



Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13
10623 Berlin

22. Juli 2020

Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Trifluridin / Tipiracil (TAS-102) (Neubewertung nach Fristablauf, kolorektales Karzinom, vorbehandelte Patienten)

veröffentlicht am 1. Juli 2020

Vorgangsnummer 2020-04-01-D-535

IQWiG Bericht Nr. 942

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. Überlebenszeit
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
 4. 3. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. IQWiG Bericht
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Ausmaß des Zusatznutzens
7. Literatur

Geschäftsführender Vorsitzender
Prof. Dr. med. Lorenz Trümper

Vorsitzender
Prof. Dr. med. Hermann Einsele

Mitglied im Vorstand
Prof. Dr. med. Maïke de Wit

Mitglied im Vorstand
PD Dr. med. Ingo Tamm

1. Zusammenfassung

Diese erneute frühe Nutzenbewertung von Trifluridin / Tipiracil (TAS-102) bei Patienten mit kolorektalem Karzinom wird nach Ablauf der Verlängerung der Befristung durchgeführt. Trifluridin / Tipiracil ist zugelassen zur Monotherapie von Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen bei geeigneter Molekularpathologie. Im ersten Verfahren war der Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgelegt worden. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		
Subgruppen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Subpopulation	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	Best Supportive Care	beträchtlich	Beleg	2 vorangegangene Therapieregimes	geringer	Anhaltspunkt
				≥3 vorangegangene Therapieregimes	gering	Anhaltspunkt

Unsere Anmerkungen sind:

- Die Festlegung der ZVT entspricht nur noch teilweise dem aktuellen Stand des Wissens und der Versorgung in Deutschland. Angemessen ist heute eine Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes auf der Basis von Best Supportive Care sowie weitere systemische Therapie unter Berücksichtigung der Vortherapie und der molekularen Charakteristika des Tumors.
- Grundlage der Nutzenbewertung ist RECURSE, eine multizentrische, internationale, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie mit einer 2:1 Randomisierung. Zusätzliche Studien sind TERRA, eine weitere multizentrische, internationale, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie mit einer 2:1 Randomisierung und TALLISUR, eine vergleichende Versorgungsstudie aus Deutschland. Die im vorherigen Dossier aufgeführte Studie J003 wird vom pU nicht in das aktuelle Dossier aufgenommen.
- Die Daten von RECURSE haben kein publiziertes Update erfahren. Trifluridin/Tipiracil führt in RECURSE zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (Hazard Ratio 0,68; Median 1,8 Monate) und der progressionsfreien Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,48; mediane Differenz 0,3 Monate). Die Daten der weiteren Studien bestätigen diese Ergebnisse.
- Die Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustandes mit ECOG ≥ 2 wurde durch Trifluridin/Tipiracil signifikant verlängert. Eine umfassende Analyse der Lebensqualität (Patient-reported Outcome) fehlt im Dossier.
- Schwere Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 betreffen vor allem Laborparameter.
- Im vorherigen Bericht des IQWiG wurde eine Subgruppenbildung auf der Basis des KRAS-Mutationsstatus vorgeschlagen. Diese wird nicht wieder aufgenommen. Auf der Basis der weitgehend identischen Daten wird jetzt eine Subgruppenbildung nach der Zahl der Vortherapien vorgeschlagen. Klinisch ist dies Unterteilung sinnvoll, die Studie war aber für diese Analyse nicht gepowert.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)) erhält Trifluridin/Tipiracil den Grad 2.

Trifluridin/Tipiracil ist eine chemotherapeutische Option für Patienten mit vorbehandeltem, metastasiertem, kolorektalem Karzinom. Als weiteres Element der Sequenztherapie trägt es zur Verlängerung der Überlebenszeit bei.

Ein Modul 4 im Dossier des pU mit 8.702 Seiten sprengt den Rahmen.

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 Fortschritte in der Diagnostik und Therapie der kolorektalen Karzinome haben in den vergangenen 10 Jahren zu einer kontinuierlichen Abnahme der Sterblichkeit geführt [1].

Die Prognose von Patienten mit Kolonkarzinom ist abhängig vom Krankheitsstadium bei Erstdiagnose und weiteren biologischen Risikofaktoren. Die Therapie orientiert sich an den Stadien. Bei lokal begrenztem Kolonkarzinom in den Stadien I-III steht die Operation an erster Stelle. In Stadium III und in Subgruppen des Stadiums II senkt eine adjuvante Chemotherapie das Rückfallrisiko [2, 3].

3. Stand des Wissens

Bei Patienten im Stadium IV ab der Drittlinientherapie, d. h. im Rezidiv oder bei Refraktärität nach mindestens zwei Formen systemischer Therapie, ist die Zielsetzung palliativ, im Sinne von einer Verlängerung der Überlebenswahrscheinlichkeit und einer Aufrechterhaltung einer guten Lebensqualität, zu meist durch Verhinderung / Verzögerung des Auftretens (neuer) erkrankungsbedingter Symptome. Die Therapie erfolgt individualisiert. Die Auswahl der Therapiestrategie und der dafür günstigsten Medikamentenkombination für Patienten, bei denen im Stadium IV keine kurative Therapieoption besteht, werden durch zahlreiche Faktoren bestimmt [2, 3, 4]. Entscheidend sind

- mit dem Patienten festgelegte Behandlungsziele
- bisheriger Verlauf der Erkrankung und Ausmaß der Metastasierung
- biologische und molekulare Charakteristika
- vorherige Therapie, z. B. präoperative oder adjuvante Chemotherapie
- therapiebedingte Faktoren, d. h. Toxizität, Lebensqualität
- erkrankungsunabhängige Faktoren, wie das biologische Alter und Komorbidität

Eingesetzt werden können:

- Vorher nicht eingesetzte, bereits in früheren Linien zugelassene, antineoplastisch wirksame Substanzen; dazu gehören 5-FU, Capecitabin, Irinotecan, Oxaliplatin, Anti-EGFR-Antikörper (falls seitens der molekularpathologischen Konstellation indiziert) und Anti-VEGF(R)-Antikörper
- Multikinase-Inhibitoren: Regorafenib [5]
- Weitere gezielte Arzneimittel:
 - BRAF V600E: Encorafenib / Cetuximab [7], ggf. Vemurafenib / Cetuximab / Irinotecan
 - NTRK Genfusion: Larotrectinib, ggf. Entrectinib
 - MSI-H: Pembrolizumab [6], ggf. Nivolumab ± Ipilimumab
 - HER2-Positivität: Trastuzumab + Lapatinib oder Trastuzumab + Pertuzumab
- Chemotherapie: Trifluridin/Tipiracil [8 - 10]

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.

Die Wirksamkeit von Trifluridin/Tipiracil beim metastasierten kolorektalen Karzinom wurde im Rahmen von zwei randomisierten Studien getestet, RECURSE und J003. J003 war in Japan durchgeführt und bereits 2012 publiziert worden [8]. Für die Nutzenbewertung ist vor allem RECURSE relevant, eine internationale, multizentrische Phase III-Studie [9]. Aufgenommen in die Studie wurden Patienten nach Behandlung mit mindestens 2 Standardtherapien sowie Progress während oder innerhalb von 3 Monaten nach der letzten Standardtherapie bzw. Kontraindikationen gegen die erneute Chemotherapie. RECURSE war Basis der europäischen Zulassung. Daten zu Trifluridin/Tipiracil bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom ab der Drittlinientherapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Therapie mit Trifluridin/Tipiracil bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom und Progress nach mindestens nach 2 Vortherapien

Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜLZ ⁵ (HR ⁴)
J003 Yoshino [8], Dossier	Japan	Placebo	Trifluridin / Tipiracil	169	0,0 vs 0,9 n. s.	1,0 vs 2,0 0,41 p < 0,0001	6,6 vs 9,0 0,66 p = 0,0011
RECURSE Mayer [9], Dossier	Weltweit	Placebo	Trifluridin / Tipiracil	800	0,4 vs 1,6 n. s.	1,7 vs 2,0 0,48 p < 0,001	5,3 vs 7,1 0,68 p < 0,001
TERRA Xu [10], Dossier	Asien (nicht Japan), alle	Placebo	Trifluridin / Tipiracil	406	0,0 vs 1,1 n. s.	1,8 vs 2,0 0,46 p < 0,001	7,1 vs 7,8 0,79 p = 0,035
	labelkonform	Placebo	Trifluridin / Tipiracil	94	0,0 vs 1,7 n. s.	1,8 vs 2,2 0,47 p = 0,0018	4,4 vs 8,0 0,74 n. s.
TALLISUR, Dossier	Deutschland		Trifluridin / Tipiracil	185	1,6	2,6	6,9
Pfeiffer [11]	Dänemark	Trifluridin / Tipiracil	Trifluridin / Tipiracil + Bevacizumab	93	0,0 vs 2 n. s.	2,6 vs 4,6 0,45 p = 0,0015	6,7 vs 9,4 0,55 p = 0,028

¹ N - Anzahl Patienten; 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; ⁸ n. s. – nicht signifikant; ⁹ Krankheitskontrollrate in %;

4. Dossier und Bewertung von Trifluridin/Tipiracil

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat Best Supportive Care als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt, analog dem Vorgehen in der ersten Bewertung. Das entsprach dem Stand des Wissens zu Beginn der Zulassungsstudie. Angemessen ist heute eine Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes auf der Basis von

Best Supportive Care sowie unter Berücksichtigung der Vortherapie und der molekularen Charakteristika des Tumors (NTRK, BRAF V600E und andere).

4. 2. Studien

Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers enthält die Daten von drei Studien:

- RECURSE: internationale, multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie mit Beteiligung deutscher Zentren; Patienten wurden in einem Verhältnis von 2:1 zwischen Trifluridin/Tipiracil bzw. Placebo randomisiert. Switching (Crossover) war erst nach der finalen Analyse des primären Endpunktes erlaubt. Datenschnitte sind vom Januar und Oktober 2014.
- TERRA: internationale, multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie im asiatischen Raum (China, Südkorea, Thailand); Patienten wurden in einem Verhältnis von 2:1 zwischen Trifluridin/Tipiracil bzw. Placebo randomisiert. Datenschnitt ist der 16. Februar 2016.
- TALLISUR ist eine multizentrische, offene, nicht-randomisierte, vergleichende Studie aus Deutschland. Verglichen wurden Patienten unter Trifluridin/Tipiracil (n=185) versus Placebo (n=9). Angaben sind auf dem Stand vom 10. Februar 2020.

Die bei der ersten frühen Nutzenbewertung von Trifluridin/Tipiracil im Dossier aufgeführte Studie J0003 aus Japan wurde in die Auswertung des jetzigen Dossiers seitens des pharmazeutischen Unternehmers nicht eingeschlossen.

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Mortalität

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom nach intensiver Vortherapie und mit begrenzter Lebenserwartung. In der RECURSE-Studie wurde die Gesamtüberlebenszeit statistisch signifikant verbessert mit einem Hazard Ratio von 0,68 und einem Median von 1,8 Monaten (5,3 vs 7,1 Monate, $p < 0,001$). Methodisch bedingt ist der Median bei Trifluridin/Tipiracil nur eingeschränkt informativ, eine bessere Aussagekraft hat der Hazard Ratio. Besonders erwähnenswert und Patienten-relevant ist die Tatsache, dass das Gesamtüberleben nach 6 Monaten im Vergleich zu Placebo um 32% (58% vs 44%) und nach einem Jahr um 50% (27% vs. 18%) verbessert werden konnte.

Die Hypothese aus der J003-Studie wurde in RECURSE bestätigt. Die Daten in TERRA zeigen in der labelkonformen Patientenpopulation einen numerisch deutlicheren Unterschied der Gesamtüberlebenszeit zugunsten von Trifluridin/Tipiracil.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreie Überlebenszeit und Remissionsrate

In der RECURSE-Studie wurde die progressionsfreie Überlebenszeit um 52% (Hazard Ratio 0,48; $p < 0,001$; Median 0,3 Monate) statistisch hoch signifikant verlängert. Der in der Kaplan-Meier-Analyse detektierte Vorteil zugunsten von Trifluridin/Tipiracil zeigt sich erst im längeren Therapieverlauf; zum Zeitpunkt der ersten Bildgebung (2 Monaten) war eine ähnliche Anzahl von Patienten progredient.

Der Verlauf der Kaplan-Meier-Analysen des progressionsfreien Überlebens in TERRA und in J003 ist fast deckungsgleich mit der RECURSE-Studie.

In der RECURSE-Studie wurde die progressionsfreie Überlebenszeit im Median um 0,3 Monate verlängert, der Hazard Ratio war mit 0,48 statistisch hoch signifikant ($p < 0,001$) verbessert. Auch hier gilt –

mehr noch als beim Überleben, dass der Median für die Beurteilung der Therapie kein guter Parameter ist. Der Vorteil zugunsten von Trifluridin/Tipiracil zeigt sich erst nach 2 Monaten.

Der Verlauf der Kaplan-Meyer-Analysen des progressionsfreien Überlebens in TERRA und in J003 ist fast deckungsgleich mit der RECURSE-Studie.

Die Remissionsraten sind niedrig und liegen im Trifluridin/Tipiracil-Arm von RECURSE bei 1,6%, in J003 bei 0,9%.

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

Die Lebensqualität wurde in RECURSE nicht per Fragebogen erfasst.

Publiziert wurde eine Quality-adjusted Time without Symptoms of disease or Toxicity (QTwIST)-Analyse. Sie zeigte klinisch relevante Verbesserungen im Trifluridin/Tipiracil-Arm gegenüber Placebo, insbesondere auch im patientenrelevanten Therapieziel der Aufrechterhaltung einer guten Lebensqualität [12].

4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen

Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der mit Trifluridin/Tipiracil behandelten Patienten und signifikant häufiger im Therapie- als im Placebo-Arm auftraten, waren in RECURSE: Neutropenie (38%), Anämie (18%), Bilirubin-Anstieg (9%) und Alkalische-Phosphatase-Anstieg (8%).

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. Im ersten Verfahren wurden auf der Basis von Heterogenitäts- und Interaktionstests der KRAS-Mutationsstatus und das Alter als mögliche Effektmodifikatoren identifiziert. Der KRAS-Mutationsstatus hatte Einfluss auf den Vorschlag des IQWiG zur Nutzenbewertung. Allerdings entsprachen die Kriterien für die vom IQWiG aufgrund von RECURSE vorgeschlagene Subgruppenbildung nicht dem aktuellen Stand der molekularbiologischen RAS-Mutationsdiagnostik in Deutschland.

Auf der Basis der weitgehend identischen Daten aus RECURSE im jetzigen Dossier wird die Anzahl der Vortherapie als relevanter Parameter zur Subgruppenbildung identifiziert. Die Separation in 2 versus ≥ 3 Vortherapien hat Einfluss auf den Vorschlag des IQWiG zur Nutzenbewertung. Klinisch ist eine solche Trennung sinnvoll. In Deutschland hat praktisch jeder Patient beim Einsatz von Trifluridin/Tipiracil bereits >2 Vortherapien gehabt.

Angaben zur Beteiligung von Fachexperten und Patienten fehlen im Bericht.

5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Trifluridin/Tipiracil anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [13, 14].

ESMO-MCBS v1.1 Trifluridin/Tipiracil beim kolorektalen Karzinom

2

6. Ausmaß des Zusatznutzens

Trifluridin/Tipiracil ist eine zusätzliche Therapieoption bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, die bei Progress nach oder während der Standardtherapie weiterhin in gutem Allgemeinzustand sind. Die Behandlung führt zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenswahrscheinlichkeit um 32% (HR 0,68, im Median 7.1 vs. 5.3 Monate). Wie in ähnlichen Behandlungssituationen bei anderen, fortgeschrittenen Tumorleiden wird die Entscheidung für den Einsatz von Trifluridin/Tipiracil vom Patienten und seinen Therapiezielen bestimmt. Schwere Nebenwirkungen betreffen fast ausschließlich Laborparameter und sind nicht direkt klinisch relevant. Die Lebensqualität kann, ausgedrückt durch den Parameter „Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustands“, verlängert aufrechterhalten werden

Trifluridin/Tipiracil bietet eine weitere Option zur Verlängerung der Überlebenszeit bei Patienten mit fortgeschrittenem kolorektalem Karzinom ab der Drittlinietherapie. Die orale Applikation ist für den Patienten komfortabel. Daten aus einer Versorgungsstudie in Deutschland bestätigen die Daten zur mittleren Überlebenszeit.

7. Literatur

1. Robert Koch-Institut [Hrsg.] und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. [Hrsg.] Krebs in Deutschland 2015/2016. 12. Ausgabe, Berlin 2019. www.gekid.de
2. S3 - Leitlinie Kolorektales Karzinom 2017, <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/021-007OL.html>
3. Kolonkarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Oktober 2018. https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@_@guideline/html/index.html
4. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R et al.: ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 27:1386-1422, 2016. DOI: [10.1093/annonc/mdw235](https://doi.org/10.1093/annonc/mdw235)
5. 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)
6. Andre F, Shiu KK, Kim TW et al.: Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high/mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer: The phase 3 KEYNOTE-177 study. ASCO 2020, Abstract LBA4. <https://meetinglibrary.asco.org/record/186928/abstract>
7. Kopeth 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)
8. Yoshino T, Mizunuma N, Yamazaki K et al. TAS-102 monotherapy for pretreated metastatic colorectal cancer: a doubleblind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol* 13: 993-1001, 2012. DOI: [10.1016/S1470-2045\(12\)70345-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70345-5)
9. 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)
10. 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)
11. Pfeiffer P, Yilmaz M, Möller S et al.: TAS-102 with or without bevacizumab in patients with chemorefractory metastatic colorectal cancer: an investigator-initiated, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 21:412-420, 2020. DOI: [10.1016/S1470-2045\(19\)30827-7](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30827-7)
12. 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)

13. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). Ann Oncol 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)
14. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version1.1. Ann Oncol 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)

Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Dirk Arnold (Asklepios Tumorzentrum Hamburg), Prof. Dr. Susanne Hegewisch-Becker (Onkologische Schwerpunktpraxis Hamburg Eppendorf, Hamburg), Prof. Dr. Ralf-Dieter Hofheinz (Universitätsmedizin Mannheim, III. Medizinische Klinik, Mannheim) PD Dr. Christian Pox (Medizinische Klinik St. Joseph-Stift Bremen) und Prof. Dr. Anke Reinacher-Schick (Ruhruniversität, St. Josef-Hospital Hämатologie, Onkologie und Palliativmedizin, Bochum) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie



Prof. Dr. med. Lorenz Trümper
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Hermann Einsele
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Marika de Wit
Mitglied im Vorstand



PD Dr. med. Ingo Tamm
Mitglied im Vorstand

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten



Prof. Dr. Frank Lammert
Präsident

Prof. Dr. Britta Sigmund
Vorstand Leitlinien und
Stellungnahmen

Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft

Prof. Dr. med. Anke Reinacher-Schick
Vorsitzende