



## (20642) LONSURF, Servier (Suisse) S.A.

### Neuaufnahme in die Spezialitätenliste (SL) per 1. Februar 2019

#### 1 Zulassung Swissmedic

LONSURF wurde von Swissmedic per 25. August 2017 mit folgender Indikation zugelassen:

*„Lonsurf ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mKRK), die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden. Zu diesen Therapien zählen Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien, Anti-VEGF Therapien und, bei Patienten mit nicht mutiertem KRAS-Status (Wildtyp), Anti-EGFR-Therapien.“*

#### 2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das Arzneimittel ist aufgrund der nachstehenden Überlegungen wirksam:

Wirkmechanismus:

Lonsurf enthält das antineoplastische Thymidin-basierte Nukleosid-Analogon Trifluridin und den Thymidin-Phosphorylase (TPase)-Inhibitor Tipiracil-Hydrochlorid, die in einem molaren Verhältnis von 1 : 0,5 kombiniert sind (Masseverhältnis 1 : 0,471).

Bisher in dieser Indikation eingesetzte Arzneimitteltherapie (Standardtherapie):

**Stivarga** (Regorafenib).

Stivarga ist in dieser Indikation wie folgt zugelassen:

*Stivarga ist indiziert zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (CRC), die zuvor eine fluoropyrimidin-, oxaliplatin- und irinotecanbasierte Chemotherapie, eine anti-VEGF-Therapie und – bei Vorliegen eines RAS-Wildtyps – eine anti-EGFR-Therapie erhalten haben.*

Studien:

Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Lonsurf wurde in einer internationalen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase III-Studie (**RECOURSE**) bei Patienten mit vorbehandeltem metastasiertem kolorektalem Karzinom (KRK) untersucht.

Ein einer QTWIST Analyse wurden die Daten der RECOURSE Studie betreffend Lebensqualität ausgewertet. Weiter verweist die Zulassungsinhaberin auf eine in Kürze zu publizierende Phase-III-b-Studie (PRECONNECT), welche am ESMO-GI-Kongress 2018 vorgestellt wurde und die Wirksamkeit von LONSURF im klinischen Alltag bestätigen soll (siehe Studie 2).

#### Pivotal Studie RECOURSE - Studie TPU-TAS-102-301

**Mayer R. et al. RECOURSE Study Group: Randomized trial of Lonsurf for refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med., 14. Mai 2015;372(20):1909-19**

Design: Internationale, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Phase III-Studie.

Intervention: Insgesamt wurden 800 Patienten in einem Verhältnis von 2:1 randomisiert und erhielten entweder Lonsurf (n = 534) plus Best supportive care (BSC) oder BSC plus Placebo (n = 266). Lonsurf wurde entsprechend der Körperoberfläche (KOF) dosiert, wobei die Anfangsdosierung 35mg/m<sup>2</sup>/Dosis betrug. Die orale Studienmedikation wurde während 2 Wochen 2x täglich gegeben, jeweils morgens und abends nach den Mahlzeiten, an 5 Tagen pro Woche, mit 2 Tagen Pause. Dann folgten 2 Wochen

Bundesamt für Gesundheit BAG

Schwarzenburgstrasse 157, 3003 Bern  
Postadresse: 3003 Bern  
Tel. +41 58 462 90 35

<https://www.bag.admin.ch>



Therapiepause. Dieser Zyklus wurde alle 4 Wochen wiederholt. Die Behandlung wurde bis zur Krankheitsprogression oder dem Auftreten einer inakzeptablen Toxizität fortgesetzt. Patienten: Das mittlere Alter der 800 Patienten betrug 63 Jahre, 61 % waren männlich. Alle Patienten hatten einen ECOG Performance Status von 0 oder 1. Die Erkrankung manifestierte sich im Kolon (62%) oder im Rektum (38%). Zu Studienbeginn lag bei 51% aller Patienten eine KRAS-Mutation vor, während bei 49% der Patienten KRAS in der Wildtyp-Form vorlag. Die Patienten hatten im Mittel 3 vorangegangene Therapielinien für metastasiertes KRK erhalten. Alle Patienten waren mit Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierten Chemotherapien vorbehandelt. Alle, ausser 1 Patient, hatten Bevacizumab und alle, bis auf 2 Patienten mit KRAS-Wildtyp-Tumoren, hatten Panitumumab oder Cetuximab erhalten. **Primärer Endpunkt:** Der primäre Endpunkt für die Wirksamkeit war das Gesamtüberleben (overall survival, OS). Eine Analyse des OS, wie geplant nach 72% Ereignissen (n = 574) durchgeführt, zeigte einen klinisch relevanten und statistisch signifikanten Überlebensvorteil von Lonsurf plus BSC im Vergleich zu BSC plus Placebo (HR: 0,68, 95 % CI [0,58 - 0,81]; p < 0,0001) und ein mittleres OS von 7.1 Monaten vs. 5.3 Monaten. Die 1-Jahres-Überlebensraten betrugen 26,6% mit Lonsurf vs. 17,6% mit Placebo.

Eine aktualisierte Analyse des OS, durchgeführt nach 89% Ereignissen (n = 712), bestätigte den statistisch signifikanten Überlebensvorteil von Lonsurf plus BSC im Vergleich zu BSC plus Placebo (HR: 0,69, 95 % CI [0,59 - 0,81]; p < 0,0001) und ein mittleres OS von 7.2 Monaten vs. 5.2 Monaten. Die 1-Jahres-Überlebensraten betrugen 27.1% mit Lonsurf vs. 16.6% mit Placebo.

**Sekundäre Endpunkte:** Weitere Endpunkte waren progressionsfreies Überleben (progression free survival, PFS), die Tumoransprechrate (overall response rate, ORR) und die Krankheitskontrollrate (disease control rate, DCR). Das PFS war bei Patienten, die Lonsurf plus BSC erhielten (2 Monate), statistisch signifikant besser als unter alleiniger BSC (1.7 Monate; HR: 0,48, 95% CI [0,41 - 0,57]; p < 0,0001).

### Tabernero J al. ESMO Open. 2017 Nov 23

QTwIST analysis of the RECOURSE trial of trifluridine/tipiracil in metastatic colorectal cancer  
In dieser post hoc QTwIST (Quality-adjusted Time Without Symptoms & Toxicity) Studie wurden Daten der pivotalen Zulassungsstudie RECOURSE analysiert.

**Methode:** Die QTwIST Analyse ist ein Konzept und Methode der Lebensqualitätsmessung, welche oft bei onkologischen Therapien angewendet wird. So wird die Dauer des Gesamtüberlebens (OS) in drei verschiedene Gesundheitszustände unterteilt: Toxizität (TOX), Zeit ohne Symptome oder Toxizität (TWiST) und Rezidiv (REL). Die geschätzte mittlere Dauer jedes Gesundheitszustands, gewichtet nach einem die Lebensqualität repräsentierenden Nützlichkeitskoeffizienten, wird in einem umfassenden QTwIST-Score (Punktezahl) kombiniert.

Q-TWiST wurde wie folgt berechnet:  $Q-TWiST = (uTOX \times TOX) + (uTWiST \times TWiST) + (uREL \times REL)$ . uTOX, uTWiST und uREL sind Nützlichkeitskoeffizienten und repräsentieren die mit jedem Gesundheitszustand assoziierte Lebensqualität. Die Koeffizienten können zwischen 0 und 1 variieren, wobei 0 für den Tod steht und 1 für die beste während der Studienperiode erreichte Lebensqualität. Da die beste Lebensqualität während der TWiST-Periode vermutet wird und eine verminderte Lebensqualität während den TOX und REL Gesundheitszuständen, definiert man uTWiST für den Zweck von Q-TWiST im Allgemeinen als 1.

**Resultate:** Die Population der RECOURSE-Studie bestand aus 798 Patienten (533 im LONSURF-Arm und 265 im Placebo-Arm), die mediane Beobachtungsdauer betrug 11.8 Monate. Die mittlere Dauer von jedem Gesundheitszustand wird in folgender Tabelle dargestellt:

	LONSURF [Mt.]	Placebo [Mt.]	Unterschied [Mt.]
TOX	0.92	0.70	0.22
TWiST	2.56	1.28	1.29
REL	4.92	4.70	0.22

REL: von der Progression bis zum Tod

TOX: Grad 3 und 4 UAW Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Müdigkeit/Schwäche, Anorexie oder febrile Neutropenie vor der Progression

TWiST: Zeit ohne Toxizitätssymptome

Unter Verwendung der Daten aus der obenstehenden Tabelle (Dauer der Gesundheitszustände) mit den vermuteten Nützlichkeitskoeffizienten (1 für uTWiST und 0.5 für uTOX and uREL), betrug die

Q-TWiST 5.48 Monate für die Lonsurf-Gruppe vs. 3.98 Monate für die Placebo-Gruppe. Der statistisch signifikante Unterschied der Q-TWiST beider Gruppen betrug 1.5 Monate (95% KI 1.49 bis 1.52 Monate) zugunsten von Lonsurf.

Die Q-TWiST-Analyse zeigt, dass der Gewinn an Überlebenszeit grösstenteils in einem Gesundheitszustand ohne schwerwiegende Toxizität der gemeldeten Nebenwirkungsgrade 3 oder 4 erfolgte.

### **(PRECONNECT) Falcone A. et al. Poster ESMO Kongress, Juni 2018**

Safety and efficacy of trifluridine/tipiracil in previously treated metastatic colorectal cancer (mCRC): Preliminary results from the phase 3b, international, open-label, early-access PRECONNECT study. Die PRECONNECT Studie ist eine noch nicht abgeschlossene, open-label, prospektive, einarmige Phase 3b Studie, welche noch nicht publiziert wurde. Als primären Endpunkt der Studie wurde die Untersuchung der Sicherheit von LONSURF anhand der Inzidenz von unerwünschten Nebenwirkungen (Veränderungen von Laborwerten, ECOG Performance Status, Vitalfunktionen) definiert. Die sekundären Endpunkte der Studie untersuchten die Wirksamkeit von LONSURF (PFS, OR und DCR). Die Resultate wurden mittels deskriptiver Statistik ausgewertet und zeigen ein akzeptables Sicherheitsprofil, welches konsistent zu dem Sicherheitsprofil der randomisierten Phase III Studie RECURSE war. Das mediane PFS betrug 2.8 Mt. (95% KI 2.7-3.3) vs. 2.0 Mt. (95% KI 1.9-2.1) in der RECURSE Studie. Die Daten der PRECONNECT Studie zeigen eine gewisse Konsistenz zur den Daten der pivotalen Studie RECURSE, lassen sich jedoch aufgrund der unterschiedlichen Designs der beiden Studien nicht direkt vergleichen.

### **Sicherheit / Verträglichkeit**

Entsprechend Schweizer Fachinformation wird das Sicherheitsprofil von LONSURF wie folgt beschrieben:

*Die schwerwiegendsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei mit Lonsurf behandelten Patienten sind Knochenmarksuppression und gastrointestinale Toxizität (siehe Abschnitt «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).*

*Die am häufigsten beobachteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (≥30%) bei mit Lonsurf behandelten Patienten sind Neutropenie (54% [35% ≥ Grad 3]), Übelkeit (39% [1% ≥ Grad 3]), Müdigkeit (35% [4% ≥ Grad 3]), Anämie (32% [13% ≥ Grad 3]) und Leukopenie (31% [12% ≥ Grad 3]).*

*Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die einen Behandlungsabbruch, eine Dosisreduktion, Dosisverzögerung oder ein Aussetzen der Dosis zur Folge hatten, waren Neutropenie, allgemeine gesundheitliche Verschlechterung, Anämie, febrile Neutropenie, Müdigkeit, Durchfall und Dyspnoe.*

Im EMA EPAR (Stand 07.09.2017) werden die Risiken wie folgt beschrieben:

*The most common side effects with Lonsurf (which may affect more than 3 in 10 people) are neutropenia (low levels of neutrophils, a type of white blood cell that fights infection), nausea, tiredness, anaemia (low red blood cell counts) and leucopenia (low white blood cell counts). The most serious side effects are bone marrow suppression (when the bone marrow produces less blood cells than normal) and gastrointestinal toxicity (injury to the lining of the gut such as ulcers).*

### **Medizinische Leitlinien**

In den ESMO Guidelines (Stand 2016) werden Lonsurf und Stivarga bei mKRK als Drittlinientherapie empfohlen. Stivarga wird als Standardtherapie bei Patienten betrachtet, bei welchen alle anderen Therapieoptionen versagt haben:

**Trifluridine/tipiracil** is recommended for patients pretreated with fluoropyrimidines, oxaliplatin, irinotecan, bevacizumab and in RAS wild-type patients with EGFR antibodies [I, B].

**Regorafenib** is recommended in patients pre-treated with fluoropyrimidines, oxaliplatin, irinotecan, bevacizumab and in RAS wild-type patients with EGFR antibodies [I, B].

- *Regorafenib is superior to placebo in terms of OS, although there are toxicity concerns in frail patients.*

Die NCCN Guidelines (Stand März 2018) empfehlen Stivarga und LONSURF auf der gleichen Therapiestufe, als Drittlinientherapie beim mKRK nach Versagen sämtlicher Standardtherapien. Die Guidelines geben aufgrund fehlender Vergleichsstudien keine Empfehlung ab, welche der beiden Therapien in der dritten Linie vorzuzuziehen ist.

### Vergleich zum Standard of Care

Beim mKRK ist die Alternative Stivarga (Regorafenib) auf gleicher Therapiestufe mit vergleichbarer Wirksamkeit zugelassen und gelistet. In der RECURSE Studie konnte eine Verlängerung des OS um 1.8 Monate mit einer LONSURF Therapie gezeigt werden. Mit einer Stivarga Therapie konnte in klinische Studien eine Verlängerung des OS um 1.4 bis 2.5 Monate gezeigt werden. Es gibt keine Vergleichsstudien zwischen LONSURF und Stivarga.

Die schwerwiegendsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) bei mit LONSURF behandelten Patienten sind Knochenmarksuppression und gastrointestinale Toxizität. Die häufigsten UAW bei mit LONSURF behandelten Patienten, welche einen Behandlungsabbruch, eine Dosisreduktion, Dosisverzögerung oder ein Aussetzen der Dosis zur Folge hatten, waren Neutropenie, allgemeine gesundheitliche Verschlechterung, Anämie, febrile Neutropenie, Ermüdung, Diarrhoe und Dyspnoe.

Entsprechend Schweizer Fachinformation wird das Sicherheitsprofil von Stivarga wie folgt beschrieben:

*Die häufigsten unerwünschten Wirkungen (≥30%) bei Patienten unter Stivarga waren Schmerzen (55.95%), Hand-Fuss-Haut-Reaktion (53.33%), Asthenie/Erschöpfung (50.61%), Diarrhoe (41.68%), Appetitverlust und verminderte Nahrungsaufnahme (36.25%), Hypertonie (33.63%) und Infektionen (31.61%).*

*Die schwerwiegendsten unerwünschten Wirkungen bei Patienten unter Stivarga waren schwere Leberschäden, Blutungen, gastrointestinale Perforationen und Infektionen.*

Als letzte Therapiestufe beim mKRK konnte sowohl für LONSURF als auch für Stivarga eine signifikante Verlängerung des OS gezeigt werden. Die beiden Präparate haben einen unterschiedlichen Wirkmechanismus und daher auch ein unterschiedliches Sicherheitsprofil, welches durch allfällige Dosisreduktion kontrolliert werden kann. Die Auswahl der Therapie nach Versagen sämtlicher Vortherapien ist daher auch von Komorbiditäten des Patienten und es entsprechenden Sicherheitsprofils abhängig.

### 3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das Kriterium der Zweckmässigkeit ist aus den folgenden Gründen erfüllt:

#### Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

LONSURF wird in zwei Dosisstärken angeboten: 15mg und 20mg zu jeweils 20 und 60 Filmtabletten.

#### Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis für LONSURF bei Erwachsenen beträgt 35mg/m<sup>2</sup>/Dosis zweimal täglich oral an Tag 1 – 5 und Tag 8 – 12 eines 28-Tagezyklus, solange ein Nutzen beobachtet wird oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität.

Das Dosierungsschema lautet: 5 Tage Einnahme, dann 2 Tage Pause, dann 5 Tage Einnahme, dann 16 Tage Pause. Das Arzneimittel wird an insgesamt 10 Tagen eingenommen (1 Zyklus = 28d).

Die Dosierung wird anhand der Körperoberfläche (KOF) berechnet. Die Dosierung muss auf den am nächsten gelegenen 5mg-Schritt gerundet werden. Die Dosierung darf 80mg/Dosis (= 160mg/d) nicht überschreiten. Wenn eine Dosis versäumt oder ausgelassen wurde, darf der Patient die versäumte Dosis nicht nachholen.

Tabelle 1: Berechnung der Anfangsdosis nach Körperfläche (KOF)

Anfangsdosis	KOF (m <sup>2</sup> )	Dosis in mg (2 x täglich)	Tabletten pro Dosis (2 x täglich)		Tägliche Gesamtdosis (mg)
			15 mg / 6,14 mg	20 mg / 8,19 mg	
35 mg / m <sup>2</sup>	< 1,07	35	1	1	70
	1,07 – 1,22	40	0	2	80
	1,23 – 1,37	45	3	0	90
	1,38 – 1,52	50	2	1	100

	1,53 – 1,68	55	1	2	110
	1,69 – 1,83	60	0	3	120
	1,84 – 1,98	65	3	1	130
	1,99 – 2,14	70	2	2	140
	2,15 – 2,29	75	1	3	150
	≥ 2,30	80	0	4	160

Bei einer durchschnittlichen KOF von 1,73 m<sup>2</sup> beträgt die Dosierung 2x 60mg (= 120mg/d). Somit sind 2x täglich je 3 Tabl. zu 20mg einzunehmen.

### Beurteilung durch Zulassungsbehörden und ausländische Institutionen

EMA EPAR (Stand 07.09.2017):

*The Agency's Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) decided that Lonsurf's benefits are greater than its risks and recommended that it be approved for use in the EU. The CHMP considered that the benefit of Lonsurf in prolonging survival in patients with metastatic colorectal cancer who have received previous treatment was clinically relevant.*

**Regarding its safety, although Lonsurf's side effects can be serious they are in line with what can be expected for a cytotoxic medicine.** The CHMP considered that the measures put in place are adequate to manage these risks.

HAS Avis de la CT du 09 novembre 2016 :

*Compte tenu de la faible quantité d'effet versus placebo (différence en médiane de survie globale de 1,8 mois et en médiane de survie sans progression de 9 jours) ainsi que du profil de tolérance (toxicité principalement hématologique), la Commission considère que LONSURF n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique en échec ou ne relevant pas des traitements disponibles (chimiothérapie à base de fluoropyrimidine, traitement par anti-VEGF et traitement par anti-EGFR) et dont le score de performance est de 0 ou 1.*

Die HAS äussert sich wie folgt zum indirekten Vergleich Lonsurf vs. Stivarga:

**Le constat de résultats « non significatifs » ou d'absence de différence ne saurait signifier que les deux traitements sont équivalents.** En effet, des résultats non conclusifs sont fréquents en matière de comparaison indirecte, car cette approche est entièrement de nature rétrospective....

*Au total, compte tenu des éléments discutés ci-dessus, les résultats sont peu informatifs et de nature exploratoire. Ils ne permettent pas de conclure que les deux traitements sont équivalents.*

Das SMC (Stand 13.01.2017):

The company submitted a cost-utility analysis comparing trifluridine/tipiracil to best supportive care (BSC) in patients with metastatic CRC who have been previously treated with, or are not candidates for, available therapies including fluoropyrimidine-, oxaliplatin- and irinotecan-based chemotherapies, anti-VEGF agents and anti-EGFR agents. **Therefore, trifluridine/tipiracil is expected to be used as third-line, or subsequent, therapy.**

Das IQWiG (16.11.2016):

Geringer Zusatznutzen (Vergleich mit BSC) für Patienten mit KRAS-Wildtyp / Überlebensvorteile, aber beträchtliche Nebenwirkungen / Daten zur Lebensqualität fehlen.

NICE (24.08.2016):

Trifluridine–tipiracil is recommended, within its marketing authorisation, as an option for treating metastatic colorectal cancer, that is:

- in adults who have had previous treatment with available therapies including fluoropyrimidine-, oxaliplatin- or irinotecan-based chemotherapies, anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) agents and anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) agents, or when these therapies are not suitable, and only when the company provides trifluridine–tipiracil with the discount agreed in the patient access scheme.

Das NCPE empfiehlt Lonsurf in der beschriebenen Indikation und eine pharmakoökonomische Gesamtbewertung zum vorgelegten Preis.

## Medizinischer Bedarf

Die Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms (mKRK) hängt von zahlreichen Faktoren ab, darunter das Krankheitsstadium bei der Diagnose und das Ausmass der Metastasen. Bei den meisten mKRK-Patienten ist das Behandlungsziel **palliativ und nicht kurativ**. Ein kleiner Anteil der Patienten weist resezierbare Metastasen auf, für sie ist eine operative Behandlung das Mittel der Wahl. Bei Patienten mit nicht operativ behandelbarer Krankheit ist die Chemotherapie der Hauptbestandteil der Behandlung.

Sobald das KRK das **Stadium IV** (Metastasenstadium) erreicht hat, ist die Prognose des KRK schlecht, die Mortalität liegt bei ca. 1600 Patienten pro Jahr in der Schweiz. Die Metastasen sind im Allgemeinen in der Leber lokalisiert, können aber auch in der Lunge, dem Gehirn und den Knochen zu finden sein. Trotz der Fortschritte, die bei der mKRK-Therapie in den letzten beiden Jahrzehnten erzielt wurden, ist die Prognose für mKRK-Patienten weiterhin schlecht. Das mediane Gesamtüberleben hat zwar auf einen Wert von **12.6 bis 26 Monate** zugenommen, gleichwohl liegt in diesem fortgeschrittenen Krankheitsstadium die **5-Jahres-Überlebensrate unter 12%**. Nach dem Versagen der Erstlinientherapie beträgt das Gesamtüberleben gar unter einem Jahr. Die Erst- und Zweitlinientherapien sind gut definiert, ab der dritten Linie konnte eine Verbesserung des Gesamtüberlebens jedoch noch nicht gezeigt werden. Da im Rahmen der Drittlinentherapie eine Heilung nicht mehr möglich ist, lautet das Ziel in diesem Stadium, die Überlebenszeit zu verlängern, die Progression des Tumors zu verhindern und die tumorbedingten Symptome zu lindern.

LONSURF bietet neben Stivarga bei Versagen der Standardtherapien des mKRK eine Therapieoption. Die beiden Präparate haben bezüglich Wirksamkeit (OS) in Studien ähnliche Resultate gezeigt, unterscheiden sich im Sicherheitsprofil jedoch stark. Somit bleiben im Endstadium des mKRK zwei Therapieoptionen zur Auswahl.

## 4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das Arzneimittel ist unter folgenden Bedingungen wirtschaftlich:

- aufgrund des Preisvergleiches (TQV) mit Stivarga auf der Grundlage der Zykluskosten (28 Tage) unter Berücksichtigung einer Körperoberfläche von 1.73m<sup>2</sup> und einer Anfangsdosierung von 35 mg/m<sup>2</sup> LONSURF (120mg Lonsurf Tag 1-5 und Tag 8-12):  
Für LONSURF 20/60 Filmtabl. 20mg/ 8.19mg resultiert ein TQV-Niveau von Fr. 3'540.85
- ohne Innovationszuschlag,
- aufgrund des Auslandpreisvergleiches (APV):  
für den Auslandpreisvergleich wurden die FAP aus folgenden Referenzländern berücksichtigt: Dänemark, Deutschland, den Niederlanden, Grossbritannien, Schweden, Finnland, Belgien, Frankreich und Österreich,  
für den Auslandpreisvergleich galten die folgenden Wechselkurse:  
1 DKK = Fr. 0.1549, 1 GBP = Fr. 1.31, 1 EUR = Fr. 1.15, 1 SEK = Fr. 0.1126,  
Für LONSURF 20/60 Filmtabl. 20mg/ 8.19mg resultiert ein APV-Niveau von Fr. 2'679.66
- APV und TQV werden je hälftig gewichtet,
- Die FAP der anderen Packungen wurden ausgehend vom FAP der Packung mit 60 Filmtabl. 20mg /8.19mg linear berechnet,
- zu einem FAP für die Packung zu 60 Filmtabl. 20mg /8.19mg von Fr. 3'110.26
- zu Preisen von:

	FAP	PP
20 Filmtabl. 15mg / 6.14mg	Fr. 777.57	Fr. 909.05
60 Filmtabl. 15mg / 6.14mg	Fr. 2'332.70	Fr. 2'619.90
20 Filmtabl. 20mg / 8.19mg	Fr. 1'036.75	Fr. 1'198.55
60 Filmtabl. 20mg / 8.19mg	Fr. 3'110.26	Fr. 3'434.00

- mit einer Limitierung:  
*„Lonsurf wird nur nach Kostengutsprache durch den Krankenversicherer nach vorgängiger Konsultation des Vertrauensarztes vergütet:  
Zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, die zuvor eine fluoropyrimidin-, oxaliplatin- und irinotecanbasierte Chemotherapie, eine anti-VEGF-Therapie und – bei Vorliegen eines KRAS-Wildtyps – eine anti-EGFR-Therapie erhalten haben und die folgenden*

*Kriterien erfüllen:*

- *Performance Status ECOG 0-1*
- *Adäquate Funktion von Knochenmark, Leber und Niere*

*Im Falle eines wegen arzneimittelbedingten Nebenwirkungen erforderlichen Therapieabbruchs innerhalb 12 Tagen nach Behandlungsbeginn werden dem Krankenversicherer von der SERVIER (SUISSE) S.A. die Kosten der gesamten Packung zurückerstattet. Diese Therapieabbrüche sind dem Krankenversicherer durch den behandelnden Arzt unverzüglich und formlos zu melden, z.B. mit dem Satz «Hiermit bestätige ich den erforderlichen Lonsurf Therapieabbruch in den ersten 12 Tagen nach Behandlungsbeginn aufgrund von arzneimittelbedingten Nebenwirkungen». Im Falle einer Progression ist die Lonsurf-Behandlung abzurechnen.»*