

Gemeinsamer Bundesausschuss

Wegelystr. 8
10623 Berlin

6. Dezember 2016

Gemeinsame Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Trifluridin / Tipiracil

veröffentlicht am 15. November 2016

Vorgangsnummer 2016-08-15-D-252

IQWiG Bericht Nr. 461

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Progressionsfreie Überlebenszeit und Remissionsrate
 4. 3. 2. 3. Lebensqualität
 4. 3. 2. 4. Nebenwirkungen
 4. 4. Bericht des IQWiG
 5. Ausmaß des Zusatznutzens
 6. Literatur

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Trifluridin/Tipiracil (Synonym: TAS-102, Handelsname: Lonsurf®) ist ein weiteres Verfahren zu einem neuen Arzneimittel bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom in weit vorgeschrittener Therapie, formal ab der Drittlinie, d. h. nach Vorbehandlung mit allen verfügbaren Therapieoptionen. Der G-BA hat Best Supportive Care als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt und das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer (pU) und IQWiG kommen zu unterschiedlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer	IQWiG
------	---------------------------------	-------

ZVT	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit	weitere Subgruppen	Zusatznutzen	Ergebnis-sicherheit
Best Supportive Care	beträchtlich	Beleg	KRAS –Wildtyp	gering	Anhaltspunkt
			KRAS-Mutation	nicht belegt	

Unsere Anmerkungen sind:

- Die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie „Best Supportive Care“ entspricht dem Stand des Wissens und stimmt mit dem Kontrollarm der Zulassungsstudie überein.
- Basis des Dossiers ist RECOURSE, eine multizentrische, internationale, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie mit einer 2:1 Randomisierung. Eine zweite randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-II-Studie J003 wurde ausschließlich in Japan durchgeführt.
- Trifluridin/Tipiracil führt in RECOURSE zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit (Hazard Ratio 0,68; mediane Differenz 1,8 Monate; primärer Studienpunkt) und der progressionsfreien Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,48; mediane Differenz 0,3 Monate). Dieser Effekt beruht überwiegend auf einer Erhöhung der Rate von Patienten mit Stabilisierung der Erkrankung. Die Remissionsrate ist niedrig. Die Ergebnisse von J003 sind weitgehend mit denen von RECOURSE identisch.
- Die Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustandes mit ECOG ≥ 2 wurde durch Trifluridin/Tipiracil signifikant verlängert. Eine umfassende Analyse der Lebensqualität (Patient-reported Outcome) fehlt im Dossier.
- Schwere Nebenwirkungen im CTCAE-Grad 3/4 betreffen vor allem Laborparameter.
- Der vom IQWiG aufgrund von RECOURSE vorgeschlagenen Subgruppenbildung nach dem KRAS-Mutationsstatus fehlt eine biologische Rationale. In J003 wurde ein gegenläufiger Effekt beobachtet. Die zugrundeliegende, molekularbiologische Methodik entspricht nicht dem aktuellen Stand in Deutschland.

Trifluridin/Tipiracil ist ein neues chemotherapeutisches Medikament für Patienten mit vorbehandeltem, metastasiertem, kolorektalem Karzinom. Als weiteres Element der Sequenztherapie trägt es zur Verlängerung der Überlebenszeit bei.

2. Einleitung

Das kolorektale Karzinom ist bei Frauen der zweit- und bei Männern der dritthäufigste maligne Tumor in den deutschsprachigen Ländern [1]. Das mittlere Erkrankungsalter liegt zwischen 70-75 Jahren. Personen mit genetischer Belastung können schon im frühen Erwachsenenalter erkranken. Die Prognose von Patienten mit Kolonkarzinom ist abhängig vom Krankheitsstadium bei Erstdiagnose und weiteren biologischen Risikofaktoren. Die Therapie orientiert sich an den Stadien.

Für die Mehrzahl von Patienten im Stadium IV hat die Therapie einen palliativen Anspruch mit Linderung von Symptomen und Verlängerung der Überlebenszeit. Für die medikamentöse Therapie stehen sehr unterschiedliche Substanzen aus dem Bereich der Zytostatika, der monoklonalen Antikörper und der sonstigen, zielgezielten Therapie zur Verfügung. Die Ermittlung der optimalen Kombinationen und Sequenzen ist Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion und in aktuellen Leitlinien abgebildet [2, 3, 4].

Die Fortschritte in der Diagnostik und Therapie des kolorektalen Karzinoms haben in den vergangenen 10 Jahren zu einer kontinuierlichen Abnahme der Sterblichkeit geführt.

3. Stand des Wissens

Die Auswahl der Therapiestrategie und der dafür günstigsten Medikamentenkombination für Patienten, bei denen im Stadium IV keine kurative Therapieoption besteht, werden durch zahlreiche Faktoren bestimmt [2, 3, 4]. Entscheidend sind

- mit dem Patienten festgelegte Behandlungsziele
- bisheriger Verlauf der Erkrankung und Ausmaß der Metastasierung
- molekularbiologische Charakteristika, z. B. RAS Mutationsstatus
- vorherige Therapie, z. B. präoperative oder adjuvante Chemotherapie
- therapiebedingte Faktoren, d. h. Toxizität, Lebensqualität
- erkrankungsunabhängige Faktoren, wie das biologische Alter und Komorbidität

Nach Vortherapie mit allen etablierten Chemotherapien und zielgerichteten Therapien wurden bisher Regorafenib [5], Trifluridin/Tipiracil [6, 7] und Nintedanib [8] in Placebo-kontrollierten Studien untersucht.

Trifluridin/Tipiracil ist ein chemotherapeutischer Wirkstoff. Es wird als Thymidin-Analogon in die DNS eingebaut und führt zu Doppelstrangbrüchen. Trifluridin ist in einem festen molekularen Verhältnis mit Tipiracil kombiniert. Tipiracil hemmt die Thymidinphosphorylase und verbessert damit die Bioverfügbarkeit der Wirksubstanz Trifluridin durch Hemmung des Abbaus.

Die Wirksamkeit von Trifluridin/Tipiracil beim metastasierten kolorektalen Karzinom wurde im Rahmen von zwei randomisierten Studien getestet, RECURSE und J003. J003 war in Japan durchgeführt und bereits 2012 publiziert worden [6]. Für die Nutzenbewertung ist vor allem RECURSE relevant, eine internationale, multizentrische Phase III-Studie [7]. Aufgenommen in die Studie wurden Patienten nach Behandlung mit mindestens 2 Standardtherapien sowie Progress während oder innerhalb von 3 Monaten nach der letzten Standardtherapie bzw. Kontraindikationen gegen die erneute Chemotherapie. RECURSE war Basis der europäischen Zulassung. Daten zu neuen Substanzen bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom ab der Drittlinientherapie sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Therapie mit Trifluridin/Tipiracil bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom und Progress während oder innerhalb von 3 Monaten nach der letzten Standardtherapie

Erstautor / Jahr	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	RR ²	PFÜ ³ (HR ⁴)	ÜLZ ⁵ (HR ⁴)
Grothey [5] CORRECT	Best Supportive Care	Regorafenib	760	0,4 ⁶ vs 1,0 n. s. ⁸	1,7 vs 1,9 0,49 ⁷ p < 0,0001	5,0 vs 6,4 0,77 p = 0,0052
Yoshino [6] J003	Placebo	Trifluridin / Tipiracil	169	0,0 vs 0,9	1,0 vs 2,0 0,41	6,6 vs 9,0 0,66

				n. s.	p < 0,0001	p = 0,0011
Mayer [7] RECOURSE	Placebo	Trifluridin / Tipiracil	800	0,4 vs 1,6 n. s.	1,7 vs 2,0 0,48 p < 0,001	5,3 vs 7,1 0,68 p < 0,001
Van Cutsem [8] LUME-colon-1	Placebo	Nintedanib	768	11 vs 26 ⁹ p < 0,0001	1,4 vs 1,5 0,58 p < 0,0001	6,05 vs 6,44 1,01 n. s.

¹ N - Anzahl Patienten; ² RR - Remissionsrate in %; ³ PFÜ - progressionsfreie Überlebenszeit, in Monaten; ⁴ HR - Hazard Ratio; ⁵ ÜLZ - Gesamtüberlebenszeit, in Monaten; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio für Neue Therapie; ⁸ n. s. – nicht signifikant; ⁹ Krankheitskontrollrate in %;

4. Dossier und Bewertung von Trifluridin/Tipiracil

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Der G-BA hat Best Supportive Care als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das entspricht dem Stand des Wissens zu Beginn der Zulassungsstudie. Eine fachliche, in Deutschland zurzeit vom Markt genommene Alternative ist Regorafenib.

4. 2. Studien

Das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers enthält die Daten der RECOURSE- und der J003-Studie, siehe Kapitel 3. Primärer Endpunkt der Studien war das Gesamtüberleben. In beiden Studien wurden Patienten in einem Verhältnis von 2:1 zwischen Trifluridin/Tipiracil bzw. Placebo randomisiert. Switching (Crossover) war erst nach der finalen Analyse des primären Endpunktes erlaubt. In RECOURSE lag die Rate der Patienten mit onkologischer Postprogressionstherapie in beiden Studienarmen bei über 40%. Eine differenzierte Auflistung der Postprogressionstherapie fehlt im Dossier.

J0003 wurde vom IQWiG von der weiteren Analyse ausgeschlossen, da 18-22% der Patienten keine Vorbehandlung mit Bevacizumab erhalten hatten die Therapie bei Neutrophilen von 1.0 statt 0.5 Gpt/l unterbrochen wurde. Die Ergebnisse von J003 wurden 2012 in einem Peer-Review-Journal publiziert [6]. Die Rekrutierung von RECOURSE startete im Juli 2012. Die Studie wurde ebenfalls in einem Peer-Review-Journal publiziert [7].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Mortalität

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein sinnvoller Endpunkt bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom nach intensiver Vortherapie und mit begrenzter Lebenserwartung. In der RECOURSE-Studie wurde die Gesamtüberlebenszeit statistisch signifikant verbessert mit einem Hazard Ratio von 0,68 und einem Median von 1,8 Monaten (p<0,001). Besonders erwähnenswert und Patienten-relevant ist die Tatsache, dass das Gesamtüberleben nach 6 Monaten im Vergleich zu Placebo um 32% (58% vs 44%) und nach einem Jahr um 50% (27% vs. 18%) verbessert werden konnte.

Die Hypothese aus der J003-Studie wurde in RECOURSE bestätigt.

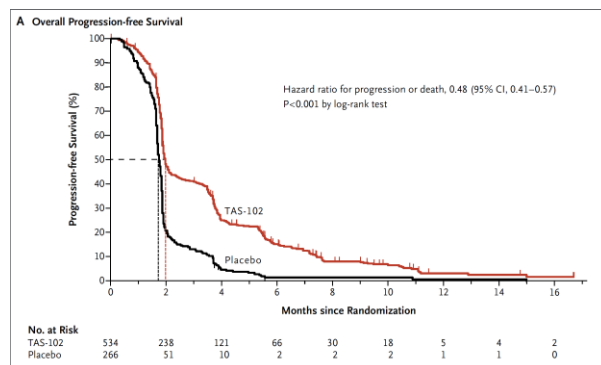
4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Progressionsfreie Überlebenszeit und Remissionsrate

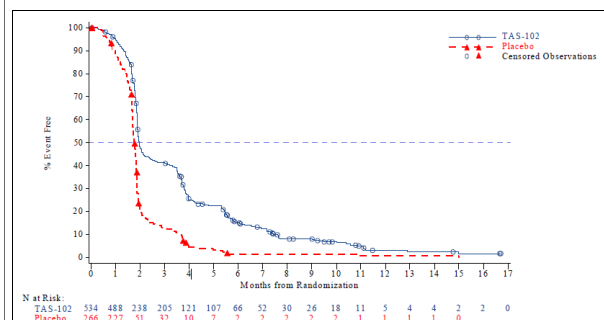
In der RECURSE-Studie wurde die progressionsfreie Überlebenszeit im Median um 0,3 Monate verlängert, der Hazard Ratio war mit 0,48 statistisch hoch signifikant ($p < 0,001$) verbessert. Abbildung 1 zeigt, dass sich ein deutlicher Vorteil zugunsten von Trifluridin/Tipiracil erst nach 2 Monaten zeigt.

Abbildung 1: Progressionsfreies Überleben für Trifluridin/Tipiracil versus Placebo

RECURSE



J003



Der Verlauf der Kaplan-Meier-Analyse des progressionsfreien Überlebens in J003 ist fast deckungsgleich mit der RECURSE-Studie.

Die Remissionsraten sind niedrig und liegen im Trifluridin/Tipiracil-Arm von RECURSE bei 1,6%, in J003 bei 0,9%.

4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-reported Outcome

Die Lebensqualität wurde in RECURSE nicht per Fragebogen erfasst. Es wurden jedoch Daten bis zur Zeit der Verschlechterung des Allgemeinzustandes erhoben. Die Zeit bis zu einem PS ≥ 2 war im Trifluridin/Tipiracil-Arm signifikant verlängert.

4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen

Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die bei mehr als 5% der mit Trifluridin/Tipiracil behandelten Patienten und signifikant häufiger im Therapie- als im Placebo-Arm auftraten, waren in RECURSE: Neutropenie (38%), Anämie (18%), Bilirubin-Anstieg (9%) und Alkalische-Phosphatase-Anstieg (8%).

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich. In Heterogenitäts- und Interaktionstests wurden der KRAS-Mutationsstatus und das Alter als mögliche Effektmodifikatoren identifiziert. Der KRAS-Mutationsstatus hat Einfluss auf den Vorschlag des IQWiG zur Nutzenbewertung.

Der RAS-Mutationsstatus ist prognostisch relevant. Patienten mit definierten RAS-Mutation haben eine ungünstige Prognose im Vergleich zu Patienten mit RAS-Wildtyp. In dieser Gruppe ist eine - auch geringere - Verbesserung der Überlebenszeit von Gewinn für die Patienten.

Besondere Bedeutung hat die Bestimmung des RAS-Mutationsstatus im Kontext einer Anti-EGFR-Antikörpertherapie als prädiktiver Faktor, da nur Patienten mit RAS-Wildtyp von der

Kombinationstherapie mit Cetuximab oder Panitumumab profitieren können. Biologische Rationale ist die Notwendigkeit eines intakten EGFR-Signalübertragungswegs als Voraussetzung für die Wirksamkeit von Anti-EGFR-Antikörpern. Eine solche Rationale ist für die Wirksamkeit von Trifluridin/Tipiracil als chemotherapeutische Substanz nicht vor.

Dies wird auch dadurch unterstützt, dass sich in der J003-Studie ein gegenteiliger Effekt für KRAS fand. Abbildung 2 die Ergebnisse [6].

Abbildung 2: Einfluss des KRAS-Status auf die Überlebenszeit in J003 [6]

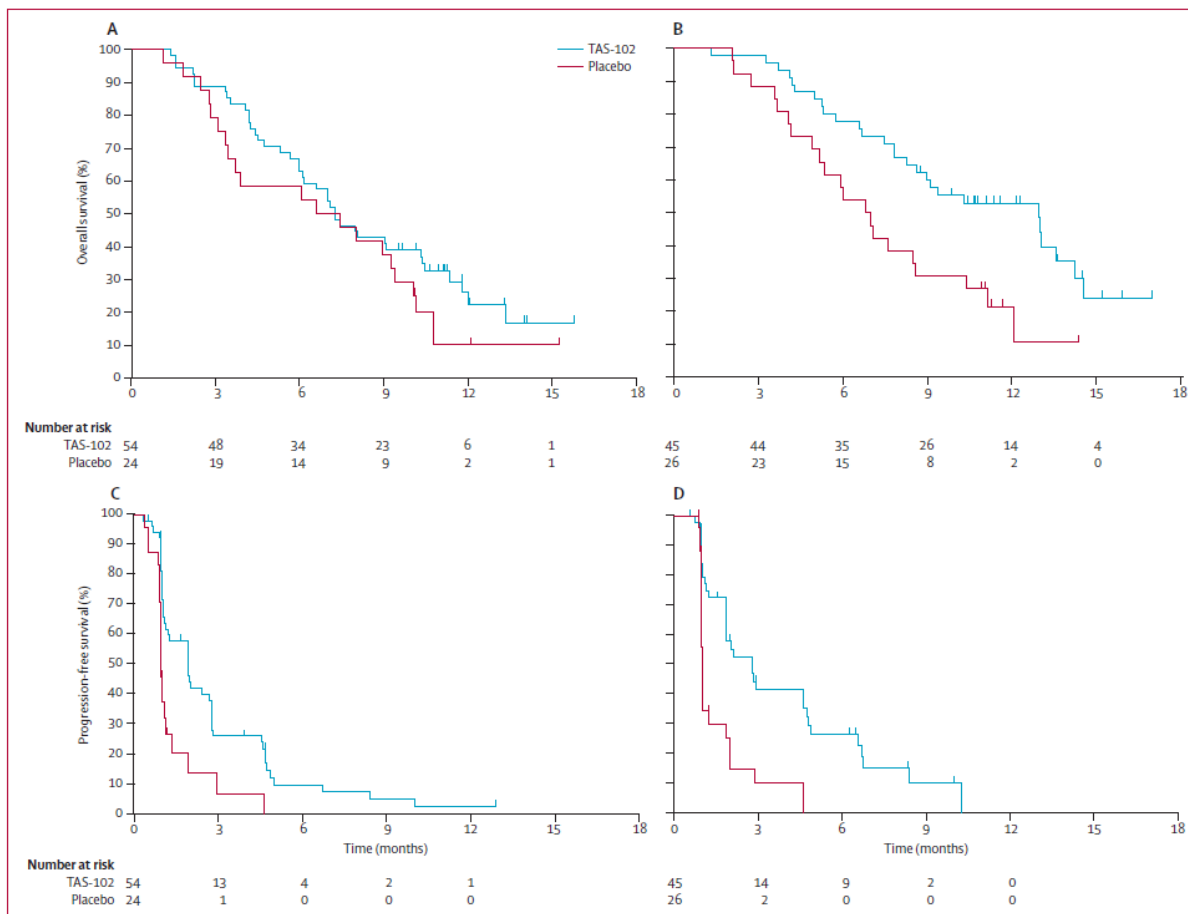


Figure 4: Kaplan-Meier curves of overall survival and progression-free survival in patients with wild-type and mutant KRAS
(A) Overall survival of patients with wild-type KRAS. (B) Overall survival of patients with mutant KRAS. (C) Progression-free survival of patients with wild-type KRAS, as assessed by independent review committee. (D) Progression-free survival of patients with mutant KRAS, as assessed by independent review committee.

Der heutige Umfang einer RAS-Mutationsbestimmung geht über die KRAS-Analyse hinaus. Auch NRAS-Mutationen sind für den Einsatz von Anti-EGFR-Antikörpern prädiktiv und gehören zur Routineanalyse vor Beginn einer systemischen Therapie bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom.

Die Kriterien für die vom IQWiG aufgrund von RECOURSE vorgeschlagene Subgruppenbildung entsprechen nicht dem aktuellen Stand der molekularbiologischen RAS-Mutationsdiagnostik in Deutschland.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Trifluridin/Tipiracil ist eine zusätzliche Therapieoption bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, die bei Progress nach oder während der Standardtherapie weiterhin in gutem Allgemeinzustand sind. Die Behandlung führt zu einer signifikanten, allerdings nur kurzen Verlängerung der mittleren Lebenserwartung mit einem Median von 1,8 Monaten. Wie in ähnlichen Behandlungssituationen bei anderen, fortgeschrittenen Tumorleiden wird die Entscheidung für den Einsatz von Trifluridin/Tipiracil vom Patienten und seinen Therapiezielen bestimmt. Schwere Nebenwirkungen betreffen fast ausschließlich Laborparameter und sind nicht direkt klinisch relevant.

Insbesondere nach der Marktrücknahme von Regorafenib (Stivarga®) bietet Trifluridin/Tipiracil eine weitere Option zur Verlängerung der Überlebenszeit bei Patienten mit fortgeschrittenem kolorektalem Karzinom ab der Drittlinientherapie. Die orale Applikation ist für den Patienten komfortabel.

6. Literatur (nach Erstellen der Konsensversion)

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2007 - 2008, Häufigkeiten und Trends: Darm, 8. Auflage: 36 – 39, 2012. <http://www.ekr.med.uni-erlangen.de/GEKID/>
2. Hofheinz RD, Arnold D, Borner M et al.: Kolonkarzinom, 2016. <http://www.dgho-onkopedia.org/de/onkopedia/leitlinien/kolonkarzinom>
3. Hofheinz RD, Arnold D, Borner M et al.: Rektumkarzinom, 2016. <http://www.dgho-onkopedia.org/de/onkopedia/leitlinien/rektumkarzinom>
4. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A et al.: ESMO consensus guidelines for management of patients with cancer, a personalized approach to clinical decision making. Ann Oncol 23:2479-2516, 2012. DOI: 10.1093/annonc/mds236
5. Grothey A, van Cutsem E, Sobrero A et al.: Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 381:303-312, 2013. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61900-X
6. Yoshino T, Mizunuma N, Yamazaki K et al. TAS-102 monotherapy for pretreated metastatic colorectal cancer: a doubleblind, randomised, placebo-controlled phase 2 trial. Lancet Oncol 13: 993-1001, 2012. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70345-5
7. Mayer R, Van Cutsem E, Falcone A et al.: Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 372:1909-1919, 2015. DOI: 10.1056/NEJMoa1414325
8. Van Cutsem E, Yoshino T, Lenz HJ et al.: Nintedanib plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC for the treatment of patients (pts) with colorectal cancer (CRC) refractory to standard therapies: Results of the phase III LUME-colon 1 study. ESMO 2016, Abstract LBA20_PR. <http://www.esmo.org/Conferences/ESMO-2016-Congress/Press-Media/Nintedanib-Improves-Progression-free-Survival-but-not-Overall-Survival-in-Phase-III-Trial-of-Metastatic-Colorectal-Cancer>

Die Stellungnahme wurde gemeinsam von Vertretern folgender Fachgesellschaften erarbeitet:

DGHO: Prof. Dr. D. Arnold (Lissabon), Prof. Dr. C. Bokemeyer (Hamburg), Prof. Dr. Gunnar Folprecht (Dresden), Prof. Dr. Hegewisch-Becker (Hamburg), Prof. Dr. B. Wörmann (Berlin)

DGIM: Prof. Dr. T. Sauerbruch (Bonn)

DGVS: Prof. Dr. M. Ebbert (Mannheim), Prof. Dr. T. Seufferlein (Ulm)

Mit freundlichen Grüßen

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten



Prof. Dr. M. M. Lerch
Geschäftsführender Vorsitzender

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie



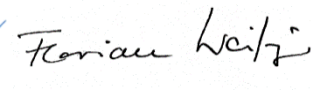
Prof. Dr. med. Carsten Bokemeyer
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Michael Hallek
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Diana Lüttner
Mitglied im Vorstand



Prof. Dr. med. Florian Weißinger
Mitglied im Vorstand

Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin

Prof. Dr. U. Fölsch
Generalsekretär