

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Trifluridin/Tipiracil gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.10.2019 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Trifluridin/Tipiracil im Vergleich mit Best supportive Care (BSC) als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, die bereits mit mindestens 2 systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt wurden.

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

Fragestellung	Indikation ^a	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^b
1	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, die bereits mit mindestens 2 systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt wurden	Best supportive Care ^c

a. In Bezug auf das vorliegende Anwendungsgebiet wird von einem fortgeschrittenen Behandlungsstadium ausgegangen, in dem die derzeit empfohlenen und zugelassenen Standardtherapien für die Behandlung im metastasierten Stadium bereits ausgeschöpft worden sind und für das weitere antineoplastische Therapien nicht regelhaft infrage kommen.
b. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
c. Als Best supportive Care (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie geht der G-BA von einem fortgeschrittenen Behandlungsstadium aus, in dem die derzeit empfohlenen und zugelassenen Standardtherapien für die Behandlung im metastasierten Stadium bereits ausgeschöpft worden sind und für das weitere antineoplastische Therapien nicht regelhaft infrage kommen. Mit der Bestimmung von BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie wird von einer ausschließlich palliativen Zielsetzung der Behandlung ausgegangen.

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

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) herangezogen.

Ergebnisse

Studienpool und Studiencharakteristika

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Trifluridin/Tipiracil besteht aus der RCT TAS-102-302 (TAGS).

Die Studie TAGS ist eine abgeschlossene, randomisierte, doppelblinde Phase-III-Studie, in der Trifluridin/Tipiracil + BSC mit Placebo + BSC verglichen wurde. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit histologisch bestätigtem, nicht resektablem, metastasiertem Adenokarzinom des Magens einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs gemäß 7. Edition der American-Joint-Committee-on-Cancer(AJCC)-Klassifikation. Die Patientinnen und Patienten mussten bereits mindestens 2 vorangegangene Therapieregime für die fortgeschrittene Erkrankung erhalten haben. Außerdem sollten die Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn einen Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS) von ≤ 1 aufweisen. Patientinnen und Patienten mit Hirn- oder leptomeningealen Metastasen wurden ausgeschlossen.

Insgesamt wurden 507 Patientinnen und Patienten randomisiert und im Verhältnis 2:1 einer Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil + BSC (N = 337) oder Placebo + BSC (N = 170) zugewiesen. Stratifizierungsfaktoren waren die geografische Region (Japan versus Rest der Welt), der ECOG-PS (0 versus 1) sowie die Vorbehandlung mit Ramucirumab (ja versus nein).

Die Wirkstoffkombination Trifluridin/Tipiracil wurde in der Studie TAGS gemäß Fachinformation eingesetzt. Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm bekamen zu den gleichen Zeitpunkten Trifluridin/Tipiracil-Placebo in Form identisch aussehender Tabletten. Zusätzlich erhielten alle Patientinnen und Patienten eine unterstützende Begleitbehandlung (BSC). Die Behandlung erfolgte bis zum Eintreten von mindestens einem der folgenden Abbruchkriterien: Rücknahme der Einwilligungserklärung, Krankheitsprogression, inakzeptable Toxizität, Entscheidung des Prüfarztes, Schwangerschaft. Bis zur primären Analyse war ein Wechsel von Patientinnen und Patienten von der Vergleichs- auf die Interventionstherapie nach Progression nicht vorgesehen.

Der primäre Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben. Des Weiteren wurden patientenrelevante Endpunkte der Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Nebenwirkungen erhoben.

Datenschnitte

Für die Studie TAGS war die primäre Analyse nach 384 Ereignissen zum primären Endpunkt Gesamtüberleben geplant. Diese Anzahl an Ereignissen wurde etwa 2 Jahre nach Studienbeginn am 27.03.2018 erreicht. Da der Zeitpunkt dieses Datenschnitts ereignisgesteuert war, wurde der Zeitpunkt für alle anderen Studienendpunkte gemäß pU aus Gründen der Effizienz in unmittelbarer Nähe zum Zeitpunkt des Datenschnitts des Gesamtüberlebens festgesetzt. Für alle patientenrelevanten Endpunkte ausschließlich Gesamtüberleben berichtet der pU Ergebnisse zum Datenschnitt vom 31.03.2018.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben stellt der pU Ergebnisse eines 2. Datenschnitts vom 30.04.2018 (nach Beendigung des Safety Follow-up) dar. Für die vorliegende Bewertung werden dem pU folgend die Ergebnisse zum 1. Datenschnitt herangezogen, da die Analyse des 2. Datenschnitts gemäß Studienprotokoll nicht vorgesehen war und zudem keine Subgruppenanalysen für die Auswertungen zum 2. Datenschnitt vorliegen.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie TAGS

Für die vorliegende Nutzenbewertung ist BSC die zweckmäßige Vergleichstherapie. Diese umfasst gemäß Vorgabe des G-BA diejenigen Therapien, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleisten.

In der Studie TAGS waren im Rahmen der unterstützenden Begleitbehandlung hämatologische Unterstützung, Antidiarrhoika, Infektionsprophylaxe mit oralen Antibiotika bei Patientinnen und Patienten mit persistierender Diarrhö sowie Antiemetika erlaubt. Eine palliative Radiotherapie sowie jegliche medikamentösen Krebstherapien waren jedoch nicht erlaubt. Nach Beenden der Studienbehandlung erhielten 24,6 % der Patientinnen und Patienten des Interventionsarms und 26,5 % des Vergleichsarms in der Nachbeobachtungsphase weitere systemische Antitumorthérapien. Zudem erhielten 13 Patientinnen und Patienten nach Beenden der Studienbehandlung eine Radiotherapie. Es bleibt unklar, ob diese im Rahmen von BSC ausgeschlossenen medikamentösen Krebstherapien gegebenenfalls schon während der Behandlungsphase zur Linderung von Symptomen Bestandteil von BSC hätten sein können. Insgesamt erhielten Patientinnen und Patienten im Interventionsarm in der Behandlungsphase eine medikamentöse Krebstherapie mit Trifluridin/Tipiracil sowie eine eingeschränkte unterstützende Behandlung (BSC). Für Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm bestand die Option einer medikamentösen Krebstherapie während der Behandlungsphase nicht, diese Patientinnen und Patienten erhielten lediglich eine eingeschränkte (BSC).

Das Vorgehen in der Studie TAGS wird als hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bewertet und die Studie für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Aufgrund der beschriebenen Aspekte ist jedoch die Aussagesicherheit der Studie eingeschränkt.

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit der Ergebnisse

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie TAGS als niedrig eingestuft.

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse der Endpunkte Gesamtüberleben und Abbruch wegen unerwünschten Ereignissen (UEs) als niedrig eingestuft.

Für die Ergebnisse aller anderen Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen wird das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial aufgrund unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen als hoch eingestuft. Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ist trotz eines niedrigen Verzerrungspotenzials die Ergebnissicherheit eingeschränkt.

Die Aussagesicherheit der Ergebnisse zu allen Endpunkten ist zum einen basierend auf dem jeweiligen hohen Verzerrungspotenzial – abgesehen von den Endpunkten Gesamtüberleben und Abbruch wegen UEs – als eingeschränkt einzustufen. Zum anderen führen die Limitationen hinsichtlich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie für alle Endpunkte zu einer eingeschränkten Aussagesicherheit.

Insgesamt können auf Basis der verfügbaren Daten daher maximal Anhaltspunkte beispielsweise für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Mortalität

Gesamtüberleben

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trifluridin/Tipiracil + BSC. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu BSC.

Morbidität

European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer 30(EORTC QLQ-C30)-Symptomskalen und EORTC QLQ-STO22

Für die Endpunkte zur Symptomatik, gemessen anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 sowie des EORTC QLQ-STO22, liegen keine verwertbaren Angaben vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30-Funktionsskalen

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30, liegen keine verwertbaren Angaben vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf den Analysen, die auch Ereignisse einschließen, die auf die Progression und Symptomatik der Grunderkrankung zurückzuführen sind. Eine Einschätzung, inwieweit die jeweiligen Effekte der einzelnen Endpunkte auf Ereignissen der Progression / Symptomatik basieren, ist anhand der vorliegenden Daten nicht möglich. Aufgrund des vorliegenden Anwendungsgebietes sowie des Wirkmechanismus von Trifluridin (Nukleosidanalogen) sind insbesondere gastrointestinale Ereignisse, welche den Hauptanteil an Ereignissen ausmachen, nur schwer eindeutig den Nebenwirkungen oder der Symptomatik / Progression der Grunderkrankung zuzuordnen. Dies wird bei der Bewertung der Ergebnisse insofern berücksichtigt, als die Endpunkte zu Nebenwirkungen als Mischung aus Progression / Symptomatik sowie Nebenwirkung interpretiert werden.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es zeigen sich jedoch Effektmodifikationen durch die Merkmale Region und Anzahl an vorangegangenen Therapien. Zur Ableitung des Zusatznutzens wird die Subgruppenanalyse zum Merkmal Region herangezogen. Dabei wird nur die Subgruppe der Patientinnen und Patienten der Region Mitgliedsstaaten der europäischen Union (EU) berücksichtigt, da diese für die vorliegende Nutzenbewertung maßgeblich ist. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu BSC.

Schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)

Für den Endpunkt schwere UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Trifluridin/Tipiracil + BSC. Darüber hinaus zeigen sich Effektmodifikationen durch die Merkmale Region und Anzahl der von Metastasen betroffenen Organen / Geweben. Zur Ableitung des Zusatznutzens wird die Subgruppenanalyse zum Merkmal Region herangezogen. Dabei wird nur die Subgruppe der Patientinnen und Patienten der Region EU-Mitgliedsstaaten berücksichtigt, da diese für die vorliegende Nutzenbewertung maßgeblich ist. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu BSC, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trifluridin/Tipiracil + BSC. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu BSC.

Spezifische UEs

Spezifische UEs mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Nachteil von Trifluridin/Tipiracil + BSC

- Anämie (Preferred Term [PT], schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])

- Neutropenie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])
- Leukopenie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)

Für diese Endpunkte ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu BSC.

Spezifische UEs mit statistisch signifikantem Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zum Vorteil von Trifluridin/Tipiracil + BSC

- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (Systemorganklasse [SOC], schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])
- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])

Für diese Endpunkte ergibt sich jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu BSC.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

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

Für die vorliegende Nutzenbewertung liegen nur verwertbare Daten zu den Endpunktkategorien Mortalität und Nebenwirkungen vor. Die Analysen zu den Nebenwirkungen schließen jedoch auch Ereignisse ein, die auf die Progression und Symptomatik der Grunderkrankung zurückzuführen sind. Die Endpunkte werden daher als Mischung aus Progression / Symptomatik sowie Nebenwirkung interpretiert. Da für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität keine verwertbaren Daten vorliegen, erfolgt somit keine Mehrfachbewertung der Symptomatik.

In der Gesamtschau ergeben sich positive und negative Effekte von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu BSC.

Auf der positiven Seite zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Hinzu kommen Anhaltspunkte für jeweils einen geringeren Schaden bei SUEs, Abbruch wegen UEs sowie den spezifischen UEs der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts und Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort mit teils beträchtlich und teils geringem Ausmaß.

Demgegenüber stehen auf der negativen Seite Anhaltspunkte für jeweils einen höheren Schaden bei den spezifischen UEs der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen Anämie, Neutropenie und Leukopenie mit geringem oder nicht quantifizierbarem Ausmaß. Hinzu kommt ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden mit geringem Ausmaß bei dem Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes in der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen.

Basierend auf den vorliegenden Daten überwiegen in der Gesamtabwägung die positiven Effekte von Trifluridin/Tipiracil.

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, die bereits mit mindestens 2 systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt wurden, einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil + BSC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Trifluridin/Tipiracil.

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

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, die bereits mit mindestens 2 systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt wurden	Best supportive Care ^b	Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ^c
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Als Best supportive Care (BSC) wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. c. In die Studie TAGS wurden nur Patientinnen und Patienten mit einem metastasiertem Adenokarzinom des Magens einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs sowie einem ECOG-PS von 0 oder 1 eingeschlossen. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≥ 2 übertragen werden können.</p> <p>BSC: Best supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

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