

**Gemeinsamer Bundesausschuss**

Gutenbergstraße 13  
10623 Berlin

5. Februar 2020

**Stellungnahme zur  
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Trifluridin / Tipiracil  
(neues Anwendungsgebiet, Magenkarzinom, vorbehandelte Patienten)**

veröffentlicht am 15. Januar 2020

Vorgangsnummer 2019-10-15-D-493

**IQWiG Bericht Nr. 864**

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. Überlebenszeit
    4. 3. 2. Morbidität
      4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben / Remissionsrate
      4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
    4. 3. 3. Nebenwirkungen
  4. 4. IQWiG Bericht
5. Klinische Bewertung des Nutzens
6. Ausmaß des Zusatznutzens
7. Literatur

## 1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Trifluridin / Tipiracil ist das zweite Verfahren zu einem neuen Arzneimittel in der systemischen Therapie des metastasierten Magenkarzinoms und das zweite Verfahren zu Trifluridin / Tipiracil. Trifluridin / Tipiracil ist jetzt neu zugelassen zur Monotherapie von Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, die bereits mit mindestens zwei systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt wurden. Der G-BA hat das IQWiG mit dem Bericht beauftragt. Pharmazeutischer Unternehmer und IQWiG kommen zu ähnlichen Bewertungen. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

**Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG**

G-BA		Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
Subgruppen	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	Best Supportive Care	beträchtlich	Hinweis	beträchtlich	Anhaltspunkt

Unsere Anmerkungen sind:

- Die Festlegung der ZVT entspricht dem aktuellen Stand des Wissens und der EU-Zulassungen.
- Grundlage der frühen Nutzenbewertung von Trifluridin/Tipiracil ist die internationale, multizentrische, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie TAGS.
- Trifluridin/Tipiracil führt gegenüber Placebo zu einer Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit. Die Lebensqualität war in beiden Studienarmen vergleichbar. Die Nebenwirkungen liegen vor allem im Bereich von Laborwerten.
- In der Bewertung des klinischen Nutzens auf der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale v1.1 erhält Trifluridin/Tipiracil den Grad 3 (Skala 1 (niedrig) – 5 (hoch)).

Trifluridin/Tipiracil ist eine wichtige Option bei Patienten mit Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, die nach  $\geq 2$  systemischen Vortherapien in gutem Allgemeinzustand sind. Die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit durch Trifluridin/Tipiracil liegt im selben Bereich wie Nivolumab, Immuncheckpoint-Inhibitoren sind aber in dieser Indikation in der EU nicht zugelassen.

## 2. Einleitung

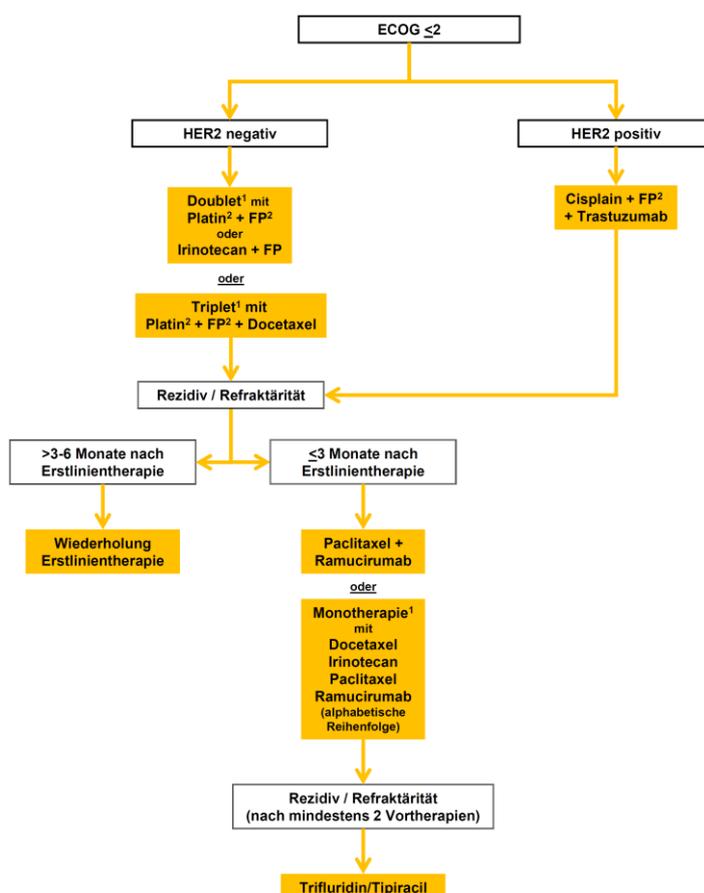
Das Magenkarzinom gehört zu den häufigen malignen Erkrankungen. Wie in anderen Teilen der westlichen Welt nimmt die Inzidenz auch in Deutschland, Österreich und der Schweiz in den letzten Jahrzehnten kontinuierlich ab. In Deutschland werden jährlich knapp 10.000 Neuerkrankungsfälle bei Männern und ca. 6.800 Neuerkrankungsfälle bei Frauen diagnostiziert. Eine kleine Gruppe von Patienten hat ein hereditäres Risiko. Zu den erworbenen Risikofaktoren gehört eine Helicobacter-pylori-Infektion.

Die Prognose der Patienten wird vor allem vom Stadium, aber auch von Histologie, Allgemeinzustand und Komorbidität bestimmt. In frühen und lokal begrenzten Stadien ist der Therapieanspruch kurativ, im metastasierten Stadium palliativ. Therapiemodalitäten sind vor allem Operation und medikamentöse Tumortherapie. Trotz einiger Fortschritte in den letzten 10 Jahren ist die krebsspezifische Mortalität mit 70% sehr hoch.

### 3. Stand des Wissens

Die Therapie beim metastasierten Magenkarzinom und beim Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs ist palliativ [2, 3]. An erster Stelle steht die systemische Therapie, ggf. ergänzt durch lokale Therapiemaßnahmen. Ein Algorithmus ist in [Abbildung 1](#) dargestellt.

**Abbildung 1: Therapie des metastasierten Magenkarzinoms**



**Legende:** — palliative Therapie;

<sup>1</sup>Monotherapie – ein antineoplastisches Arzneimittel, Doublet – Kombination aus 2 antineoplastischen Arzneimitteln, Triplet – Kombination von 3 antineoplastischen Arzneimitteln; <sup>2</sup>FP – Fluoropyrimidin (5-Fluorouracil + Folinsäure, Capecitabin, S-1); Platin – Platinderivat (Cisplatin, Oxaliplatin);

In der Erstlinientherapie beim metastasierten Magenkarzinom wird nach dem HER2-Status stratifiziert. Bei Patienten mit adäquatem Allgemeinzustand (in den Studien definiert als ECOG Performance Status 0-1 oder 0-2) führt eine Zweitlinientherapie zur Verlängerung der Überlebenszeit, besserer Symptomkontrolle und einer verlängerten Zeit bis zur Verschlechterung von Allgemeinzustand und Lebensqualität. Die chemotherapeutischen Behandlungsoptionen umfassen Irinotecan, Docetaxel und Paclitaxel, jeweils als Monotherapie. Die in einer Metaanalyse aggregierte Evidenz dieser Studien bestätigt die signifikante Überlebensverlängerung (Hazard Ratio 0,63).

In den letzten Jahren hat in Deutschland eine Verschiebung der systemischen Therapie stattgefunden. Bereits 50-60% der Patienten werden durch perioperative Konzepte, zum Beispiel mit der Kombinationstherapie FLOT, behandelt. Wenn Tumore während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung einer adjuvanten Therapie mit FLOT progredient sind, wird diese erste Chemotherapie als Erstlinientherapie betrachtet, dann und zur weiteren systemischen Therapie auf sogenannte Zweitlinienoptionen

zurückgegriffen. Hierdurch ergibt sich in der metastasierten Situation das schnelle Eintreten einer Drittlinientherapie. Hier gab es bisher wenige Optionen. Das hat sich in den letzten Jahren geändert, siehe [Tabelle 2](#).

**Tabelle 2: Drittlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs**

Erstautor / Jahr	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	RR <sup>2</sup>	PFÜ <sup>3</sup> (HR <sup>4</sup> )	ÜL <sup>5</sup> (HR <sup>4</sup> )
TAGS, 2018 [4], Dossier	ab Drittlinie weltweit	Placebo	Trifluridin / Tipiracil	507	2,1 vs 4,5 <sup>6</sup>  n. s.	1,8 vs 2,0  0,57 <sup>7</sup>  p < 0,0001	3,6 vs 5,6  0,7084  p = 0,0011
ATTRACTION-2, 2017 [5, 6]	ab Drittlinie Südostasien	Placebo	Nivolumab	493	0 vs 11,9 <sup>6</sup>	1,5 vs 1,6  0,60 <sup>7</sup>  p < 0,0001	4,1 vs 5,3  0,62  p < 0,0001
KEYNOTE-069, 2018 [7]	ab Drittlinie weltweit		Pembrolizumab	259	11,2 <sup>6</sup>	2,0	5,6

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

Trifluridin/Tipiracil ist ein chemotherapeutischer Wirkstoff. Es wird als Thymidin-Analogon in die DNS eingebaut und führt zu Doppelstrangbrüchen. Der Wirkmechanismus unterscheidet sich von 5-Fluorouracil (5-FU), was die Effektivität nach 5-FU-Versagen erklären kann. Trifluridin ist in dem zugelassenen Präparat (Lonsurf®) in einem festen molekularen Verhältnis mit Tipiracil kombiniert. Tipiracil hemmt die Thymidinphosphorylase und verbessert damit die Bioverfügbarkeit der Wirksubstanz Trifluridin durch Hemmung des Abbaus.

Trifluridin/Tipiracil wurde zuerst für die Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms zugelassen. Trifluridin/Tipiracil wurde im Februar 2019 von der FDA und im September 2019 von der EU für das metastasierte Magenkarzinom ab der Drittlinientherapie zugelassen.

#### 4. Dossier und Bewertung von Trifluridin/Tipiracil

##### 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die vom G-BA festgelegte, zweckmäßige Vergleichstherapie „Best Supportive Care“ entspricht dem Standard und den aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaften. Die ebenfalls wirksamen Immuncheckpoint-Inhibitoren Nivolumab und Pembrolizumab sind in der EU nicht zugelassen.

##### 4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die Studie TAGS. TAGS ist eine internationale, multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie.

In die Studie wurden Patienten mit metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs in gutem Allgemeinzustand, d. h. ECOG  $\leq 1$  eingeschlossen. Die Randomisierung erfolgte 2:1 zugunsten des Verum-Arms.

Deutsche Zentren waren an der Zulassungsstudie beteiligt.

Datenschnitte für die Gesamtüberlebenszeit war der 27. März 2018 und der 30. April 2018. Datenschnitt für alle weiteren Auswertungen war der 31. März 2018.

Die Daten wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [4].

#### **4. 3. Endpunkte**

##### **4. 3. 1. Überlebenszeit**

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter Parameter bei Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom und war primärer Studienendpunkt. Die mediane Gesamtüberlebenszeit wurde in TAGS durch Trifluridin/Tipiracil gegenüber Placebo signifikant mit einer Hazard Ratio von 0,71 verlängert, die mediane Überlebenszeit um 2 Monate. Die Überlebensrate nach 12 Monate wurde von 13% auf 21% erhöht.

Etwa 25% der Patienten erhielten eine systemische Folgetherapie, die Verteilung war in beiden Armen gleich.

##### **4. 3. 2. Morbidität**

###### **4. 3. 2. 1. Progressionsfreies Überleben/Remissionsrate**

Das progressionsfreie Überleben war einer der sekundären Studienendpunkte. Sie wurde im Trifluridin/Tipiracil-Arm gegenüber Placebo signifikant mit einer HR von 0,57, aber nur mit einem Median von 0,2 Monaten. Die Remissionsrate war im Trifluridin/Tipiracil-Arm niedrig.

###### **4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome**

Patient-Reported Outcome wurde mittels des EORTC QLQ-C30 erfasst. Hier zeigten sich fast keine Unterschiede, bei der körperlichen Funktion ein Effekt zuungunsten von Trifluridin/Tipiracil. Wir halten die Auswertungen zur Lebensqualität für relevant, auch wenn die Rücklaufquote der Fragebögen  $< 80\%$  lag. Patienten mit einem fortschreitenden, metastasierten Magenkarzinom und einer mittleren Überlebenszeit von 3 Monaten haben oft andere Prioritäten als das Ausfüllen von Fragebögen.

##### **4. 3. 3. Nebenwirkungen**

Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 traten häufiger im Trifluridin/Tipiracil -Arm als im Kontrollarm (79,7 vs. 57,7%) auf (HR 0,004). Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4, die häufiger im Trifluridin/Tipiracil-Arm auftraten, waren Neutropenie (23,3%) und Anämie (18,8%).

Die Therapieabbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen lag mit 12,7% im Trifluridin/Tipiracil-Arm niedriger als im Placebo-Arm mit 16,7.

#### **4. 4. Bericht des IQWiG**

Der Bericht des IQWiG ist ausführlich, der Vorschlag für einen beträchtlichen Zusatznutzen ist vor allem auf die HR-getriggerte Bewertung der Gesamtüberlebenszeit zurück zu führen.

In dem Bericht wird eine Einschränkung der Aussagesicherheit dadurch begründet, dass die Regeln der Studie für Best Supportive Care den Verzicht auf andere medikamentöse Tumorthherapie oder eine palliative Radiatio beinhaltete, und dass damit die Ergebnisse im Kontrollarm negativ beeinflusst wurden.

Dem können wir nicht zustimmen. Der Effekt der verwendeten Folgetherapien auf das Gesamtüberleben ist aufgrund fehlender Daten unklar und unbewiesen. Folgetherapien fanden im Trifluridin/Tipiracil- und im BSC-Arm zu gleichen Anteilen statt. Eine lokalisierte Radiatio, z. B. einer Knochenmetastase, ist beim metastasierten Magenkarzinom ohne Einfluss auf das Gesamtüberleben.

Nicht haltbar ist die „medizinische“ Bewertung (Seite 58), nach der auch Patientinnen und Patienten mit gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) in das Anwendungsgebiet von Trifluridin/Tipiracil fallen. GIST sind keine Adenokarzinome und gehören zu Sarkomen, also nicht zu den mit Trifluridin/Tipiracil behandelbaren Entitäten.

## 5. Klinische Bewertung des Nutzens

Wissenschaftliche medizinische Fachgesellschaften haben in den letzten Jahren validierte Instrumente für eine Bewertung des klinischen Nutzens neuer Arzneimittel unter Patienten-orientierten Gesichtspunkten entwickelt. In Kooperation mit der European Society for Medical Oncology (ESMO) ergänzen wir unsere Stellungnahme mit der Bewertung von Trifluridin/Tipiracil anhand der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS) Version 1.1. Diese sieht bei Arzneimitteln für die nicht-kurative Therapie eine Einteilung von 1 (niedrig) bis 5 (hoch) vor [8, 9].

ESMO-MCBS v1.1 Trifluridin/Tipiracil beim Magenkarzinom 3

## 6. Ausmaß des Zusatznutzens

Trifluridin/Tipiracil ist ein oral appliziertes Zytostatikum. Ab der Drittlinientherapie führt es bei Patienten mit Adenokarzinom des Magen oder gastroösophagealen Übergangs zu einer Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit. Die Nebenwirkungen von Trifluridin/Tipiracil liegen vor allem im Bereich von Laborwerten, die das subjektive Befinden des Patienten nicht beeinträchtigen und daher den Wert von Trifluridin/Tipiracil nicht einschränken.

Aus klinischer Sicht gibt es bei Patienten in gutem Allgemeinzustand nach mindestens 2 systemischen Vortherapien die folgenden Therapieoptionen [10]:

- Trifluridin/Tipiracil
- Immuncheckpoint-Inhibitor

Immuncheckpoint-Inhibitoren sind in der EU nicht zugelassen. Die Daten von ATTRACTION-2 für Nivolumab zeigen aber gegenüber Placebo eine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit im Bereich des Ergebnisses von TAGS. Für Pembrolizumab liegen nur Daten der großen einarmigen Phase-II-Studie KEYNOTE-069 vor, diese zeigen aber fast identische Ergebnisse für Remissionsrate, progressionsfreies und Gesamtüberlebenszeit. Bisher ist nicht klar, ob Biomarker eine besonders responsive Subgruppe identifizieren können. Das Nebenwirkungsspektrum entspricht den Daten anderer Studien mit diesen Immuncheckpoint-Inhibitoren.

Auf dem Boden der aufgeführten Daten und unserer klinischen Erfahrungen mit Trifluridin/Tipiracil bei Patienten mit Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs sehen wir einen relevanten Zusatznutzen durch den Einsatz dieses Zytostatikums.

## 7. Literatur

1. Krebs in Deutschland 2015/2016, 12. Auflage, 2019. Verfügbar über: <http://www.gekid.de>
2. Lordick F et al.: Magenkarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Dezember 2018. <https://www.dgho-onkopedia.de/de/onkopedia/leitlinien/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nscl>
3. Interdisziplinäre S3-Leitlinie: Magenkarzinom - Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des

Magens und ösophagogastralen Übergangs. Registernummer 032 - 009OL, August 2019.  
[https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/032-009L\\_S3\\_Magenkarzinom\\_Diagnostik\\_Therapie\\_Adenokarzinome\\_oesophagogastraler\\_Uebergang\\_2019-12.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-009L_S3_Magenkarzinom_Diagnostik_Therapie_Adenokarzinome_oesophagogastraler_Uebergang_2019-12.pdf)

4. Shitara K, Doi T, Dvorkin M, et al.: Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebocontrolled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 19: 1437–1448, 2018. DOI:
5. Kang YK, Boku N, Satoh T, et al.: Nivolumab in patients with advanced gastric or gastroesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 390: 2461–2471, 2017. DOI:
6. Chen LT, Satoh T, Ryu MH et al.: A Phase 3 Study of Nivolumab in Previously Treated Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer (ATTRACTION-2): 2-year Update Data. *Gastric Cancer* December 2019 (online ahead of print). DOI: [10.1007/s10120-019-01034-7](https://doi.org/10.1007/s10120-019-01034-7)
7. Fuchs CS, Doi T, Jang RW, et al.: Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: phase 2 clinical KEYNOTE-059 trial. *JAMA Oncol* 4: e180013, 2018. DOI:
8. Cherny NI, Sullivan R, Dafni U et al.: A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). *Ann Oncol* 26:1547-1573, 2015. DOI: [10.1093/annonc/mdv249](https://doi.org/10.1093/annonc/mdv249)
9. Cherny NI, Dafni U, Bogaerts J et al.: ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version1.1. *Ann Oncol* 28:2340-2366, 2017. DOI: [10.1093/annonc/mdx310](https://doi.org/10.1093/annonc/mdx310)
10. Smyth EC, Moehler M. Late-line treatment in metastatic gastric cancer: today and tomorrow. *Ther Adv Med Oncol*. 2019 Aug 28;11:1758835919867522. DOI: 10.1177/1758835919867522.

*Diese Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. Markus Möhler (Universitätsmedizin Mainz, I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Gastroenterologische Onkologie, Mainz), PD Dr. Marianne Sinn (Universitätsklinikum Eppendorf, II. Medizinische Klinik und Poliklinik, Onkologisches Zentrum, Hamburg) und PD Dr. Peter Thuss-Patience (Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow Klinikum, Med. Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorerimmunologie, Berlin), erarbeitet.*

Mit freundlichen Grüßen

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie



Prof. Dr. med. Lorenz Trümper  
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Hermann Einsele  
Vorsitzender

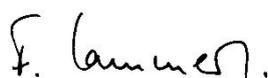


Prof. Dr. med. Maike de Wit  
Mitglied im Vorstand

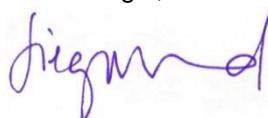


PD Dr. med. Ingo Tamm  
Mitglied im Vorstand

DGVS Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten



Prof. Dr. Frank Lammert  
Präsident



Prof. Dr. Britta Siegmund  
Vorstand Leitlinien und  
Stellungnahmen