

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 der Wirkstoffkombination Trifluridin/Tipiracil gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 31.03.2020 übermittelt.

Der G-BA hat den Beschluss zum Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil beim metastasierten Kolorektalkarzinom (mKRRK) bei der Erstbewertung im Jahre 2016 befristet, da keine Daten zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, keine validen Angaben zur Symptomatik der Erkrankung (Morbidity) sowie keine hinreichend aussagefähigen Daten zu Nebenwirkungen bezüglich schwerer und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse vorlagen und somit nicht mit der erforderlichen Sicherheit festgestellt werden konnte, dass Trifluridin/Tipiracil einen ausreichend wissenschaftlich belegten Zusatznutzen hat.

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU.

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 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom (mKRRK), die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder für die diese nicht geeignet sind. Diese Therapien beinhalten fluoropyrimidin-, oxaliplatin- und irinotecanbasierte Chemotherapien, Anti-vaskulärer-endothelialer-Wachstumsfaktor(VEGF)- und Anti-epidermaler-Wachstumsfaktorrezeptor(EGFR)-Substanzen.

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Trifluridin/Tipiracil

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mKRRK, die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder für die diese nicht geeignet sind. Diese Therapien beinhalten fluoropyrimidin-, oxaliplatin- und irinotecanbasierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen	BSC ^b
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, Patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. BSC: Best supportive Care; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; mKRRK: metastasiertes Kolorektalkarzinom; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor	

Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist der G-BA 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. 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 den RCTs TPU-TAS-102-301 (RECOURSE) und 10040090 (TERRA).

Der pU schließt zusätzlich die Studie IC4-95005-183-DEU (TALLISUR) ein, die er zur Erfüllung der Befristungsaufgabe des G-BA aus der Erstbewertung im Jahre 2016 durchgeführt hat. Die Studie TALLISUR ist eine in Deutschland durchgeführte nicht randomisierte Studie zum Vergleich von Trifluridin/Tipiracil + BSC mit BSC. Diese Studie wird aus folgenden Gründen nicht eingeschlossen. Die nicht randomisierte Zuweisung führte zu einem großen Ungleichgewicht in den Patientenzahlen zwischen den Studienarmen. So wurden 185 Patientinnen und Patienten im Trifluridin/Tipiracil + BSC-Arm und 9 Patientinnen und Patienten im BSC-Arm behandelt. Zusätzlich ergaben sich große Unterschiede in den Patientencharakteristika, z. B. dem mittleren Alter (67 Jahre im Trifluridin/Tipiracil + BSC-Arm vs. 78 Jahre im BSC-Arm), der medianen Dauer der Erkrankung (34 vs. 50 Monate) und dem Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG-PS); z. B. hatten 40 vs. 0 % der Patientinnen und Patienten einen ECOG-PS von 0. Aufgrund dieser Unterschiede könnte auf Basis der Ergebnisse der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität nur dann ein Zusatznutzen abgeleitet werden, wenn die beobachteten Effekte so groß wären, dass sie nicht allein auf systematischer Verzerrung beruhen können; dies ist jedoch nicht der Fall. Schließlich waren die Rücklaufquoten zu den verwendeten Instrumenten zur Erfassung der Morbidität / Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität derart gering, dass diese selbst dann nicht interpretierbar wären, wenn die oben beschriebenen verzerrenden Faktoren nicht vorgelegen hätten.

Beschreibung der Studien RECOURSE und TERRA

Die Studie RECOURSE ist eine multinationale, doppelblinde RCT zum Vergleich von Trifluridin/Tipiracil + BSC mit Placebo + BSC. Die Studie TERRA ist eine in Asien durchgeführte, doppelblinde RCT zum Vergleich von Trifluridin/Tipiracil + BSC mit Placebo + BSC. Eingeschlossen wurden jeweils Patientinnen und Patienten mit einem

vorbehandelten mKRK und einem ECOG-PS von ≤ 1 . Die Patientinnen und Patienten sollten mindestens 2 Standardtherapieregimes für das metastasierte Stadium erhalten haben. Die Standardtherapieregimes sollten die Wirkstoffe Fluoropyrimidin, Oxaliplatin und Irinotecan, einen anti-VEGF-monoklonalen Antikörper (Bevacizumab) enthalten. In der Studie RECURSE war beim Vorliegen eines Kirsten-Rat-Sarcoma-viral-oncogene-homolog(KRAS)-Wildtyps auch die Behandlung mit mindestens 1 anti-EGFR-monoklonalen Antikörper (Cetuximab oder Panitumumab) gefordert. In der Studie TERRA war diese Vorbehandlung weder Ein- noch Ausschlusskriterium.

In der Studie RECURSE wurden 800 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 2:1 randomisiert einer Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil + BSC (N = 534) oder Placebo + BSC (N = 266) zugeteilt. Stratifizierungsfaktoren waren der KRAS-Mutationsstatus (Wildtyp vs. Mutation), die Zeit seit Diagnose der ersten Metastase (< 18 Monate vs. ≥ 18 Monate) sowie die geografische Region (Asien [Japan] vs. Westen [USA, Europa und Australien]). In der Studie TERRA wurden 406 Patientinnen und Patienten im Verhältnis 2:1 randomisiert einer Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil + BSC (N = 271) oder Placebo + BSC (N = 135) zugeteilt. Stratifizierungsfaktoren waren der KRAS-Mutationsstatus (Wildtyp versus Mutation) und das Land (China, Korea und Thailand). Ein Teil der in die Studie TERRA eingeschlossenen Patientinnen und Patienten war mit einem Therapieregime vorbehandelt, das laut pU in Europa nicht zugelassen ist. Diese Patientinnen und Patienten hat der pU aus der betrachteten Population ausgeschlossen und nur die Ergebnisse der 94 Patientinnen und Patienten (n = 61 vs. 33) berücksichtigt, deren Vorbehandlung der Zulassung in Europa entsprach.

Trifluridin/Tipiracil wurde in der Studie RECURSE und für die relevante Teilpopulation der Studie TERRA zulassungskonform eingesetzt. Die Patientinnen und Patienten im Placebo + BSC-Arm bekamen zu den gleichen Zeitpunkten identisch aussehende Tabletten. Zusätzlich erhielten alle Patientinnen und Patienten eine unterstützende Begleitbehandlung (BSC), die unter anderem hämatologische Unterstützungstherapien und Antiemetika umfassen konnte. Ausgeschlossen waren jegliche medikamentösen Krebstherapien. Eine palliative Radiotherapie war in der Studie RECURSE gänzlich ausgeschlossen und in der Studie TERRA zur Schmerzlinderung von Knochenmetastasen erlaubt. Die Studienbehandlung erfolgte bis zum Eintreten von mindestens einem der folgenden Abbruchkriterien: Krankheitsprogression, inakzeptable Toxizität, Beginn einer anderen Anti-Tumor-Behandlung oder Rücknahme der Einwilligungserklärung.

Primärer Endpunkt war jeweils das Gesamtüberleben. Darüber hinaus wurden patientenrelevante Endpunkte zu Nebenwirkungen erhoben. In beiden Studien wurden weder patientenrelevante Endpunkte zur Morbidität noch die gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben.

In beiden Studien liegen Ergebnisse zu 2 Datenschnitten vor. In der Studie RECURSE war der 1. Datenschnitt für den Zeitpunkt des 571. Todesfalls geplant. Der 2. Datenschnitt erfolgte am 08.10.2014 zur Übermittlung von Ergebnissen zum Gesamtüberleben an die

Zulassungsbehörden. In der Studie TERRA war der 1. Datenschnitt für den Zeitpunkt des 288. Todesfalls geplant; dieser trat am 22.12.2015 ein. Nach diesem Datum wurde die Erhebung der Daten zu Nebenwirkungen eingestellt; die Datenerhebung für das Gesamtüberleben endete am 16.02.2016 (2. Datenschnitt), wobei unklar ist, nach welchen Kriterien der 2. Datenschnitt durchgeführt wurde. Für die Studie RECURSE werden die Ergebnisse des 2. Datenschnitts für alle Endpunkte herangezogen. Für die Studie TERRA werden die Ergebnisse des 1. Datenschnitts für die Endpunkte der Nebenwirkungen und die Ergebnisse des 2. Datenschnitts für die Ergebnisse des Gesamtüberlebens herangezogen.

Beide Studien sind abgeschlossen.

Die beiden Studien können aufgrund ihrer Ähnlichkeit metaanalytisch zusammengefasst werden.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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.

Wie oben erwähnt, waren während der randomisierten Studienphase der Studien RECURSE und TERRA jegliche medikamentösen Krebstherapien ausgeschlossen. Palliative Radiotherapie war in der Studie RECURSE gänzlich und in der Studie TERRA außer zur Schmerzlinderung von Knochenmetastasen ausgeschlossen. Dieser Ausschluss steht im Widerspruch zur Leitlinie zur Palliativmedizin, die bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung hervorhebt, dass die Kontrolle und Linderung von belastenden Symptomen zentraler Bestandteil palliativmedizinischen Handelns ist. Dabei können symptomorientierte Maßnahmen allein oder gleichzeitig mit tumorbezogenen oder ursächlichen Therapien durchgeführt werden. Ein Entweder-oder ist laut Leitlinie nicht zielführend, weshalb eine Abwägung tumorspezifischer Maßnahmen (z. B. Strahlentherapie, operative Verfahren, medikamentöse Tumortherapien) mit dem primären oder alleinigen Therapieziel der Symptomlinderung erfolgen sollte.

Aus diesen Angaben lässt sich für das vorliegende Anwendungsgebiet ableiten, dass das Verbot von Chemo- und Radiotherapie eine Einschränkung der palliativen Therapie bedeutet. Somit war die BSC in den Studien RECURSE und TERRA nicht adäquat umgesetzt, und es lag potenziell eine Unterbehandlung vor.

Folgetherapien

In beiden Studien haben die Patientinnen und Patienten nach dem Ende der randomisierten Studienbehandlung Folgetherapien erhalten, die nicht als Begleitbehandlung gegeben werden durften. Der Anteil der Patientinnen und Patienten mit Folgetherapien betrug etwa 40 % in der Studie RECURSE und ist für die relevante Teilpopulation der Studie TERRA unbekannt. Daraus ergibt sich, dass nach dem Ende der randomisierten Studienmedikation ein weiterer

Behandlungsbedarf bestand und dass die Gabe zusätzlicher Therapieoptionen möglicherweise schon während der randomisierten Studienbehandlung angezeigt gewesen wäre.

Verzerrungspotenzial und Aussagesicherheit der Ergebnisse

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für beide Studien als niedrig bewertet.

Das Verzerrungspotenzial für das Gesamtüberleben wird in der Studie RECURSE als niedrig und in der Studie TERRA als hoch eingeschätzt.

Das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte der Nebenwirkungen wird mit Ausnahme des Endpunkts Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs) in beiden Studien als hoch eingeschätzt. Grund für das hohe Verzerrungspotenzial sind unvollständige Beobachtungen aus potenziell informativen Gründen.

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs ist die Ergebnissicherheit in beiden Studien trotz eines niedrigen Verzerrungspotenzials eingeschränkt.

Die Ergebnissicherheit des Endpunkts Myelosuppression und ihrer Manifestation Neutropenie ist trotz des hohen Verzerrungspotenzials in beiden Studien nicht eingeschränkt, da der beobachtete Effekt sehr groß ist, und es für den Kontrollarm sehr unwahrscheinlich ist, dass eine relevante Anzahl Ereignisse wegen Zensierung unbeobachtet blieb.

Die Ergebnissicherheit für den Endpunkt gastrointestinale Toxizität (Systemorganklasse [SOC], UEs) ist in der Studie RECURSE aufgrund der hohen Zahl früh auftretender Ereignisse und des deutlichen Unterschieds zwischen den Behandlungsarmen trotz des hohen Verzerrungspotenzials nicht eingeschränkt.

Für das Gesamtüberleben ist die Aussagesicherheit eingeschränkt, da die entscheidende Subgruppenanalyse (Anzahl vorangegangener Therapieregimes 2 vs. ≥ 3) nur für die Studie RECURSE vorliegt. Damit liegt für die interessierende Subgruppe keine für eine hohe Aussagesicherheit notwendige Bestätigung (Replikation) durch eine weitere Studie vor.

Zusätzlich führen die Einschränkungen bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für alle Endpunkte zu einer Verringerung der Aussagesicherheit.

Für die Studie TERRA kommt als weiterer Unsicherheitsfaktor hinzu, dass die Bildung der vom pU berücksichtigten Teilpopulation nicht ausreichend beschrieben ist.

Damit können auf Basis der verfügbaren Daten maximal Hinweise beispielsweise für einen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zum Vorteil von Trifluridin/Tipiracil + BSC im

Vergleich zu Placebo + BSC. Darüber hinaus zeigt sich auf Basis der Studie RECURSE eine Effektmodifikation durch die Anzahl vorangegangener Therapieregimes (2 vs. ≥ 3). Aus der Subgruppenanalyse ergibt sich für die Patientinnen und Patienten mit 2 vorangegangenen Therapieregimes kein Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu BSC. Für die Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit ≥ 3 vorangegangenen Therapieregimes ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu BSC.

Morbidität

In den Studien RECURSE und TERRA wurden keine patientenrelevanten Endpunkte zur Morbidität erhoben. Die Daten aus der Studie TALLISUR sind nicht interpretierbar. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu BSC, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In den Studien RECURSE und TERRA wurden die gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht erhoben. Die Daten aus der Studie TALLISUR sind nicht interpretierbar. 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. 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 in der Metaanalyse 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.

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

Für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Trifluridin/Tipiracil + BSC. Daraus ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu BSC.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs zeigt sich in der Metaanalyse ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Trifluridin/Tipiracil + BSC. Es liegt jedoch eine

Effektmodifikation durch das Alter beim Studieneinschluss (< 65 Jahre vs. \geq 65 Jahre) vor. Zur Ableitung des Zusatznutzens werden die Ergebnisse aus der Subgruppenanalyse herangezogen. Daraus ergibt sich für die Patientinnen und Patienten im Alter von < 65 Jahren 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. Für Patientinnen und Patienten im Alter von \geq 65 Jahren ergibt sich ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu BSC.

Myelosuppression

Die Nebenwirkung Myelosuppression wurde in der vorliegenden Datensituation als schwere UEs (CTCAE-Grad \geq 3) der SOC Erkrankungen des Bluts und des Lymphsystems operationalisiert und dabei die bevorzugten Begriffe (PTs) Anämie, febrile Neutropenie, Leukopenie und Neutropenie als häufige Manifestationen der Myelosuppression betrachtet.

Auf der Ebene der SOC Erkrankungen des Bluts und des Lymphsystems zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Trifluridin/Tipiracil + BSC. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu BSC. Der höhere Schaden zeigt sich auch in den 4 Manifestationen der Myelosuppression, zum Teil aber in geringerer Aussagesicherheit.

Für den PT Anämie zeigt sich eine Effektmodifikation durch das Alter (< 65 Jahre vs. \geq 65 Jahre). Zur Ableitung des Zusatznutzens werden jeweils die Ergebnisse der Subgruppenanalyse herangezogen. Daraus ergibt sich für die Patientinnen und Patienten im Alter von \geq 65 Jahren ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden. Für die Patientinnen und Patienten im Alter von < 65 Jahren hingegen ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu BSC. Damit ist ein höherer oder geringerer Schaden für die Patientinnen und Patienten im Alter von < 65 Jahren für den PT Anämie nicht belegt.

Gastrointestinale Toxizität

Die Nebenwirkung gastrointestinale Toxizität wurde in der vorliegenden Datensituation als UEs der SOC gastrointestinale Erkrankungen operationalisiert und dabei die PTs Diarrhö, Übelkeit und Erbrechen als häufige Manifestationen der gastrointestinalen Toxizität betrachtet.

Für die SOC gastrointestinale Erkrankungen zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zum Nachteil von Trifluridin/Tipiracil + BSC. Daraus ergibt sich ein Hinweis auf einen höheren Schaden von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu BSC. Der höhere Schaden zeigt sich auch in den 3 Manifestationen der gastrointestinalen Toxizität.

Weitere spezifische UEs

Psychiatrische Erkrankungen (SOC, UEs)

Für den Endpunkt psychiatrische Erkrankungen (SOC, UEs) liegen Ergebnisse in der Studie RECOURSE aber nicht in der Studie TERRA vor. Daher wird der Zusatznutzen allein auf Basis der Studie RECOURSE abgeleitet.

In der Studie RECOURSE zeigt sich für den Endpunkt psychiatrische Erkrankungen (SOC, UEs) 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.

Hypertonie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad \geq 3])

Für den Endpunkt Hypertonie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad \geq 3]) liegen Ergebnisse in der Studie RECOURSE aber nicht in der Studie TERRA vor. Daher wird der Zusatznutzen allein auf Basis der Studie RECOURSE abgeleitet.

In der Studie RECOURSE zeigt sich für den Endpunkt Hypertonie (PT, schwere UEs [CTCAE-Grad \geq 3]) 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.

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, die mit Ausnahme der Endpunkte Myelosuppression und seiner Manifestation Neutropenie sowie gastrointestinale Toxizität (jeweils Hinweis) die Wahrscheinlichkeit eines Anhaltspunkts haben.

Da die Ergebnisse für den einzigen Nutzenendpunkt auf der positiven Seite eine relevante Effektmodifikation durch die Anzahl vorangegangener Therapieregimes zeigen, werden für die

Patientinnen und Patienten mit 2 vorangegangenen Therapieregimes und für Patientinnen und Patienten mit mindestens 3 vorangegangenen Therapieregimes getrennte Aussagen gemacht.

Patientinnen und Patienten mit 2 vorangegangenen Therapieregimes

Für die Patientinnen und Patienten mit 2 vorangegangenen Therapieregimes liegt für das Gesamtüberleben kein Zusatznutzen vor. Daher beschränken sich die positiven und negativen Effekte auf die Endpunkte der Nebenwirkungen.

Bei den Endpunkten der Kategorie schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen ergibt sich auf der positiven Seite jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden durch SUEs und das spezifische UE Hypertonie jeweils beträchtlichen Ausmaßes. Zudem ergibt sich bei den Endpunkten der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen jeweils ein Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden beträchtlichen Ausmaßes beim Endpunkt psychiatrische Erkrankungen sowie für Patientinnen und Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren beim Endpunkt Abbruch wegen UEs.

Demgegenüber steht auf der negativen Seite ein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden für den Endpunkt schwere UEs (CTCAE-Grad ≥ 3) beträchtlichen Ausmaßes. Darin enthalten ist die Ausprägung Myelosuppression mit einem Hinweis auf einen höheren Schaden erheblichen Ausmaßes. Zusätzlich zeigt sich in der Endpunktkategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Nebenwirkungen ein Hinweis auf einen höheren Schaden mit dem Ausmaß beträchtlich für den Endpunkt gastrointestinale Toxizität.

In der Zusammenschau überwiegen die negativen Effekte nicht nur qualitativ durch die Art der aufgetretenen Ereignisse (z. B. Erbrechen und Durchfall im Vergleich zu Schlafstörungen), sondern auch quantitativ durch die deutlich höhere Anzahl von betroffenen Patientinnen und Patienten.

Zusammenfassend wird für Patientinnen und Patienten mit mKRK, die mit 2 vorangegangenen Therapieregimes behandelt worden sind, ein Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC abgeleitet.

Patientinnen und Patienten mit mindestens 3 vorangegangenen Therapieregimes

Für die Patientinnen und Patienten mit mindestens 3 vorangegangenen Therapieregimes liegt auf der positiven Seite für das Gesamtüberleben ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen erheblichen Ausmaßes vor. Dazu kommen die gleichen positiven und negativen Effekte durch die Endpunkte der Nebenwirkungen wie für Patientinnen und Patienten mit 2 vorangegangenen Therapieregimes.

In der Gesamtschau des Zusatznutzens für das Gesamtüberleben und dem höheren Schaden für die Endpunkte der Nebenwirkungen ergibt sich ein Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil + BSC im Vergleich zu BSC. Da jedoch weiterhin keine Ergebnisse zu patientenrelevanten

Endpunkten der Morbidität oder zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität vorliegen, bleibt unklar, ob und ggf. inwieweit der Vorteil durch das Gesamtüberleben in der vorliegenden palliativen Zielsetzung der Behandlung durch Nachteile in diesen Endpunkten eingeschränkt wird.

Insgesamt wird für Patientinnen und Patienten mit mKRK, die mit mindestens 3 vorangegangenen Therapieregimes behandelt worden sind, ein Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen von Trifluridin/Tipiracil + BSC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC abgeleitet.

Zusammenfassung

Zusammenfassend gibt es für Patientinnen und Patienten mit mKRK mit 2 vorangegangenen Therapieregimes einen Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen und für Patientinnen und Patienten mit mKRK mit mindesten 3 vorangegangenen Therapieregimes einen Anhaltspunkt für einen geringen 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	Subgruppe	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit mKRK, die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder für die diese nicht geeignet sind. Diese Therapien beinhalten fluoropyrimidin-, oxaliplatin- und irinotecanbasierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen	BSC ^b	2 vorangegangene Therapieregimes	Anhaltspunkt für einen geringeren Nutzen ^c
		≥ 3 vorangegangene Therapieregimes	Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen ^c
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, Patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. c. In die Studien RECURSE und TERRA wurden nur Patientinnen und Patienten mit 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. BSC: Best supportive Care; ECOG-PS: Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status; EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; mKRK: metastasiertes Kolorektalkarzinom; VEGF: vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor			

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