

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Trifluridin/Tipiracil gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pU. Das Dossier wurde dem IQWiG am 15.08.2016 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Trifluridin/Tipiracil im Vergleich zu Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom (mKRK), die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder für die diese nicht geeignet sind. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-basierte Chemotherapien sowie gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) und den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR) gerichtete Therapien.

Gemäß der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung für die Nutzenbewertung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Trifluridin/Tipiracil

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene Patienten mit mKRK, 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.	Best supportive Care ^b
a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b: Unter Best supportive Care ist die Therapie zu verstehen, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; mKRK: metastasiertes Kolorektalkarzinom; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor	

Der pU schließt sich der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie an.

Die Bewertung wurde anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. In die Auswertung sind ausschließlich direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) eingegangen.

Ergebnisse

Studienpool

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Trifluridin/Tipiracil besteht aus der Studie TPU-TAS-102-301 (RECOURSE). Davon abweichend umfasst der Studienpool des pU

zusätzlich zur Studie RECURSE die Studie J003-10040030 (J003) (172 Patienten). Der Einschätzung des pU zur Relevanz der Studie J003 wird maßgeblich aus den folgenden Gründen nicht gefolgt: Es besteht eine hohe Unsicherheit, ob ein ausreichender Anteil an Patienten zu Beginn der Studie zulassungskonform vorbehandelt war. Darüber hinaus waren gemäß Studienprotokoll unter bestimmten Bedingungen Dosisunterbrechungen vorgesehen, die nicht zulassungskonform sind. Hiervon konnten bis zu 50 % der Patienten im Trifluridin/Tipiracil + BSC-Arm betroffen gewesen sein.

Studie RECURSE

Die Studie RECURSE ist eine multinationale, randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie der Phase III. Verglichen wurde Trifluridin/Tipiracil + BSC mit Placebo + BSC. Eingeschlossen wurden erwachsene Patienten mit histologisch oder zytologisch bestätigtem metastasiertem Adenokarzinom des Kolons oder Rektums. Der Mutationsstatus des Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog (KRAS) sollte bestimmt sein. Die Patienten sollten mindestens 2 Standardtherapieregime erhalten haben. Nach jedem vorherigen Standardtherapieregime sollten sie eine Tumorprogression gezeigt haben oder die Therapie wegen inakzeptabler Toxizität vor Tumorprogression abgebrochen haben. Adjuvante Chemotherapie konnte als ein Regime gezählt werden, wenn die Patienten innerhalb von 6 Monaten nach der adjuvanten Chemotherapie einen Rückfall erlitten hatten. Die Standardtherapieregime sollten die Wirkstoffe Fluoropyrimidin, Oxaliplatin und Irinotecan, einen anti-VEGF-monoklonalen Antikörper (Bevacizumab) sowie bei Vorliegen eines KRAS-Wildtyps mindestens einen anti-EGFR-monoklonalen Antikörper (Cetuximab oder Panitumumab) abdecken. Die Patienten sollten zu Studienbeginn einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von ≤ 1 aufweisen. Da keine Patienten mit einem ECOG-PS > 1 eingeschlossen wurden, lassen sich für diese Patienten aus den vorliegenden Daten keine Aussagen ableiten.

Insgesamt wurden 800 Patienten randomisiert und im Verhältnis 2:1 einer Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil + BSC (534 Patienten) oder Placebo + BSC (266 Patienten) zugeteilt. Stratifizierungsfaktoren waren der KRAS-Mutationsstatus (Wildtyp versus Mutation), die Zeit seit Diagnose der ersten Metastase (< 18 Monate versus ≥ 18 Monate) sowie die geografische Region (Asien [Japan] versus Westen [USA, Europa, Australien]).

Die Wirkstoffkombination Trifluridin/Tipiracil wurde in der Studie RECURSE zulassungskonform eingesetzt (35 mg/m^2 Körperoberfläche 2-mal täglich oral an den Tagen 1 bis 5 und 8 bis 12 jedes 28-Tage-Zyklus). Patienten im Placebo + BSC-Arm bekamen zu den gleichen Zeitpunkten identisch aussehende Tabletten. Zusätzlich erhielten alle Patienten eine unterstützende Begleitbehandlung (BSC). Die Behandlung erfolgte bis zum Eintreten von mindestens einem der folgenden Abbruchkriterien: Krankheitsprogression, inakzeptable Toxizität, Beginn einer anderen Anti-Tumor-Behandlung oder Rücknahme der Einwilligungserklärung.

Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben. Darüber hinaus wurden patientenrelevante Endpunkte zu Nebenwirkungen erhoben. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der Studie RECURSE nicht untersucht.

Im Rahmen der unterstützenden Begleitbehandlung waren neben palliativer Radiotherapie auch jegliche medikamentöse Krebstherapien ausgeschlossen. Nach Beenden der Studienbehandlung erhielten aber 41,6 % der Patienten des Trifluridin/Tipiracil + BSC-Arms und 42,5 % der Patienten des Placebo + BSC-Arms in der Nachbeobachtungsphase weitere systemische Anti-Tumor-Behandlungen. Es bleibt daher unklar, ob diese im Rahmen von BSC ausgeschlossenen medikamentösen Krebstherapien gegebenenfalls schon während der Studie zur Linderung von Symptomen Bestandteil von BSC hätten sein können. Aus diesem Grund ist die Aussagesicherheit der Studie eingeschränkt.

Von den eingeschlossenen Endpunkten wurde lediglich das Gesamtüberleben über das Behandlungsende hinaus bis zum Studienende erhoben. Das Studienende war für den Zeitpunkt des 571. Todesfalls geplant, welcher am 24.01.2014 eintrat. Für dieses Datum erfolgte der primäre Datenschnitt für das Gesamtüberleben. Zusätzlich liegen für das Gesamtüberleben Ergebnisse eines späteren Datenschnitts (08.10.2014) vor, die gemäß pU im Rahmen des Zulassungsprozesses an die Zulassungsbehörden übermittelt wurden. Für Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen war die Beobachtung bis 30 Tage nach Ende der Studienbehandlung oder Beginn einer anderen Krebstherapie geplant. Für diese Endpunkte war das Datum des Datenschnitts der 31.01.2014.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wurde für die Studie RECURSE als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wurde das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte außer dem Gesamtüberleben als hoch eingeschätzt.

Aussagesicherheit

Für die Studie RECURSE führen mehrere Gründe zu einer Einschränkung der Aussagekraft der Ergebnisse. Maßgeblicher Grund für diese Einschränkung ist, dass unklar bleibt, ob die im Rahmen der BSC ausgeschlossenen medikamentösen Krebstherapien gegebenenfalls zur Linderung von Symptomen Bestandteil von BSC hätten sein können. Insgesamt können daher maximal Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtüberleben

Die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil + BSC ergab zu beiden Datenschnitten jeweils eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Placebo + BSC.

Für den maßgeblichen 2. Datenschnitt zum 08.10.2014 zeigten sich in den Subgruppenanalysen zusätzlich Hinweise auf Effektmodifikationen durch die Merkmale Alter und KRAS-Mutationsstatus. Die Effektmodifikation durch den KRAS-Mutationsstatus wird als robuster eingeschätzt. Daher wird für die Ableitung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens nur das Merkmal KRAS-Mutationsstatus weiter betrachtet. Für die Subgruppen mit KRAS-Wildtyp und KRAS-Mutation liegt jeweils – wie auch für die Gesamtpopulation – ein statistisch signifikantes Ergebnis vor. Daraus ergibt sich für beide Patientengruppen jeweils ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC, wobei das Ausmaß des Zusatznutzens für diese Patientengruppen separat abgeleitet wird.

Morbidität

In der Studie RECURSE wurden keine patientenrelevanten Endpunkte der Kategorie Morbidität (Symptomatik) erhoben. Daraus ergibt sich für die Morbidität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Studie RECURSE wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht untersucht. Daraus ergibt sich für die gesundheitsbezogene Lebensqualität kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC; ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Für alle relevanten Endpunkte zu Nebenwirkungen – mit Ausnahme von Abbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse (UE) – legte der pU ausschließlich Auswertungen vor, die auch Ereignisse umfassen, die gemäß Einschätzung der Prüfer auf die klinische Progression der Grunderkrankung zurückzuführen sind. Auf Endpunktebene erfolgte daher auf Basis der zugrunde liegenden Einzelereignisse eine Einschätzung, inwieweit diese Effekte als Nebenwirkungen interpretiert werden können.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) (klinische Progression und Nebenwirkungen)

Die vom pU für den Endpunkt SUE vorgelegten Daten sind nicht ausschließlich als Nebenwirkungen interpretierbar, da auch Ereignisse, für die vom Prüfer eine Verbindung mit klinischer Progression angegeben wurde, erfasst wurden. Der Endpunkt wird daher als Mischung aus klinischer Progression und Nebenwirkungen interpretiert.

Für den Endpunkt SUE (klinische Progression und Nebenwirkungen) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Trifluridin/Tipiracil + BSC. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC.

Schwere UE (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3 ; inklusive klinischer Progression)

Obwohl auch in die Auswertung der schweren UE Ereignisse eingegangen sind, für die vom Prüfarzt eine Verbindung mit klinischer Progression angegeben wurde, wird die Interpretierbarkeit der Ergebnisse als Nebenwirkungen für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3 ; inklusive klinischer Progression) aufgrund der spezifischen Datenlage nicht infrage gestellt. Für den Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3 ; inklusive klinischer Progression) zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Trifluridin/Tipiracil + BSC. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC.

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE hat der pU keine verwertbaren Daten vorgelegt. Es ergibt sich für diesen Endpunkt kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu Placebo + BSC; ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens der Wirkstoffkombination Trifluridin/Tipiracil im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau ergeben sich positive und negative Effekte gleicher Ergebnissicherheit (Anhaltspunkt). Da die Ergebnisse für den Endpunkt Gesamtüberleben eine relevante Effektmodifikation durch den KRAS-Mutationsstatus zeigen, wird die Gesamtaussage zum Zusatznutzen getrennt für Patienten mit KRAS-Wildtyp und KRAS-Mutation abgeleitet.

Bei der Abwägung wird außerdem berücksichtigt, dass in der eingeschlossenen Studie die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht untersucht wurde. Die Einbeziehung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist insbesondere in der palliativen Therapiesituation entscheidend, wenn eine reduzierte gesundheitsbezogene Lebensqualität in Anbetracht des Nebenwirkungsprofils nicht auszuschließen ist. Für Trifluridin/Tipiracil + BSC zeigte sich ein auffälliges Nebenwirkungsprofil. So traten beispielsweise schwere UE und SUE in der Systemorganklasse (SOC) „Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems“ (hauptsächlich bedingt durch Anämie und [febrile] Neutropenie) unter Trifluridin/Tipiracil + BSC häufiger auf als im Vergleichsarm.

Patienten mit KRAS-Wildtyp

Für Patienten mit KRAS-Wildtyp liegt auf der Seite der positiven Effekte in der Kategorie Mortalität ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß erheblich vor. Darüber hinaus liegt in der Kategorie schwerwiegende / schwere Symptome und Nebenwirkungen (SUE [klinische

Progression und Nebenwirkungen]) ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß gering vor. Dem gegenüber steht auf der Seite der negativen Effekte in der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ein höherer Schaden (schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3) mit dem Ausmaß nicht quantifizierbar, mindestens beträchtlich.

Insgesamt wird der Mortalitätsvorteil und der Vorteil bei den SUE (klinische Progression und Nebenwirkungen) durch den höheren Schaden bei schweren UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 eingeschränkt. Darüber hinaus sind negative Effekte auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht auszuschließen.

Zusammenfassend gibt es für Patienten mit KRAS-Wildtyp einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Patienten mit KRAS-Mutation

Auf der Seite der positiven Effekte liegt in der Kategorie Mortalität für Patienten mit KRAS-Mutation ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß gering vor. Wie bei den Patienten mit KRAS-Wildtyp liegt darüber hinaus in der Kategorie schwerwiegende / schwere Symptome und Nebenwirkungen (SUE [klinische Progression und Nebenwirkungen]) ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß gering vor. Dem gegenüber steht auf der Seite der negativen Effekte in der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ein höherer Schaden (schwere UE mit CTCAE-Grad ≥ 3) mit dem Ausmaß nicht quantifizierbar, mindestens beträchtlich.

Insgesamt werden bei Patienten mit KRAS-Mutation der geringe Mortalitätsvorteil und der ebenfalls geringe Vorteil bei den SUE (klinische Progression und Nebenwirkungen) durch den mindestens beträchtlichen höheren Schaden bei schweren UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 infrage gestellt. Hinzu kommt, dass negative Effekte auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht ausgeschlossen werden können.

Zusammenfassend ist für Patienten mit KRAS-Mutation der Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt.

Tabelle 3 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Trifluridin/Tipiracil im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 3: Trifluridin/Tipiracil – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Subgruppe	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patienten mit mKRK, 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.	Best supportive Care ^b	KRAS-Wildtyp	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen
		KRAS-Mutation	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b: Darunter ist die Therapie zu verstehen, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.</p> <p>EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; KRAS: Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog; mKRK: metastasiertes Kolorektalkarzinom; 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.