

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf<sup>®</sup>)*

Servier Deutschland GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 02.10.2019

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	13
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	23
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	26
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	29

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens.....	7
Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	10
Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	11
Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-9 Zusatznutzen nach Endpunkt .....	21
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	26
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete) .....	26
Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	27
Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete).....	27
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1-1: Forest Plot zur Krankheitskontrollrate.....	14
Abbildung 1-2: Forest-Plot der Subgruppenanalyse nach Region 4 für die Krankheitskontrollrate.....	15
Abbildung 1-3: Forest-Plot <b>Gesamtpopulation zu ausgewählten Endpunkten</b> .....	16
Abbildung 1-4: Forest Plots der <b>Subgruppenanalysen zu UEs nach Region 4</b> (signifikante Effektmodifikationen).....	17

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
5-FU	5-Fluorouracil
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BSC	Best Supportive Care
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
CYP	Cytochrom P450
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic Acid)
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status
EGFR	Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor)
EMA	European Medicines Agency
ENT1, 2	Equilibrative nucleoside transporter 1, 2
EORTC-QLQ	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire
EU	Europäische Union
FTD	Trifluridin ( $\alpha,\alpha,\alpha$ -Trifluorothymidin)
FTY	5-Trifluoromethyluracil
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HER2	Menschlicher epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2)
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
KRK	Kolorektales Karzinom
OR	Odds Ratio
RMP	Risk-Management-Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TPI	Tipiracil
TS	Thymidilat-Synthase
UE	Unerwünschtes Ereignis

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
VEGF	Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (Vascular Endothelial Growth Factor)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-3) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Servier Deutschland GmbH
<b>Anschrift:</b>	Elsenheimerstraße 53 80687 München Deutschland

Tabelle 1-2: Zuständige Kontaktperson des für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmens

<b>Name:</b>	Dr. Juris Ezernieks
<b>Position:</b>	Leiter Market Access
<b>Adresse:</b>	Elsenheimerstraße 53, 80687 München
<b>Telefon:</b>	089-57095-01
<b>Fax:</b>	089-57095-126
<b>E-Mail:</b>	Juris.Ezernieks@servier.com

Tabelle 1-3: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Les Laboratoires Servier
<b>Anschrift:</b>	50 rue Carnot 92284 Suresnes Cedex Frankreich

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-4 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-4: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Trifluridin und Tipiracil (als Tipiracil-Hydrochlorid)
<b>Handelsname:</b>	Lonsurf <sup>®</sup>
<b>ATC-Code:</b>	L01BC59

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf<sup>®</sup>) 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.

In dieser Situation zeigt sich unter Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf<sup>®</sup>) u. a. eine signifikante und relevante Verlängerung der Lebensdauer bei moderatem und beherrschbarem Nebenwirkungsprofil. Lonsurf<sup>®</sup> ist eine oral anzuwendende Kombination aus dem Antimetaboliten Trifluridin (FTD) mit Tipiracil (TPI).

FTD ist ein antineoplastischer Wirkstoff aus der Gruppe der Antimetabolite, der sich in seinem Wirkmechanismus von den klassischen Fluoropyrimidinen unterscheidet: Seine Struktur ähnelt der des natürlichen DNA-Bausteins Thymidin. In der Zelle wird FTD zu einem Nukleotid-Analogon metabolisiert. Dort blockiert FTD einerseits das für die DNA-Synthese nötige Enzym Thymidilat-Synthase (TS). Die Hauptwirkung wird jedoch auf einen direkten Einbau von FTD in die DNA anstelle natürlicher Bausteine zurückgeführt. Durch den Fehleinbau werden DNA-Strangbrüche verursacht; die weitere Zellproliferation und das Tumorwachstum werden verhindert.

TPI hemmt den Abbau von FTD und hält damit die therapeutisch wirksame Konzentration von FTD aufrecht. FTD und TPI liegen in Lonsurf<sup>®</sup> im molaren Verhältnis von 1:0,5 vor.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zur systemischen Behandlung des metastasierten Magenkarzinoms jenseits der Zweitlinie stehen klassische, das Tumorwachstum unspezifisch hemmende Chemotherapeutika (5-Fluorouracil [5-FU], Carmustin, Doxorubicin, Epirubicin, Mitomycin, Tegafur/Gimeracil/Oteracil) sowie die zielgerichtete Substanz Ramucirumab zur Verfügung. Letzteres inhibiert den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) und hemmt dadurch die Bildung neuer Blutgefäße. Für keine dieser Substanzen existieren im vorliegenden Anwendungsgebiet, also für Patienten, die mit mindestens zwei systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung vorbehandelt sind, Empfehlungen in den Leitlinien.

Während die konventionellen Uracil-basierten Fluoropyrimidine hauptsächlich über eine Hemmung der TS wirken, wird die antineoplastische Wirkung von FTD primär über den Einbau in die DNA vermittelt. Patienten, die mit 5-FU behandelt worden sind, zeigen bei erneuter Behandlung oft eine verringerte Empfindlichkeit oder Resistenz gegenüber 5-FU, vermutlich bedingt durch eine veränderte Expression von Enzymen wie der TS. Davon unterscheidet sich die primäre Wirkung von FTD, das über den Fehleinbau dann eine DNA-Dysfunktion und Strangbrüche verursacht und die patientenrelevante klinische Effektivität von Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf®) bei bislang therapierefraktären Patienten (inklusive 5-FU-Vortherapie) erklärt.

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
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.	03.09.2019	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Lonsurf wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (KRR), die bereits mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind. Diese Therapien beinhalten Fluoropyrimidin, Oxaliplatin und Irinotecan basierte Chemotherapien, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Substanzen.	25.04.2016
EGFR: Epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor (Epidermal Growth Factor Receptor); KRR: Kolorektales Karzinom; VEGF: Vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor (Vascular Endothelial Growth Factor)	

#### 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-7 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1-7: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Metastasiertes Magenkarzinom	Best Supportive Care

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

*Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)*

Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf<sup>®</sup>) ist als Monotherapie zugelassen 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. Damit stehen für diese Patienten keine weiteren zugelassenen und in den Leitlinien empfohlenen Therapieoptionen zur Verfügung, so dass als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) nur „Best Supportive Care“ (BSC) in Frage kommt. Als BSC wird die Therapie verstanden, die eine bestmögliche, Patienten-individuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet.

Am 09.01.2019 fand unter der Vorgangsnummer 2018-B-234 ein Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) statt, bei dem als zVT für das vorliegende Anwendungsgebiet „Best Supportive Care“ benannt wurde. Am 07.08.2019 wurde diese zVT in einem weiteren Beratungsgespräch unter der Vorgangsnummer 2019-B-121 bestätigt. Dieser Festlegung des G-BA wird gefolgt.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Um den medizinischen Nutzen und den medizinischen Zusatznutzen abzuleiten, wurde die multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie TAGS herangezogen, welche Trifluridin/Tipiracil+BSC mit Placebo+BSC vergleicht.

Für das **Gesamtüberleben** zeigte sich zwischen den Behandlungsgruppen ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC. Insgesamt wurden zum Stichtag (27.03.2018) 244 Todesfälle (72,4%) im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm und 140 Todesfälle (82,4%) im Placebo+BSC-Arm beobachtet. Das Risiko zu versterben war unter Therapie mit Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC um mehr als 30% reduziert (Hazard Ratio (HR) [95%-Konfidenzintervall (KI)]: 0,6917 [0,5597; 0,8548],  $p=0,0006$ ). Das mediane Gesamtüberleben lag bei der primären Analyse (Cut-off 27.03.2018) im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm bei 5,7 Monaten und war damit 2,1 Monate länger als im Placebo+BSC-Arm (3,6 Monate). Auch beim Analyse-Update der Überlebensdaten etwa 1 Monat nach der primären Analyse (Cut-off 30.04.2018) bestätigte sich dieser Vorteil für die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil (5,6 Monate versus 3,6 Monate).

Die von der European Medicines Agency (EMA) im Zulassungsverfahren nachgeforderte Subgruppenanalyse nach Region 4 (Mitgliedsstaaten der Europäischen Union (EU) versus Rest der Welt) bestätigen die Ergebnisse und zeigten für die EU-Mitgliedsstaaten einen im Ausmaß noch größeren Nutzen als in der Gesamtpopulation. Das Risiko zu versterben war unter Therapie mit Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC um mehr als 40% reduziert (HR [95%-KI]: 0,59 [0,44; 0,78],  $p=0,0002$ ). Das mediane Gesamtüberleben lag in der Subgruppe der EU-Mitgliedsstaaten bei der primären Analyse im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm bei 5,5 Monaten und war damit 2,3 Monate länger als im Placebo+BSC-Arm (3,2 Monate).

Hinsichtlich des **progressionsfreien Überlebens** zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC. Das Risiko für Progression oder Tod war unter Therapie mit Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC um 43% reduziert (HR [95%-KI]: 0,5723 [0,4674; 0,7008],  $p<0,0001$ ). Die Zeit bis zur klinischen Progression lag

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

im Trifluridin/Tipiracil+BSC-Arm im Median bei 12,5 Monaten und im Placebo+BSC-Arm bei 9,4 Monaten. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch signifikant (HR [95%-KI]: 0,4980 [0,3205; 0,7738],  $p=0,0016$ ) und entspricht einer Risikoreduktion für eine klinische Progression von etwa 50%.

Die Daten zur Subgruppe der EU-Mitgliedsstaaten bestätigen diese Ergebnisse (HR [95%-KI]: 0,46 [0,35; 0,61],  $p<0,0001$  für das progressionsfreie Überleben).

Hinsichtlich der **Krankheitskontrollrate** zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber Placebo+BSC (Odds Ratio (OR) [95%-KI]: 4,67 [2,78; 7,83]) (siehe Abbildung 1-1).

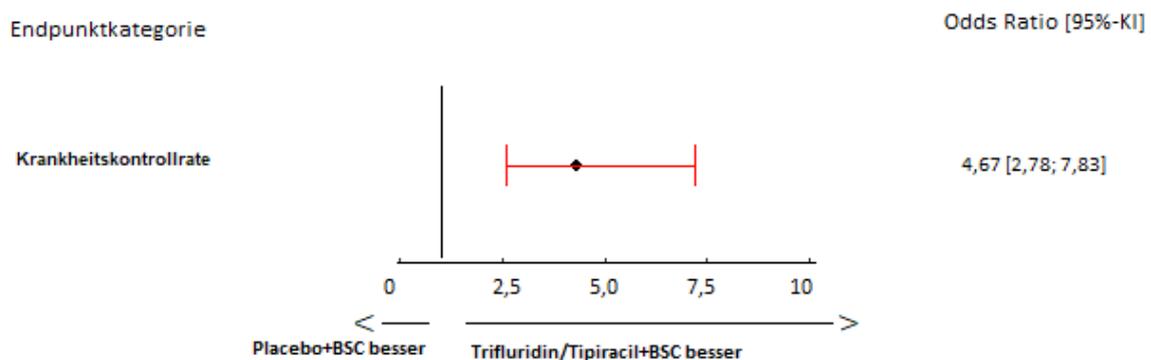


Abbildung 1-1: Forest Plot zur Krankheitskontrollrate

Die Subgruppenanalyse nach Region 4 ergab eine signifikante Effektmodifikation. In der Subgruppe der EU-Mitgliedsstaaten ist der Vorteil für Trifluridin/Tipiracil+BSC noch stärker ausgeprägt als in der Gesamtpopulation (OR [95%-KI]: 8,99 [3,73; 21,60]) (siehe Abbildung 1-2).

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

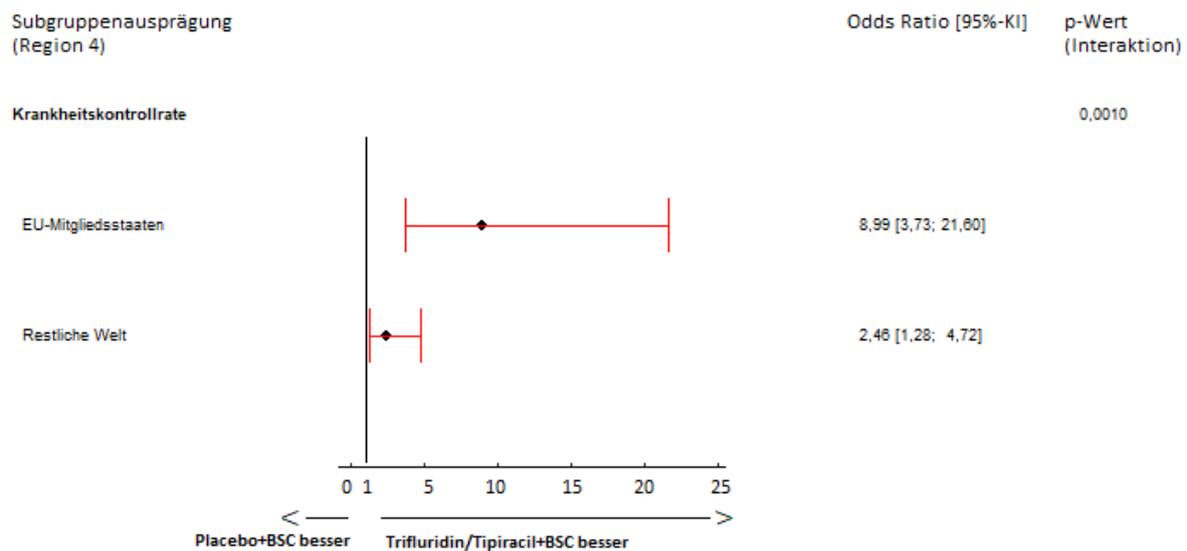


Abbildung 1-2: Forest-Plot der Subgruppenanalyse nach Region 4 für die Krankheitskontrollrate

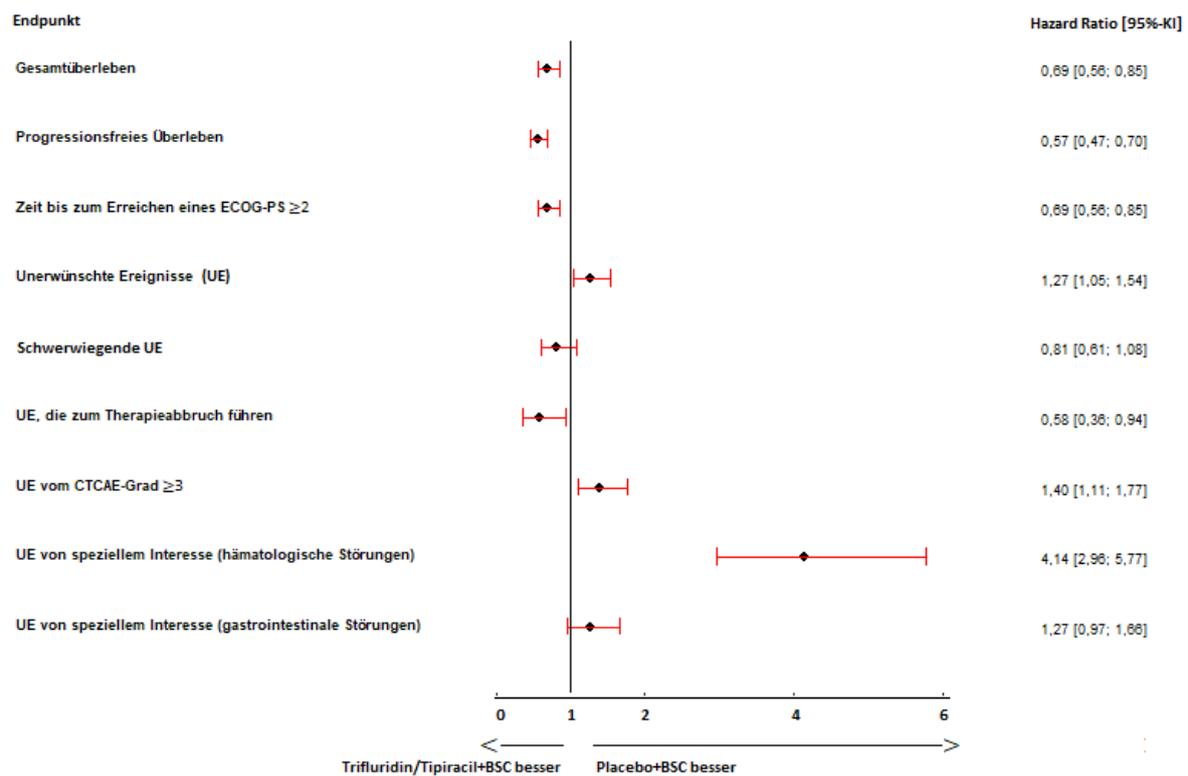
Hinsichtlich der **Krankheitssymptomatik** ergab sich in der Gesamtpopulation bei keiner der Komponenten des European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC-QLQ) C30 oder des EORTC-QLQ Stomach 22 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Jedoch zeigte sich eine Reihe von numerischen Vorteilen zugunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC. Beim Schmerz (HR [95%-KI]: 0,59 [0,40; 0,88]) und bei den Ernährungsbeschränkungen (HR [95%-KI]: 0,55 [0,35; 0,88]) zeigten sich statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile in der für den deutschen Versorgungskontext besonders relevanten Subgruppe der EU-Mitgliedsstaaten.

Bei der **Lebensqualität** zeigten sich mehrheitlich keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Ereigniszeitanalysen. Lediglich für die körperliche Funktion zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC. Für Patienten aus den EU-Mitgliedsstaaten ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (HR [95%-KI]: 1,06 [0,68; 1,64]). Die Subgruppenanalyse nach Region 4 (EU-Mitgliedsstaaten) ergab eine statistisch signifikante Effektmodifikation. Auch die Sensitivitätsanalysen bestätigen den Nachteil nicht.

Hinsichtlich der **unerwünschten Ereignisse (UE)** zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede sowohl zugunsten (Therapieabbrüche) als auch zuungunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC (Gesamtrate UE, UE vom Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad  $\geq 3$ , hämatologische Störungen). Keine statistisch signifikanten Ergebnisse zeigten sich in der Gesamtpopulation bei den schwerwiegenden UE (SUE) und den gastrointestinalen Störungen.

In Abbildung 1-3 sind die wichtigsten Endpunkte in Form eines Forest Plots zusammengefasst.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abbildung 1-3: Forest-Plot **Gesamtpopulation zu ausgewählten Endpunkten**

Zwischen Asiaten und Nicht-Asiaten bestehen sowohl Unterschiede im Versorgungskontext als auch genetische Unterschiede. Im Zulassungsverfahren forderte die EMA Zahlen und Analysen für Patienten aus EU-Mitgliedsstaaten nach (Merkmal: Region 4; EU-Mitgliedsstaaten versus Rest der Welt). Wegen der Relevanz für die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext werden Ergebnisse dieser Subgruppe bei der Zusatznutzenableitung berücksichtigt. Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse nach Region 4 sind, sofern sie eine statistisch signifikante Effektmodifikation zeigen, in Abbildung 1-2 und Abbildung 1-4 dargestellt. Es zeigt sich in allen Fällen bei Patienten aus den EU-Mitgliedsstaaten ein für Lonsurf<sup>®</sup> besseres Ergebnis als für den Rest der Welt. Bei Patienten aus den EU-Mitgliedsstaaten zeigte sich anders als in der Gesamtpopulation hinsichtlich der Gesamtrate UE und der UE vom CTCAE-Grad  $\geq 3$  kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen und hinsichtlich der SUE ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC.

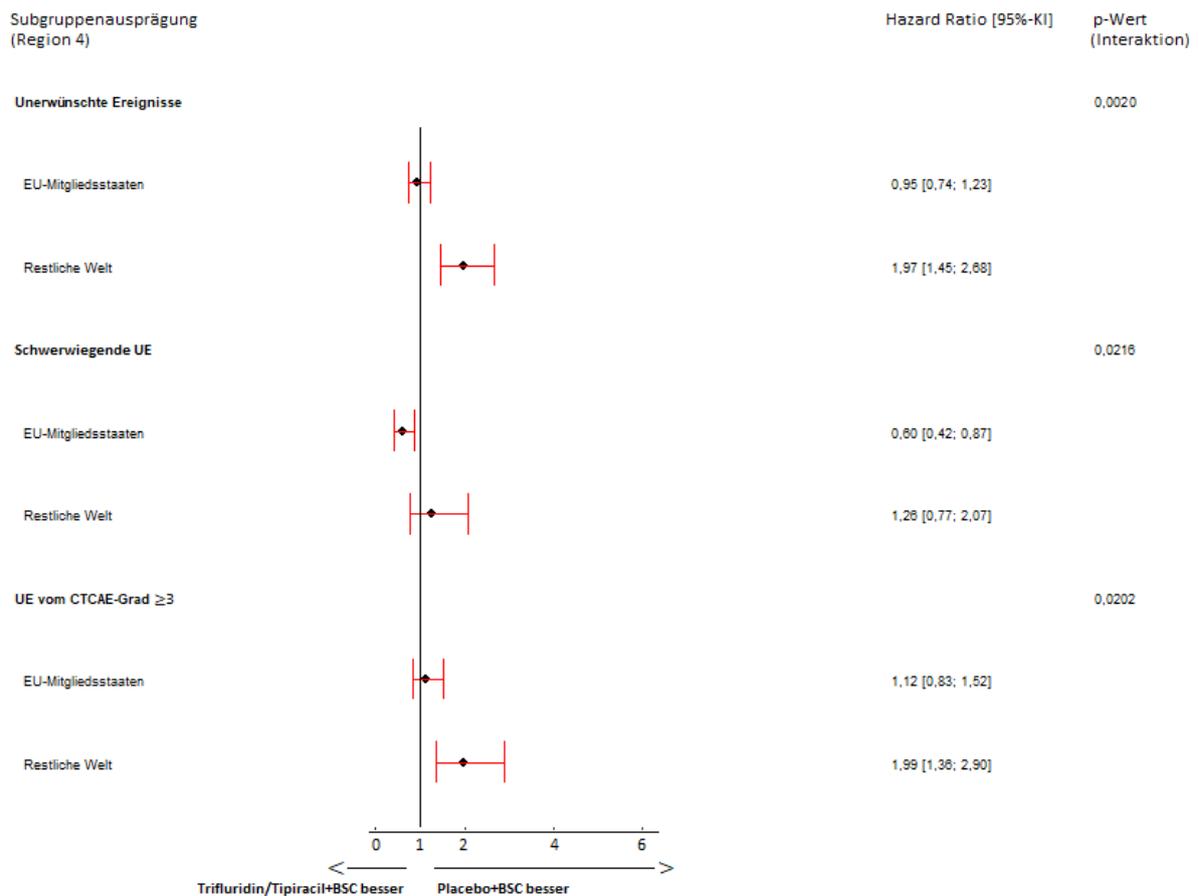


Abbildung 1-4: Forest Plots der **Subgruppenanalysen zu UEs nach Region 4** (signifikante Effektmodifikationen)

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Metastasiertes Magenkarzinom	ja

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
 b: Angabe „ja“ oder „nein“.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Das **Gesamtüberleben** stellt aufgrund seiner eindeutigen Definition und seiner zweifelsfreien Patientenrelevanz ein herausragendes Therapieziel in der Onkologie und den Goldstandard für den Nachweis des klinischen Nutzens einer Therapie dar. Die Verlängerung der medianen Überlebenszeit von 2,1 Monaten durch Lonsurf® in der Gesamtpopulation sowie 2,3 Monate in der für den deutschen Versorgungsalltag relevanten Region 4 (EU-Mitgliedsstaaten) jenseits der Zweitlinie ist umso bemerkenswerter, da klinische Studien in der Zweitlinie mit Ramucirumab eine Überlebenszeitverlängerung von 1,4 bzw. 2,2 Monaten zeigen, was vom G-BA auf Grund des fortgeschrittenen Krankheitsstadiums und einer insgesamt schlechten Prognose als klinisch relevante Verlängerung der Überlebens gewertet wurde. Aufgrund des statistisch signifikanten Vorteils zugunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC ergibt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Die Progression des Tumors hat in der Regel eine Verkürzung des Gesamtüberlebens, eine Verschlechterung des Befindens und eine Beeinträchtigung der Lebensqualität zur Folge. Die Verlängerung des **progressionsfreien Überlebens** trägt darüber hinaus zu einer Verringerung der ständigen Angst vor einem Fortschreiten der Erkrankung und der damit verbundenen emotionalen Belastung bei. Aufgrund des statistisch signifikanten Vorteils zugunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC in allen Operationalisierungen des progressionsfreien Überlebens und der klinischen Progression ergibt sich ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

Für Patienten mit Magenkarzinom im metastasierten Stadium kommen als Therapie lediglich palliative Maßnahmen in Betracht, die primär eine Verbesserung des Überlebens und den Erhalt der Lebensqualität zum Ziel haben. Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom haben eine besonders schlechte Prognose, weswegen die Stabilisierung der Erkrankung von hoher Relevanz für den Patienten ist. Aufgrund des statistisch signifikanten Vorteils zugunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC bei der **Krankheitskontrollrate** ergibt sich ein **Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen**.

Die Reduktion der tumorassoziierten **Krankheitssymptomatik** stellt eines der Haupttherapieziele bei der palliativen Behandlung von Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom dar. Krankheitssymptome werden vom Patienten direkt wahrgenommen und sind zweifelsfrei als patientenrelevant zu erachten. Insbesondere die Linderung tumorbedingter Schmerzen ist im vorliegenden weit fortgeschrittenen Krankheitsstadium von besonderer Bedeutung. Es zeigte sich eine Reihe von numerischen Vorteilen zugunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC. Beim Schmerz und bei den Ernährungsbeschränkungen zeigten

sich statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile in der für den deutschen Versorgungskontext besonders relevanten Subgruppe der EU-Mitgliedsstaaten. Es ergibt sich daher ein **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

Die Betrachtung des **Gesundheitszustands** auf Basis des Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status zeigt, inwiefern die Erkrankung oder die Nebenwirkungen der Therapie das tägliche Leben des Patienten beeinträchtigen. Er beschreibt somit die Fähigkeit zu einem selbständigen und selbstbestimmten Leben. Aufgrund des statistisch signifikanten Vorteils zugunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC ergibt sich ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen**.

Der Erhalt der **gesundheitsbezogenen Lebensqualität** ist für Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom eines der primären Therapieziele und stellt einen von IQWiG und G-BA akzeptierten patientenrelevanten Endpunkt dar. Als einzige Komponente zeigte die körperliche Funktion in der Gesamtpopulation einen statistisch signifikanten Unterschied zuungunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC. Die Subgruppenanalyse nach Region 4 ergab jedoch eine Effektmodifikation: Betrachtet man nur die Patienten der EU-Mitgliedsstaaten, ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für keine der Komponenten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird daher ein Zusatznutzen abgeleitet. Die Lebensqualität bleibt somit trotz einer effektiven antineoplastischen Therapie erhalten. In der Gesamtbetrachtung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergibt sich daher **kein Zusatznutzen**.

Unerwünschte Wirkungen einer Therapie können den Patienten physisch und psychisch belasten und somit zu einer Verschlechterung der Lebensqualität führen. Für den Endpunkt **Zeit bis zum ersten UE** ergibt sich aufgrund des geringfügigen Effekts in der Gesamtpopulation und des nicht signifikanten Ergebnisses in der für den deutschen Versorgungskontext besonders relevanten Subgruppe der EU-Mitgliedsstaaten **kein größerer oder geringerer Schaden**.

Hinsichtlich der **Zeit bis zum ersten SUE** zeigte sich in der Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Subgruppenanalyse nach Region 4 ergab jedoch eine signifikante Effektmodifikation: Betrachtet man nur die für den deutschen Versorgungskontext besonders relevante Subgruppe der EU-Mitgliedsstaaten, ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC. Es ergibt sich somit ein **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

Die Analyse der **Zeit bis zum ersten UE vom CTCAE-Grad  $\geq 3$**  zeigte in der Gesamtpopulation einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zuungunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC. Der Nachteil der Therapie mit Trifluridin/Tipiracil+BSC ist jedoch vor allem durch hämatologische Laborparameter bedingt, die vom Patienten nicht zwangsweise direkt wahrgenommen werden und nur teilweise therapeutische Konsequenzen haben. Die Subgruppenanalyse nach Region 4 ergab eine signifikante Effektmodifikation. In der Subgruppe der EU-Mitgliedsstaaten zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Da der Nachteil in der Gesamtpopulation vor allem durch Laborparameter bedingt ist und da das Ergebnis in der für

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

den deutschen Versorgungskontext besonders relevanten Subgruppe der EU-Mitgliedsstaaten nicht signifikant ist, ergibt sich für den Endpunkt Zeit bis zum ersten UE vom CTCAE-Grad  $\geq 3$  **kein größerer oder geringerer Schaden.**

Hinsichtlich der **Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE** ergibt sich aufgrund des statistisch signifikanten Vorteils zugunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC ein **Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.**

Für die **UE im Zusammenhang mit hämatologischen Störungen** zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Trifluridin/Tipiracil+BSC. Dieser ist jedoch im Wesentlichen auf Laborparameter zurückzuführen, die vom Patienten zum Teil nicht direkt wahrgenommen werden. Es ergibt sich daher ein **Hinweis auf einen geringen Schaden.**

Hinsichtlich der **UE im Zusammenhang mit gastrointestinale Störungen** zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es ergibt sich somit **kein größerer oder geringerer Schaden.**

Die Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen nach Endpunkt sind in Tabelle 1-9 zusammengefasst.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9 Zusatznutzen nach Endpunkt

<b>Endpunkt</b>	<b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b>
<b>Mortalität</b>	
Gesamtüberleben	Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen
<b>Mortalität/Morbidität</b>	
Progressionsfreies Überleben	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
<b>Morbidität</b>	
Krankheitskontrollrate	Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen
Krankheitssymptomatik	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
Gesundheitszustand	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
<b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</b>	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Kein Zusatznutzen belegt
<b>Verträglichkeit/Unerwünschte Ereignisse</b>	
UE	Kein größerer oder geringerer Schaden
SUE	Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen
UE vom CTCAE-Grad $\geq 3$	Kein größerer oder geringerer Schaden
Therapieabbruch aufgrund eines UE	Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen
UE im Zusammenhang mit hämatologischen Störungen	Hinweis auf einen geringen Schaden
UE im Zusammenhang mit gastrointestinalen Störungen	Kein größerer oder geringerer Schaden
CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis	

Insgesamt führt Trifluridin/Tipiracil+BSC gegenüber der zVT zu einer moderaten Verlängerung der Überlebensdauer und damit zu einer bisher nicht erreichten, deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Dies ist insbesondere vor dem Hintergrund der palliativen Behandlungssituation nach mindestens zwei Therapieregimen zu sehen, in der eine Heilung nicht mehr möglich ist. Dem Zusatznutzen der Therapie mit Trifluridin/Tipiracil+BSC im Gesamtüberleben, progressionsfreien Überleben, der Krankheitskontrollrate, der Krankheitssymptomatik, des Gesundheitszustands, der SUE und der Therapieabbrüche aufgrund von UE steht lediglich der für eine wirksame antineoplastische Therapie zu erwartende Schadensaspekt der UE im Zusammenhang mit hämatologischen Störungen entgegen. Diese hatten keinen negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten. Nach

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abwägung aller Nutzen- und Schadensaspekte und unter Berücksichtigung des Schweregrades der Erkrankung sowie des Behandlungsziels in der fortgeschrittenen Therapiesituation resultiert somit in der Gesamtschau für die Behandlung mit Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf<sup>®</sup>)+BSC gegenüber Placebo+BSC in der vorliegenden Indikation ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Trifluridin/Tipiracil (Lonsurf<sup>®</sup>) ist als Monotherapie zugelassen 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. Bei diesen Patienten mit Tumoren in Stadium IV kommen als Therapie lediglich palliative Maßnahmen in Betracht, die primär eine Verbesserung des Überlebens und den Erhalt der Lebensqualität zum Ziel haben. Das mediane Alter bei Beginn einer Drittlinientherapie liegt bei 66 Jahren.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

Bei einem Magenkarzinom im metastasierten Stadium ist die Behandlung grundsätzlich palliativ. An erster Stelle steht eine Chemotherapie auf der Basis von Platin und einem Fluoropyrimidin, ggf. zusätzlich mit Docetaxel. Bei menschlicher epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor 2 (HER2)-positiven Tumoren wird eine zielgerichtete anti-HER2-Behandlung mit Trastuzumab in Kombination mit einer Cisplatin-Fluoropyrimidin-Chemotherapie empfohlen. Für Patienten mit Progression nach der Erstlinientherapie und gutem Allgemeinzustand wird eine Zweitlinientherapie mit einer Monotherapie mit einem Taxan, Irinotecan oder Ramucirumab oder mit einer Kombinationstherapie aus Ramucirumab und Paclitaxel empfohlen. Alternativ kann bei Patienten, bei denen erst nach drei Monaten oder später ein Progress eintritt, eine erneute Gabe der Erstlinientherapie in Betracht gezogen werden.

Den aktuellen Leitlinien zufolge gibt es keine klare Evidenz für die Wirksamkeit einer Behandlung jenseits der Zweitlinie. Daraus ergibt sich für Patienten mit weiterer Therapiewilligkeit, die auf die zugelassenen und leitliniengerechten Therapien aufgrund der

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tumorresistenz nicht mehr ansprechen, ein hoher therapeutischer Bedarf. Zusätzliche neue Therapieoptionen sollten idealerweise die Tumorresistenz umgehen, das Überleben der Patienten verlängern und die Lebensqualität erhalten können.

Diesen therapeutischen Bedarf deckt Lonsurf<sup>®</sup>. In der Studie TAGS konnte eine Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um 2,1 Monate bei Erhalt der Lebensqualität gezeigt werden. Auch hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens zeigte sich ein signifikanter Vorteil. Die Behandlung erwies sich als gut verträglich, Nebenwirkungen waren im Wesentlichen hämatologischer Art und für den Patienten nicht wahrnehmbar. Somit ist Lonsurf<sup>®</sup> für Patienten mit stark vorbehandeltem metastasiertem Magenkarzinom eine effektive Behandlungsoption.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Metastasiertes Magenkarzinom	586-1.026
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Metastasiertes Magenkarzinom	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, die bereits mit mindestens zwei systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt worden sind	Beträchtlich	586 - 1.026
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung		
A	Metastasiertes Magenkarzinom	44.007,55	25.788.424,30 - 45.151.746,30

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Geben Sie in Tabelle 1-13 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete in der Zielpopulation an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-12.

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Summe über alle Anwendungsgebiete)

<b>Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro</b>
25.788.424,30 - 45.151.746,30

Geben Sie in Tabelle 1-14 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-14: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Metastasiertes Magenkarzinom	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, die bereits mit mindestens zwei systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt worden sind	44.007,55	25.788.424,30 - 45.151.746,30
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

Geben Sie in Tabelle 1-15 für das zu bewertende Arzneimittel die Summe der Jahrestherapiekosten (GKV insgesamt) über alle Anwendungsgebiete für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen an. Summieren Sie dazu die entsprechenden Angaben in Tabelle 1-14.

Tabelle 1-15: Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel – Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Summe über alle Anwendungsgebiete)

Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
25.788.424,30 - 45.151.746,30

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung				
A	Metastasiertes Magenkarzinom	BSC	Erwachsene Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, die bereits mit mindestens zwei systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt worden sind	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.            BSC: Best Supportive Care; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung</p>					

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

### Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

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

Die empfohlene Anfangsdosis von Lonsurf<sup>®</sup> bei Erwachsenen beträgt 35 mg/m<sup>2</sup>/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<sup>®</sup>) 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<sup>®</sup> in diesen Patientengruppen nicht empfohlen wird.

Für Patienten mit mäßiger oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion wird die Anwendung von Lonsurf<sup>®</sup> 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 Nucleosidtransportern 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>) nicht schwanger werden. Lonsurf<sup>®</sup> sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, außer der klinische Zustand der Frau macht eine Behandlung mit Lonsurf<sup>®</sup> notwendig. Das Stillen sollte während der Behandlung mit Lonsurf<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>) enthält Informationen zu Sicherheitsbedenken, die im Zusammenhang mit einer Anwendung von Lonsurf<sup>®</sup> 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.