eine Unterbehandlung bei einem Teil der Patientinnen und Patienten vorlag. Diese Unsicherheit wird bei der Beurteilung der Aussagesicherheit berücksichtigt.

### **Verzerrungspotenzial und Einschätzung der Aussagesicherheit**

Aufgrund der hohen Anzahl an wichtigen Protokollverletzungen in der Studie, für die unklar bleibt, inwiefern von der Studienplanung abgewichen wurde und wie sich die Abweichungen auf die Behandlung im Rahmen der Studie oder die Erhebung patientenrelevanter Endpunkte und damit die vorliegenden Auswertungen der Studie FRESCO-2 auswirken wird das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial für die Studie FRESCO-2 als hoch eingestuft. Neben der hohen Anzahl an wichtigen Protokollverletzungen in der Studie bleibt zudem unklar, ob sich die Ergebnisse der Studie FRESCO-2 uneingeschränkt auf die Zielpopulation im deutschen Versorgungskontext übertragen lassen. Dies ist darin begründet, dass in die Studie Patientinnen und Patienten eingeschlossen wurden, die bezüglich der Vortherapie nicht der Population der vorliegenden Fragestellung entsprechen. Des Weiteren bleibt unklar, ob BSC in der Studie FRESCO-2 vollständig umgesetzt wurde. Die Aussagesicherheit der Studienergebnisse für die vorliegende Fragestellung ist daher insgesamt reduziert. Auf Basis der Studie FRESCO-2 können für alle dargestellten Endpunkte maximal Anhaltspunkte, zum Beispiel für einen Zusatznutzen, abgeleitet werden.

Darüber hinaus liegen Unterschiede in der Behandlungs- bzw. Beobachtungsdauer zwischen den Studienarmen vor. Daraus ergibt sich eine Unsicherheit, da unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vorliegen, die ebenfalls zum hohen Verzerrungspotenzial der Ergebnisse für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen (außer Abbruch wegen UEs) beitragen.

Für weitere Endpunkte der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine geeigneten Daten aufgrund von zu hohen Anteilen an fehlenden Werten vor. Eine Einschätzung zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse entfällt daher für diese Endpunkte.

## **Ergebnisse**

### ***Mortalität***

#### *Gesamtüberleben*

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Fruquintinib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Fruquintinib im Vergleich zu BSC.

## **Morbidität**

### ***Gesundheitszustand (EQ-5D VAS) und Symptomatik (EORTC QLQ-C30)***

Für die Endpunkte Gesundheitszustand (erhoben mittels visuelle Analogskala [VAS] des EQ-5D [EQ-5D VAS]) und Symptomatik (erhoben mittels European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire – Core 30 [EORTC QLQ-C30]) liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Fruquintinib im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben anhand des EORTC QLQ-C30)***

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität (erhoben mittels EORTC QLQ-C30) liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Fruquintinib im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## **Nebenwirkungen**

### ***SUEs, schwere UEs, Abbruch wegen UEs***

Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs), schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events [CTCAE]-Grad  $\geq 3$ ) und Abbruch wegen UEs zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Fruquintinib im Vergleich zu BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

### ***Spezifische UEs***

#### ***Gastrointestinale Perforation (SMQ, UEs) und Blutungen (SMQ, UEs, schwere UEs)***

Für die Endpunkte Gastrointestinale Perforation (standardisierte Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung [MedDRA]-Abfrage [SMQ], UEs) und Blutungen (SMQ, UEs, schwere UEs) zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Fruquintinib im Vergleich zu BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

#### ***Diarrhö (PT, UEs), Hand-Fuß-Syndrom (PT, schwere UEs), Bluthochdruck (SMQ, schwere UEs), Mukosale Inflammation (PT, UEs), Stomatitis (PT, UEs) und Dysphonie (PT, UEs)***

Für die Endpunkte Diarrhö (bevorzugter Begriff [PT], UEs), Hand-Fuß-Syndrom (PT, schwere UEs), Bluthochdruck (SMQ, schwere UEs), Mukosale Inflammation (PT, UEs), Stomatitis (PT, UEs) und Dysphonie (PT, UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Fruquintinib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Fruquintinib im Vergleich zu BSC.

### Abnormale Leberfunktion (SMQ, SUEs)

Für den Endpunkt Abnormale Leberfunktion (SMQ, SUEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Fruquintinib + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Fruquintinib im Vergleich zu BSC.

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

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

In der Gesamtschau zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen. Demgegenüber stehen eine Reihe negativer Effekte für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen (in unterschiedlichen Schweregradkategorien) mit beträchtlichem bis erheblichem Ausmaß. Gleichzeitig liegen keine geeigneten Daten zu den patientenberichteten Endpunkten Symptomatik, Gesundheitszustand und gesundheitsbezogene Lebensqualität vor. Die negativen Effekte und die fehlenden Daten zu den patientenberichteten Endpunkten stellen den positiven Effekt im Endpunkt Gesamtüberleben nicht gänzlich infrage, beeinflussen aber in der Gesamtabwägung das Ausmaß des Zusatznutzen.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit metastasierendem Kolorektalkarzinom, die bereits früher mit verfügbaren Standardtherapien, einschließlich Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierten Chemotherapien, Anti-VEGF-Arzneimitteln und Anti-EGFR-Arzneimitteln behandelt wurden und bei denen die Erkrankung nach der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib fortgeschritten ist, oder die diese Behandlung nicht vertragen, einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Fruquintinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Fruquintinib.

Tabelle 3: Fruquintinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Monotherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit metastasierendem Kolorektalkarzinom, <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ die bereits früher mit verfügbaren Standardtherapien, einschließlich Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierten Chemotherapien, Anti-VEGF-Arzneimitteln und Anti-EGFR-Arzneimitteln, behandelt wurden und</li> <li>▪ bei denen die Erkrankung nach der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib<sup>b</sup> fortgeschritten ist, oder die diese Behandlung nicht vertragen<sup>c</sup></li> </ul>	BSC <sup>d</sup>	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen <sup>e</sup>
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.                      b. in Deutschland außer Verkehr                      c. Der G-BA beschreibt, dass entsprechend der Einschlusskriterien der für die Zulassung maßgeblichen Studie die Patientinnen und Patienten bereits mit verfügbaren Therapien behandelt worden sein müssen, einschließlich Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierter Chemotherapie, Anti-VEGF-Therapie, Anti-EGFR-Therapie (bei RAS-Wildtyp), sowie Trifluridin/Tipiracil und / oder Regorafenib. Ferner wird gemäß G-BA vorausgesetzt, dass Patientinnen und Patienten mit einer BRAF V600E-Mutation mit einem BRAF-Inhibitor und Patientinnen und Patienten mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) mit einem Checkpointinhibitor behandelt wurden. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten alle genannten Therapien erhalten haben oder für diese nicht geeignet sind.                      d. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.                      e. In die Studie FRESCO-2 wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS <math>\geq 2</math> übertragen werden können.</p> <p>BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B; BSC: Best supportive Care; dMMR: Mismatch-Reparatur-Defizienz; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group-Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MSI-H: hochfrequente Mikrosatelliten-Instabilität; RAS: Rat Sarcoma viral oncogene homolog; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor</p>		

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