

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Trifluridin/Tipiracil (neues Anwendungsgebiet: metastasiertes Magenkarzinom, vorbehandelte Patienten)

Vom 2. April 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. April 2020 im schriftlichen Verfahren beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 2. April 2020 (BAnz AT 14.05.2020 B5), wie folgt zu ändern:

- I. In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Trifluridin/Tipiracil gemäß dem Beschluss vom 2. Februar 2017, zuletzt geändert am 5. Juli 2018, nach Nr. 4 folgende Angaben angefügt:**

Trifluridin/Tipiracil

Beschluss vom: 2. April 2020

In Kraft getreten am: 2. April 2020

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 3. September 2019):

Lonsurf wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, die bereits mit mindestens zwei systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt worden sind (siehe Abschnitt 5.1).

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
--

Erwachsene Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, die bereits mit mindestens zwei systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt wurden

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Best-Supportive-Care

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Trifluridin/Tipiracil gegenüber Best-Supportive-Care:

Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten¹:

Studie TAS-102-302 (TAGS)

Trifluridin/Tipiracil + Best-Supportive-Care vs. Placebo + Best-Supportive-Care

Studiendesign: randomisiert, doppelblind, Phase III

Datenschnitt: 31. März 2018 (sofern nicht anders indiziert)

Mortalität

Endpunkt	Trifluridin/Tipiracil + Best-Supportive-Care		Placebo + Best-Supportive-Care		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio ^a [95 %-KI] p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^c
Gesamtüberleben^d					
	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 AD: 2,1 Monate

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)^e					
	337	2,0 [1,9; 2,3] 287 (85,2)	170	1,8 [1,7; 1,9] 156 (91,8)	0,5723 [0,4674; 0,7008] < 0,0001 AD: 0,2 Monate
Symptomatik					
EORTC QLQ-C30 Symptomskalen und EORTC QLQ-STO22					
Keine verwertbaren Daten					

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

EORTC QLQ-C30 Funktionsskalen					
Keine verwertbaren Daten					

(Fortsetzung)

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A19-85), sofern nicht anders indiziert.

Nebenwirkungen^f

Endpunkt	Trifluridin/Tipiracil + Best-Supportive-Care		Placebo + Best-Supportive-Care		Intervention vs. Kontrolle
	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	Mediane Zeit bis zum Ereignis in Monaten [95 %-KI] <i>Patienten mit Ereignis n (%)</i>	Hazard Ratio ^a [95 %-KI] p-Wert ^b Absolute Differenz (AD) ^c
Unerwünschte Ereignisse gesamt (ergänzend dargestellt)					
	335	0,5 [0,4; 0,5] 326 (97,3)	168	0,5 [0,3; 0,5] 157 (93,5)	-
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)					
	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
Effektmodifikation durch das Merkmal 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 ^g AD: 2,1 Monate
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 ^g
Interaktion:					p = 0,022 ^h
Schwere unerwünschte Ereignisse (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 AD: 0,3 Monate

(Fortsetzung)

Effektmodifikation durch das Merkmal 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 ^g
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 ^g AD: 2,0 Monate
Interaktion:					$p = 0,020^h$
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
	335	n. e. [11,3; n. b.] 43 (12,8)	168	n. e. 28 (16,7)	0,58 [0,36; 0,94] 0,026 AD: n. b.
Spezifische unerwünschte Ereignisse					
Anämie (PT, schwere UE [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 AD: n. b.
Neutropenie (PT, schwere UE [CTCAE- Grad ≥ 3])	335	n. e. [8,6; n. b.] 78 (23,3)	168	n. e. 0 (0)	n. b. < 0,001 AD: n. b.
Leukopenie (PT, schwere UE [CTCAE- Grad ≥ 3])	335	n. e. 23 (6,9)	168	n. e. 0 (0)	n. b. 0,002 AD: n. b.
Erkrankungen des Gastro- intestinaltrakts (SOC, schwere UE [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 AD: n. b.
Erkrankungen der Haut und des Unterhaut- gewebes (SOC, UE)	335	12,5 [12,5; n. b.] 46 (13,7)	168	n. e. 8 (4,8)	2,57 [1,21; 5,46] 0,011 AD: n. b.

(Fortsetzung)

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC, schwere UE [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 AD: n. b.
<p>a Hazard Ratio, Konfidenzintervall (KI): Cox-Proportional-Hazards-Modell b 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) c Angabe zur absoluten Differenz (AD) nur bei statistisch signifikantem Unterschied; eigene Berechnung d Datenschnitt: 27. März 2018; zum Datenschnitt 30. April 2018 waren 253 (75,1 %) 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. e Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers f Angaben mit Erfassung von Ereignissen, die dem Progress der Grunderkrankung zugeordnet werden können. g 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]) h Interaktionstestung: Cox-Proportional-Hazards-Modell (unstratifiziert) mit entsprechendem Interaktionsterm</p> <p>Verwendete Abkürzungen: AD: Absolute Differenz; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); 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; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n. b.: nicht berechenbar; n. e.: nicht erreicht; PT: Preferred Term (bevorzugter Begriff); SOC: System Organ Class (Systemorganklasse); UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>					

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↑↑	Vorteil im Gesamtüberleben
Morbidität	n. b.	nicht bewertbar
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	nicht bewertbar
Nebenwirkungen	↔	Vorteil in dem Endpunkt Therapieabbrüche aufgrund von UE; Nachteil in dem Endpunkt schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)
<p>Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar</p>		

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

ca. 590 bis 1.030 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Lonsurf® (Wirkstoffkombination: Trifluridin/Tipiracil) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 18. März 2020):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lonsurf-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil soll nur durch in der Therapie von Patienten mit Magenkarzinom erfahrene Fachärzte für Innere Medizin und Hämatologie und Onkologie sowie durch Fachärzte für Innere Medizin und Gastroenterologie und weitere, an der Onkologie-Vereinbarung teilnehmende Ärzte anderer Fachgruppen erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel	
Trifluridin/Tipiracil	43.985,80 €
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich
Zweckmäßige Vergleichstherapie	
Best-Supportive-Care	patientenindividuell unterschiedlich

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. März 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 2. April 2020 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 2. April 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken