



IQWiG-Berichte – Nr. 864

Trifluridin/Tipiracil (Magenkarzinom) –

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A19-85
Version: 1.1
Stand: 25.02.2020

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Trifluridin/Tipiracil (Magenkarzinom) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

02.10.2019

Interne Auftragsnummer

A19-85

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

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Christoph F. Dietrich, Caritas-Krankenhaus Bad Mergentheim

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Christina Keksel
- Klaus Gossens
- Charlotte Guddat
- Petra Kohlepp
- Inga Overesch
- Min Ripoll
- Sonja Schiller
- Volker Vervölgyi

Schlagwörter: Trifluridin, Tipiracil, Magentumoren, Ösophagustumoren, Nutzenbewertung, NCT02500043

Keywords: Trifluridine, Tipiracil, Stomach Neoplasms, Esophageal Neoplasms, Benefit Assessment, NCT02500043

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Abkürzungsverzeichnis	ix
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung	1
1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
1.4 Änderungen im Vergleich zu Version 1.0	2
2 Nutzenbewertung	4
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	4
2.2 Fragestellung	11
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	11
2.3.1 Eingeschlossene Studien	12
2.3.2 Studiencharakteristika	12
2.3.2.1 Beschreibung des Studiendesigns der Studie TAGS	12
2.3.2.2 Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie TAGS	16
2.3.2.3 Geplante Dauer der Nachbeobachtung in der Studie TAGS	18
2.3.2.4 Patientencharakteristika und Studienverlauf	19
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	23
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	23
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	25
2.4.3 Ergebnisse	26
2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	31
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	35
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	35
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	39
2.6 Liste der eingeschlossenen Studien	41
2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers	43
2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1).....	43
2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)	43
2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A)	43
2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung.....	44

2.7.3.2	Studienpool	44
2.7.4	Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)	45
2.7.4.1	Studiendesign und Population	45
2.7.4.2	Verzerrungspotenzial	46
2.7.4.3	Ergebnisse	47
2.7.4.3.1	Methodik der Informationssynthese und -analyse	47
2.7.4.3.2	Berücksichtigte Endpunkte	47
2.7.4.3.3	Studienergebnisse.....	53
2.7.4.3.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	53
2.7.5	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)	54
2.7.6	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)	54
2.7.7	Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A).....	54
2.7.8	Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A).....	54
2.7.8.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	54
2.7.8.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	55
2.7.9	Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A)	56
2.7.9.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	56
2.7.9.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	56
2.7.9.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen ...	56
2.7.9.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	56
3	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	57
3.1	Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	57
3.1.1	Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	57
3.1.2	Therapeutischer Bedarf	57
3.1.3	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	57
3.1.4	Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	61
3.2	Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).....	61

3.2.1	Behandlungsdauer	61
3.2.2	Verbrauch	61
3.2.3	Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	62
3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	62
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	62
3.2.6	Versorgungsanteile	62
3.3	Konsequenzen für die Bewertung.....	62
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	63
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	63
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	63
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	64
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	65
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	65
5	Literatur	68
Anhang A – Grafische Darstellung zu den in der Nutzenbewertung dargestellten Ereigniszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven).....		
		71
Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen.....		
		76
Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)		
		84

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Trifluridin/Tipiracil.....	4
Tabelle 3: Trifluridin/Tipiracil – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	10
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Trifluridin/Tipiracil.....	11
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC.....	12
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC.....	13
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC.....	15
Tabelle 8: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien (≥ 2 Patientinnen und Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC.....	18
Tabelle 9: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC.....	19
Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC.....	20
Tabelle 11: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC.....	22
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC	23
Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC	24
Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC.....	25
Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC.....	27
Tabelle 16: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC.....	33
Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. BSC	37
Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu BSC	39
Tabelle 19: Trifluridin/Tipiracil – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	41
Tabelle 20: Trifluridin/Tipiracil – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	63
Tabelle 21: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	64
Tabelle 22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient.....	65

Tabelle 23: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC.....	77
Tabelle 24: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC.....	79
Tabelle 25: Häufige UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3 – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC.....	80
Tabelle 26: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC	81

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben (Studie TAGS; Datenschnitt 27.03.2018).....	71
Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zu SUEs (Studie TAGS; Datenschnitt 31.03.2018)	71
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zu schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3 ; Studie TAGS; Datenschnitt 31.03.2018).....	72
Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zu Abbruch wegen UEs (Studie TAGS; Datenschnitt 31.03.2018).....	72
Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zu Anämie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]; Studie TAGS; Datenschnitt 31.03.2018).....	73
Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zu Neutropenie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]; Studie TAGS; Datenschnitt 31.03.2018).....	73
Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zu Leukopenie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]; Studie TAGS; Datenschnitt 31.03.2018).....	74
Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zu Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]; Studie TAGS; Datenschnitt 31.03.2018).....	74
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zu Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs; Studie TAGS; Datenschnitt 31.03.2018)	75
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zu Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]; Studie TAGS; Datenschnitt 31.03.2018).....	75

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AJCC	American Joint Committee on Cancer
BSC	Best supportive Care
CTCAE	Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EORTC QLQ-C30	European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30
EORTC QLQ-STO22	magenkrebspezifisches Zusatzmodul zum EORTC QLQ-C30
EU	Europäische Union
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin GmbH
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PFS	Progression-free Survival (progressionsfreies Überleben)
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

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

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.6	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Abschnitt 2.7	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) ▪ Modul 4 A (Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)
Kapitel 3 – Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Abschnitt 3.3	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der daraus entstehenden Konsequenzen für die Bewertung
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Kommentierung der Angaben im Dossier des pU werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]).

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

1.4 Änderungen im Vergleich zu Version 1.0

Die vorliegende Version 1.1 vom 14.02.2020 ersetzt Version 1.0 der Dossierbewertung vom 13.01.2020. Folgende Änderungen sind in Version 1.1 im Vergleich zu Version 1.0 enthalten:

- Entgegen der Aussage in Version 1.0 der Dossierbewertung fallen gastrointestinale Stromatumoren nicht in das Anwendungsgebiet von Trifluridin/Tipiracil. Dies führt jeweils zur Anpassung der Fußnote c in Tabelle 3, Tabelle 19 und Tabelle 20 sowie zur Löschung eines Punktes bei der Bewertung des Vorgehens des pU in Abschnitt 3.1.3.

Die Änderungen haben keine Auswirkungen auf das Fazit der Nutzenbewertung.

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.

2.2 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 4 dargestellte Fragestellung für die Nutzenbewertung.

Tabelle 4: 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.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Trifluridin/Tipiracil (Stand zum 26.08.2019)
- bibliografische Recherche zu Trifluridin/Tipiracil (letzte Suche am 08.08.2019)
- Suche in Studienregistern zu Trifluridin/Tipiracil (letzte Suche am 26.08.2019)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Trifluridin/Tipiracil (letzte Suche am 09.10.2019)

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung wird die in der folgenden Tabelle aufgeführte Studie eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Studienkategorie		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)
TAS-102-302 (TAGS ^b)	ja	nein	ja ^c
a. Studie, für die der Unternehmer Sponsor war b. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt. c. Sponsor der Studie ist Taiho Pharmaceutical Co., Ltd. Am 19.10.2015 wurde der Zulassungsantrag in der EU auf Les Laboratoires Servier übertragen inkl. der Vermarktungsrechte für Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf) in Europa. BSC: Best supportive Care; EU: Europäische Union; RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

Der Studienpool für die Nutzenbewertung von Trifluridin/Tipiracil besteht aus der RCT TAS-102-302 (TAGS). Dies stimmt mit dem Studienpool des pU überein.

Abschnitt 2.6 enthält eine Liste der Quellen für die eingeschlossenen Studien.

2.3.2 Studiencharakteristika

2.3.2.1 Beschreibung des Studiendesigns der Studie TAGS

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studie zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
TAGS	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (≥ 18 Jahre) ^b mit <ul style="list-style-type: none"> ▪ histologisch bestätigtem, nicht resektablem, metastasiertem Adenokarzinom des Magens einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs^c ▪ ECOG-PS ≤ 1 ▪ mindestens 2 vorangegangenen Therapieregimen (mit jeweils mindestens 1 Therapiezyklus) für die fortgeschrittene Erkrankung, auf welche nicht angesprochen oder die nicht vertragen wurden 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Trifluridin/Tipiracil + BSC (N = 337) ▪ Placebo + BSC (N = 170) 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Screening: maximal 28 Tage vor Therapiebeginn ▪ Behandlung: bis zum Eintreten eines Abbruchkriteriums^d oder Abschluss der primären Endpunktanalyse (das zuerst eingetretene Ereignis)^e ▪ Beobachtung^f: endpunktspezifisch, maximal bis zum Tod, Abbruch der Studienteilnahme oder Ende der Studie 	<p>110 Studienzentren in Belgien, Deutschland, Frankreich, Irland, Israel, Italien, Japan, Polen, Portugal, Rumänien, Russland, Spanien, Tschechien, Türkei, USA, Vereinigtes Königreich, Weißrussland</p> <p>02/2016–k. A.^g</p> <p>1. Datenschnitt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben: 27.03.2018^{h, i} ▪ weitere Endpunkte: 31.03.2018^j <p>2. Datenschnitt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Gesamtüberleben: 30.04.2018ⁱ 	<p>primär: Gesamtüberleben</p> <p>sekundär: Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs</p>

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studie – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Patientinnen und Patienten in Japan \geq 20 Jahre</p> <p>c. gemäß Version 7 der AJCC-Klassifikation</p> <p>d. Abbruchkriterien: Rücknahme der Einwilligungserklärung, Krankheitsprogression, inakzeptable Toxizität, Entscheidung des Prüfarztes, Schwangerschaft</p> <p>e. Nach Beendigung der primären Analyse und Entblindung der Studie konnten Patientinnen und Patienten aus dem Placebo-Arm optional eine Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil (open-label) erhalten. Patientinnen und Patienten aus dem Trifluridin/Tipiracil-Arm wechselten zum gleichen Zeitpunkt in die open-label Phase mit Trifluridin/Tipiracil.</p> <p>f. Endpunktspezifische Angaben werden in Tabelle 9 beschrieben.</p> <p>g. Vom pU in Modul 4 A und in den Studienregistern ClinicalTrials.gov sowie EU Clinical Trials Register als abgeschlossen bezeichnet, wobei das Abschlussdatum nicht genannt ist. Die letzte Patientin oder der letzte Patient wurde im Januar 2018 randomisiert.</p> <p>h. Analyse von insgesamt 384 Todesfällen, entsprechend dem prädefinierten Datenschnitt für den primären Endpunkt Gesamtüberleben</p> <p>i. Die Ergebnisse basieren für den primären Endpunkt Gesamtüberleben auf Ergebnissen des Stichtages (27.03.2018) sowie denen des 2. Datenschnitts am 30.04.2018 (Safety-Follow-up).</p> <p>j. Da der Stichtag ereignisgesteuert war, wurde der Zeitpunkt für alle anderen Studienendpunkte gemäß pU aus Gründen der Effizienz in unmittelbarer Nähe zum Stichtag des Gesamtüberlebens festgesetzt.</p> <p>AJCC: American Joint Committee on Cancer; BSC: Best supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EU: Europäische Union; k. A.: keine Angabe; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich:
 Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Intervention	Vergleich
TAGS	Trifluridin/Tipiracil 35 mg/m ² KOF ^a oral (2-mal täglich) an den Tagen 1–5 und 8–12 jedes 28-Tage-Zyklus + BSC	Trifluridin/Tipiracil-Placebo oral (2-mal täglich) an den Tagen 1–5 und 8–12 jedes 28-Tage-Zyklus + BSC
Dosisreduktion / -unterbrechung gemäß Fachinformation von Trifluridin/Tipiracil [3]		
Vorbehandlung		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ mindestens 2 Vortherapien (mit mindestens einem Therapiezyklus pro Therapieregime), vorherige Therapien mussten enthalten: Fluoropyrimidin, Platin und Taxan oder Irinotecan ▪ Anti-HER2-Therapie bei Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem Tumor (sofern verfügbar) 		
Erlaubte Begleitbehandlung (BSC)		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ hämatologische Unterstützung (beispielsweise Bluttransfusion, Erythropoetin, G-CSF) ▪ Antidiarrhoika (beispielsweise Loperamid) ▪ Infektionsprophylaxe mit oralen Antibiotika bei Patientinnen und Patienten mit persistierender Diarrhö über 24 Stunden oder bei gleichzeitiger Neutropenie vom Grad ≥ 3 ▪ Antiemetika ▪ Antivirale Thymidinkinase-Substrate (Zidovudin), welche die Wirksamkeit der Intervention beeinflussen können, sollten mit Vorsicht angewendet werden. Ein Wechsel auf einen anderen antiviralen Wirkstoff (beispielsweise Lamivudin, Zalcitabin, Didanosin, oder Abacavir) sollte in Erwägung gezogen werden. 		
Nicht erlaubte Begleitbehandlung		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ palliative Radiotherapie sowie alle medikamentösen Krebstherapien^b außer der erlaubten Begleitmedikation / BSC 		
<p>a. Mengenangabe bezieht sich auf Trifluridin. In der Filmtablette beträgt das Massenverhältnis Trifluridin und Tipiracil (als Hydrochlorid) 1:0,471.</p> <p>b. ausgenommen endokriner Therapien mit Megestrolacetat und Steroiden in Dosierungen ≤ 20 mg Prednison (oder Äquivalent) pro Tag für ≤ 2 Wochen</p> <p>BSC: Best supportive Care; G-CSF: Granulozyten-Kolonie stimulierender Faktor; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; KOF: Körperoberfläche; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

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 [4]. Die Patientinnen und Patienten mussten bereits mindestens 2 vorangegangene Therapieregime für die fortgeschrittene Erkrankung erhalten haben. Die Tumorhistologie (Primärtumor oder Metastase) musste vor Rekrutierung dokumentiert werden. Die Beteiligung des gastroösophagealen Übergangs wurde durch einen endoskopischen, radiologischen, chirurgischen oder pathologischen Befund dokumentiert. 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 [3]. 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. Eine eingehendere Erläuterung gibt der pU nicht. Für alle patientenrelevanten Endpunkte ausschließlich Gesamtüberleben (siehe Abschnitt 2.4.1) berichtet der pU Ergebnisse zum Datenschnitt vom 31.03.2018.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben stellt der pU zusätzlich Ergebnisse eines 2. Datenschnitts vom 30.04.2018 (nach Beendigung des Safety Follow-up) dar. Allerdings zieht er letzteren nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens heran. 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.

2.3.2.2 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 (siehe Tabelle 8). 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 (siehe Abschnitt 2.4.2).

Tabelle 8: Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien (≥ 2 Patientinnen und Patienten in ≥ 1 Behandlungsarm) – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC

Studie Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie n (%)	
	Trifluridin/Tipiracil + BSC	Placebo + BSC
TAGS	N = 337	N = 170
Gesamt	83 (24,6)	45 (26,5)
Calciumfolinat w/Fluorouracil/Iri/08195201/	9 (2,7)	4 (2,4)
Kombinationen von antineoplastischen Wirkstoffen	6 (1,8)	1 (0,6)
Cyclophosphamid	2 (0,6)	0 (0)
Docetaxel	2 (0,6)	1 (0,6)
Fluorouracil + Folinsäure + Irinotecan	2 (0,6)	0 (0)
Folfox ^a	2 (0,6)	0 (0)
Prüfpräparat	3 (0,9)	2 (1,2)
Prüfpräparat + Oxaliplatin	4 (1,2)	1 (0,6)
Irinotecan	8 (2,4)	3 (1,8)
Irinotecan Hydrochlorid	5 (1,5)	0 (0)
Irinotecan Hydrochlorid + Nivolumab	2 (0,6)	0 (0)
Lambrolizumab	2 (0,6)	0 (0)
Nivolumab	3 (0,9)	2 (1,2)
Paclitaxel	3 (0,9)	2 (1,2)
Paclitaxel + Ramucirumab	3 (0,9)	0 (0)
Paclitaxel-Albumin	0 (0)	2 (1,2)
Paclitaxel-Albumin + Ramucirumab	2 (0,6)	0 (0)
Ramucirumab	3 (0,9)	2 (1,2)
Xelox ^b	2 (0,6)	0 (0)
a. Chemotherapieregime mit Folinsäure, Fluorouracil und Oxaliplatin		
b. Chemotherapieregime mit Capecitabin und Oxaliplatin		
BSC: Best supportive Care; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Folgetherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

2.3.2.3 Geplante Dauer der Nachbeobachtung in der Studie TAGS

Tabelle 9 zeigt die geplante Dauer der Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten für die einzelnen Endpunkte.

Tabelle 9: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – RCT, direkter Vergleich:
 Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Geplante Nachbeobachtung
Endpunktkategorie	
Endpunkt	
TAGS	
Mortalität	
Gesamtüberleben	bis zum Tod oder bis zum Ende der Studie ^a
Morbidität	
Symptomatik (EORTC-QLQ-C30-Symptomskalen und EORTC-QLQ-STO22)	bis zu 30 Tage nach der letzten Einnahme der Studienmedikation oder bis zum Beginn einer neuen Antitumorthherapie (das zuerst eingetretene Ereignis), falls nicht innerhalb der letzten 4 Wochen zuvor erhoben
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30-Funktionsskalen)	bis zu 30 Tage nach der letzten Einnahme der Studienmedikation oder bis zum Beginn einer neuen Antitumorthherapie (das zuerst eingetretene Ereignis), falls nicht innerhalb der letzten 4 Wochen zuvor erhoben
Nebenwirkungen	
alle Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen	bis zu 30 Tage nach Einnahme der letzten Studienmedikation oder bis zum Beginn einer neuen Antitumorthherapie (das zuerst eingetretene Ereignis)
a. definiert als Abschluss des Safety-Follow-ups der letzten Patientin oder des letzten Patienten, die oder der die Behandlung abbricht, einschließlich Patientinnen und Patienten, die nach der primären Analyse open-label Trifluridin/Tipiracil erhalten BSC: Best supportive Care; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EORTC QLQ-STO22: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Stomach 22; RCT: randomisierte kontrollierte Studie	

Für den Endpunkt Gesamtüberleben war die Nachbeobachtung bis zum Tod oder Ende der Studie geplant. Die Beobachtungszeiten für die Endpunkte Symptomatik, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse (UEs) waren systematisch verkürzt, da sie lediglich für den Zeitraum der Behandlung mit der Studienmedikation (zuzüglich 30 Tage) oder bis zum Beginn einer neuen Antitumorthherapie (das zuerst eingetretene Ereignis) erhoben wurden. Um eine verlässliche Aussage über den gesamten Studienzeitraum bzw. die Zeit bis zum Versterben der Patientinnen und Patienten machen zu können, wäre es hingegen erforderlich, dass alle Endpunkte – wie das Gesamtüberleben – über den gesamten Zeitraum erhoben und ausgewertet werden.

2.3.2.4 Patientencharakteristika und Studienverlauf

Tabelle 10 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in der eingeschlossenen Studie.

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich:
 Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristika Kategorie	Trifluridin/Tipiracil + BSC	Placebo + BSC
TAGS	N ^a = 337	N ^a = 170
Alter [Jahre], MW (SD)	63 (11)	62 (10)
Altersgruppen, n (%)		
< 65 Jahre	183 (54)	96 (57)
≥ 65–< 75 Jahre	103 (31)	56 (33)
≥ 75 Jahre	51 (15)	18 (10)
Geschlecht [w / m], %	25 / 75	31 / 69
Abstammung, n (%)		
weiß	244 (72,4)	113 (66,5)
schwarz oder afroamerikanisch	1 (0,3)	2 (1,2)
asiatisch	51 (15,1)	29 (17,1)
nicht erhoben	38 (11,3)	24 (14,1)
andere	3 (0,9)	2 (1,2)
ECOG-PS, n (%)		
0	123 (36,5)	68 (40,0)
1	214 (63,5)	102 (60,0)
Anzahl vorausgegangene Therapieregime, n (%)		
2	126 (37,4)	64 (37,6)
3	134 (39,8)	60 (35,3)
≥ 4	77 (22,8)	46 (27,1)
Primärtumor, n (%)		
Magen	239 (70,9)	121 (71,2)
gastroösophagealer Übergang	98 (29,1)	47 (27,6)
beide	0 (0)	2 (1,2)
Histologischer Subtyp, n (%)		
intestinal	103 (30,6)	52 (30,6)
diffus	53 (15,7)	21 (12,4)
gemischt	14 (4,2)	8 (4,7)
unbestimmt	132 (39,2)	69 (40,6)
fehlend	35 (10,4)	20 (11,8)
Anzahl der von Metastasen betroffenen Organe/Gewebe, n (%)		
1–2	155 (46,0)	72 (42,4)
≥ 3	182 (54,0)	98 (57,6)

Tabelle 10: Charakterisierung der Studienpopulation – RCT, direkter Vergleich:
Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristika Kategorie	Trifluridin/Tipiracil + BSC	Placebo + BSC
TAGS	N ^a = 337	N ^a = 170
Lokalisation der Metastasen, n (%)		
Leber	195 (57,9)	89 (52,4)
Lunge	108 (32,0)	44 (25,9)
Peritoneum	87 (25,8)	53 (31,2)
Vorausgegangene Therapie mit Ramucirumab, n (%)		
ja	114 (33,8)	55 (32,4)
nein	223 (66,2)	115 (67,6)
HER2-Status, n (%)		
positiv	67 (19,9)	27 (15,9)
negativ	207 (61,4)	106 (62,4)
nicht erhoben	62 (18,4)	37 (21,8)
Zeit seit Erstdiagnose der Metastasierung, n (%)		
< 24 Monate	247 (73,3)	131 (77,1)
≥ 24 Monate	90 (26,7)	39 (22,9)
Therapieabbruch ^{b, c} , n (%)	316 (94,3)	165 (98,2)
Studienabbruch ^b , n (%)	257 (76,7)	142 (84,5)
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant b. Angaben basieren auf den Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben (335 vs. 168 Patientinnen und Patienten) c. Hauptgrund für einen Therapieabbruch war eine radiologische Krankheitsprogression (Intervention: 61 % vs. Kontrolle: 67 %)		
BSC: Best supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; HER2: humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor-2; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich		

Die Charakteristika der Studienpopulation sind zwischen den beiden Armen hinreichend vergleichbar. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel etwa 63 Jahre alt sowie überwiegend männlich und weiß. Zu Studieneinschluss hatten die Mehrheit (etwa 60 %) der Patientinnen und Patienten einen ECOG-PS von 1. Der Primärtumor war mehrheitlich im Magen lokalisiert und bei etwa der Hälfte der Patientinnen und Patienten waren 3 oder mehr Organe/Gewebe von Metastasen betroffen.

Der Anteil an Patientinnen und Patienten, die die Behandlung abbrachen lag in beiden Studienarmen bei über 90 %. In beiden Gruppen war eine radiologische Krankheitsprogression der Hauptgrund für einen Therapieabbruch (Intervention: 61 % vs. Kontrolle: 67 %). Der Anteil

an Patientinnen und Patienten, die die Studie abbrachen, lag im Mittel bei etwa 80 %. Der Hauptgrund für einen Studienabbruch war in 98 % der Fälle das Versterben der Patientin bzw. des Patienten.

Obwohl die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil gemäß Zulassung grundsätzlich für alle Tumortypen des Magenkarzinoms infrage kommt [3], wurden in die Studie TAGS nur Patientinnen und Patienten mit Adenokarzinomen eingeschlossen. Dieser Tumortyp macht jedoch mit 90 % den überwiegenden Anteil der Magenkarzinome aus [5].

Tabelle 11 zeigt die mediane Behandlungsdauer der Patientinnen und Patienten und die mediane Beobachtungszeit für einzelne Endpunkte.

Tabelle 11: Angaben zum Studienverlauf – RCT, direkter Vergleich:
Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Trifluridin/Tipiracil + BSC	Placebo + BSC
Dauer Studienphase		
Endpunktkategorie		
TAGS	N = 337	N = 170
Behandlungsdauer ^a [Wochen]		
Median [Min; Max]	6,71 [0,4; 62,7]	5,71 [0,1; 63,0]
Mittelwert (SD)	12,05 (11,47)	7,09 (7,84)
Beobachtungsdauer [Monate]		
Gesamtüberleben		
Median ^b [Min; Max]	10,56 [0,0; 24,8]	10,66 [0,0; 17,9]
Symptomatik (EORTC-QLQ-C30-Symptomskalen und EORTC-QLQ-STO22)	keine verwertbaren Daten ^c	
gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30-Funktionsskalen)	keine verwertbaren Daten ^c	
Nebenwirkungen	k. A. ^d	k. A. ^d
<p>a. Angaben basieren auf den Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation erhalten haben (335 vs. 168 Patientinnen und Patienten)</p> <p>b. Approximation der tatsächlichen Beobachtungsdauer anhand der reversen Kaplan-Meier-Methode (Zensierungen aus der Analyse zum Gesamtüberleben wurden als Ereignis gezählt, Todesfälle wurden zensiert)</p> <p>c. zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung</p> <p>d. Es liegen lediglich Angaben für die Teilmenge der Patientinnen und Patienten mit mindestens einem Ereignis vor.</p> <p>BSC: Best supportive Care; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EORTC QLQ-STO22: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Stomach 22; k. A.: keine Angabe; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung</p>		

Die mediane Behandlungsdauer war in der Studie TAGS im Interventionsarm mit 6,71 Monaten einen Monat länger als im Vergleichsarm. Für den Endpunkt Gesamtüberleben ist eine Approximation der medianen Beobachtungsdauern angegeben.

Für die Beobachtungsdauern der weiteren eingeschlossenen Endpunkte liegen keine Angaben vor. Bei den Nebenwirkungen ist lediglich eine Angabe verfügbar für Patientinnen und Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis oder schwerwiegendem unerwünschtem Ereignis (SUE). Angaben zu hier relevanten Population, d. h. einschließlich der Patientinnen und Patienten ohne Ereignis, fehlen.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 12 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen			
TAGS	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

BSC: Best supportive Care; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studie TAGS als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen (zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.3.2):

- Mortalität
 - Gesamtüberleben
- Morbidität
 - Symptomatik, erhoben über Symptomskalen des European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Cancer-30 (EORTC QLQ-C30) sowie des magenkrebspezifischen Zusatzmoduls EORTC QLQ-STO22

- gesundheitsbezogene Lebensqualität
 - erhoben über Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30
- Nebenwirkungen
 - SUEs
 - schwere UEs (Common-Terminology-Criteria-for-Adverse-Events[CTCAE]-Grad ≥ 3)
 - Abbruch wegen UEs
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4 A) weitere Endpunkte heranzieht (siehe Abschnitt 2.7.4.3).

Tabelle 13 zeigt, für welche Endpunkte in der eingeschlossenen Studie Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 13: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Endpunkte											
	Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC-QLQ-C30-Symptomskalen und EORTC-QLQ-STO22)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30-Funktionsskalen)	SUEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Abbruch wegen UEs	Anämie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	Neutropenie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	Leukopenie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	Weitere spezifische UEs ^a	
TAGS	ja ^b	nein ^c	nein ^c	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	
a. betrachtet werden die folgenden Ereignisse (kodiert nach MedDRA): „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)“ und „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])“ b. 1. Datenschnitt (27.03.2018) und 2. Datenschnitt (30.04.2018), betrachtet wird der 1. Datenschnitt c. keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EORTC QLQ-STO22: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Stomach 22; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis												

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 14 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 14: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC

Studie	Studienebene	Endpunkte										
		Gesamtüberleben	Symptomatik (EORTC-QLQ-C30-Symptomskalen und EORTC-QLQ-STO22)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EORTC-QLQ-C30-Funktionsskalen)	SUEs	Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)	Abbruch wegen UEs	Anämie (PT, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3)	Neutropenie (PT, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3)	Leukopenie (PT, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3)	Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3)	Weitere spezifische UEs ^a
TAGS	N	N ^b	- ^c	- ^c	H ^d	H ^d	N ^e	H ^d	H ^d	H ^d	H ^d	H ^d
a. betrachtet werden die folgenden Ereignisse (kodiert nach MedDRA): „Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)“ und „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs CTCAE-Grad ≥ 3)“ b. 1. Datenschnitt (27.03.2018) und 2. Datenschnitt (30.04.2018), betrachtet wird der 1. Datenschnitt c. keine verwertbaren Daten vorhanden; zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung d. unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen e. Trotz niedrigen Verzerrungspotenzials wird für den Endpunkt Abbruch wegen UE von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen (siehe Abschnitt 2.7.4.2). BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EORTC QLQ-STO22: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Stomach 22; H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis												

Das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial wird für die Ergebnisse der Endpunkte Gesamtüberleben und Abbruch wegen UEs als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Für die Ergebnisse aller anderen Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen wird das endpunktspezifische Verzerrungspotenzial aufgrund unvollständiger Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen als hoch eingestuft. Der pU stuft das Verzerrungspotenzial bei diesen Endpunkte hingegen als niedrig ein.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ist trotz eines niedrigen Verzerrungspotenzials die Ergebnissicherheit eingeschränkt (siehe Abschnitt 2.7.4.2).

Zusammenfassende Einschätzung zur Aussagesicherheit

Zusammenfassend ist die Aussagesicherheit der Ergebnisse zu allen Endpunkten zu 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 TAGS (siehe auch Abschnitt 2.3.2.2) für alle Endpunkte zu einer eingeschränkten Aussagesicherheit.

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

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 15 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Trifluridin/Tipiracil + BSC mit Placebo + BSC 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, zusammen. Kaplan-Meier-Kurven zu den eingeschlossenen Endpunkten sind in Anhang A dargestellt. Zu den Ergebnissen der Subgruppenanalysen zum Merkmal Region (Mitgliedsstaaten der europäischen Union [EU] / Rest der Welt) liegen keine Kaplan-Meier-Kurven vor. Ergebnisse zu häufigen UEs sind in Anhang B dargestellt.

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC (mehrseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Trifluridin/Tipiracil + BSC		Placebo + BSC		Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	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 (%)	
TAGS					
Mortalität (Datenschnitt: 27.03.2018)					
Gesamtüberleben ^b	337	5,7 [4,8; 6,2] 244 (72,4)	170	3,6 [3,1; 4,1] 140 (82,4)	0,69 [0,56; 0,855]; < 0,001
Morbidität					
Symptomatik (EORTC-QLQ-C30- Symptomskalen und EORTC-QLQ-STO22)	keine verwertbaren Daten ^c				
Gesundheitsbezogene Lebensqualität					
EORTC-QLQ-C30- Funktionskalen	keine verwertbaren Daten ^c				
Nebenwirkungen^d					
UEs (ergänzend dargestellt)	335	0,5 [0,4; 0,5] 326 (97,3)	168	0,5 [0,3; 0,5] 157 (93,5)	–
SUEs	335	4,9 [4,0; 10,7] 143 (42,7)	168	n. e. [2,5; n. b.] 70 (41,7)	0,81 [0,61; 1,08]; 0,152
schwere UEs (CTCAE- Grad ≥ 3)	335	1,5 [1,3; 1,8] 267 (79,7)	168	1,8 [1,4; 3,1] 97 (57,7)	1,40 [1,11; 1,77]; 0,004
Abbruch wegen UEs	335	n. e. [11,3; n. b.] 43 (12,8)	168	n. e. 28 (16,7)	0,58 [0,36; 0,94]; 0,026
Anämie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	335	n. e. [9,9; n. b.] 63 (18,8)	168	n. e. 13 (7,7)	1,83 [1,00; 3,35]; 0,046
Neutropenie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	335	n. e. [8,6; n. b.] 78 (23,3)	168	n. e. 0 (0)	n. b. ^e ; < 0,001
Leukopenie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	335	n. e. 23 (6,9)	168	n. e. 0 (0)	n. b. ^e ; 0,002
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	335	n. e. [12,1; n. b.] 70 (20,9)	168	n. e. 48 (28,6)	0,61 [0,42; 0,89]; 0,009
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- gewebes (SOC, UEs)	335	12,5 [12,5; n. b.] 46 (13,7)	168	n. e. 8 (4,8)	2,57 [1,21; 5,46]; 0,011

Tabelle 15: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC (mehreseitige Tabelle)

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Trifluridin/Tipiracil + BSC		Placebo + BSC		Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC HR [95 %-KI]; p-Wert ^a
	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 (%)	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs [CTCAE- Grad ≥ 3])	335	n. e. 59 (17,6)	168	9,1 [9,1; n. b.] 36 (21,4)	0,64 [0,42; 0,98]; 0,037

a. HR, KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell; p-Wert: Log-Rank-Test; jeweils stratifiziert nach Region (Japan vs. Rest der Welt), dem ECOG-PS (0 vs. 1) sowie einer Vorbehandlung mit Ramucirumab (ja vs. nein)
b. Zum Datenschnitt 30.04.2018 waren 253 (75,1 %) Patientinnen und Patienten im Interventionsarm vs. 142 (83,5 %) im Placeboarm verstorben. Das mediane Gesamtüberleben betrug 5,6 [4,7; 6,1] Monate im Interventionsarm vs. 3,6 [3,1; 4,1] im Placeboarm; HR [95 %-KI]: 0,71 [0,57; 0,87]; p = 0,001.
c. zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung
d. Angaben mit Erfassung von Ereignissen, die dem Progress der Grunderkrankung zugeordnet werden können
e. Da in mindestens einem Behandlungsarm kein Ereignis auftrat, kann das HR nicht geschätzt werden.

BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EORTC QLQ-STO22: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Stomach 22; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; 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 Daten können aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials und der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie – wie in Abschnitten 2.4.2 und 2.3.2.2 dargelegt – für alle Endpunkte maximal Anhaltspunkte, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen 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.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

Morbidität

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 (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für die Endpunkte der Symptomatik anhand der Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 sowie des EORTC-STO22 basierend auf den von ihm herangezogenen Ergebnissen über alle Skalen hinweg einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30-Funktionsskalen

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, gemessen anhand der Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30, liegen keine verwertbaren Angaben vor (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2). Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies stimmt im Ergebnis mit der Einschätzung des pU überein. Dieser leitet basierend auf den von ihm herangezogenen Ergebnissen zu den Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 über alle Skalen hinweg keinen Zusatznutzen ab.

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 (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2). Aufgrund des vorliegenden Anwendungsgebietes sowie des Wirkmechanismus von Trifluridin (Nukleosidanalogen) sind insbesondere gastrointestinale Ereignisse, welche den Hauptanteil an Ereignissen ausmachen (siehe Anhang B), 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.

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 (siehe Abschnitt 2.4.4). 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 ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu BSC.

Dies weicht von der Einschätzung des pU insofern ab, als er einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

Schwere UEs (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 (siehe Abschnitt 2.4.4). 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.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

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.

Dies weicht insofern von der Einschätzung des pU ab, als er einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

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 die Endpunkte Neutropenie und Leukopenie kann das Hazard Ratio (HR) nicht geschätzt werden, da im Vergleichsarm keine Ereignisse aufgetreten sind. Für die Ableitung des Zusatznutzens ist das Ergebnis des statistischen Tests maßgeblich.

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.

Der pU zieht diese Endpunkte nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heran. Allerdings überschneiden sich die Auswahl der UEs vom besonderen Interesse des pU mit der Auswahl an spezifischen UEs der vorliegenden Nutzenbewertung.

Als spezifische UEs zieht der pU jegliche Ereignisse zur Ableitung eines Zusatznutzens heran, die seiner Ansicht nach im Zusammenhang mit hämatologischen Störungen oder gastrointestinalen Störungen stehen. Er leitet für den Endpunkt UEs im Zusammenhang mit hämatologischen Störungen einen Hinweis auf einen höheren Schaden ab. Für den Endpunkt UEs im Zusammenhang mit gastrointestinalen Störungen leitet er keinen größeren oder geringeren Schaden ab.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

Für die vorliegende Nutzenbewertung sind folgende Subgruppenmerkmale relevant (siehe auch Abschnitt 2.7.4.3.4):

- Alter (< 65 Jahre / 65 bis < 75 Jahre / ≥ 75 Jahre)
- Geschlecht (Frauen / Männer)
- Region (EU-Mitgliedsstaaten / Rest der Welt)
- Anzahl an vorangegangenen Therapien (2 / 3 / ≥ 4)
- Anzahl der von Metastasen betroffenen Organen / Geweben (1–2 / ≥ 3)

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen in mindestens 1 Subgruppe 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 Nutzenbewertung liegen die Subgruppenanalysen für die Endpunkte der Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen mit Ausnahme der spezifischen UEs vollständig vor. Da für die EORTC-Fragebogen keine verwertbaren Daten vorliegen, wurden auch die Subgruppenanalysen für die betroffenen Endpunkte nicht betrachtet.

Tabelle 16 stellt die Subgruppenergebnisse von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich mit Placebo + BSC dar.

Tabelle 16: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich:
Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Trifluridin/Tipiracil + BSC		Placebo + BSC		Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC	
	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 (%)	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^b
TAGS						
Nebenwirkungen^c						
SUEs						
Region						
EU-Mitgliedsstaaten	179	4,6 [3,8; 10,7] 79 (44,1)	96	2,5 [1,4; n. b.] 49 (51,0)	0,60 [0,42; 0,87]	0,007
Rest der Welt	156	5,4 [3,9; 12,1] 64 (41,0)	72	n. e. 21 (29,2)	1,26 [0,77; 2,07]	0,352
Gesamt					Interaktion:	0,022
SUEs						
Anzahl an vorangegangenen Therapien						
2	124	5,3 [3,6; 10,7] 59 (47,6)	63	n. e. 23 (36,5)	1,06 [0,65; 1,72]	0,823
3	134	3,6 [2,6; 7,7] 63 (47,0)	60	n. e. [1,9; n. b.] 25 (41,7)	0,99 [0,62; 1,57]	0,957
≥ 4	77	12,1 [4,9; 12,1] 21 (27,3)	45	3,1 [1,7; 5,2] 22 (48,9)	0,34 [0,18; 0,63]	< 0,001
Gesamt					Interaktion:	0,017
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)						
Region						
EU-Mitgliedsstaaten	179	1,5 [1,2; 1,9] 143 (79,9)	96	1,4 [1,0; 2,3] 62 (64,6)	1,12 [0,83; 1,52]	0,453
Rest der Welt	156	1,6 [1,3; 1,9] 124 (79,5)	72	3,6 [1,6; n. b.] 35 (48,6)	1,99 [1,36; 2,90]	< 0,001
Gesamt					Interaktion:	0,020
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)						
Anzahl der von Metastasen betroffenen Organen / Geweben						
1–2	154	1,6 [1,2; 1,9] 121 (78,6)	71	3,3 [1,8; n. b.] 33 (46,5)	1,91 [1,30; 2,81]	< 0,001
≥ 3	181	1,5 [1,2; 1,8] 146 (80,7)	97	1,4 [1,0; 1,9] 64 (66,0)	1,14 [0,85; 1,53]	0,373
Gesamt					Interaktion:	0,039

Tabelle 16: Subgruppen (Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich:
Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC (mehrsseitige Tabelle)

Studie Endpunkt Merkmal Subgruppe	Trifluridin/Tipiracil + BSC		Placebo + BSC		Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC	
	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 (%)	HR [95 %-KI] ^a	p-Wert ^b
<p>a. HR, KI: Cox-Proportional-Hazards-Modell; stratifiziert nach Region (Japan vs. Rest der Welt), dem ECOG-PS (0 vs. 1) sowie einer Vorbehandlung mit Ramucirumab (ja vs. nein)</p> <p>b. Testung auf Behandlungseffekt in den Subgruppen: Log-Rank-Test (stratifiziert nach Region [Japan vs. Rest der Welt], dem ECOG-PS [0 vs. 1] sowie einer Vorbehandlung mit Ramucirumab [ja vs. nein]); Interaktionstestung: Cox-Proportional-Hazards-Modell (unstratifiziert) mit entsprechendem Interaktionsterm</p> <p>c. Angaben mit Erfassung von Ereignissen, die dem Progress der Grunderkrankung zugeordnet werden können</p> <p>BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EU: Europäische Union; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Nebenwirkungen

Aus den vorliegenden Subgruppenanalysen ergeben sich jeweils 2 Effektmodifikationen für die Endpunkte SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3). Beide Endpunkte zeigen jeweils eine Effektmodifikation durch das Merkmal Region (EU-Mitgliedsstaaten / Rest der Welt). Zum Endpunkt SUEs zeigt sich zusätzlich eine Effektmodifikation durch das Merkmal Anzahl an vorangegangenen Therapien (2 / 3 / ≥ 4). Zum Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich zusätzlich zur Effektmodifikation durch das Merkmal Region eine durch das Merkmal Anzahl der von Metastasen betroffenen Organen / Geweben (1–2 / ≥ 3).

Bei schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) handelt es sich um einen ähnlichen Endpunkt wie SUEs. Die Subgruppenanalysen zu beiden Endpunkten zeigen jeweils eine Effektmodifikation durch das Merkmal Region. Dieses Merkmal wird daher in der vorliegenden Nutzenbewertung als das vorrangige Merkmal herangezogen. Zur Ableitung des Zusatznutzens wird im Folgenden nur die Subgruppe der Patientinnen und Patienten der Region EU-Mitgliedsstaaten berücksichtigt, da diese für die vorliegende Nutzenbewertung maßgeblich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

SUEs

Für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten der Region EU-Mitgliedsstaaten zeigt sich bei dem Endpunkt SUEs ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trifluridin/Tipiracil + BSC. Für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten der Region Rest

der Welt zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Da die Subgruppe der Patientinnen und Patienten der Region EU-Mitgliedsstaaten für die Bewertung maßgeblich ist, ergibt sich insgesamt ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu BSC.

Dies weicht von der Einschätzung des pU insofern ab, als er einen Hinweis auf einen Zusatznutzen ableitet.

Schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3)

Für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten der Region EU-Mitgliedsstaaten zeigt sich bei dem Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten der Region Rest der Welt zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Trifluridin/Tipiracil + BSC. Da die Subgruppe der Patientinnen und Patienten der Region EU-Mitgliedsstaaten für die Bewertung maßgeblich ist, ergibt sich insgesamt 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.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [6].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 17).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zu den Nebenwirkungen

Nicht für alle in der vorliegenden Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte geht aus dem Dossier hervor, ob sie schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer sind. Für diese Endpunkte wird die Einordnung nachfolgend begründet.

Der Endpunkt Abbruch wegen UEs wird der Kategorie schwerwiegend / schwer zugeordnet, da die eingehenden Ereignisse überwiegend schwerwiegend / schwer waren.

Bei Endpunkten zu spezifischen Nebenwirkungen – mit Ausnahme des Endpunktes Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes – gehen Ereignisse mit schweren Ausprägungen (CTCAE-Grad ≥ 3) ein. Diese Endpunkte werden somit der Kategorie schwerwiegend / schwer zugeordnet. Der Endpunkt Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes wird der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen zugeordnet, da die in diesen Endpunkt eingehenden Ereignisse überwiegend nicht schwerwiegend / nicht schwer waren.

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. BSC (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) HR [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Mortalität		
Gesamtüberleben	5,7 vs. 3,6 Monate 0,69 [0,56; 0,855]; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: Mortalität 0,85 ≤ KI _o < 0,95 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Morbidität		
Symptomatik (EORTC-QLQ-C30-Symptomskalen und EORTC-QLQ-STO22)	keine verwertbaren Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
EORTC-QLQ-C30-Funktionsskalen	keine verwertbaren Daten ^c	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Nebenwirkungen^d, Zeit bis zum 1. Ereignis		
SUEs Region EU-Mitgliedsstaaten ^e	4,6 vs. 2,5 Monate 0,60 [0,42; 0,87]; p = 0,007 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) Region EU-Mitgliedsstaaten ^e	1,5 vs. 1,4 Monate 1,12 [0,83; 1,52]; p = 0,453	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	n. e. vs. n. e. Monate 0,58 [0,36; 0,94]; p = 0,026 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 geringerer Schaden, Ausmaß: gering
spezifische UEs		
Anämie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	n. e. vs. n. e. Monate 1,83 [1,00; 3,35]; 0,55 [0,30; 1,00] ^f ; p = 0,046 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen höherer Schaden ^g , Ausmaß: gering ^h

Tabelle 17: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. BSC (mehrsseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC Median der Zeit bis zum Ereignis (Monate) HR [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit^a	Ableitung des Ausmaßes^b
Neutropenie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	n. e. vs. n. e. Monate n. b. ⁱ ; p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen höherer Schaden ^g , Ausmaß: nicht quantifizierbar
Leukopenie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	n. e. vs. n. e. Monate n. b. ⁱ ; p = 0,002 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen höherer Schaden ^g , Ausmaß: nicht quantifizierbar
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	n. e. vs. n. e. Monate 0,61 [0,42; 0,89]; p = 0,009 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,75 ≤ KI _o < 0,90 geringerer Schaden, Ausmaß: beträchtlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)	12,5 vs. n. e. Monate 2,57 [1,21; 5,46]; 0,39 [0,18; 0,83] ^f ; p = 0,011 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen 0,80 ≤ KI _o < 0,90 höherer Schaden, Ausmaß: gering
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])	n. e. vs. 9,1 Monate 0,64 [0,42; 0,98]; p = 0,037 Wahrscheinlichkeit: Anhaltspunkt	Endpunktkategorie: schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen 0,90 ≤ KI _o < 1,00 geringerer Schaden, Ausmaß: gering
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o) c. zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung d. Angaben mit Erfassung von Ereignissen, die dem Progress der Grunderkrankung zugeordnet werden können e. maßgebliche Subgruppe für die vorliegende Nutzenbewertung; die Subgruppe der Patientinnen und Patienten der Region Rest der Welt wird nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen f. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens g. Für die Ableitung des Zusatznutzens ist das Ergebnis des statistischen Tests maßgeblich. h. Diskrepanz zwischen KI und p-Wert vermutlich durch Rundung; das Ausmaß wird als gering eingestuft i. Da in mindestens einem Behandlungsarm kein Ereignis auftrat, kann das HR nicht geschätzt werden.</p> <p>BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EORTC QLQ-C30: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30; EORTC QLQ-STO22: European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Stomach 22; EU: Europäische Union; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 18 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 18: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu BSC

Positive Effekte	Negative Effekte
Mortalität ■ Gesamtüberleben: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich	–
schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ■ SUEs Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ■ Abbruch wegen UEs Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering ■ Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: beträchtlich ■ Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden – Ausmaß: gering	schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ■ Anämie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) Anhaltspunkt für einen höheren Schaden, Ausmaß: gering ■ Neutropenie, Leukopenie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]) Anhaltspunkt für einen höheren Schaden, Ausmaß: nicht quantifizierbar
–	nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ■ Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs) Anhaltspunkt für einen höheren Schaden – Ausmaß: gering
keine verwertbaren Daten für die Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität; zur Begründung siehe Abschnitt 2.7.4.3.2 der vorliegenden Dossierbewertung	
BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EU: Europäische Union; PT: bevorzugter Begriff; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis	

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 19 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Trifluridin/Tipiracil im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 19: 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>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

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

2.6 Liste der eingeschlossenen Studien

Servier Deutschland. Randomized, double-blind, phase 3 study evaluating TAS-102 plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC in patients with metastatic gastric cancer refractory to standard treatments: study TAS-102-302; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2019.

Shitara K, Doi T, Dvorkin M, Mansoor W, Arkenau HT, Prokharau A et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19(11): 1437-1448.

Taiho Oncology. Randomized, double-blind, phase 3 study evaluating TAS-102 plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC in patients with metastatic gastric cancer refractory to standard treatments [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 14.10.2019]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002683-16.

Taiho Oncology. Study of TAS-102 or placebo plus BSC in patients with metastatic gastric cancer: study details [online]. In: ClinicalTrials.gov. 01.10.2018 [Zugriff: 14.10.2019]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02500043>.

Taiho Oncology. Randomized, double-blind, phase 3 study evaluating TAS-102 plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC in patients with metastatic gastric cancer refractory to standard treatments: study TAS-102-302; clinical study protocol [unveröffentlicht]. 2016.

Taiho Oncology. Randomized, double-blind, phase 3 study evaluating TAS-102 plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC in patients with metastatic gastric cancer refractory to standard treatments: study TAS-102-302; clinical study report [unveröffentlicht]. 2018.

2.7 Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers

2.7.1 Kommentar zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (Modul 3 A, Abschnitt 3.1)

Die Angaben des pU zur zweckmäßigen Vergleichstherapie befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.1) des Dossiers.

Der pU benennt BSC als Vergleichstherapie und folgt damit der Festlegung des G-BA. Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. In der Studie TAGS waren jedoch keine weiteren medikamentösen Krebstherapien und palliative Radiotherapien als Begleitbehandlung erlaubt. Aus den Angaben des pU geht nicht hervor, ob diese ausgeschlossenen Therapien hätten Bestandteil einer BSC sein können.

Nähere Ausführungen zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der eingeschlossenen Studie TAGS finden sich in Abschnitt 2.3.2.2.

2.7.2 Kommentar zu Fragestellung / Einschlusskriterien (Modul 4 A)

Die Angaben des pU zur Fragestellung und zu Einschlusskriterien für die Studiena Auswahl befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.1, 4.2.2) des Dossiers.

Fragestellung

Die Fragestellung des pU ist die Untersuchung des Zusatznutzens von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu BSC bei der Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Magens einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, die bereits mit mindestens 2 systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt wurden. Die Fragestellung ist weitgehend sachgerecht. Allerdings beschränkt der pU die Indikation auf metastasierte Adenokarzinome des Magens, obwohl Trifluridin/Tipiracil für alle metastasierten Magenkarzinome zugelassen ist.

Einschlusskriterien

Die Einschlusskriterien des pU sind bis auf den folgenden Punkt sachgerecht:

Endpunkte

Unter dem Einschlusskriterium Endpunkte hat der pU solche genannt, die aus seiner Sicht patientenrelevant sind. Für einige dieser Endpunkte ergibt sich die Patientenrelevanz nicht unmittelbar. Eine detaillierte Erläuterung zum Einschluss der patientenrelevanten Endpunkte ist in Abschnitt 2.7.4.3.2 zu finden.

2.7.3 Kommentar zur Informationsbeschaffung (Modul 4 A)

Der Kommentar zur Methodik und zu Ergebnissen der Informationsbeschaffung wird in 2 Themenbereiche aufgeteilt:

- Informationsbeschaffung
- Studienpool

2.7.3.1 Methodik der Informationsbeschaffung

Die Angaben des pU zur Informationsbeschaffung befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.2.3, 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1, Anhang 4-A bis 4-D) des Dossiers.

Direkter Vergleich auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Studienliste des pU

Die Prüfung der Studienliste des pU ergab keinen Hinweis auf Unvollständigkeit.

Bibliografische Recherche

Der pU führte die geforderte Recherche in bibliografischen Datenbanken zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Recherche des pU ist geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen.

Suche in Studienregistern

Der pU führte die geforderte Suche in Studienregistern zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs durch.

Die Suche des pU ist nicht geeignet, die Vollständigkeit des Suchergebnisses sicherzustellen. Dies hat insbesondere folgenden Grund:

Es ist fraglich, ob die Suchstrategie im ICTRP Search Portal in ausreichender Sensitivität umgesetzt wurde. So berücksichtigt der pU keine ausreichende Variation von Suchbegriffen für die Indikation in der Advanced Search [7].

Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung des pU zum direkten Vergleich auf Basis von RCTs ist nicht geeignet, die Vollständigkeit der Suchergebnisse sicherzustellen.

Um die Vollständigkeit des angegebenen Studienpools zu überprüfen, wurde eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, ICTRP Search Portal, EU Clinical Trials Register und PharmNet.Bund – Klinische Prüfungen durchgeführt. Dabei wurde neben der eingeschlossenen TAGS-Studie keine weitere relevante Studie identifiziert.

2.7.3.2 Studienpool

Die Angaben des pU zum Studienpool befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.3.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) des Dossiers.

Der Studienpool des pU umfasst die RCT TAGS. Diese Studie ist zur Ableitung eines Zusatznutzens von Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. BSC für die vorliegende Nutzenbewertung

relevant und wird dem pU folgend – trotz der beschriebenen Unsicherheiten in der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Abschnitt 2.3.2.2) – in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

2.7.4 Kommentar zu Ergebnissen randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Modul 4 A)

2.7.4.1 Studiendesign und Population

Die Angaben des pU zum Design und zu den Patientenpopulationen der eingeschlossenen Studien befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.5.1, 4.2.5.2, 4.3.1.2.1, 4.3.2.1.2, 4.3.2.2.2 und 4.3.2.3.2) des Dossiers.

Der pU gibt an, dass er das Design und die Population der Studie TAGS gemäß den CONSORT-Statements 2010 beschrieben hat. Dieses Vorgehen ist sachgerecht.

Das Studiendesign der Studie TAGS ist hinreichend beschrieben.

Der pU nennt in Modul 4 A (Abschnitt 4.2.5.2) die Patientencharakteristika, mit denen die Patientenpopulation beschrieben werden soll. Diese beschreiben die Studienpopulation ausreichend und werden nicht vollständig in der vorliegenden Nutzenbewertung wiedergegeben (siehe Tabelle 10). Zusätzlich wird die Anzahl der Therapie- und Studienabbrecher dargestellt.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gibt der pU an, dass die aufgeführten Patientencharakteristika der Studienpopulation in der Studie TAGS mit der deutschen Versorgungssituation vergleichbar wären.

Der pU gibt an, dass bei den europäischen Zentren von einer vergleichbaren Versorgung auszugehen sei. Er begründet dies damit, dass etwa 55 % der Patientinnen und Patienten aus EU-Mitgliedsstaaten kamen und die Empfehlungen der europäischen und deutschen Leitlinien für die Therapie des metastasierten Magenkarzinoms übereinstimmen würden [5,8,9]. Außerdem waren etwa 70 % der Patientinnen und Patienten in der Studie kaukasischer Abstammung / weißer Hautfarbe, wodurch die Studienpopulation mit der deutschen Bevölkerung vergleichbar seien.

Der pU führt an, dass mehr Männer als Frauen in die Studie TAGS eingeschlossen wurden, da die Inzidenz bei Männern 1,5 mal so hoch sei wie bei Frauen [8,9] und ferner der Frauenanteil von 27,2 % in der Studie mit einer Analyse von Krankenkassendaten [10] übereinstimme.

Dass die Patientinnen und Patienten in der Studie jünger waren als in der Literatur [11] angegeben (63 versus > 70 Jahre), ist für den pU durch die Tatsache erklärbar, dass in der Literatur das Alter unabhängig von Therapielinie und ECOG-PS angegeben ist. In der Studie TAGS waren hingegen aufgrund der Leitlinienempfehlungen nur Patientinnen und Patienten mit einem ECOG-PS ≤ 1 eingeschlossen und für jüngere Patientinnen und Patienten sei ein

niedrigerer ECOG-PS eher erwartbar. Der pU zieht dazu ebenfalls die Analyse von Krankenkassendaten [10] heran, aus welcher ein medianes Alter von 66 Jahren hervorgeht.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.7.4.2 Verzerrungspotenzial

Die verwendete Methodik des pU zur Bewertung von Verzerrungsaspekten befindet sich in Modul 4 A, Abschnitt 4.2.4 des Dossiers. Die Einschätzungen zum endpunktübergreifenden und zum endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.3.1.2.2 sowie Abschnitt 4.3.1.3.1 und Anhang 4-F) des Dossiers. In die Bewertung eingehende Detailinformationen zu der eingeschlossenen Studie befinden sich in Modul 4 A, Anhang 4-E.

Methodik (der Bewertung / Beurteilung)

Das geplante methodische Vorgehen des pU zur Bewertung des Verzerrungspotenzials ist sachgerecht.

Bewertung / Beurteilung

Der Bewertung der endpunktübergreifenden Verzerrungsaspekte wird zugestimmt.

Das Verzerrungspotenzial bei dem Endpunkt Gesamtüberleben wird in Übereinstimmung mit dem pU als niedrig eingestuft.

Dagegen wird das Verzerrungspotenzial bei den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen mit Ausnahme des Endpunkts Abbruch wegen UEs vom pU abweichend als hoch bewertet. Verwertbare Angaben zur Nachbeobachtungsdauer dieser Endpunkte liegen nicht vor. Die geplante Nachbeobachtung nach Behandlungsende betrug 30 Tage. Die Beobachtungszeit wird somit durch die Therapieabbruchgründe (maßgeblich durch die radiologische Progression: 60,8 % und 66,7 % im Interventions- und Kontrollarm) gesteuert. Die mediane Zeit bis zur radiologischen Progression unterscheidet sich zwar nicht deutlich (Interventionsarm: 2,0 vs. Kontrollarm: 1,8 Monate), jedoch zeigen die Kaplan-Meier-Kurven zu diesem Endpunkt (siehe Modul 4 A, Abbildung 4) ein Auseinanderdriften der Behandlungsarme nach etwa 2 Monaten. Dies scheint nicht allein darin begründet zu sein, dass zu diesem Zeitpunkt im Kontrollarm anteilig weniger Patientinnen und Patienten unter Risiko standen und es deswegen zu größeren Sprüngen in der zugehörigen Kurve kommt. Wegen eines möglichen Zusammenhangs zwischen einer radiologischen Progression und den betrachteten Endpunkten zu UEs (mit Ausnahme von Abbruch wegen UEs) liegen unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen vor. Die Annahme des Cox-Proportional-Hazards-Modells, dass Beobachtungszeiten nicht aus potenziell informativen Gründen verkürzt sind, ist potenziell nicht gegeben.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs liegt zwar ein niedriges Verzerrungspotenzial vor, trotzdem ist die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt eingeschränkt. Ein vorzeitiger Abbruch der Therapie aus anderen Gründen als UEs stellt ein konkurrierendes Ereignis für den zu erfassenden Endpunkt Abbruch wegen UEs dar. Dies bedeutet, dass nach einem Abbruch aus anderen Gründen zwar UEs, die zum Abbruch der Therapie geführt hätten, auftreten können, das Kriterium „Abbruch“ ist für diese jedoch nicht mehr erfassbar. Wie viele UEs das betrifft, ist nicht abschätzbar.

2.7.4.3 Ergebnisse

Die Angaben des pU zur Methodik der Informationssynthese und -analyse befinden sich in Modul 4 A, Abschnitte 4.2.4 und 4.2.5 und zu Studienergebnissen in Modul 4 A, Abschnitt 4.3.1.3 des Dossiers.

2.7.4.3.1 Methodik der Informationssynthese und -analyse

Statistische Methodik und Effektmaße

Für den Endpunkt Gesamtüberleben und die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen werden die vom pU vorgelegten Ereigniszeitanalysen herangezogen. Die Auswertung führt der pU mittels Cox-Regression stratifiziert nach Region (Japan versus Rest der Welt), ECOG-PS (0 versus 1) und vorheriger Ramucirumab-Behandlung (ja versus nein) durch. Das Vorgehen des pU ist sachgerecht.

Metaanalysen

Da im Dossier nur 1 relevante Studie identifiziert wurde, verzichtet der pU folgerichtig auf die Beschreibung einer Methodik zur Durchführung von Metaanalysen.

Sensitivitätsanalysen

Das Dossier enthält in Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.4 Angaben zu der für Sensitivitätsanalysen eingesetzten Methodik und dazu, für welche Faktoren Sensitivitätsanalysen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse durchgeführt wurden.

Für die Nutzenbewertung wird für den Endpunkt Gesamtüberleben die primär geplante, stratifizierte Analyse herangezogen (siehe oben). Die vom pU vorgelegten Sensitivitätsanalysen werden nicht herangezogen und daher nicht kommentiert.

Der pU präsentiert darüber hinaus Sensitivitätsanalysen zu den Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen unter Ausschluss von Ereignissen, die der pU als Progression ansieht. Aus den Unterlagen in Modul 5 geht nicht hervor, wie der pU die Ereignisse, die auf der Progression der Grunderkrankung basieren, definiert. Daher werden diese Analysen nicht herangezogen.

2.7.4.3.2 Berücksichtigte Endpunkte

Mortalität

- Gesamtüberleben: eingeschlossen

Das Gesamtüberleben wurde in der Studie TAGS definiert als die Zeit von der Randomisierung bis zum Tod jedweder Ursache. Der Endpunkt ist patientenrelevant und wird in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen. Der pU präsentiert im Dossier 2 Datenschnitte (siehe Abschnitt 2.3.2.1); für die vorliegende Nutzenbewertung wird der erste prädefinierte Datenschnitt herangezogen.

Mortalität / Morbidität

- Progressionsfreies Überleben (PFS): nicht eingeschlossen

Der Endpunkt PFS ist definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Zeitpunkt des radiologisch bestätigten Fortschreitens der Erkrankung oder des Todes aus jeglichem Grund. Das Eintreten einer Progression wurde anhand bildgebender Verfahren gemäß Response-Evaluation-Criteria-in-Solid-Tumors(RECIST)-Kriterien (Version 1.1) bestimmt.

Dem pU zufolge habe die Progression des Tumors in der Regel eine Verkürzung des Gesamtüberlebens, eine Verschlechterung des Befindens und eine Beeinträchtigung der Lebensqualität zur Folge. Die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens trage darüber hinaus zu einer Verringerung der ständigen Angst vor einem Fortschreiten der Erkrankung und der damit verbundenen emotionalen Belastung bei. Gemäß pU zeigten mehrere Untersuchungen den direkten Zusammenhang des PFS mit dem Gesamtüberleben und der Lebensqualität sowohl beim Magenkarzinom als auch in anderen onkologischen Indikationen [12,13]. Eine Untersuchung der Patientenpräferenzen beim fortgeschrittenen Magenkarzinom zeige gemäß pU den hohen Stellenwert der Vermeidung von Tumorprogression für die Patientin oder den Patienten [14]. Auch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) betone den hohen Stellenwert des PFS und empfehle dieses alternativ zum Gesamtüberleben als primären Endpunkt in onkologischen Studien [15,16].

Der pU äußert sich nicht explizit zur Patientenrelevanz des PFS in der vorliegenden Operationalisierung. Die Ausführungen des pU implizieren, dass das PFS einen Surrogatendpunkt insbesondere für das Gesamtüberleben, das Befinden und die Lebensqualität darstelle. Der pU sieht das PFS jedoch gemäß seiner Angaben in Modul 4 A (Abschnitt 4.5.4) nicht als Surrogatendpunkt an. Die vorgelegten Publikationen sind nicht ausreichend für eine Surrogatvalidierung.

Die Patientenrelevanz des PFS ergibt sich auch nicht unmittelbar, da das PFS mittels bildgebender Verfahren und nicht anhand beispielsweise der Symptomatik erhoben wurde. Es ist zwar richtig, dass die EMA die Möglichkeit, das PFS als primären Endpunkt in der Studie zu erheben, diskutiert. Diese Diskussion erfolgt jedoch stets im Zusammenhang mit den Anforderungen an die Zulassung (Nachweis klinischer Wirksamkeit und Unbedenklichkeit). Dies bedingt nicht, dass dieser Endpunkt zur Beschreibung eines patientenrelevanten Therapieeffekts eines Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen werden kann. Die EMA betont außerdem, dass das Gesamtüberleben klinisch insgesamt der überzeugendere Endpunkt ist [15,16] und die klinische Relevanz des über die

RECIST-Kriterien erhobenen PFS aufgrund fehlender Erfassung von Symptomatik schwer zu bestimmen ist [15].

Zusammenfassend wird das PFS in der vorliegenden Operationalisierung daher nicht als patientenrelevanter Endpunkt für die Nutzenbewertung herangezogen.

Zusätzlich zu Auswertungen der Progression anhand bildgebender Verfahren (radiologische Progression) präsentiert der pU auch Sensitivitätsanalysen zum PFS, in die Ereignisse zur symptomatischen Progression (im Dossier des pU als klinisches Fortschreiten bezeichnet) sowie die Initiierung antineoplastischer Folgetherapien eingehen. Allerdings sind von den insgesamt 463 Ereignissen zu diesem Endpunkt nur 76 Ereignisse auf eine symptomatische Progression bzw. 4 Ereignisse auf eine Initiierung einer Folgetherapie zurückzuführen. Somit basieren die meisten Ereignisse, die in diesen Endpunkt eingehen, ebenfalls auf radiologischen Befunden und sind daher nicht per se patientenrelevant. Aus den Angaben im Dossier geht zudem nicht hervor, wie eine symptomatische Verschlechterung definiert ist. Des Weiteren wurde in der Studie TAGS die Symptomatik im Rahmen der Nebenwirkungen sowie mit den Fragebogen EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-STO22 erfasst, wobei die über die Fragebogen erhobenen Daten für die vorliegende Nutzenbewertung nicht verwertbar sind. Aus diesen Gründen wird die klinische Progression nicht als patientenrelevanter Endpunkt für die Nutzenbewertung herangezogen.

- Tumoransprechen: nicht eingeschlossen

Wie das PFS wurde das Tumoransprechen (operationalisiert als Gesamtansprechrates, Krankheitskontrollrate und Dauer des Ansprechens) anhand bildgebender Verfahren gemäß RECIST-Kriterien (Version 1.1) bestimmt. Zu diesen Operationalisierungen gelten daher die zum PFS aufgeführten Argumente. Der pU verweist auf Studien [17-20], denen zufolge ein Zusammenhang zwischen der Gesamtansprechrates sowie der Krankheitskontrollrate und dem Gesamtüberleben und der Lebensqualität bestünde. Diese Aussage impliziert, dass das Tumoransprechen als Surrogatendpunkt anzusehen sei. Die vorgelegten Publikationen erfüllen jedoch nicht die Anforderungen einer Surrogatvalidierung.

- Symptomatik, erhoben mittels EORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-STO22: eingeschlossen, aber keine verwertbaren Daten vorhanden

Der EORTC QLQ-C30 erhebt sowohl die gesundheitsbezogene Lebensqualität als auch generelle Symptome von Krebspatientinnen und -patienten. Das Instrument besteht aus einer Skala zum globalen Gesundheitsstatus, Funktionsskalen sowie Symptomskalen (inklusive Symptome, die mit einzelnen Items erhoben werden) und dem Item finanzielle Schwierigkeiten. Die Symptomskalen umfassen Fatigue, Übelkeit / Erbrechen, Schmerzen, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, Appetitverlust, Obstipation und Diarrhö (für die Funktionsskalen siehe unten zum Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität). Die einzelnen Items werden auf einer Skala von 1 bis 4 (für die Fragen zum globalen Gesundheitsstatus: 1 bis 7) bewertet und zur Auswertung in eine Skala von 0 bis 100 transformiert. Höhere Werte auf einer Skala bedeuten

beim globalen Gesundheitsstatus sowie den Funktionsskalen einen besseren Gesundheitsstatus bzw. eine bessere gesundheitsbezogene Lebensqualität und bei den Symptomskalen stärkere Symptome. Die einzelnen Komponenten des Fragebogens werden separat ausgewertet. Der pU ordnet die Symptomskalen des Instruments der Morbidität zu, die Funktionsskalen und den globalen Gesundheitsstatus der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Dieses Vorgehen ist sachgerecht. Die Skala finanzielle Schwierigkeiten wird weder als Bestandteil der Symptomatik noch der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingestuft und daher nicht zur Nutzenbewertung herangezogen.

Der EORTC QLQ-STO22 ist ein magenkrebspezifisches Zusatzmodul zum EORTC QLQ-C30 und umfasst 22 Items. Es besteht aus 5 Symptomskalen (Dysphagie, Schmerzen [pain/discomfort], Reflux, Ernährungseinschränkungen und Angst) und 4 Einzelsymptomen (trockener Mund, Körperbild, Haarverlust, Geschmacksverlust). Die einzelnen Items werden auf einer Skala von 1 (Not at all) bis 4 (Very much) beantwortet. Der Wertebereich aller Skalen reicht von 0 bis 100, wobei ein höherer Wert stärker ausgeprägten Symptomen entspricht.

Beide Fragebogen werden als valide erachtet. Der pU präsentiert im Dossier für beide Fragebogen sowohl Ereigniszeitanalysen zur Zeit bis zur Verbesserung um mindestens 10 Punkte (post hoc) bzw. Verschlechterung um mindestens 5 sowie 10 Punkte als auch Analysen über die Veränderung der Werte seit Studienbeginn. Aufgrund von im Studienverlauf sinkenden und ab der 2. Erhebung (vor Beginn des 2. Zyklus) deutlich zu geringen Rücklaufquoten mit < 70 % der randomisierten Patientinnen und Patienten, die sich zudem zunehmend unterscheiden und sich nicht hauptsächlich durch Todesfälle erklären lassen, sind diese Auswertungen jedoch nicht verwertbar.

- Gesundheitszustand (Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥ 2): nicht eingeschlossen

Der vom pU herangezogene Endpunkt Gesundheitszustand ist operationalisiert über den ECOG-PS. Dabei betrachtet der pU das Erreichen bzw. Überschreiten eines ECOG-PS von 2 als relevanten Schwellenwert an.

Bei dem ECOG-PS handelt es sich um ein globales Instrument zur Erfassung des physischen Status von Patientinnen und Patienten auf einer Skala von 0 (normale, uneingeschränkte Aktivität) bis 5 (Tod).

Generell ist der Gesundheitszustand ein patientenrelevanter Endpunkt. In der vorliegenden Nutzenbewertung wurde allerdings keine patientenrelevante Operationalisierung eingesetzt. Der pU beschreibt Veränderungen des ECOG-PS als direkt patientenrelevant. Jedoch erfolgt die Einstufung des ECOG-PS nicht durch die Patientin oder den Patienten selbst, sondern durch die behandelnde Person. Zudem ist der ECOG-PS nicht für die Beurteilung von Therapieeffekten validiert worden und es liegen keine Angaben zu einem validierten klinisch relevanten Schwellenwert vor. Daneben führt der pU Studien an, die eine Korrelation zwischen dem ECOG-PS und dem Instrument EORTC QLQ-C30 zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigten [21,22]. Die Ausführungen des pU implizieren, dass der

Gesundheitszustand, operationalisiert über die Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥ 2 , einen Surrogatendpunkt für die gesundheitsbezogene Lebensqualität darstelle. Der pU sieht den Endpunkt jedoch gemäß seiner Angaben in Modul 4 A (Abschnitt 4.5.4) nicht als Surrogatendpunkt an. Auch erfüllen die vorgelegten Publikationen nicht die Anforderungen einer Surrogatvalidierung. Aus diesen Gründen wird der Gesundheitszustand, operationalisiert über die Zeit bis zum Erreichen eines ECOG-PS ≥ 2 , in der vorliegenden Bewertung nicht als patientenrelevanter Endpunkt herangezogen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

- Gesundheitsbezogene Lebensqualität, erhoben mittels EORTC QLQ-C30: eingeschlossen, aber keine verwertbaren Daten vorhanden

Wie bereits für den Endpunkt Symptomatik beschrieben, erhebt das Instrument EORTC QLQ-C30 sowohl die gesundheitsbezogene Lebensqualität als auch generelle Symptome von Krebspatientinnen und -patienten. Als Operationalisierung wählt der pU die gleiche wie für den Endpunkt Symptomatik.

Der pU ordnet die Funktionsskalen (körperliche Funktion, Rollenfunktion, kognitive Funktion, emotionale Funktion und soziale Funktion) und den globalen Gesundheitsstatus des EORTC QLQ-C30 der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu. Dieses Vorgehen ist sachgerecht.

Wie unter dem Endpunkt Symptomatik beschrieben, liegen auch für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität keine verwertbaren Daten vor.

Nebenwirkungen

Der pU präsentiert im Dossier zu den Gesamtraten der jeweiligen Endpunkte zu Nebenwirkungen 3 unterschiedliche Analysen. Neben der Analyse, welche alle Ereignisse einschließt, präsentiert er auch Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss von Ereignissen, die der pU als Progression ansieht, bzw. unter Ausschluss von Ereignissen, die gemäß pU auf Laborparametern basieren. Aus den Unterlagen in Modul 5 geht jedoch nicht hervor, wie der pU die Ereignisse, die auf Laborparametern basieren, definiert. Gemäß Studienprotokoll sollte Krankheitsprogression nicht als UE-Term berichtet werden. Auch sollte radiologische Krankheitsprogression ohne relevante Anzeichen, Symptome und Komplikationen nicht als UE oder SUE berichtet werden. Bei Vorliegen von Anzeichen, Symptomen und Komplikationen der Krankheitsprogression sollten diese jedoch als UEs beziehungsweise SUEs berichtet und dazu angegeben werden, ob sie eine Verbindung zur Krankheitsprogression aufwiesen. Eine Einschätzung des Vorgehens des pU, Progressionsereignisse in den Analysen nicht zu berücksichtigen, ist somit nicht möglich. Zudem liegen keine separaten Analysen ohne Progressionsereignisse zu den Einzelereignissen auf SOC- und PT-Ebene vor. Daher werden diese Analysen nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen. Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf den Analysen, die auch Ereignisse einschließen, die auf die Progression und Symptomatik der Grunderkrankung zurückzuführen sind.

Unabhängig davon ergeben sich bezogen auf die Gesamtpopulation auf Basis der vom pU im Dossier zu den Gesamtraten präsentierten Ergebnissen mit Ausnahme des Endpunktes Abbruch wegen UEs jeweils vergleichbare Effekte zwischen den unterschiedlich operationalisierten Analysen. Zu den oben genannten Sensitivitätsanalysen liegen keine Subgruppenanalysen vor.

Grundsätzlich ist es sinnvoll, die Progressionsereignisse in den Analysen nicht zu berücksichtigen, um Aussagen ausschließlich zu Nebenwirkungen zu erhalten. 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 (siehe Anhang B), 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.

- Gesamtrate UEs: nicht eingeschlossen, jedoch ergänzend dargestellt

Die Gesamtrate der UEs wird nicht eingeschlossen, da in der Operationalisierung der Nebenwirkungen auch Ereignisse abgebildet sind, die nicht patientenrelevant sind. Die Gesamtrate der UEs wird daher lediglich ergänzend dargestellt.

- SUEs: eingeschlossen
- schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3): eingeschlossen
- Abbruch wegen UEs: eingeschlossen
- spezifische UEs: teilweise eingeschlossen

Der pU zieht als UEs von speziellem Interesse jegliche Ereignisse heran, die seiner Ansicht nach im Zusammenhang mit hämatologischen Störungen oder gastrointestinalen Störungen stehen.

Für die im Zusammenhang mit hämatologischen Störungen stehenden UEs wählt der pU einzelne PTs aus den SOCs Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems sowie Untersuchungen aus. Die im Zusammenhang mit gastrointestinalen Störungen stehenden UEs setzt der pU aus den PTs Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen zusammen. Basierend auf den Angaben des pU ist jedoch unklar, auf welcher Basis er die PTs auswählt. Zusätzlich sind einige der gewählten PTs Laborwerte nicht unmittelbar patientenrelevant. Die Auswahl des pU wird daher nicht für die vorliegende Nutzenbewertung übernommen.

Spezifische UEs werden für die Nutzenbewertung zum einen anhand der in der relevanten Studie aufgetretenen Ereignisse auf Basis der Häufigkeit und Unterschiede zwischen den Behandlungsrmen sowie unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz ausgewählt. Zum

anderen können auch spezifische UEs ausgewählt werden, sofern diese für das Krankheitsbild oder die in der Studie eingesetzten Wirkstoffe von besonderer Bedeutung sind.

Der pU hat Ereigniszeitanalysen für Endpunkte zu Nebenwirkungen nur für häufige Ereignisse vorgelegt (UEs $\geq 10\%$, SUEs $\geq 5\%$, schwere UEs $\geq 5\%$ in mindestens 1 Behandlungsarm). Die Auswahl des pU wird für die vorliegende Bewertung übernommen. Auf Basis dieser Methodik werden folgende spezifische UEs ausgewählt:

- Anämie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])
- Neutropenie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])
- Leukopenie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])
- Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])
- Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs)
- Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3])

Diese Auswahl stimmt teilweise mit der des pU zu UEs von speziellem Interesse überein.

Um ein umfassenderes Bild der aufgetretenen UEs zu erhalten, werden in Anhang B zusätzlich alle UEs dargestellt, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Behandlungsarm auftraten sowie SUEs und schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3), die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm oder $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm auftraten.

2.7.4.3.3 Studienergebnisse

Zu den Studienergebnissen gibt es keine über die Darstellung und Interpretation der Daten in Abschnitt 2.4 hinausgehenden Anmerkungen.

2.7.4.3.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Methodik

Das Dossier enthält in Modul 4 A in Abschnitt 4.2.5.5 Angaben dazu, welche Methodik zur Evaluation von Effektmodifikatoren, d.h. zur Analyse von Interaktionen zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal, eingesetzt wurde. Diese wurde hinreichend genau beschrieben und begründet. Die Methodik ist sachgerecht.

Subgruppenmerkmale

Der pU untersucht in Modul 4 A mehrere Subgruppenmerkmale für alle von ihm herangezogenen Endpunkte, die für die Endpunkte Gesamtüberleben und PFS a priori festgelegt waren. Für den Endpunkt Tumoransprechen und Endpunkte zu Nebenwirkungen waren die Subgruppenmerkmale Region (Japan versus Rest der Welt), ECOG-PS (0 versus 1)

und vorheriger Ramucirumab-Behandlung (ja versus nein) a priori festgelegt. Diese waren auch Stratifizierungsfaktoren der Studie TAGS.

Im Zulassungsverfahren forderte die EMA gemäß pU Analysen für Patientinnen und Patienten nach, die in Zentren aus Mitgliedsstaaten der EU eingeschlossen wurden, da die ursprünglich verwendete Definition von Europa auch Länder einschloss, die keine EU-Mitgliedsstaaten sind. Diese Subgruppenanalyse liefert der pU post hoc für alle von ihm herangezogenen Endpunkte.

Von den Subgruppenmerkmalen werden in der vorliegenden Nutzenbewertung folgende potenzielle Effektmodifikatoren als relevant erachtet:

- Alter (< 65 Jahre / 65 bis < 75 Jahre / \geq 75 Jahre)
- Geschlecht (Frauen / Männer)
- Region (EU-Mitgliedsstaaten / Rest der Welt)
- Anzahl an vorangegangenen Therapien (2 / 3 / \geq 4)
- Anzahl der von Metastasen betroffenen Organen / Geweben (1–2 / \geq 3)

Zur Ableitung des Zusatznutzens wird nur die Subgruppe der Patientinnen und Patienten der Region EU-Mitgliedsstaaten berücksichtigt, da diese für die vorliegende Nutzenbewertung maßgeblich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

2.7.5 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien (Modul 4 A)

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Trifluridin/Tipiracil herangezogen.

2.7.6 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – nicht randomisierte vergleichende Studien (Modul 4 A)

Im Dossier des pU wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Beschreibung des Zusatznutzens von Trifluridin/Tipiracil herangezogen.

2.7.7 Kommentar zu Ergebnissen aus weiteren Unterlagen – weitere Untersuchungen (Modul 4 A)

Im Dossier des pU wurden keine weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Trifluridin/Tipiracil herangezogen.

2.7.8 Kommentar zur abschließenden Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens (Modul 4 A)

2.7.8.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Die Angaben des pU zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise befinden sich in Modul 4 A (Abschnitt 4.4.1) des Dossiers.

Der pU ordnet die RCT TAGS der Evidenzstufe 1b zu. Er gibt an, dass die Gabe von Trifluridin/Tipiracil innerhalb der Studie entsprechend der für Deutschland gültigen Fachinformation erfolgt sei und die zweckmäßige Vergleichstherapie innerhalb der Studie adäquat umgesetzt gewesen sei. Sowohl im Interventionsarm als auch im Kontrollarm sei die Gabe von BSC möglich gewesen.

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse aus der Studie TAGS stuft der pU als niedrig ein. Er stuft zudem alle von ihm herangezogenen Endpunkte als patientenrelevant ein. Insgesamt kommt er zu dem Schluss, dass auf Basis der von ihm vorgelegten Daten die Aussagekraft der Nachweise zu Trifluridin/Tipiracil als Hinweis zu werten sei.

Die Einschätzung des pU zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist sachgerecht. Der Einschätzung des pU zur Patientenrelevanz der von ihm betrachteten Endpunkte wird nur teilweise geteilt (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2). Die Einschätzung des pU bezüglich der Aussagekraft der Nachweise wird nicht geteilt.

Wie in Abschnitt 2.3.2.2 beschrieben ergeben sich Unsicherheiten bezüglich der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie TAGS. Auch unabhängig von der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wird das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu allen Endpunkten, außer Gesamtüberleben und Abbruch wegen UEs, als hoch eingestuft (siehe Abschnitt 2.4.2). Auf Basis der Studie TAGS ist auf Endpunktebene daher maximal die Ableitung eines Anhaltspunkts beispielsweise für einen Zusatznutzen möglich.

2.7.8.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß / Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Die Angaben des pU zum Zusatznutzen, einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß, und zu Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, befinden sich in Modul 4 A (Abschnitte 4.4.2, 4.4.3) des Dossiers.

Der pU beansprucht auf Basis der von ihm eingeschlossenen RCT TAGS einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der vom pU beanspruchte Zusatznutzen beruht auf den Ergebnissen zum Gesamtüberleben, PFS, zu vom pU eingeschlossenen Symptomendpunkten und dem Endpunkt zum Gesundheitszustand sowie zu Nebenwirkungen.

In der vorliegenden Nutzenbewertung ergeben sich Abweichungen von der Einschätzung des pU hinsichtlich Patientenrelevanz der Endpunkte und Verzerrungspotenzial der Ergebnisse sowie Eignung der vorgelegten Analysen (siehe Abschnitt 2.7.4.3.2) und hinsichtlich der Einschätzung zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (siehe Abschnitt 2.4.2).

Die detaillierte Bewertung zu Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Trifluridin/Tipiracil ist Abschnitt 2.5 zu entnehmen.

2.7.9 Kommentar zur Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte (Modul 4 A)

2.7.9.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Im Dossier des pU wurden keine indirekten Vergleiche auf Basis von RCTs zur Beschreibung des Zusatznutzens von Trifluridin/Tipiracil eingesetzt.

2.7.9.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Im Dossier wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen zur Beschreibung des Zusatznutzens von Trifluridin/Tipiracil herangezogen.

2.7.9.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Im Dossier wurde nicht beschrieben, dass valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen können. Der pU legt im Dossier vielmehr selbst Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten vor.

2.7.9.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Der pU gibt an, dass keine Surrogatendpunkte in der Nutzenbewertung verwendet worden seien. Die Patientenrelevanz und Validität der vom pU betrachteten Endpunkte werden in Abschnitt 2.7.4.3.2 der vorliegenden Bewertung kommentiert.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Das metastasierte Magenkarzinom stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation von Trifluridin/Tipiracil. Demnach ist Trifluridin/Tipiracil als Monotherapie bei Erwachsenen mit metastasiertem Magenkarzinom einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, die bereits mit mindestens 2 systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt worden sind, indiziert [3].

Der G-BA geht für das vorliegende Anwendungsgebiet 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.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der therapeutische Bedarf liegt laut pU in neuen Therapieoptionen für Patientinnen und Patienten, die auf die zugelassenen und leitliniengerechten Therapien aufgrund der Tumorresistenz nicht mehr ansprechen. Zudem soll das Überleben der Patientinnen und Patienten verlängert und die Lebensqualität erhalten werden.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation als Spanne auf Basis von 2 retrospektiven Datenanalysen. Zum einen nutzt der pU die Ergebnisse einer GKV-Routinedatenanalyse auf Basis der Forschungsdatenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung Berlin GmbH (InGef) [10]. Zum anderen verwendet er die Ergebnisse der Oncology Dynamics-Studie von IQVIA [23], in der auf Basis eines Ärztepansels aggregierte fallbezogene Informationen von onkologischen Patientinnen und Patienten extrahiert und analysiert wurden.

Forschungsdatenbank des InGef

Diese Datenbank beinhaltet 4 332 978 Versicherte im Abrechnungsjahr 2017 [10]. Die Ergebnisse aus der Stichprobenanalyse wurden für jeden einzelnen Schritt stratifiziert nach Alter und Geschlecht auf die Anzahl der GKV-Versicherten in Deutschland im Jahr 2017 [24] hochgerechnet.

Schritt 1: Patientinnen und Patienten mit Magenkarzinom

Zunächst wurden erwachsene Versicherte identifiziert, die durchgehend in den 2 Jahren vor und im Beobachtungsjahr 2017 versichert waren oder im Beobachtungsjahr verstarben (Anzahl: 3 483 773). In die weitere Analyse wurden Patientinnen und Patienten mit der Diagnose Magenkarzinom eingeschlossen (hochgerechnet auf 78 983 Patientinnen und Patienten in der GKV). Es musste im Beobachtungsjahr 1 stationäre Diagnose vorliegen. Alternativ musste bei einer gesicherten ambulanten Diagnose ICD-10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision) C16 (C16.0 enthält u. a. den gastroösophagealen Übergang) zusätzlich eine 2. gesicherte ambulante Diagnose im Beobachtungsjahr oder den 2 Jahren zuvor vorliegen.

Ausgeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit gastrointestinalen Stromatumoren, die ab dem 1. Quartal mit der Diagnose Magenkarzinom (Indexquartal) eine Verordnung von Imatinib oder Sunitinib erhalten hatten (hochgerechnet verbleiben 77 144).

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom

Patientinnen und Patienten mit in mindestens 1 Quartal gesicherten ambulanten oder stationären ICD-10-Diagnosen C77, C78, C79 und C80 (ab dem Indexquartal) wurden für die Bestimmung der Anzahl mit metastasiertem Magenkarzinom berücksichtigt (hochgerechnet 28 465, ca. 36,8 % eigene Berechnung).

Schritt 3: Vortherapierte Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom

Die Zuordnung der Erstlinientherapie in der Analyse erfolgte über den Aufgriff des ersten verabreichten Wirkstoffs (Abgabedatum der Verordnung bzw. Datum des Operationen- und Prozedurenschlüssels [OPS-Codes]) ab dem Indexquartal und der weiteren, innerhalb von 2 Wochen ab diesem Datum verabreichten, Wirkstoffe.

Das Ende der Therapielinien wurde über die erstmalige Verordnung eines neuen Wirkstoffs, der nicht zu den Wirkstoffen bzw. Wirkstoffklassen der vorherigen Therapie gehörte, oder eine Therapiepause von mehr als 3 Monaten identifiziert.

Hochgerechnet 6036 (21,2 %) Patientinnen und Patienten wiesen mindestens 2 antineoplastische Therapien auf; bei 3562 Patientinnen und Patienten davon begann die Zweitlinientherapie im Beobachtungsjahr. Hochgerechnet 2070 (7,2 %) Patientinnen und Patienten wiesen mindestens 3 antineoplastische Therapien auf; bei 1373 Patientinnen und Patienten begann die Drittlinientherapie im Beobachtungsjahr; davon war bei 1026 Patientinnen und Patienten die Zweitlinientherapie keine Wiederholung von der Erstlinientherapie. Laut pU wurden gemäß den Einschlusskriterien der Zulassungsstudie TAGS Patientinnen und Patienten selektiert, die mit 2 verschiedenen systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt worden sind. Gemäß aktueller Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie zum Magenkarzinom [9] kann bei Patientinnen und Patienten, bei denen nach 3 oder mehr Monaten nach Ende einer

Erstlinientherapie eine Progression auftritt, derselbe Wirkstoff in der Zweitlinientherapie verabreicht werden.

Als Obergrenze ermittelt der pU auf diesem Weg 1026 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Oncology Dynamics-Studie

In der 2. vom pU verwendeten Quelle berichten teilnehmende Panelärzte 1-Mal pro Quartal über einen webbasierten Fragebogen Behandlungsinformationen und Krankheitsverläufe ausschließlich zu ihren aktuellsten, sich in Behandlung befindlichen Tumorpatienten [23]. Behandlungsverläufe werden retrospektiv unter Zuhilfenahme der Patientenakten dokumentiert.

Es wurden Daten zu Patientinnen und Patienten mit Magenkrebs (ICD-10-C16 und ICD-10-C16.8) im metastasiertem Stadium berücksichtigt, die im Jahr 2017 neu in Oncology Dynamics in Deutschland dokumentiert wurden und für die eine medikamentöse Tumorthherapie zum Dokumentationszeitpunkt vorlag. Diese Patientinnen und Patienten wurden entweder im stationären oder ambulanten Sektor versorgt. Die Ergebnisse wurden auf die Gesamtpopulation der behandelten Patientinnen und Patienten in Deutschland hochgerechnet.

Der pU geht von hochgerechnet 16 959 Patientinnen und Patienten mit Magenkrebs im Jahr 2017 aus; davon befinden sich 60,6 % (10 277) in einem metastasierten Stadium. Von den Patientinnen und Patienten mit Magenkrebs im metastasierten Stadium befinden sich 73,9 % (7590) in Erstlinientherapie, 17,4 % (1790) in Zweitlinientherapie und 5,7 % (586) in mindestens der Drittlinientherapie.

Als Untergrenze ermittelt der pU somit 586 Patientinnen und Patienten für die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

Der pU überträgt für beide Analysen die Anzahl der ermittelten Patientinnen und Patienten in der GKV auf Basis der Daten aus dem Jahr 2017 auf das Jahr 2019. Er geht von keiner Veränderung der Zahlen in dem Zeitraum aus. Insgesamt weist der pU schließlich eine Spanne von 586 bis 1026 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation aus.

Bewertung des Vorgehens des pU

Es bestehen Unsicherheiten in folgenden Punkten:

Forschungsdatenbank des InGef

- Der Anteil von Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom beträgt laut der InGef Forschungsdatenbank lediglich ca. 36,8 %. In anderen Quellen wurde hierfür ein deutlich höherer Anteil von ca. 70 % ausgewiesen [11,25]. Unklar ist zudem, ob über die Operationalisierung des pU anhand der ICD-10-Diagnosen C77, C78, C79

und C80 für das metastasierte Stadium alle relevanten Patientinnen und Patienten erfasst wurden.

- Der pU verwendet als Obergrenze die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV mit beginnender Drittlinie im Betrachtungsjahr von 1026 aus der InGef Datenbank. Patientinnen und Patienten, die 2 Therapien erhalten haben, kommen bereits für Trifluridin/Tipiracil infrage. Dabei kann es sich bei der 2. Therapie auch um eine Wiederholung der ersten Therapie handeln. Außerdem darf eine mögliche Drittlinienbehandlung schon vor dem Betrachtungsjahr beginnen.

Oncology Dynamics-Studie von IQVIA

- Unklar ist, warum ausschließlich Patientinnen und Patienten berücksichtigt werden, die im Jahr 2017 neu in Oncology Dynamics in Deutschland dokumentiert wurden.
- Laut der Oncology Dynamics Studie beträgt der Anteil von Patientinnen und Patienten im fortgeschrittenen Stadium 5,6 % und im Frühstadium 33,8 % [23]. Gemäß der aktuellen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie [9] sind Magenfrühkarzinome in aller Regel asymptomatisch. Zudem wird der Großteil der Patientinnen und Patienten (ca. 70 %) erst im inoperablen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium diagnostiziert [11,25]. Daher ist ein höherer Anteil im fortgeschrittenen Stadium zu erwarten.
- Die Systematik zur Ermittlung der verschiedenen Therapielinien (z. B. berücksichtigte Wirkstoffe und zeitlicher Abstand zwischen den Therapien) sowie die Ermittlung der Metastasierung ist nicht dargestellt.
- Die Hochrechnung auf die Gesamtpopulation der behandelten Patientinnen und Patienten in Deutschland ist nicht im Detail nachvollziehbar. Unklar ist auch z. B., wie viele Ärztinnen und Ärzte aus welcher Fachrichtung mit welchen Inhalten im Fragebogen befragt wurden.

Die Oncology Dynamics-Studie von IQVIA ist insbesondere aufgrund fehlender Informationen zum methodischen Vorgehen mit hoher Unsicherheit behaftet, sodass deren Ergebnis nicht für die Bestimmung der Patientenzahlen im vorliegenden Fall herangezogen werden kann. Die Herleitung der Patientinnen und Patienten anhand der InGeF-Forschungsdatenbank beinhaltet einige kritisch zu betrachtende Punkte (wie z. B. den geringen Anteil an Patientinnen und Patienten im metastasiertem Stadium). Darüber hinaus führt das Vorgehen des pU, nur Patientinnen und Patienten zu berücksichtigen, bei denen die Zweitlinientherapie keine Wiederholung von der Erstlinientherapie darstellt dazu, dass es sich bei der vom pU ausgewiesenen Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation insgesamt um eine Unterschätzung handelt.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht davon aus, dass die Prävalenz in den nächsten 5 Jahren gleichbleibt und die Inzidenz für das Magenkarzinom in den nächsten 5 Jahren abnimmt.

Der pU schätzt auf Basis der Daten des Zentrums für Krebsregisterdaten des Robert Koch-Instituts der Jahre 2010 bis 2014 [26] mittels Extrapolation die Fallzahlen für die Inzidenz von 14 218 im Jahr 2019 auf 12 895 im Jahr 2024. Für die Prävalenz geht er für das Jahr 2019 von einer bis 2024 gleichbleibenden 5-Jahres-Prävalenz von 32 600 Fällen auf Basis der Daten des Robert Koch-Instituts [11] für das Jahr 2014 aus.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Abschnitt 2.5 und Tabelle 21.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Best supportive Care

Als BSC wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Der pU gibt an, dass die Kosten für BSC patientenindividuell unterschiedlich sind. Dies ist nachvollziehbar.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Trifluridin/Tipiracil entsprechen der Fachinformation [3]. Demnach wird Trifluridin/Tipiracil an den Tagen 1 bis 5 und 8 bis 12 eines jeden 28-Tagezyklus gegeben [3]. Der pU geht von einer Behandlungsdauer von 1 Jahr aus (13 Zyklen im Jahr bzw. 130 Tage im Jahr). Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch 1 Jahr angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und / oder durchschnittlich kürzer ist.

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen der Fachinformation des Arzneimittels [3]. Der Verbrauch von Trifluridin/Tipiracil richtet sich nach der Körperoberfläche. Für seine Berechnungen legt der pU die Du Bois-Formel und die durchschnittlichen Körpermaße gemäß der aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [27] zugrunde. Der pU berechnet den Verbrauch sowohl auf Grundlage der durchschnittlichen Körpermaße, getrennt für Frauen und Männer, und auch nicht geschlechtsspezifisch. Die Bewertung erfolgt für die Berechnungen basierend auf den nicht geschlechtsspezifischen Körpermaßen.

Der Tabelle 1 der Fachinformation des Arzneimittels ist entsprechend der Körperoberfläche die tablettengenaue Verabreichung pro Dosis zu entnehmen [3]. Die Tabletten werden mit einer Wirkstoffstärke von 15 mg / 6,14 mg bzw. 20 mg / 8,19 mg Trifluridin/Tipiracil angeboten.

Der pU legt für den Jahresverbrauch 13 Packungen mit jeweils 60 Tabletten (15 mg Trifluridin pro Tablette) sowie 4 Packungen mit jeweils 60 Tabletten und 1 Packung mit 20 Tabletten (jeweils 20 mg Trifluridin pro Tablette) zugrunde. Die Arzneimittelkosten pro Patientin beziehungsweise Patient und Jahr sind plausibel.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Trifluridin/Tipiracil geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.08.2019 wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt korrekt an, dass der Fachinformation [3] keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen sind.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Trifluridin/Tipiracil Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient in Höhe von 44 007,55 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten die Arzneimittelkosten. Die Jahrestherapiekosten sind plausibel.

Die Kosten einer Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU gibt an, dass nach Durchlaufen aller empfohlenen Therapieoptionen in Deutschland die Teilnahme an klinischen Studien oder BSC zur Verfügung steht. Er macht keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen von Trifluridin/Tipiracil.

3.3 Konsequenzen für die Bewertung

In der Zusammenschau ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation insbesondere aufgrund des Vorgehens, nur diejenigen Patientinnen und Patienten zu berücksichtigen, bei denen die Zweitlinientherapie keine Wiederholung von der Erstlinientherapie darstellt, unterschätzt.

Die Jahrestherapiekosten sind plausibel.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Trifluridin/Tipiracil ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Trifluridin/Tipiracil wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, die bereits mit mindestens 2 systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt wurden.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 20 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 20: 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.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 21: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Trifluridin/Tipiracil	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	586–1026	In der Zusammenschau ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation insbesondere aufgrund des Vorgehens, nur diejenigen Patientinnen und Patienten zu berücksichtigen, bei denen die Zweitlinientherapie keine Wiederholung von der Erstlinientherapie darstellt, unterschätzt.
a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 22: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Trifluridin/Tipiracil	Erwachsene Patientinnen und	44 007,55	Die Jahrestherapiekosten sind plausibel.
BSC ^b	Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, die bereits mit mindestens 2 systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt wurden	patientenindividuell unterschiedlich	Die Kosten einer Behandlung mit BSC sind patientenindividuell unterschiedlich.

a. Angabe des pU
b. Als 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; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf[®]) sollte nur von Ärzten verschrieben werden, die Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien haben.

Die empfohlene Anfangsdosis von Lonsurf[®] bei Erwachsenen beträgt 35 mg/m²/Dosis zweimal täglich oral an Tag 1-5 und Tag 8-12 von jedem 28-Tagezyklus, solange ein Nutzen beobachtet wird oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität.

Die Dosierung wird anhand der Körperoberfläche berechnet. Die Dosierung muss auf den am nächsten gelegenen 5 mg-Schritt gerundet werden. Die Dosierung darf 80 mg/Dosis nicht überschreiten.

Die Tabletten sind mit einem Glas Wasser innerhalb einer Stunde nach den Mahlzeiten am Morgen und am Abend einzunehmen.

Die Fach- und Gebrauchsinformation von Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) enthält Empfehlungen für die Unterbrechung und Wiederaufnahme der Behandlung sowie Dosisanpassungen, die je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit nötig werden können.

Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz und für Patienten unter 18 Jahren liegen keine Daten vor, so dass die Anwendung von Lonsurf® in diesen Patientengruppen nicht empfohlen wird.

Für Patienten mit mäßiger oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion wird die Anwendung von Lonsurf® nicht empfohlen, da bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung zu Behandlungsbeginn eine erhöhte Inzidenz von Hyperbilirubinämie Grad 3 und 4 beobachtet wurde.

Patienten mit mäßiger Nierenfunktionseinschränkung sollten verstärkt im Hinblick auf hämatologische Toxizitäten überwacht werden.

Wechselwirkungen

In vitro-Studien zufolge inhibieren Tipiracil-Hydrochlorid, Trifluridin oder dessen Abbauprodukt 5-Trifluoromethyluracil (FTY) nicht die Aktivität menschlicher Cytochrom P450 (CYP)-Isoformen. Trifluridin und FTY zeigten außerdem keine induzierende Wirkung auf menschliche CYP-Isoformen.

Vorsicht ist geboten bei der gleichzeitigen Anwendung folgender Arzneimittel:

- *Substanzen, die mit den Nukleosidtransportern Concentrative Nucleotide Transporter 1, Equilibrative Nucleoside Transporter (ENT) 1 und ENT2 interagieren*
- *Substanzen, die den organischen Kationentransporter 2 oder Multidrug and Toxin Extrusion Member 1 inhibieren*
- *Substrate der humanen Thymidin-Kinase, wie z. B. Zidovudin*

Es ist nicht bekannt, ob Lonsurf® die Wirksamkeit von hormonellen Kontrazeptiva herabsetzt. Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva anwenden, müssen daher ebenfalls eine Barrieremethode zur Empfängnisverhütung anwenden.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen sollten während der Einnahme und bis zu 6 Monate nach Ende der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) nicht schwanger werden. Lonsurf® sollte während der

Schwangerschaft nicht angewendet werden, außer der klinische Zustand der Frau macht eine Behandlung mit Lonsurf® notwendig. Das Stillen sollte während der Behandlung mit Lonsurf® unterbrochen werden.

Bedingungen oder Einschränkungen

Es wurde kein Annex IV des European Public Assessment Report erstellt; es bestehen keine Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.

Informationen zum Risk Management Plan

Der Risk-Management-Plan (RMP) zu Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) enthält Informationen zu Sicherheitsbedenken, die im Zusammenhang mit einer Anwendung von Lonsurf® identifiziert worden sind und führt Maßnahmen zur Risikominimierung auf. Im RMP werden folgende wichtige identifizierte Risiken genannt:

- *Knochenmarkssuppression*
- *Gastrointestinale Symptome (Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe)*
- *Infektionen*
- *Anwendung bei Patienten mit mäßiger Einschränkung der Nierenfunktion*

Es wurden keine Risiken erkannt, die Maßnahmen erfordern, welche über die in der Fach- und Gebrauchsinformation hinaus genannten Routinemaßnahmen zur Risikominimierung hinausgehen.“

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 04.05.2017 [Zugriff: 27.09.2019]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/richtlinien/42/>.
3. Servier Deutschland. Lonsurf: Fachinformation [online]. 09.2019 [Zugriff: 21.10.2019]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
4. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A 3rd. AJCC cancer staging manual. New York: Springer; 2010.
5. Smyth EC, Verheij M, Allum W, Cunningham D, Cervantes A, Arnold D et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2016; 27(Suppl 5): v38-v49.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 5.0. Köln: IQWiG; 2017. URL: <https://www.iqwig.de/download/Allgemeine-Methoden-Version-5-0.pdf>.
7. Knelangen M, Hausner E, Metzendorf MI, Sturtz S, Waffenschmidt S. Trial registry searches for randomized controlled trials of new drugs required registry-specific adaptation to achieve adequate sensitivity. J Clin Epidemiol 2018; 94: 69-75.
8. Leitlinienprogramm Onkologie. S3-Leitlinie Magenkarzinom: Langversion; AWMF Registernummer 032/009OL [online]. 2012 [Zugriff: 28.05.2019]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Magenkarzinom/S3-Magenkarzinom-OL-Langversion.pdf.
9. Dgho. Magenkarzinom: Leitlinie; Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen [online]. [Zugriff: 18.06.2019]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/magenkarzinom/@@view/pdf/index.pdf>.
10. WIG. Untersuchung der Versorgungssituation von Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom: eine retrospektive Analyse auf Basis von Routinedaten der Gesetzlichen Krankenversicherung. 2019.

11. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2013/2014 [online]. 2017 [Zugriff: 31.10.2018]. URL:
https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/kid_2017/krebs_in_deutschland_2017.pdf?_blob=publicationFile.
12. Shitara K, Ikeda J, Mizota A, Kondo C, Nomura M, Yokota T et al. Progression-free survival and time to progression as surrogate markers of overall survival in patients with advanced gastric cancer: literature-based analysis of 36 randomized trials. *J Clin Oncol* 2011; 29(4_suppl): 103.
13. Thong MS, Mols F, Coebergh JW, Roukema JA, Van de Poll-Franse LV. The impact of disease progression on perceived health status and quality of life of long-term cancer survivors. *J Cancer Surviv* 2009; 3(3): 164-173.
14. Hofheinz R, Clouth J, Borchardt-Wagner J, Wagner U, Weidling E, Jen MH et al. Patient preferences for palliative treatment of locally advanced or metastatic gastric cancer and adenocarcinoma of the gastroesophageal junction: a choice-based conjoint analysis study from Germany. *BMC Cancer* 2016; 16(1): 937.
15. Ema. Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline [online]. 2012 [Zugriff: 11.12.2015]. URL:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2013/01/WC500137129.pdf.
16. Ema. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man [online]. [Zugriff: 11.12.2015]. URL:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128.pdf.
17. Ichikawa W, Sasaki Y. Correlation between tumor response to first-line chemotherapy and prognosis in advanced gastric cancer patients. *Ann Oncol* 2006; 17(11): 1665-1672.
18. Sencan O, Buyukcelik A, Yalcin B, Boruban MC, Akbulut H, Demirkazik A et al. The symptomatic benefit (the clinical benefit response) from the second-line chemotherapy in patients with advanced gastric adenocarcinoma. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2008; 17(1): 26-32.
19. Victorson D, Soni M, Cella D. Metaanalysis of the correlation between radiographic tumor response and patient-reported outcomes. *Cancer* 2006; 106(3): 494-504.
20. Yi J, Kim GM, Kim HS, Rha SY, Chung HC. Disease control rate at 8 weeks as a predictive marker for long-term clinical outcomes in patients with advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30(4 Suppl): 22.
21. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85(5): 365-376.

22. Teckle P, Peacock S, McTaggart-Cowan H, Van der Hoek K, Chia S, Melosky B et al. The ability of cancer-specific and generic preference-based instruments to discriminate across clinical and self-reported measures of cancer severities. *Health Qual Life Outcomes* 2011; 9: 106.
23. Iqvia. *Oncology Dynamics: Methodenbeschreibung Nutzendossier*. 2019.
24. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Monatswerte Januar-Dezember 2017 [online]. 29.12.2017 [Zugriff: 12.08.2019]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_Januar_bis_Dezember_2017.pdf.
25. Wöll E. Aktueller Stand der Therapie des Magenkarzinoms. *ONKOLOGIE heute* 2017; 11/2017: 39-42.
26. Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut. Datenstand Inzidenz: Fallzahlen in Deutschland; Jahre 2010-2014; Magen (C16) [online]. [Zugriff: 12.08.2019]. URL: <https://www.krebsdaten.de>.
27. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus 2017: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 29.05.2019]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4.

Anhang A – Grafische Darstellung zu den in der Nutzenbewertung dargestellten Ereigniszeitanalysen (Kaplan-Meier-Kurven)

Gesamtüberleben

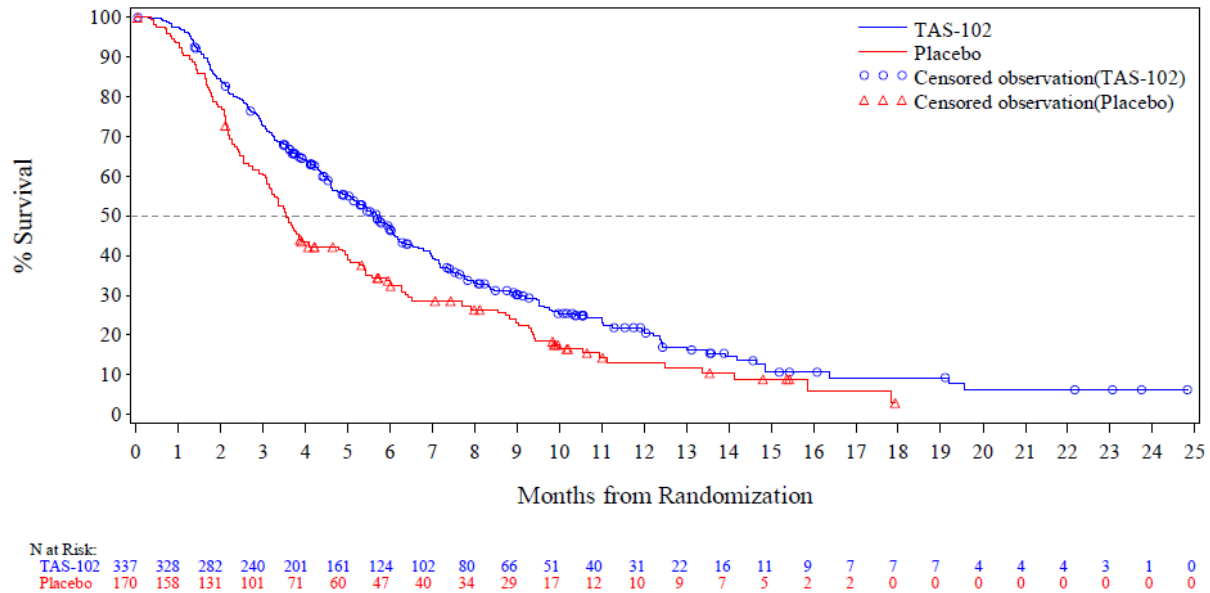


Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurven zum Gesamtüberleben (Studie TAGS; Datenschnitt 27.03.2018)

Nebenwirkungen

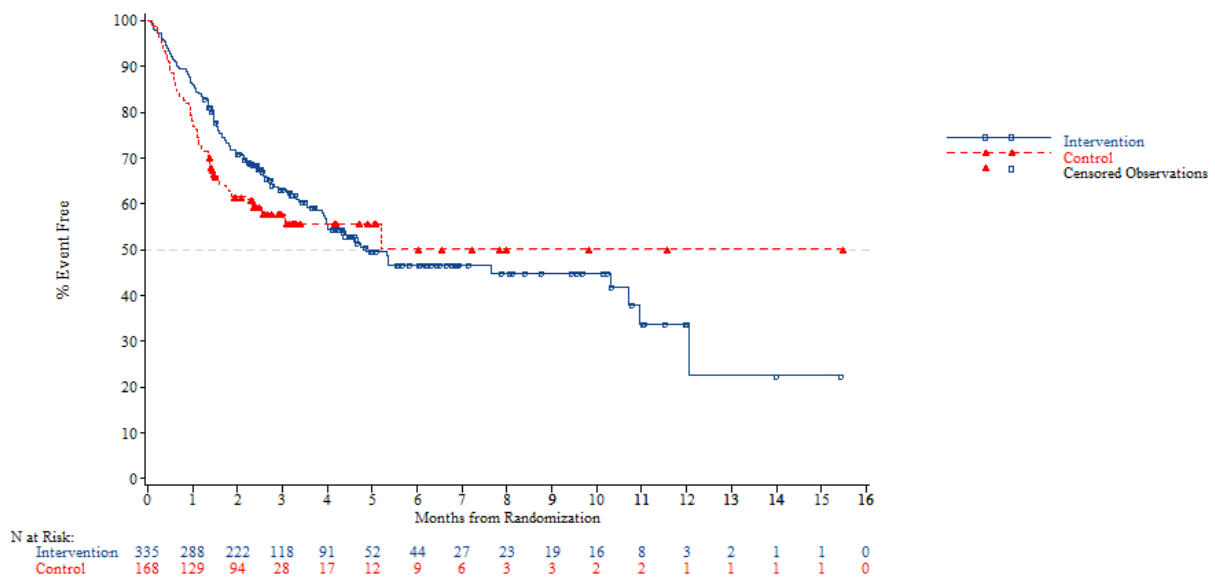


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurven zu SUEs (Studie TAGS; Datenschnitt 31.03.2018)

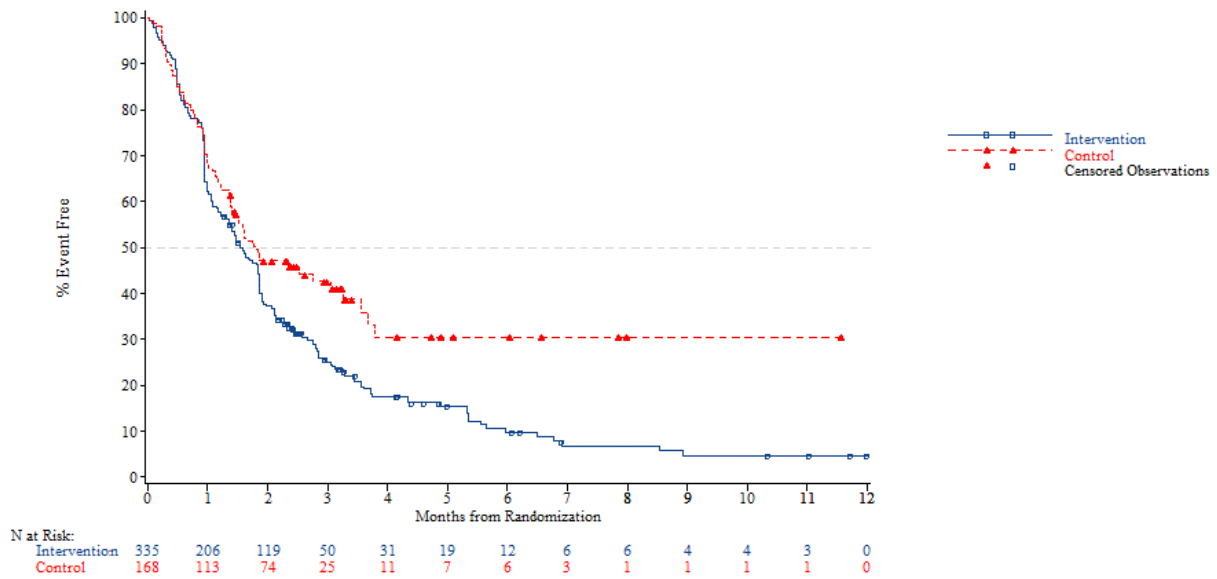


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurven zu schweren UEs (CTCAE-Grad ≥ 3 ; Studie TAGS; Datenschnitt 31.03.2018)

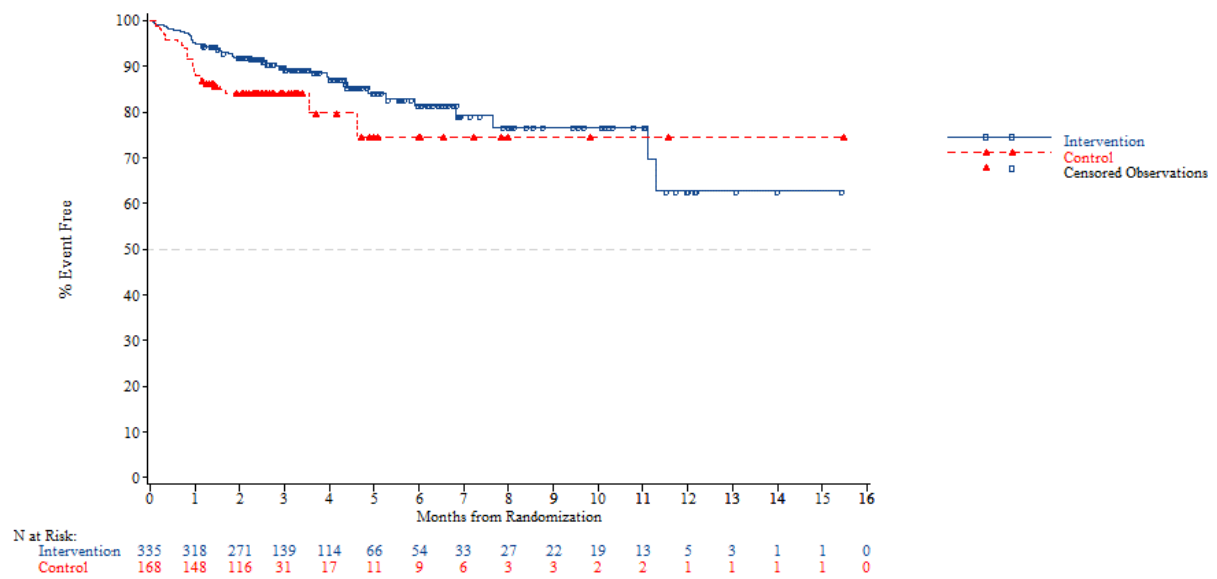


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurven zu Abbruch wegen UEs (Studie TAGS; Datenschnitt 31.03.2018)

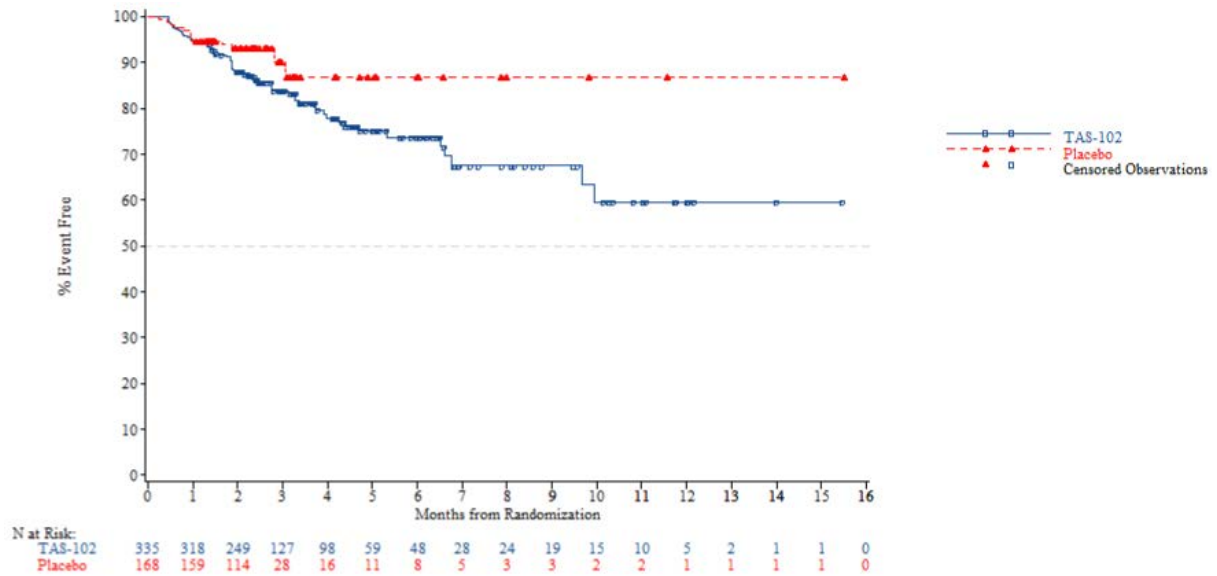


Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurven zu Anämie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]; Studie TAGS; Datenschnitt 31.03.2018)

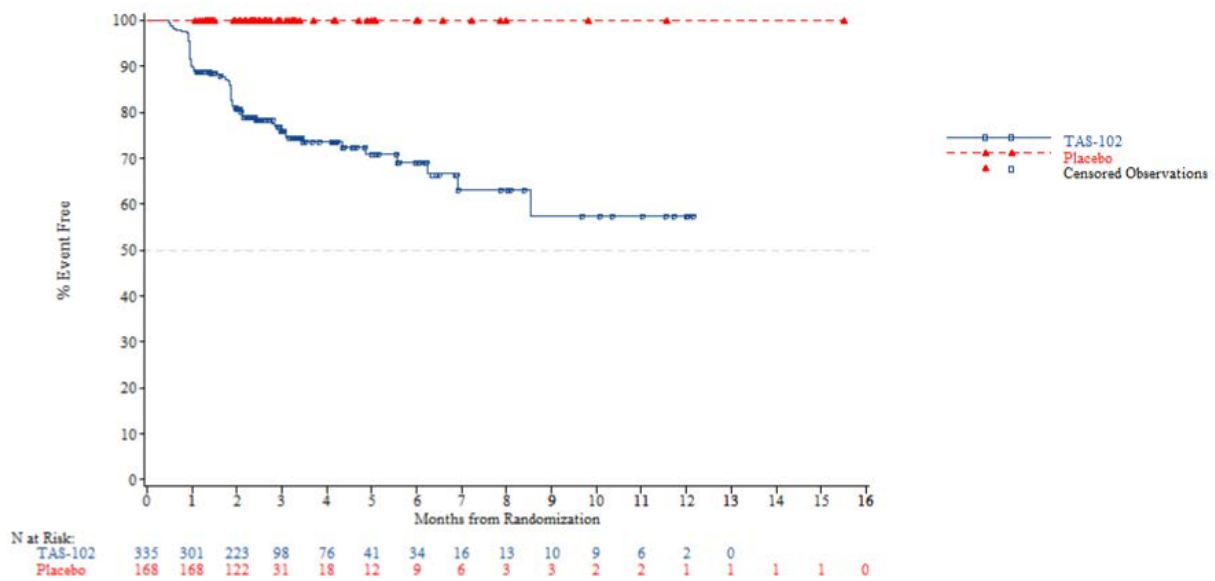


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurven zu Neutropenie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]; Studie TAGS; Datenschnitt 31.03.2018)

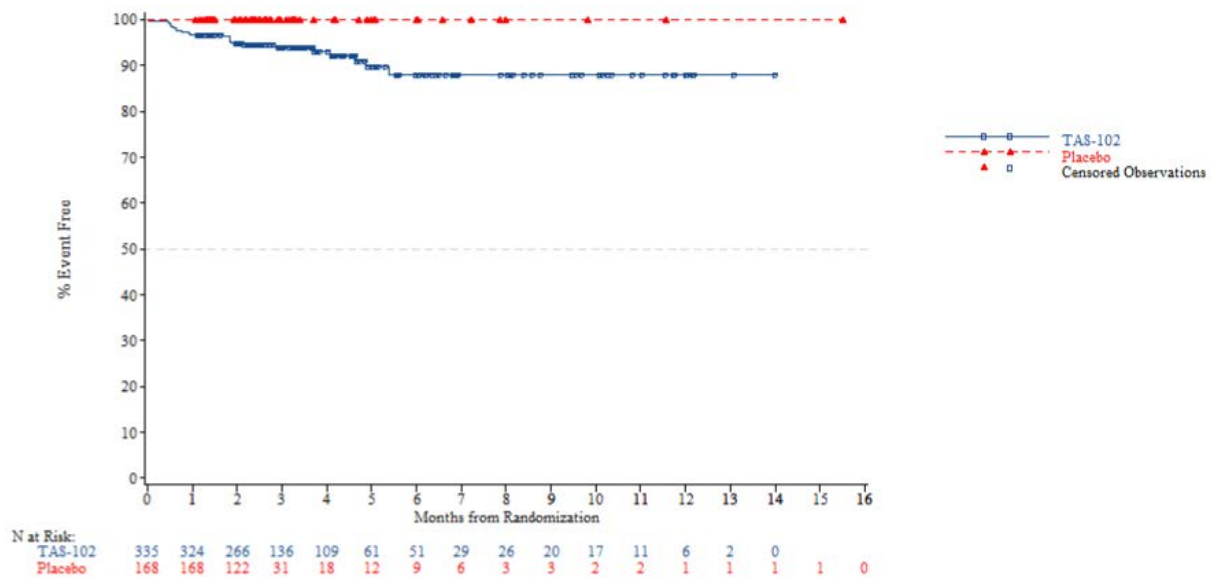


Abbildung 7: Kaplan-Meier-Kurven zu Leukopenie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]; Studie TAGS; Datenschnitt 31.03.2018)

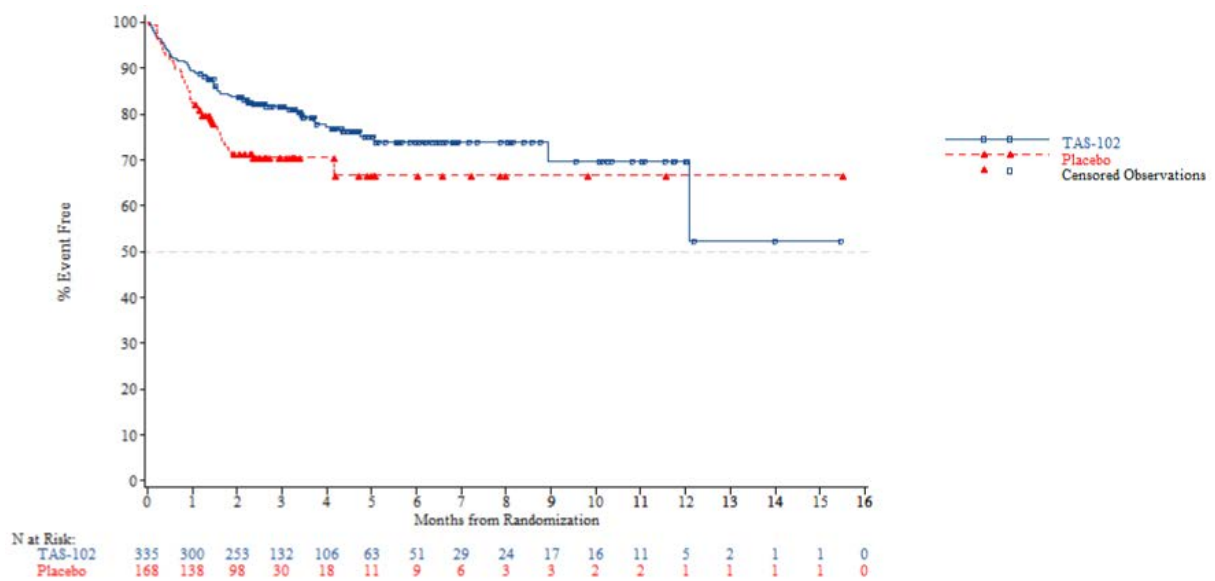


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurven zu Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]; Studie TAGS; Datenschnitt 31.03.2018)

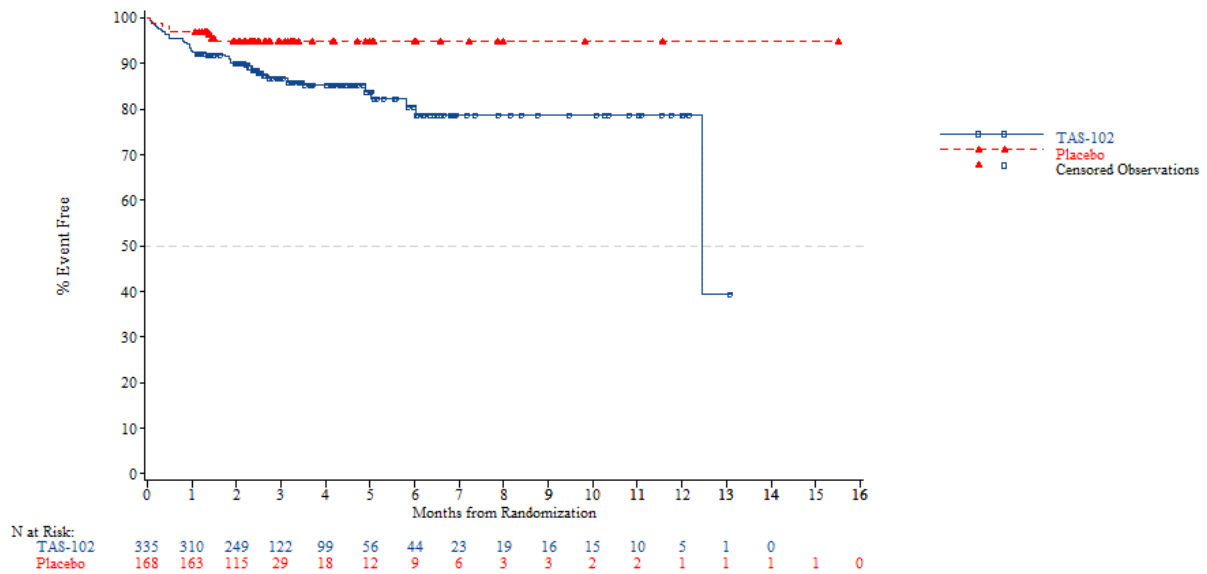


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurven zu Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes (SOC, UEs; Studie TAGS; Datenschnitt 31.03.2018)

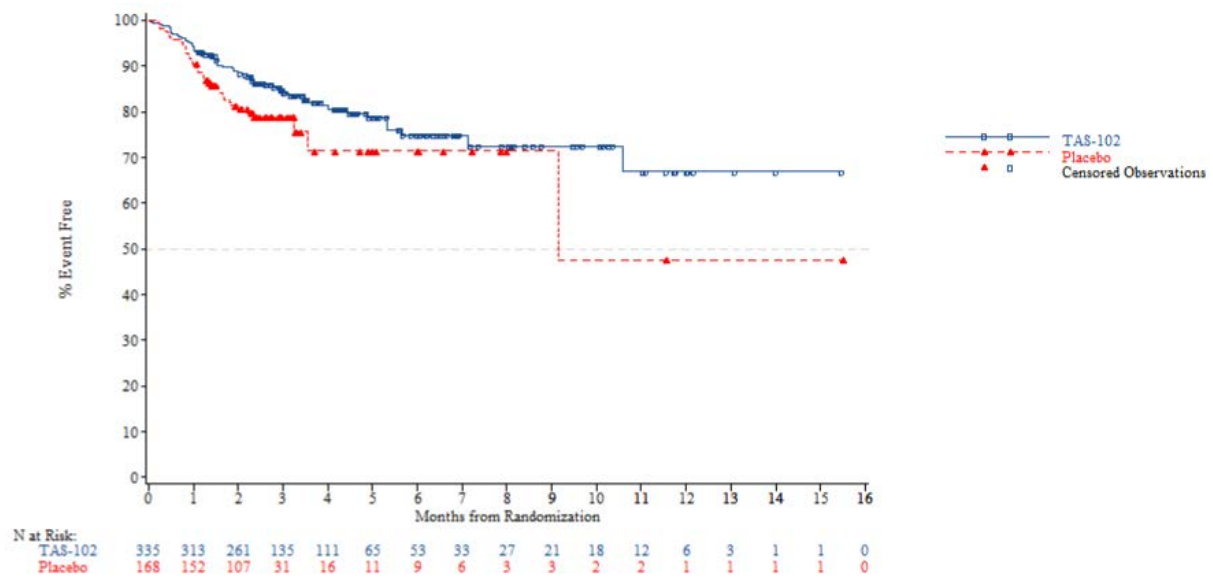


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurven zu Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UEs [CTCAE-Grad ≥ 3]; Studie TAGS; Datenschnitt 31.03.2018)

Anhang B – Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs, SUEs und schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) Ereignisse für SOCs und PTs gemäß dem Medizinischen Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten schwere UEs (z. B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

Tabelle 23: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^b	
	Trifluridin/Tipiracil + BSC N = 335	Placebo + BSC N = 168
SOC^a		
PT^a		
TAGS		
Gesamtrate UEs	326 (97,3)	157 (93,5)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	213 (63,6)	42 (25,0)
Anaemie	149 (44,5)	32 (19,0)
Neutropenie	129 (38,5)	6 (3,6)
Leukopenie	57 (17,0)	3 (1,8)
Thrombozytopenie	33 (9,9)	2 (1,2)
Lymphopenie	20 (6,0)	8 (4,8)
Herzerkrankungen	19 (5,7)	9 (5,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	244 (72,8)	113 (67,3)
Uebelkeit	124 (37,0)	53 (31,5)
Erbrechen	83 (24,8)	34 (20,2)
Diarrhoe	76 (22,7)	24 (14,3)
Abdominalschmerz	55 (16,4)	31 (18,5)
Obstipation	45 (13,4)	25 (14,9)
Schmerzen Oberbauch	22 (6,6)	15 (8,9)
Dysphagie	20 (6,0)	8 (4,8)
Aszites	19 (5,7)	16 (9,5)
Stomatitis	15 (4,5)	4 (2,4)
Bauch aufgetrieben	13 (3,9)	9 (5,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	198 (59,1)	98 (58,3)
Ermuedung	89 (26,6)	35 (20,8)
Asthenie	65 (19,4)	40 (23,8)
Fieber	25 (7,5)	8 (4,8)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	23 (6,9)	17 (10,1)
Oedem peripher	17 (5,1)	12 (7,1)
Leber- und Gallenerkrankungen	25 (7,5)	10 (6,0)
Hyperbilirubinaemie	10 (3,0)	3 (1,8)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	78 (23,3)	26 (15,5)
Untersuchungen	145 (43,3)	48 (28,6)
Neutrophilenzahl erniedrigt	51 (15,2)	1 (0,6)
Alkalische Phosphatase im Blut erhoeht	30 (9,0)	14 (8,3)
Thrombozytenzahl vermindert	28 (8,4)	6 (3,6)
Leukozytenzahl erniedrigt	23 (6,9)	0 (0)
Aspartataminotransferase erhoeht	21 (6,3)	13 (7,7)
Gewicht erniedrigt	20 (6,0)	12 (7,1)

Tabelle 23: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^b	
	Trifluridin/Tipiracil + BSC N = 335	Placebo + BSC N = 168
Bilirubin im Blut erhöht	17 (5,1)	7 (4,2)
Alaninaminotransferase erhöht	16 (4,8)	8 (4,8)
Kreatinin im Blut erhöht	10 (3,0)	6 (3,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	153 (45,7)	68 (40,5)
Appetit vermindert	115 (34,3)	52 (31,0)
Hypalbuminaemie	22 (6,6)	10 (6,0)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	49 (14,6)	21 (12,5)
Rueckenschmerzen	25 (7,5)	11 (6,5)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	16 (4,8)	6 (3,6)
Erkrankungen des Nervensystems	54 (16,1)	19 (11,3)
Geschmacksstörung	11 (3,3)	1 (0,6)
Psychiatrische Erkrankungen	28 (8,4)	19 (11,3)
Schlaflosigkeit	11 (3,3)	10 (6,0)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	18 (5,4)	10 (6,0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	71 (21,2)	33 (19,6)
Dyspnoe	24 (7,2)	17 (10,1)
Pleuraerguss	13 (3,9)	5 (3,0)
Husten	11 (3,3)	6 (3,6)
Lungenembolie	10 (3,0)	3 (1,8)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	46 (13,7)	8 (4,8)
Alopezie	12 (3,6)	1 (0,6)
Gefaesserkrankungen	21 (6,3)	5 (3,0)

a. MedDRA-Version 20.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
b. Angaben mit Erfassung von Ereignissen, die dem Progress der Grunderkrankung zugeordnet werden können
BSC: Best supportive Care; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der
Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl
ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie;
SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Tabelle 24: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^b	
	Trifluridin/Tipiracil + BSC N = 335	Placebo + BSC N = 168
TAGS		
Gesamtrate SUEs	143 (42,7)	70 (41,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	25 (7,5)	4 (2,4)
Anaemie	13 (3,9)	4 (2,4)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	55 (16,4)	31 (18,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	28 (8,4)	21 (12,5)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	21 (6,3)	15 (8,9)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	20 (6,0)	9 (5,4)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	18 (5,4)	7 (4,2)
Appetit vermindert	11 (3,3)	4 (2,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	15 (4,5)	4 (2,4)
a. MedDRA-Version 20.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen b. Angaben mit Erfassung von Ereignissen, die dem Progress der Grunderkrankung zugeordnet werden können BSC: Best supportive Care; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 25: Häufige UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3 – RCT, direkter Vergleich:
Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^b	
	Trifluridin/Tipiracil + BSC N = 335	Placebo + BSC N = 168
TAGS		
Gesamtrate UEs mit CTCAE-Grad ≥ 3	267 (79,7)	97 (57,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	137 (40,9)	16 (9,5)
Anaemie	63 (18,8)	13 (7,7)
Neutropenie	78 (23,3)	0 (0)
Leukopenie	23 (6,9)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	70 (20,9)	48 (28,6)
Uebelkeit	10 (3,0)	5 (3,0)
Erbrechen	12 (3,6)	3 (1,8)
Abdominalschmerz	14 (4,2)	15 (8,9)
Aszites	12 (3,6)	11 (6,5)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	59 (17,6)	36 (21,4)
Ermuedung	23 (6,9)	10 (6,0)
Asthenie	16 (4,8)	11 (6,5)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	22 (6,6)	15 (8,9)
Leber- und Gallenerkrankungen	14 (4,2)	6 (3,6)
Infektionen und parasitaere Erkrankungen	16 (4,8)	8 (4,8)
Untersuchungen	73 (21,8)	11 (6,5)
Neutrophilenzahl erniedrigt	38 (11,3)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernaehrungsstoerungen	40 (11,9)	22 (13,1)
Appetit vermindert	29 (8,7)	11 (6,5)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	11 (3,3)	4 (2,4)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	23 (6,9)	9 (5,4)
a. MedDRA-Version 20.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen		
b. Angaben mit Erfassung von Ereignissen, die dem Progress der Grunderkrankung zugeordnet werden können		
BSC: Best supportive Care; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events;		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl		
Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT:		
bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes		
Ereignis		

Tabelle 26: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^b	
	Trifluridin/Tipiracil + BSC N = 335	Placebo + BSC N = 168
TAGS		
Gesamtrate Abbrüche wegen UEs	43 (12,8)	28 (16,7)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	4 (1,2)	1 (0,6)
Thrombozytopenie	3 (0,9)	0 (0)
Anaemie	1 (0,3)	1 (0,6)
Neutropenie	1 (0,3)	0 (0)
Herzerkrankungen	1 (0,3)	0 (0)
Akutes Koronarsyndrom	1 (0,3)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	15 (4,5)	11 (6,5)
Dysphagie	2 (0,6)	0 (0)
Uebelkeit	2 (0,6)	2 (1,2)
Erbrechen	2 (0,6)	2 (1,2)
Diarrhoe	2 (0,6)	1 (0,6)
Schmerzen Oberbauch	2 (0,6)	0 (0)
Abdominalschmerz	1 (0,3)	1 (0,6)
Magengeschwuer mit Blutung	1 (0,3)	0 (0)
Gastrointestinalblutung	1 (0,3)	0 (0)
Ileus	1 (0,3)	0 (0)
Obstruktion des Magens	1 (0,3)	0 (0)
Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich	1 (0,3)	1 (0,6)
Bauch aufgetrieben	0 (0)	1 (0,6)
Aszites	0 (0)	2 (1,2)
Magenblutung	0 (0)	1 (0,6)
Gastrointestinale Obstruktion	0 (0)	1 (0,6)
Darmobstruktion	0 (0)	1 (0,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	8 (2,4)	10 (6,0)
Generelle Verschlechterung des physischen Gesundheitszustandes	4 (1,2)	4 (2,4)
Ermuedung	2 (0,6)	0 (0)
Progression einer Erkrankung	1 (0,3)	0 (0)
Asthenie	1 (0,3)	2 (1,2)
Unwohlsein	0 (0)	3 (1,8)
Leistung vermindert	0 (0)	1 (0,6)
Leber- und Gallenerkrankungen	2 (0,6)	1 (0,6)
Leberversagen	1 (0,3)	0 (0)
Hyperbilirubinaemie	1 (0,3)	0 (0)
Ikterus	0 (0)	1 (0,6)

Tabelle 26: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC (mehreseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^b	
	Trifluridin/Tipiracil + BSC	Placebo + BSC
	N = 335	N = 168
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (1,2)	2 (1,2)
Neutropenische Sepsis	2 (0,6)	0 (0)
Grippe	1 (0,3)	0 (0)
Sepsis	1 (0,3)	0 (0)
Atemwegsinfektion	1 (0,3)	1 (0,6)
Peritonitis bakteriell	0 (0)	1 (0,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0 (0)	1 (0,6)
Fraktur eines Brustwirbels	0 (0)	1 (0,6)
Untersuchungen	4 (1,2)	1 (0,6)
Bilirubin im Blut erhöht	2 (0,6)	0 (0)
Vitalkapazität anomal	1 (0,3)	0 (0)
Bilirubin im Blut unkonjugiert erhöht	1 (0,3)	0 (0)
Kreatinin im Blut erhöht	1 (0,3)	0 (0)
Kalium im Blut erhöht	1 (0,3)	0 (0)
Leberenzym erhöht	1 (0,3)	0 (0)
International normalised ratio erhöht	1 (0,3)	0 (0)
Bilirubin konjugiert erhöht	0 (0)	1 (0,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	5 (1,5)	5 (3,0)
Appetit vermindert	2 (0,6)	3 (1,8)
Kachexie	2 (0,6)	1 (0,6)
Hyperurikämie	1 (0,3)	0 (0)
Dehydratation	0 (0)	1 (0,6)
Gutartige, boesartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (0,3)	1 (0,6)
Metastasen im Zentralnervensystem	1 (0,3)	0 (0)
Tumorblutung	0 (0)	1 (0,6)
Harnleiterkarzinom mit Metastasen	0 (0)	1 (0,6)
Erkrankungen des Nervensystems	1 (0,3)	0 (0)
apoplektischer Insult	1 (0,3)	0 (0)
Psychiatrische Erkrankungen	1 (0,3)	0 (0)
Drogenmissbrauch	1 (0,3)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	4 (1,2)	2 (1,2)
Lungenembolie	2 (0,6)	1 (0,6)
Pleuraerguss	1 (0,3)	1 (0,6)
Pleuritis	1 (0,3)	0 (0)
Gefäßerkrankungen	1 (0,3)	0 (0)

Tabelle 26: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Trifluridin/Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC (mehrseitige Tabelle)

Studie SOC ^a PT ^a	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^b	
	Trifluridin/Tipiracil + BSC N = 335	Placebo + BSC N = 168
Lymphoedem	1 (0,3)	0 (0)

a. MedDRA-Version 20.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus MedDRA übernommen
 b. Angaben mit Erfassung von Ereignissen, die dem Progress der Grunderkrankung zugeordnet werden können
 BSC: Best supportive Care; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis

Anhang C – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version ‚frühe Nutzenbewertung‘“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2 / Ergänzende Frage	Frage 3 / Ergänzende Frage	Frage 4 / Ergänzende Frage	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Dietrich, Christoph F.	nein	ja / nein	ja / nein	ja / nein	nein	nein	ja

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte – Version „frühe Nutzenbewertung““ wurden folgende Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband angestellt, für diese selbständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig? (Zu den oben genannten Einrichtungen zählen beispielsweise auch Kliniken, Einrichtungen der Selbstverwaltung, Fachgesellschaften, Auftragsinstitute)

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten (z. B. als Gutachter, Sachverständiger, Mitglied eines Advisory Boards, Mitglied eines Data Safety Monitoring Boards (DSMB) oder Steering Committees)?

Ergänzende Frage zu Frage 2: Haben Sie das von der Nutzenbewertung betroffene Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Arzneimittels direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Ergänzende Frage zu Frage 3: Haben Sie von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen jemals im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden Produkts Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischem Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Ergänzende Frage zu Frage 4: Haben Sie persönlich abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit jemals von dem von der Nutzenbewertung betroffenen Unternehmen im Zusammenhang mit der präklinischen oder klinischen Entwicklung des zu bewertenden

Produkts finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie oder haben die von Ihnen unter Frage 1 genannten Einrichtungen innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband? (Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.)

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt oder eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer Leitlinie oder Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht eines unvoreingenommenen Betrachters als Interessenkonflikt bewertet werden können (z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen)?