

# Trifluridin/Tipiracil (Kolorektalkarzinom; Kombination mit Bevacizumab)

Addendum zum Projekt A23-85  
(Dossierbewertung)

A horizontal bar composed of several colored segments in shades of blue and grey. The word 'ADDENDUM' is written in white capital letters on a dark blue segment.

**ADDENDUM**

Projekt: A24-09

Version: 1.0

Stand: 26.01.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1708

DOI: 10.60584/A24-09

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## Thema

Trifluridin/Tipiracil (Kolorektalkarzinom; Kombination mit Bevacizumab) – Addendum zum Projekt A23-85

## Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

## Datum des Auftrags

09.01.2024

## Interne Projektnummer

A24-09

## DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A24-09>

## 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); Addendum zum Projekt A23-85 (Dossierbewertung) [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A24-09>.

### **Schlagwörter**

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

### **Keywords**

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

### **An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Bent Müller
- Benjamin Becker
- Regine Potthast
- Volker Vervölgyi

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>v</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>vi</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>vii</b>
<b>1 Hintergrund.....</b>	<b>1</b>
<b>2 Bewertung.....</b>	<b>2</b>
<b>2.1 Angaben zur Dauer der Nachbeobachtung von Nebenwirkungen .....</b>	<b>2</b>
<b>2.2 Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse in den UE-Auswertungen .....</b>	<b>2</b>
2.2.1 Eingeschlossene Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen .....	3
2.2.2 Verzerrungspotenzial .....	4
2.2.3 Ergebnisse.....	4
2.2.4 Subgruppen und Effektmodifikatoren.....	8
2.2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	8
2.2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene .....	8
2.2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen.....	12
<b>2.3 Zusammenfassung.....</b>	<b>14</b>
<b>3 Literatur .....</b>	<b>15</b>
<b>Anhang A Ergänzend dargestellte UE-Gesamtraten ohne Ereignisse, die nach Einschätzung der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes im Zusammenhang mit der Progression der Grunderkrankung standen .....</b>	<b>16</b>
<b>Anhang B Kaplan-Meier-Kurven .....</b>	<b>19</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab vs. Trifluridin/Tipiracil.....	5
Tabelle 2: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab vs. Trifluridin/Tipiracil.....	9
Tabelle 3: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab im Vergleich zu Trifluridin/Tipiracil .....	13
Tabelle 4: Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	14
Tabelle 5: Ergänzend dargestellte Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab vs. Trifluridin/Tipiracil .....	16

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt SUEs ohne Ereignisse, die nach Einschätzung der Prüffärztin bzw. des Prüffarztes im Zusammenhang mit der Progression der Grunderkrankung standen .....	17
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Abbruch wegen UEs ohne Ereignisse, die nach Einschätzung der Prüffärztin bzw. des Prüffarztes im Zusammenhang mit der Progression der Grunderkrankung standen .....	18
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt SUEs.....	19
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt schwere UEs .....	19
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Abbruch wegen UEs .....	20
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs).....	20
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Anämie (PT, schwere UEs) .....	21
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Neutropenie (PT, schwere UEs) .....	21
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs).....	22
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs) .....	22
Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs).....	23
Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Hypertonie (PT, schwere UEs).....	23

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
mKRK	metastasiertes Kolorektalkarzinom
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis



## **1 Hintergrund**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 09.01.2024 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A23-85 (Trifluridin/Tipiracil – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Der Auftrag umfasst die Bewertung der im Stellungnahmeverfahren [2] durch den pharmazeutischen Unternehmer (pU) vorgelegten neuen Auswertungen zu Nebenwirkungen unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier [3].

Zudem wird im vorliegenden Addendum die fehlerhafte Angabe zur medianen Beobachtungsdauer der Nebenwirkungen aus der Nutzenbewertung A23-85 korrigiert.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2 Bewertung

Für die Nutzenbewertung von Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab wurde die randomisierte kontrollierte Studie (RCT) SUNLIGHT herangezogen. Eine detaillierte Beschreibung der Studie findet sich in der Dossierbewertung A23-85 [1].

Wie in der Dossierbewertung A23-85 beschrieben, wurden aufgrund unklarer Angaben zur Erhebung der unerwünschten Ereignisse (UEs) die vom pU im Dossier [3] vorgelegten Daten nicht in der Nutzenbewertung A23-85 berücksichtigt. Die Unklarheiten betrafen die Dauer der Nachbeobachtung der UEs und potenzielle Inkonsistenzen zwischen den Angaben in Modul 4 A und den Studienunterlagen bezogen auf die Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse in den UE-Gesamtraten.

Nachfolgend werden auftragsgemäß die durch den pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Auswertungen zu den Nebenwirkungen bewertet.

### 2.1 Angaben zur Dauer der Nachbeobachtung von Nebenwirkungen

In Modul 4 A nennt der pU bei medianen Behandlungsdauern von 5,0 vs. 2,1 Monaten im Interventionsarm vs. Vergleichsarm und einer Nachbeobachtung von bis zu 30 Tagen nach Behandlungsende mediane Beobachtungsdauern von 8,7 vs. 6,3 Monaten (in der Dossierbewertung A23-85 findet sich fälschlicherweise die Angabe 8,7 vs. 6,8 Monate, welche durch die vorliegende Bewertung korrigiert wird) [3]. Die genannten medianen Beobachtungsdauern erschienen nicht plausibel.

In seiner Stellungnahme beschreibt der pU, dass die im Dossier vorgelegten Beobachtungsdauern für UEs unter Berücksichtigung aller im Studienprotokoll definierten Parameter der Sicherheitserhebung (u. a. klinische Labortests, Begleitbehandlungen, Vitalparameter) über den kompletten Studienzeitraum inklusive des Follow-ups erfolgte.

Mit seiner Stellungnahme legt der pU neue Berechnungen vor, welche die UE-Beobachtungsdauer für die im Studienprotokoll definierte Behandlungsphase darstellen. Die Berechnung der Beobachtungsdauern ist aus Sicht des pU an die in den Ereigniszeitanalysen enthaltenen Ereignisse angeglichen. Die neu berechneten medianen Beobachtungsdauern für UEs betragen 5,4 Monate im Interventionsarm vs. 2,5 Monate im Vergleichsarm. Die vom pU vorgelegten Daten erscheinen plausibel.

### 2.2 Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse in den UE-Auswertungen

Die in Modul 4 A vorgelegten Analysen zu UEs enthielten entgegen den Angaben zu deren Operationalisierung auch solche UEs, die im Zusammenhang mit der Progression der Grunderkrankung standen. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legt der pU UE-

Gesamtraten vor, ohne UEs die nach Einschätzung der Prüferin bzw. des Prüfers im Zusammenhang mit der Progression der Grunderkrankung standen.

Für die Bewertung der Nebenwirkungen von Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab sind Analysen erforderlich, in denen eindeutig erkrankungsbezogene Ereignisse (z. B. Progression) nicht berücksichtigt sind. Für solche Auswertungen wird im Idealfall vorab im Studienprotokoll festgelegt, welche Ereignisse als erkrankungsbezogene Ereignisse gewertet werden. Dies war in der Studie SUNLIGHT nicht der Fall. In dieser Studie wurde für jedes UE individuell von der Prüferin bzw. dem Prüfer eingeschätzt, ob das Ereignis im Zusammenhang mit der Progression stand. Insbesondere vor dem Hintergrund des offenen Studiendesigns der Studie SUNLIGHT und der somit unverblindeten Einschätzung der Prüferinnen und Prüfer, führt dieses Vorgehen zu potenziell verzerrten Ergebnissen. Des Weiteren fällt auch bei Betrachtung der UE-Gesamtraten ohne Ereignisse die nach Einschätzung der Prüferin bzw. des Prüfers im Zusammenhang mit der Progression der Grunderkrankung standen, auf, dass sich in der vorliegenden Add-on-Situation im Interventionsarm, in dem die Patientinnen und Patienten zur Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil zusätzlich Bevacizumab erhielten, bspw. weniger schwerwiegende UEs (SUEs) auftraten als im Vergleichsarm, in dem die Patientinnen und Patienten Trifluridin/Tipiracil ohne zusätzliche Gabe von Bevacizumab erhielten (siehe Tabelle 5 in Anhang A). Es ist davon auszugehen, dass erkrankungsbezogene Ereignisse weiterhin in relevantem Umfang in den UE-Gesamtraten ohne Ereignisse, die nach Einschätzung der Prüferin bzw. des Prüfers im Zusammenhang mit der Progression der Grunderkrankung standen, enthalten sind.

In der vorliegenden Datensituation werden daher die Ergebnisse zu den Gesamtraten der UEs zur Nutzenbewertung herangezogen, in denen diejenigen Ereignisse berücksichtigt sind, die von der Prüferin bzw. dem Prüfer als erkrankungsbezogene Ereignisse gewertet wurden. Diese sind als eine Mischung aus Progression der Grunderkrankung / Symptomatik und Nebenwirkungen zu interpretieren. Ergänzend werden in Anhang A die Gesamtraten der UEs ohne Ereignisse, die nach Einschätzung der Prüferin bzw. des Prüfers im Zusammenhang mit der Progression der Grunderkrankung standen, dargestellt. Auf die Gesamtaussage zum Zusatznutzen hat die Wahl der Operationalisierung der UE-Gesamtraten keine Auswirkungen.

### **2.2.1 Eingeschlossene Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen**

Für das vorliegende Addendum werden folgende Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen zur Nutzenbewertung herangezogen:

- 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)
- Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs)
- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs)
- Hypertonie (PT, schwere UEs)

### **2.2.2 Verzerrungspotenzial**

Für die Endpunkte SUEs, schweren UEs und spezifischen UEs wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aufgrund von potenziell informativer Zensierung bei großen Unterschieden in der Beobachtungsdauer zwischen Interventionsarm und Vergleichsarm (siehe Abschnitt 2.1) als hoch eingeschätzt. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs wird das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aufgrund des offenen Studiendesigns als hoch bewertet.

### **2.2.3 Ergebnisse**

Die Ergebnisse zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen sind in Tabelle 1 dargestellt. Kaplan-Meier-Kurven zu den dargestellten Ereigniszeitanalysen befinden sich in Anhang B Ergebnisse zu den häufigen UEs finden sich in der Nutzenbewertung A23-85 [1].

Tabelle 1: Ergebnisse (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<sup>a</sup></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>
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>c</sup>
a. Progressionsereignisse enthalten					
b. Effekt und KI: unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: unstratifizierter Log-Rank-Test					
c. operationalisiert als CTCAE-Grad ≥ 3					

Tabelle 1: Ergebnisse (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 (%)	
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; PT: bevorzugter Begriff, RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen höheren Schaden, ausgesprochen werden.

## Nebenwirkungen

### ***SUEs und schwere UEs***

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab im Vergleich zu Trifluridin/Tipiracil. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab im Vergleich zu Trifluridin/Tipiracil.

### ***Abbruch wegen UEs***

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab im Vergleich zu Trifluridin/Tipiracil, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

### ***Spezifische UEs***

#### ***Myelosuppression***

Der Endpunkt Myelosuppression wurde in der vorliegenden Datensituation als schwere UEs der SOC Erkrankungen des Bluts und des Lymphsystems operationalisiert und dabei die PTs Anämie und Neutropenie als häufige Manifestationen der Myelosuppression betrachtet.

Auf der Ebene der SOC Erkrankungen des Bluts und des Lymphsystems und des PT Neutropenie zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab im Vergleich zu Trifluridin/Tipiracil, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Für den PT Anämie zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab im Vergleich zu Trifluridin/Tipiracil. Es ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab im Vergleich zu Trifluridin/Tipiracil.

#### *Gastrointestinale Toxizität*

Der Endpunkt gastrointestinale Toxizität wurde in der vorliegenden Datensituation als schwere UEs der SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts operationalisiert.

Für die SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (schwere UEs) zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab im Vergleich zu Trifluridin/Tipiracil, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

#### *Blutungen (schwere UEs)*

Für den Endpunkt Blutungen (schwere UEs) liegen keine Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab im Vergleich zu Trifluridin/Tipiracil, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

#### *Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUEs) und Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UEs)*

Für die Endpunkte Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUEs) und Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UEs) zeigt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab im Vergleich zu Trifluridin/Tipiracil. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab im Vergleich zu Trifluridin/Tipiracil.

#### *Hypertonie (schwere UEs)*

Für den Endpunkt Hypertonie (schwere UEs) zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab im Vergleich zu Trifluridin/Tipiracil. Es ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab im Vergleich zu Trifluridin/Tipiracil.

## **2.2.4 Subgruppen und Effektmodifikatoren**

Für die Nutzenbewertung von Trifluridin/Tipiracil bei Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom (mKRK) 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.

Für die herangezogenen Endpunkte der spezifischen UEs wurde gemäß der beschriebenen Methodik keine relevante Effektmodifikation durch die Subgruppenmerkmale Alter oder Geschlecht zu Studienbeginn identifiziert.

## **2.2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

### **2.2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene**

Ausgehend von den in Abschnitt 2.2.3 dargestellten Ergebnissen und den Ergebnissen der Nutzenbewertung A23-85 [1] wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 2).



Tabelle 2: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab vs. Trifluridin/Tipiracil (mehreseitige 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 2: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab vs. Trifluridin/Tipiracil (mehreseitige Tabelle)

<b>Endpunktkategorie</b> <b>Endpunkt</b> <b>Effektmodifikator</b> <b>Subgruppe</b>	<b>Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab vs.</b> <b>Trifluridin/Tipiracil</b> <b>Mediane Zeit bis zum Ereignis (Monate)</b> <b>Effektschätzung [95 %-KI];</b> <b>p-Wert</b> <b>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 2: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab vs. Trifluridin/Tipiracil (mehreseitige 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>
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	n. e. vs. 8,7 HR = 0,51 [0,36; 0,72]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,75, Risiko ≥ 5% geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
schwere UEs	3,0 vs. 2,1 HR = 0,74 [0,59; 0,93]; p = 0,010 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI <sub>o</sub> < 1,00 geringerer Schaden, Ausmaß: gering
Abbruch wegen UEs	n. e. vs. n. e. HR = 0,75 [0,46; 1,24]; p = 0,268	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Myelosuppression (schwere UEs)	9,2 vs. 4,2 HR = 0,87 [0,65; 1,17]; p = 0,357	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Anämie (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR = 0,10 [0,02; 0,49]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,75, Risiko < 5% geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Neutropenie (schwere UEs)	9,2 vs. n. e. HR = 1,09 [0,80; 1,49]; p = 0,584	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
gastrointestinale Toxizität (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR = 0,71 [0,39; 1,29]; p = 0,258	höherer / geringerer Schaden nicht belegt

Tabelle 2: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab vs. Trifluridin/Tipiracil (mehreseitige 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>
Blutung (schwere UEs)	k. A.	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUEs)	n. e. vs. n. e. HR = 0,48 [0,24; 0,93]; p = 0,028 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI <sub>o</sub> < 1,00 geringerer Schaden, Ausmaß: gering
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR = 0,30 [0,13; 0,69]; p = 0,003 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen KI <sub>o</sub> < 0,75, Risiko ≥ 5% geringerer Schaden, Ausmaß: erheblich
Hypertonie (schwere UEs)	n. e. vs. n. e. HR = 3,59 [1,01; 12,74]; HR = 0,28 [0,08; 0,99] <sup>d</sup> p = 0,035 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI <sub>o</sub> < 1,00 höherer Schaden, Ausmaß: gering
<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>d. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30; HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; KI<sub>o</sub>: obere Grenze des Konfidenzintervalls; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; VAS: visuelle Analogskala</p>		

### 2.2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 3 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 3: 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	–
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ SUEs: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich ▪ schwere UEs: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering ▪ Anämie: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ▪ Infektionen und parasitäre Erkrankungen: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering ▪ Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort: Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: erheblich	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ▪ Hypertonie: Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering
SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

Im Vergleich zur Dossierbewertung A23-85 werden nun Ergebnisse für die Kategorie Nebenwirkungen zur Nutzenbewertung herangezogen.

Neben den bereits in der Dossierbewertung A23-85 beschriebenen Vorteilen in den Kategorien Mortalität, Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität, ergeben sich in der Kategorie Nebenwirkungen folgende weitere positive Effekte von Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab gegenüber Trifluridin/Tipiracil sowie ein Effekt zum Nachteil von Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab.

Für die Endpunkte SUEs und schwere UEs und für die spezifischen UEs Anämie (schwere UEs), Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SUEs) und Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (schwere UEs) ergeben sich jeweils Anhaltspunkte für einen geringeren Schaden von Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab gegenüber Trifluridin/Tipiracil. Demgegenüber steht für den Endpunkt Hypertonie (schwere UEs) ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab gegenüber Trifluridin/Tipiracil.

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

### 2.3 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab aus der Dossierbewertung A23-85.

Die nachfolgende Tabelle 4 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A23-85 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 4: 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 erheblichen Zusatznutzen
<p>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.                      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>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.

### 3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Trifluridin/Tipiracil (Kolorektalkarzinom; Kombination mit Bevacizumab); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 17.11.2023]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A23-85>.
2. Servier Deutschland. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 1673: Trifluridin/Tipiracil (Kolorektalkarzinom; Kombination mit Bevacizumab) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/985/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. Servier Deutschland. Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2023 [Zugriff: 06.12.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/985/>.

## Anhang A Ergänzend dargestellte UE-Gesamtraten ohne Ereignisse, die nach Einschätzung der Prüfvärztin bzw. des Prüfvarztes im Zusammenhang mit der Progression der Grunderkrankung standen

Tabelle 5: Ergänzend dargestellte Ergebnisse (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + Bevacizumab vs. Trifluridin/Tipiracil

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>					
SUEs <sup>a</sup>	246	n. e. 45 (18,3)	246	11,1 [8,8; n. e.] 50 (20,3)	0,59 [0,39; 0,89]; 0,012 <sup>b</sup>
schwere UEs <sup>a, c</sup>	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 <sup>b</sup>
Abbruch wegen UEs <sup>a</sup>	246	n. e. 22 (8,9)	246	n. e. 7 (2,8)	2,09 [0,87; 4,99]; 0,091 <sup>b</sup>
<p>a. UEs, die nach Einschätzung der Prüfvärztin bzw. des Prüfvarztes im Zusammenhang mit der Progression der Grunderkrankung standen, wurden nicht berücksichtigt.</p> <p>b. Effekt und KI: unstratifiziertes Cox-Proportional-Hazards-Modell, p-Wert: unstratifizierter Log-Rank-Test</p> <p>c. operationalisiert als CTCAE-Grad <math>\geq 3</math></p> <p>CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>					



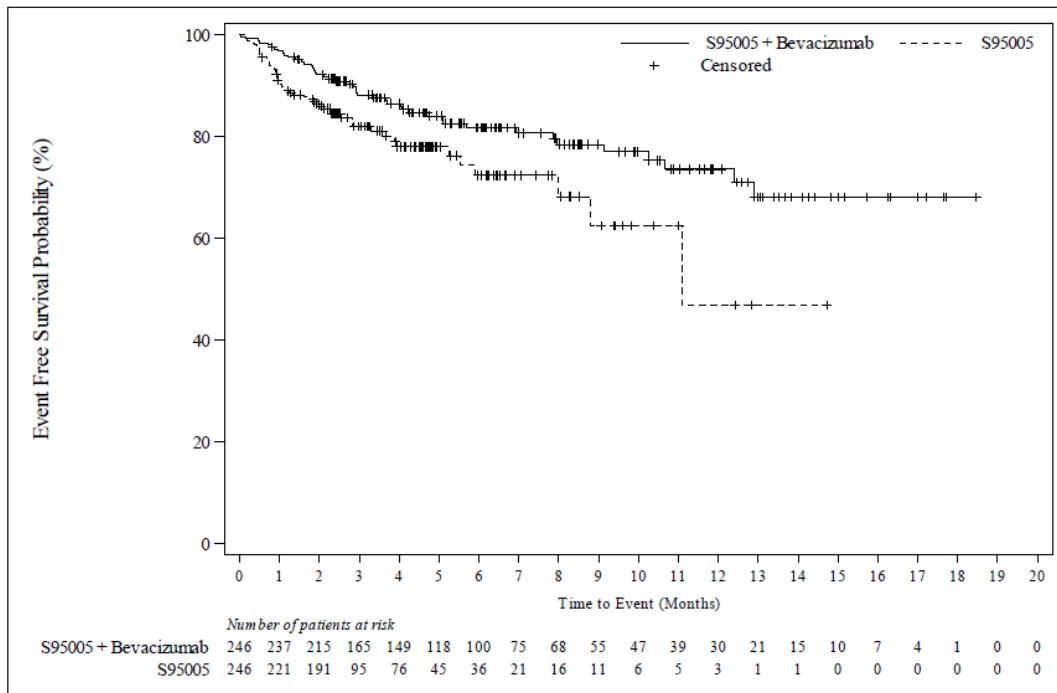


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt SUEs ohne Ereignisse, die nach Einschätzung der Prüferin bzw. des Prüfers im Zusammenhang mit der Progression der Grunderkrankung standen

Die Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt schwere UEs ohne Ereignisse, die nach Einschätzung der Prüferin bzw. des Prüfers im Zusammenhang mit der Progression der Grunderkrankung standen liegt nicht vor.

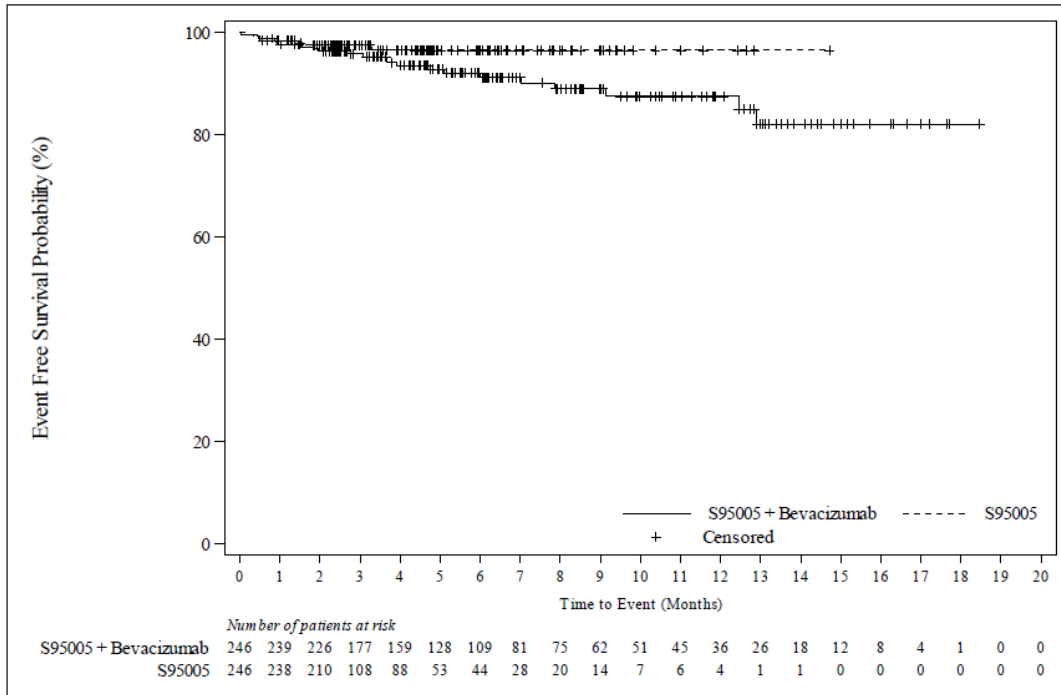


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Abbruch wegen UEs ohne Ereignisse, die nach Einschätzung der Prüffärztin bzw. des Prüffarztes im Zusammenhang mit der Progression der Grunderkrankung standen

## Anhang B Kaplan-Meier-Kurven

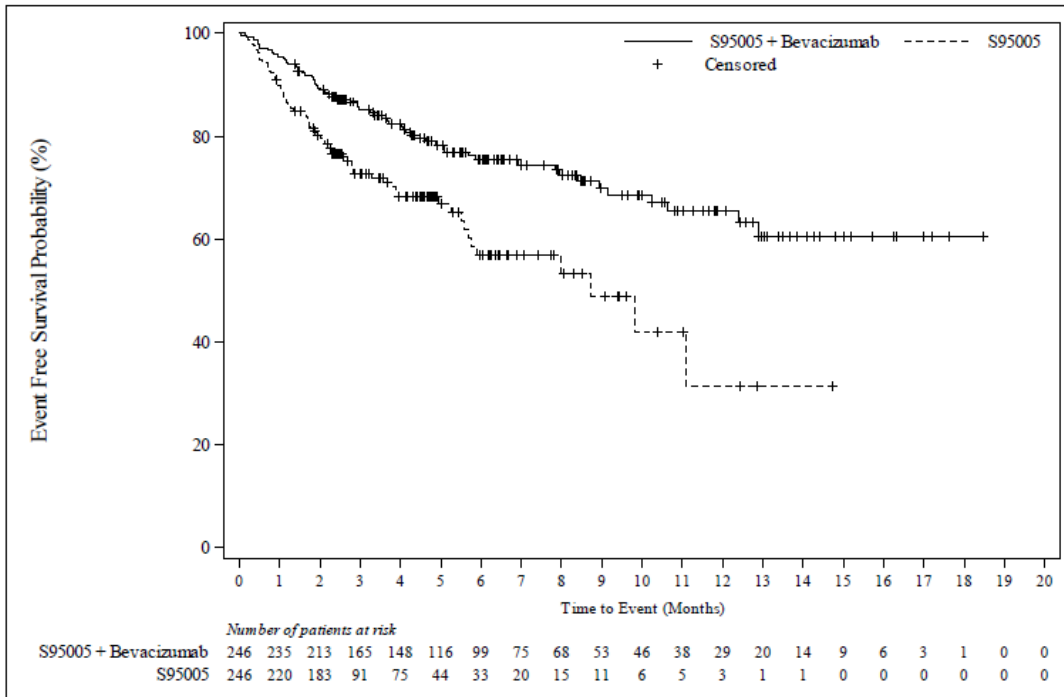


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt SUEs

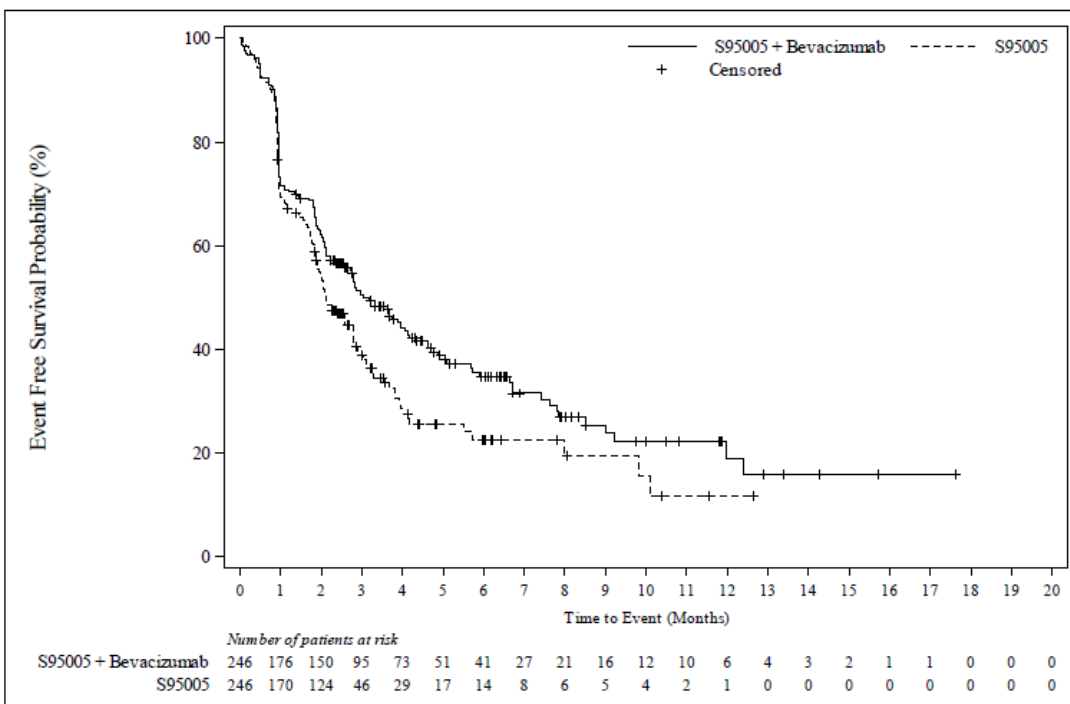


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt schwere UEs

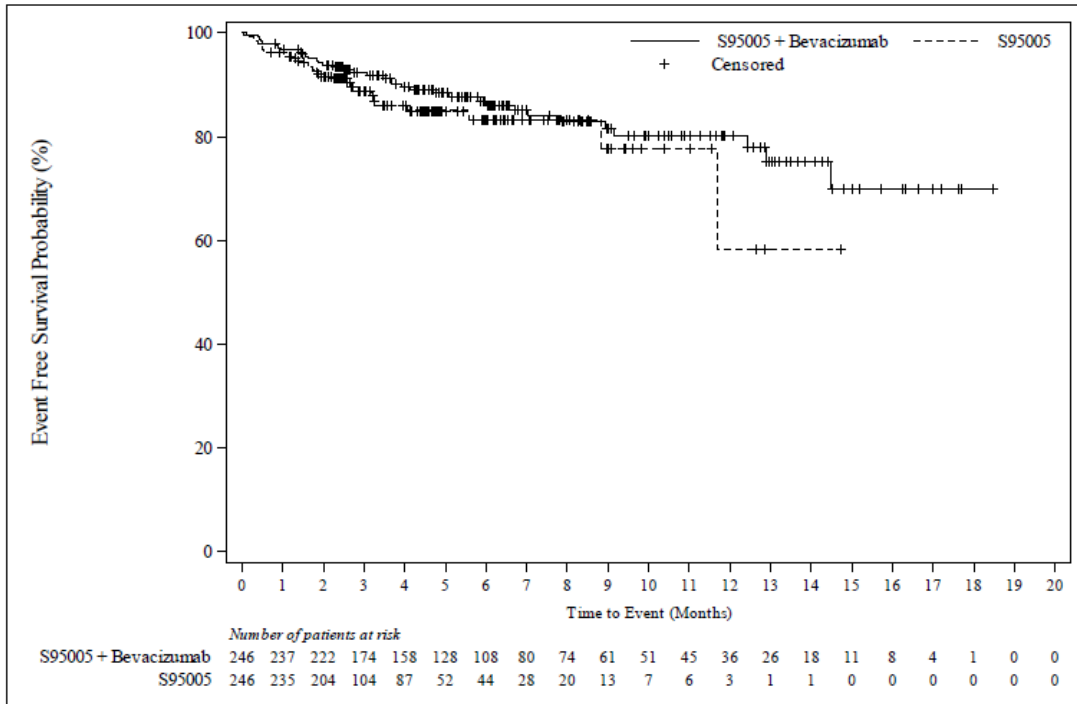


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Abbruch wegen UEs

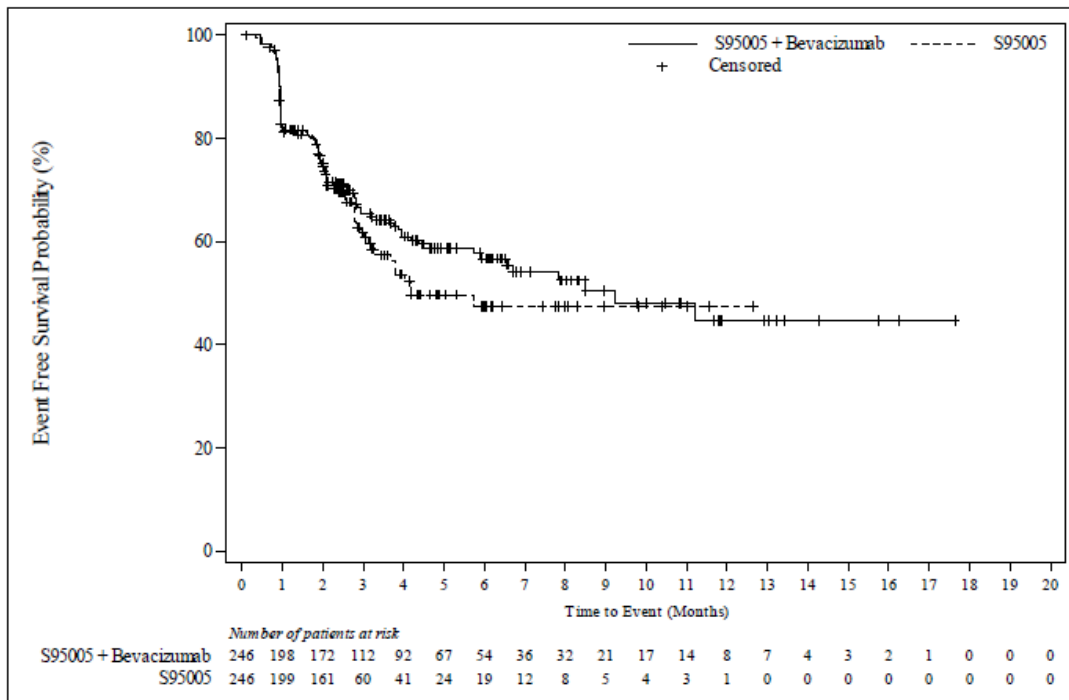


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems (SOC, schwere UEs)

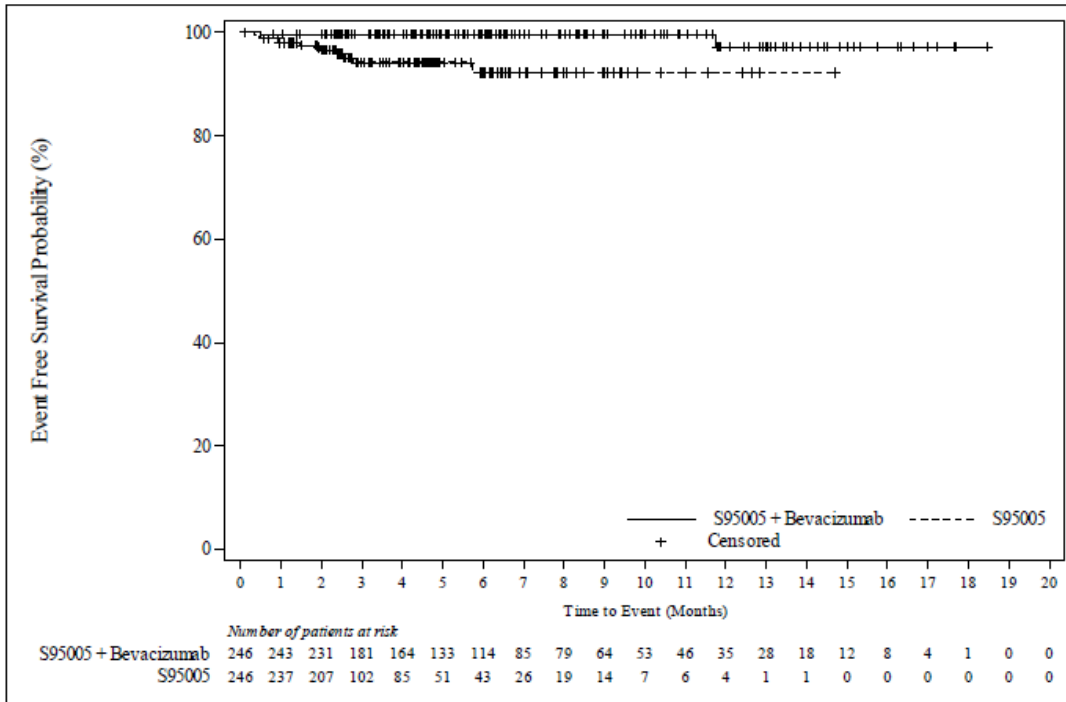


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Anämie (PT, schwere UEs)

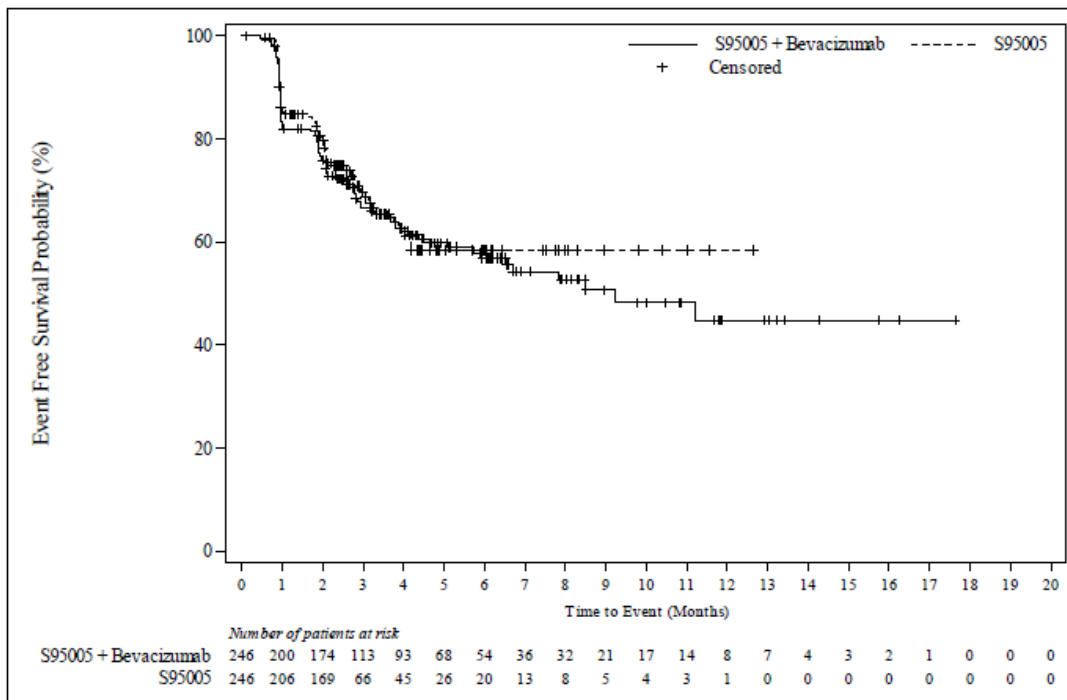


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Neutropenie (PT, schwere UEs)

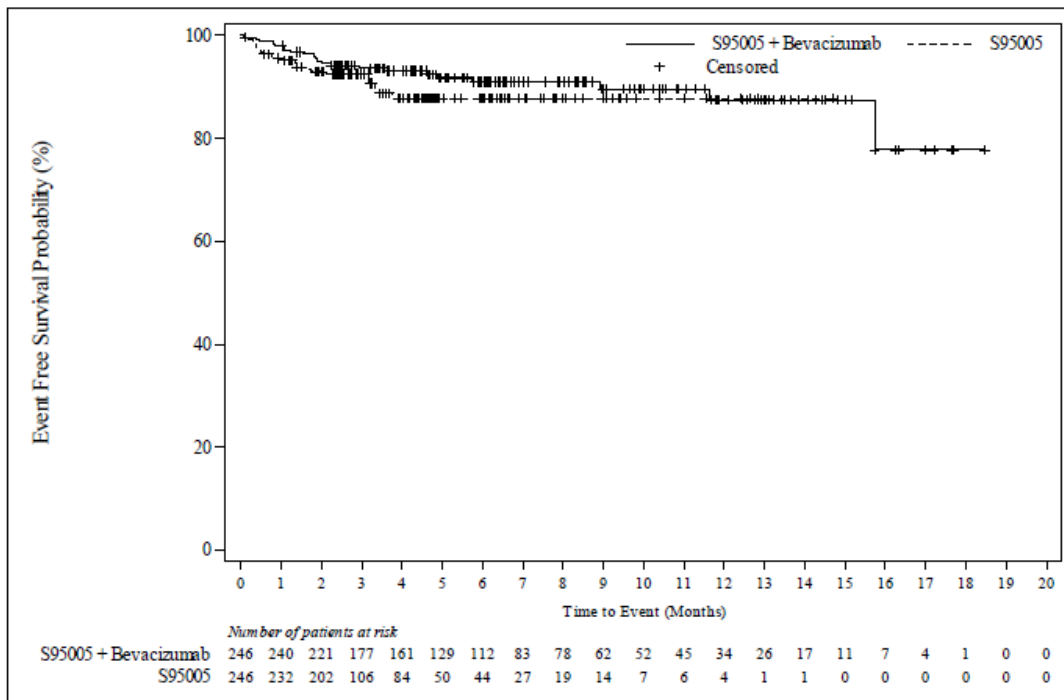


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs)

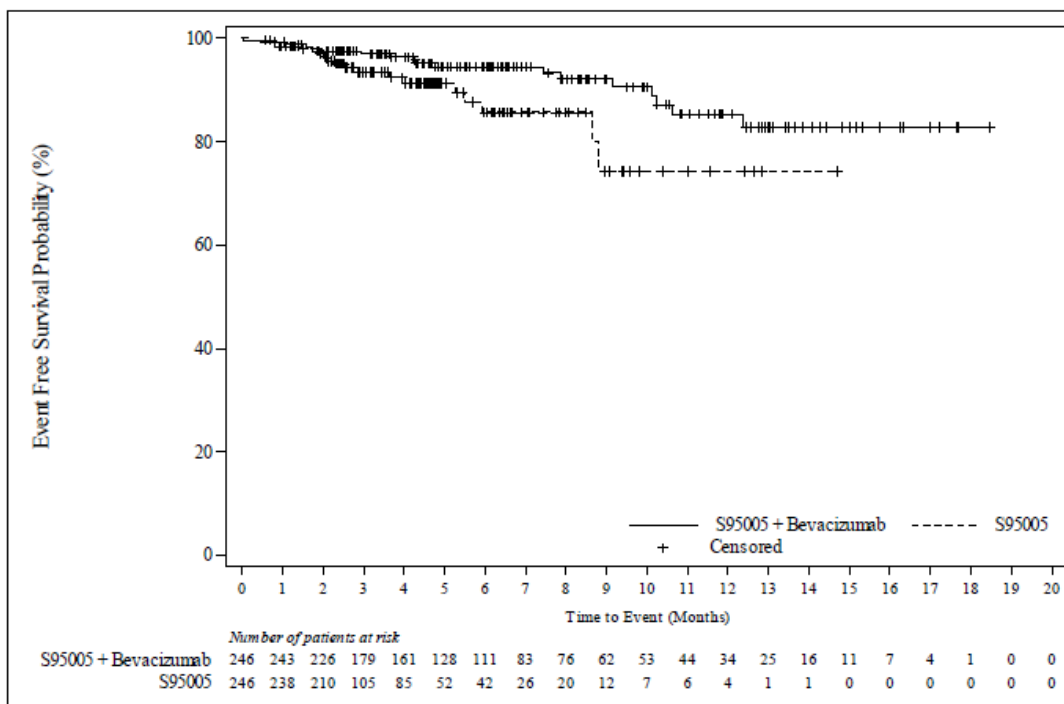


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC, SUEs)

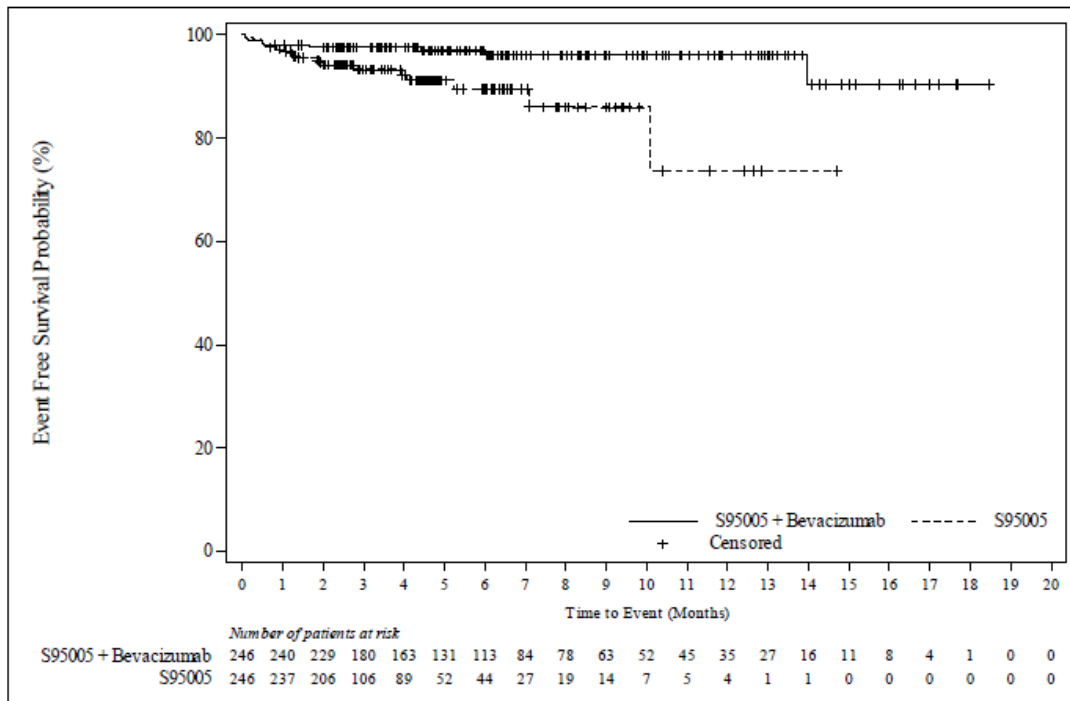


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs)

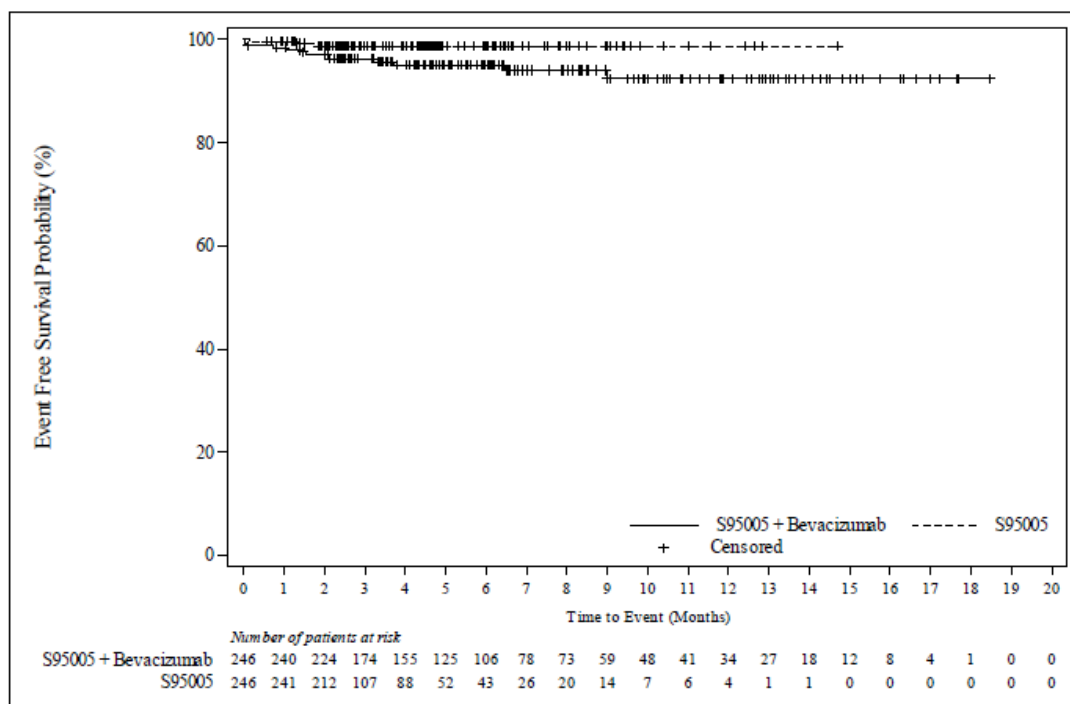


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurve zum Endpunkt Hypertonie (PT, schwere UEs)